



Eficácia e toxicidade da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Guilherme Harada¹, Maria Fernanda Batistuzzo Vicentini Neffa¹,
Renata Colombo Bonadio¹, Elizabeth Zambrano Mendoza¹,
Rafael Caparica², Letícia Leone Lauricella¹, Teresa Yae Takagaki¹,
Felipe Santa Rosa Roitberg¹, Ricardo Mingarini Terra¹, Gilberto De Castro Jr¹

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) Brasil.
2. Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

Recebido: 4 agosto 2020.

Aprovado: 22 outubro 2020.

Trabalho realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) ressecado. No entanto, o esquema cisplatina-vinorelbina está relacionado com risco significativo de toxicidade clinicamente relevante. Nosso objetivo foi avaliar a eficácia, segurança e viabilidade da quimioterapia adjuvante para pacientes com CPCNP em um cenário de mundo real. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte realizado em um único centro com pacientes com CPCNP em estágio I-III submetidos a cirurgia com intuito curativo entre 2009 e 2018. A quimioterapia adjuvante foi administrada a critério dos médicos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: quimioterapia adjuvante e sem quimioterapia adjuvante (grupo controle). Os desfechos estudados foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de recidiva (SLR), bem como o perfil de segurança e viabilidade do esquema cisplatina-vinorelbina em um cenário de mundo real. **Resultados:** O estudo envolveu 231 pacientes, 80 dos quais receberam quimioterapia adjuvante. Destes, 55 receberam o esquema cisplatina-vinorelbina. As análises de sobrevida estratificadas pelo estágio do tumor mostraram que os pacientes com CPCNP em estágio II que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram melhor SLR ($p = 0,036$) e SG ($p = 0,017$) do que os do grupo controle. Entre os pacientes com CPCNP em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante, a SLR foi melhor ($p < 0,001$) e houve uma tendência a melhor SG do que no grupo controle ($p = 0,060$). Dos que receberam o esquema cisplatina-vinorelbina, 29% apresentaram neutropenia febril de grau 3-4, e 9% morreram em virtude de toxicidade. **Conclusões:** Os resultados confirmam o efeito benéfico da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP em um contexto real. No entanto, o esquema cisplatina-vinorelbina relacionou-se com taxas alarmantes de toxicidade e alternativas mais eficazes e menos tóxicas devem ser investigadas.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Quimioterapia adjuvante; Cisplatina/toxicidade; Vinorelbina/toxicidade.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos cânceres mais comuns e a principal causa de mortes por câncer em homens e mulheres em todo o mundo: estima-se que tenham ocorrido 1,7 milhões de mortes em 2018.⁽¹⁾ O câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) corresponde a aproximadamente 80% de todos os cânceres de pulmão.⁽²⁾ Os desfechos clínicos e estratégias de tratamento do CPCNP estão diretamente relacionados com o estágio no momento do diagnóstico. Infelizmente, apenas 25% dos pacientes com CPCNP apresentam doença não metastática no momento do diagnóstico, e as taxas de recidiva são frequentemente altas, mesmo quando os pacientes são tratados com intuito curativo.⁽³⁾

A fim de melhorar os desfechos dos pacientes, a quimioterapia adjuvante com cisplatina após ressecção cirúrgica tem sido amplamente estudada nas últimas

décadas.⁽⁴⁻⁸⁾ O ensaio *Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)*⁽⁴⁾ demonstrou que a associação de cisplatina e vinorelbina melhora significativamente as taxas de sobrevida em cinco anos (8,6%; $p = 0,017$) em pacientes com CPCNP em estágio IB-III. No entanto, a análise de subgrupos indicou que o benefício é visto principalmente em pacientes com doença em estágio II ou IIIA.⁽⁴⁾

O benefício da quimioterapia adjuvante no CPCNP foi confirmado em uma meta-análise na qual foram avaliados mais de 4.500 pacientes em cinco ensaios clínicos.⁽⁵⁾ A meta-análise mostrou que a quimioterapia adjuvante com platina resultou em uma melhora absoluta de 5,4% na sobrevida global (SG) em pacientes com CPCNP em estágio II ou III [razão de risco (RR) = 0,89; IC95%: 0,82-0,96; $p = 0,005$].⁽⁵⁾ Com base nesses resultados, a quimioterapia adjuvante com platina tornou-se o tratamento-padrão para pacientes com CPCNP em estágio

Endereço para correspondência:

Guilherme Harada. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 251, CEP 01246-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3893-2000. E-mail: guiarada@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

II ou IIIA completamente ressecado, e o esquema mais usado é a combinação de cisplatina e vinorelbina.⁽⁴⁻⁸⁾

Embora se tenha estabelecido a eficácia do esquema cisplatina + vinorelbina, essa associação medicamentosa relaciona-se com toxicidade clinicamente relevante. Altas taxas de eventos adversos de grau 3-4 podem comprometer a adesão ao tratamento, levando a reduções e atrasos da dose e à suspensão do tratamento, que sabidamente relaciona-se com piores desfechos.⁽⁴⁻⁸⁾ Estudos que forneçam dados do mundo real sobre a eficácia e segurança em longo prazo da quimioterapia adjuvante no CPCNP são escassos e apresentam métodos e desfechos heterogêneos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia, segurança e viabilidade da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP em um contexto real.

MÉTODOS

Desenho e participantes do estudo

Neste estudo retrospectivo de coorte, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para CPCNP localizado foram consecutivamente avaliados e tratados entre junho de 2009 e janeiro de 2018 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em São Paulo (SP). O ICESP conta com uma equipe multidisciplinar exclusiva de oncologia torácica, responsável por avaliar e discutir os casos de pacientes considerados candidatos a cirurgia com intuito curativo.

Foram incluídos pacientes com CPCNP confirmado histologicamente e no estágio I-III da classificação TNM,⁽³⁾ submetidos a cirurgia com intuito curativo. Em conformidade com as diretrizes institucionais, todos os pacientes foram submetidos ao estadiamento pré-operatório por meio de TC ou PET/TC para a exclusão de metástases e por meio de mediastinoscopia ou EBUS para estadiamento mediastinal, quando necessário. Os critérios de exclusão foram doença metastática, tumor primário não passível de ressecção completa e diagnóstico concomitante de outras doenças malignas. Dados referentes a características clínicas e demográficas, tratamento recebido, toxicidade e desfechos oncológicos foram extraídos de prontuários médicos eletrônicos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (ID 1011/16).

Tratamento

A equipe de cirurgia torácica definiu o tipo de ressecção cirúrgica necessária para obter margens livres (lobectomia ou pneumonectomia e dissecação linfonodal) por meio de cirurgia aberta ou cirurgia torácica videoassistida, em conformidade com as recomendações da *International Association for the Study of Lung Cancer* (Associação Internacional de Estudo do Câncer de Pulmão).^(2,3)

A quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante ou ambas foram prescritas a critério dos médicos envolvidos, em conformidade com as diretrizes institucionais ou por consenso nas *tumor boards* (conferências multidisciplinares). Durante o período de

estudo, a quimioterapia adjuvante em nossa instituição era recomendada para pacientes com CPCNP em estágio II-III completamente ressecado e era considerada caso a caso em pacientes com CPCNP em estágio IB. Além disso, os pacientes deveriam apresentar *performance status* (estado de desempenho) de 0-1 na escala do ECOG e função hepática, renal e hematológica adequada. A quimioterapia adjuvante-padrão em nossa instituição é cisplatina (80 mg/m² no dia 1) e vinorelbina (30 mg/m² nos dias 1, 8 e 15) a cada três semanas durante quatro ciclos. Esquemas quimioterápicos alternativos com platina são permitidos em contextos específicos. Embora não faça parte de nosso protocolo de rotina, a radioterapia adjuvante era considerada caso a caso em pacientes com margens positivas ou envolvimento linfonodal N2.

Análise estatística

As características dos pacientes e toxicidades do tratamento foram resumidas por meio de análise descritiva. As variáveis contínuas foram expressas em forma de mediana e intervalo, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. As diferenças entre os grupos quanto às variáveis contínuas foram avaliadas por meio do teste t de Student. Os grupos foram comparados quanto às variáveis categóricas por meio do teste exato de Fisher.

O método de Kaplan-Meier foi usado para estimar a função de sobrevivência, e as curvas foram comparadas pelo teste de *log-rank*. O desfecho primário foi a SG, cuja definição foi o tempo transcorrido desde a data da cirurgia até a data do óbito por qualquer causa ou a data da última consulta médica. A sobrevivência livre de recidiva (SLR) também foi analisada, e sua definição foi o tempo transcorrido desde a cirurgia até a recidiva ou óbito. Os pacientes nos quais não houve nenhum evento de interesse foram censurados na última data de acompanhamento.

Fatores prognósticos potenciais foram avaliados por meio de análise univariada e multivariada com regressão de riscos proporcionais de Cox, que forneceu a RR e o IC95%. Os fatores prognósticos avaliados na análise univariada foram idade, sexo, classificação TNM, status linfonodal, histologia e uso de quimioterapia adjuvante. No modelo multivariado, foram incluídos o uso de quimioterapia adjuvante e fatores com $p \leq 0,10$ na análise univariada, contanto que não apresentassem relação entre si. O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar a relação entre as variáveis.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Características dos pacientes

O estudo incluiu 231 pacientes consecutivos que preencheram os critérios de elegibilidade. A mediana

do tempo de acompanhamento foi de 24 meses. Dos 231 pacientes, 80 receberam quimioterapia adjuvante e 151 foram acompanhados após o tratamento cirúrgico (grupo controle). Dos 80 pacientes que receberam quimioterapia adjuvante, 55 (68%) receberam o esquema cisplatina + vinorelbina. Os esquemas alternativos foram carboplatina e paclitaxel (n = 17; 21,2%), cisplatina e gencitabina (n = 5; 6,2%), cisplatina e paclitaxel (n = 1; 1,2%) e carboplatina e vinorelbina (n = 1; 1,2%). Entre os pacientes que receberam cisplatina e vinorelbina, a mediana da dose cumulativa de cisplatina foi de 286 mg/m² (intervalo: 72-320 mg/m²) e a de vinorelbina foi de 292 mg/m² (intervalo: 60-360 mg/m²).

Os pacientes do grupo quimioterapia adjuvante eram mais jovens do que os do grupo controle (mediana de idade: 63,0 vs. 67,6 anos; p < 0,001) e foram submetidos a pneumonectomia com maior frequência (15,0% vs. 7,9%; p < 0,005). A proporção de doença em estágio inicial foi maior no grupo controle, com CPCNP em estágio I em 56,3% (p < 0,001) e linfonodos negativos (N0) em 67,5% (p < 0,001). Dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante, apenas 2,5% apresentaram CPCNP em estágio I, e 31,2%

apresentaram linfonodos negativos (N0). A Tabela 1 resume as características dos participantes do estudo.

Eficácia

Na análise univariada, os fatores que se relacionaram com menor SG foram a classificação TNM (estágio II vs. estágio I: RR = 2,57; IC95%: 1,40-4,71; p = 0,002; estágio III vs. estágio I: RR = 3,81; IC95%: 2,06-7,07; p < 0,001) e o status linfonodal (N2 vs. N0: RR = 1,82; IC95%: 1,07-3,11; p = 0,027). O uso de quimioterapia adjuvante e a classificação TNM foram incluídos no modelo multivariado. O status linfonodal não foi incluído, porque faz parte da classificação TNM (p < 0,001).

A análise multivariada confirmou que a classificação TNM foi um fator prognóstico negativo para SG (estágio II vs. estágio I: RR = 3,93; IC95%: 2,06-7,49; p < 0,001; estágio III vs. estágio I: RR = 6,31; IC95%: 3,23-12,35; p < 0,001), ao passo que o uso de quimioterapia adjuvante relacionou-se com maior SG (RR = 0,43; IC95%: 0,25-0,72; p = 0,001). Os resultados da análise de regressão de Cox univariada e multivariada são apresentados na Tabela 2.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo (N = 231).^a

Característica	Grupo		p
	Quimioterapia adjuvante (n = 80)	Sem quimioterapia adjuvante (n = 151)	
Idade, anos	63,0 [45,3-79,1]	68,3 [34,0-87,9]	< 0,001*
Sexo			0,388†
Masculino	36 (45,0)	73 (48,3)	
Feminino	44 (55,0)	78 (51,7)	
Tipo de cirurgia			0,005†
Pneumonectomia	12 (15,0)	12 (7,9)	
Lobectomia	61 (76,2)	134 (88,7)	
Outros	7 (8,7)	5 (3,3)	
Histologia			0,747†
CCE	21 (26,2)	48 (31,8)	
Adenocarcinoma	53 (66,2)	92 (60,9)	
Outros	6 (7,5)	10 (6,6)	
Não disponível	0 (0)	1 (0,7)	
Estágio			< 0,001†
I	2 (2,5)	85 (56,3)	
II	44 (54,9)	41 (27,1)	
III	34 (42,5)	24 (15,9)	
Não disponível	0 (0)	1 (0,7)	
Status linfonodal			< 0,001†
N0	25 (31,2)	102 (67,5)	
N1	27 (33,7)	17 (11,3)	
N2	27 (33,7)	14 (9,3)	
Não disponível	1 (1,2)	18 (11,9)	
ECOG-PS antes da quimioterapia			
0	22 (27,5)	-	
1	48 (60,0)	-	
2	1 (1,2)	-	
Não disponível	9 (11,2)	-	
Radioterapia			
Sim	13 (16,2)	5 (3,3)	

CCE: carcinoma de células escamosas; e PS: *performance status* (estado de desempenho). ^aValores expressos em forma de mediana [variação] ou n (%). *Teste t de Student. †Teste exato de Fisher.

Tabela 2. Fatores relacionados com sobrevida global após cirurgia para resseção de câncer pulmonar de células não pequenas (regressão de Cox).

Fator	Análise univariada		Análise multivariada	
	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
Quimioterapia adjuvante (sim vs. não)	0,97 (0,60-1,55)	0,909	0,43 (0,25-0,72)	0,001
Idade (> 60 vs. ≤ 60 anos)	1,26 (0,76-2,08)	0,367		
Sexo (masculino vs. feminino)	1,44 (0,90-2,29)	0,123		
Classificação TNM				
I	Referência		Referência	
II	2,57 (1,40-4,71)	0,002	3,93 (2,06-7,49)	< 0,001
III	3,81 (2,06-7,07)	0,000	6,31 (3,23-12,35)	< 0,001
Status linfonodal				
N0	Referência			
N1	0,93 (0,48-1,82)	0,854		
N2	1,82 (1,07-3,11)	0,027		
Histologia (CCE vs. adenocarcinoma)	1,38 (0,84-2,27)	0,192		

RR: razão de risco; e CCE: carcinoma de células escamosas.

Durante o período de acompanhamento, 97 pacientes (67%) apresentaram recidiva da doença ou morreram. Em virtude da discrepância entre os grupos estudados quanto ao estágio do tumor e a importância desse fator para os desfechos oncológicos, as análises de sobrevida foram realizadas de acordo com o estágio do tumor. Entre os pacientes com CPCNP em estágio II, aqueles que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram SLR maior do que os que não receberam (mediana de SLR: não atingida vs. 25,5 meses; RR = 0,50; IC95%: 0,26-0,95; p = 0,036). Os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante também apresentaram SG maior. A mediana de SG não foi atingida no grupo quimioterapia adjuvante; no grupo controle, ela foi de 33,8 meses (RR = 0,42; IC95%: 0,21-0,85; p = 0,017). A taxa de SG em cinco anos foi de 62,1% (IC95%: 42,5-76,7%) no grupo quimioterapia adjuvante e de 12,3% (IC95%: 0,8-39,4%) no grupo controle. As curvas de Kaplan-Meier para SLR e SG em pacientes com CPCNP em estágio II são apresentadas na Figura 1.

Os pacientes com CPCNP em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante apresentaram SLR maior do que os que não receberam; a diferença absoluta entre os dois grupos quanto à mediana de SLR foi de aproximadamente 30 meses (mediana de SLR: 36,5 meses vs. 6,9 meses; RR = 0,32; IC95%: 0,16-0,64; p < 0,001). Houve uma tendência de maior SG no grupo quimioterapia adjuvante em comparação com o grupo controle (mediana de SG: 36,5 meses vs. 20,5 meses; RR = 0,48; IC95%: 0,22-1,03; p = 0,060). A taxa de SG em cinco anos foi de 37,9% (IC95%: 17,0-58,8%) no grupo quimioterapia adjuvante e de 31,8% (IC95%: 10,8-55,4%) no grupo controle. A Figura 2 apresenta as curvas de SLR e SG dos pacientes com CPCNP em estágio III.

Os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina foram comparados com os do grupo controle, e tanto a SLR como a SG foram semelhantes (Figuras S1 e S2 no material suplementar).

Segurança

Como cisplatina + vinorelbina é um esquema de quimioterapia considerado aceitável e como foi usado

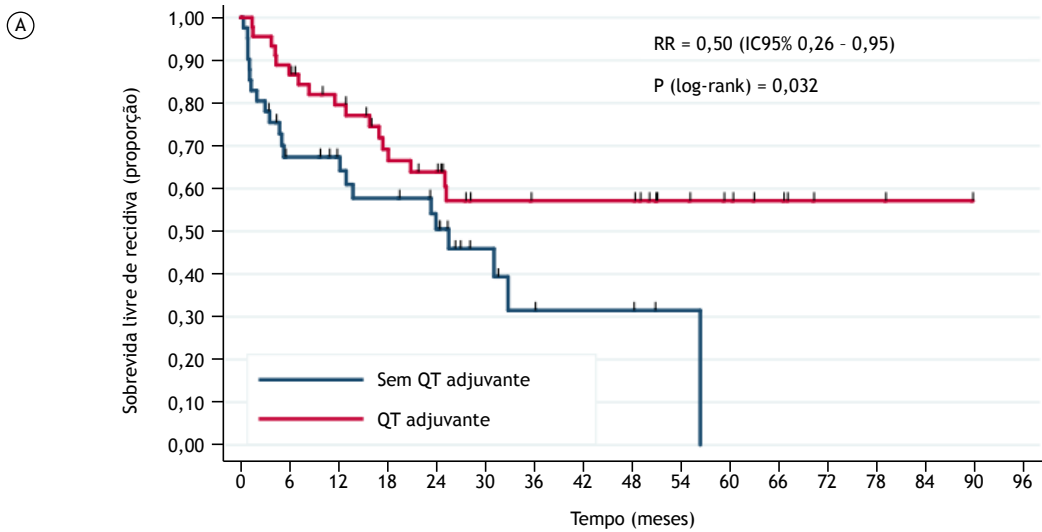
pela maioria dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante no presente estudo, o perfil de segurança desse esquema foi avaliado. Além disso, estudos randomizados anteriores e a experiência clínica prévia indicam que a taxa de toxicidade é alta.⁽⁴⁻⁸⁾

Dos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina, 49 (89%) apresentaram toxicidade de grau 3-4, sendo necessária a hospitalização em 27 (49%). Dezesesseis pacientes (29%) apresentaram neutropenia febril de grau 3-4. Além disso, 5 pacientes (9%) morreram em virtude da toxicidade do tratamento (toxicidade de grau 5; Tabela 3).

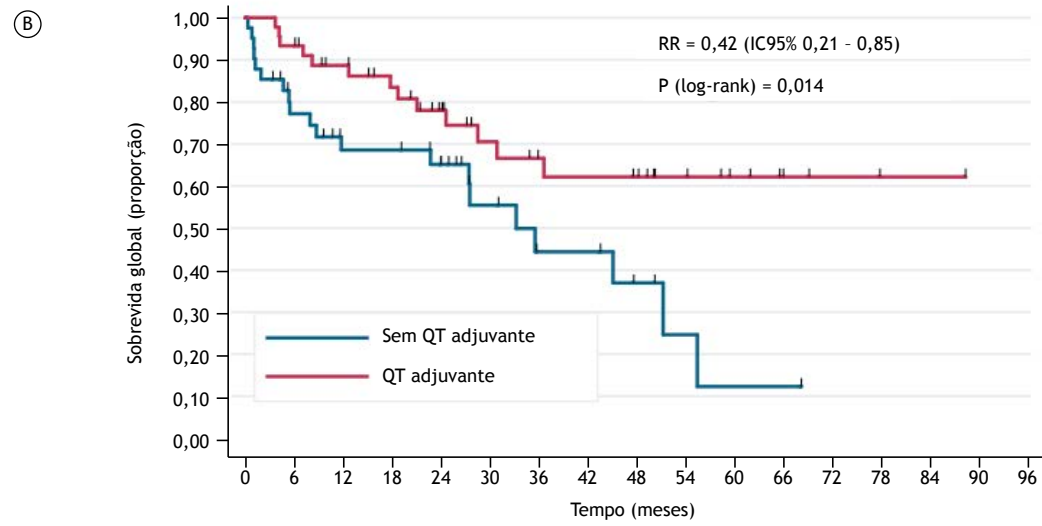
Vinte e cinco pacientes suspenderam a quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina, sendo a toxicidade do tratamento o principal motivo pelo qual o tratamento foi interrompido (em 68%). A Tabela 4 resume o perfil de segurança da quimioterapia adjuvante com cisplatina + vinorelbina em comparação com os resultados de segurança do importante ensaio ANITA.⁽⁴⁾

DISCUSSÃO

Nossos achados reforçam o efeito benéfico da quimioterapia adjuvante na sobrevida (tanto na SG como na SLR) de pacientes com CPCNP. Observou-se um efeito benéfico significativo na SG de pacientes com CPCNP em estágio II e III. Os benefícios da quimioterapia adjuvante em pacientes com CPCNP já foram demonstrados em vários ensaios aleatórios de fase III.^(4,6-8) Além disso, uma meta-análise na qual foram avaliados 5.584 pacientes em cinco ensaios clínicos mostrou que a quimioterapia com cisplatina resultou em um ganho absoluto de 5,4% na SG. A combinação cisplatina + vinorelbina mostrou-se ligeiramente melhor que outros esquemas quimioterápicos. Além disso, a combinação cisplatina + vinorelbina foi o esquema mais usado, constituindo o maior (41%) e o mais homogêneo subgrupo do estudo.⁽⁵⁾ Quando esse regime foi analisado separadamente, observou-se um efeito benéfico significativo na sobrevida (benefício absoluto: 8,9% em cinco anos; RR = 0,80; IC95%: 0,70-0,91; p < 0,001).⁽⁹⁾ No entanto, entre 6.430 pacientes provenientes de 16 ensaios clínicos incluídos em outra



Número em risco	41	24	21	18	14	7	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0
Sem QT adjuvante	41	38	33	26	22	15	14	14	14	9	7	5	2	2	1	0
QT adjuvante	45	38	33	26	22	15	14	14	14	9	7	5	2	2	1	0



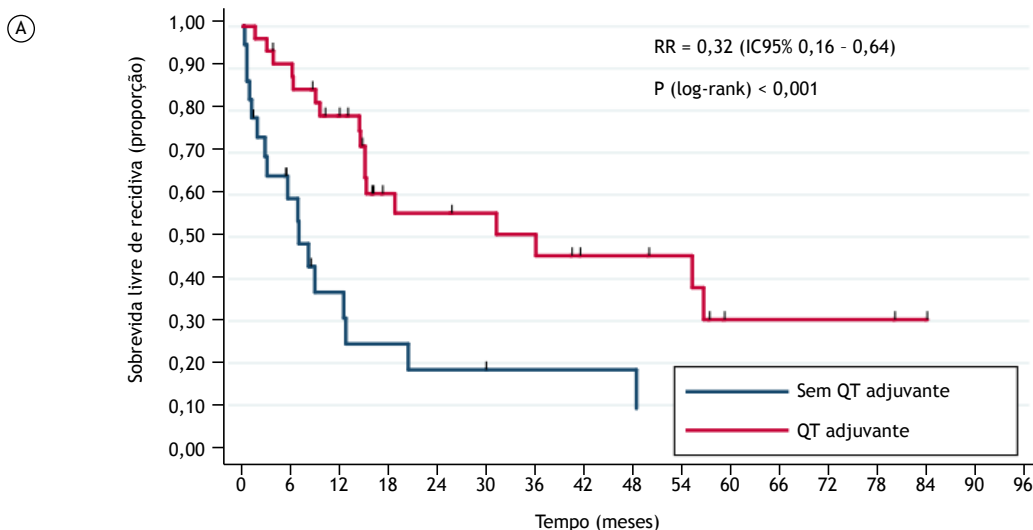
Número em risco	41	28	22	22	19	11	9	7	5	2	1	1	0	0	0	0
Sem QT adjuvante	41	28	22	22	19	11	9	7	5	2	1	1	0	0	0	0
QT adjuvante	45	41	36	32	25	18	16	14	14	9	7	5	2	2	1	0

Figura 1. Curvas de sobrevida livre de recidiva (A) e sobrevida global (B) em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas em estágio II, comparando os que receberam quimioterapia adjuvante aos que não receberam (grupo controle). RR: razão de risco; e QT: quimioterapia.

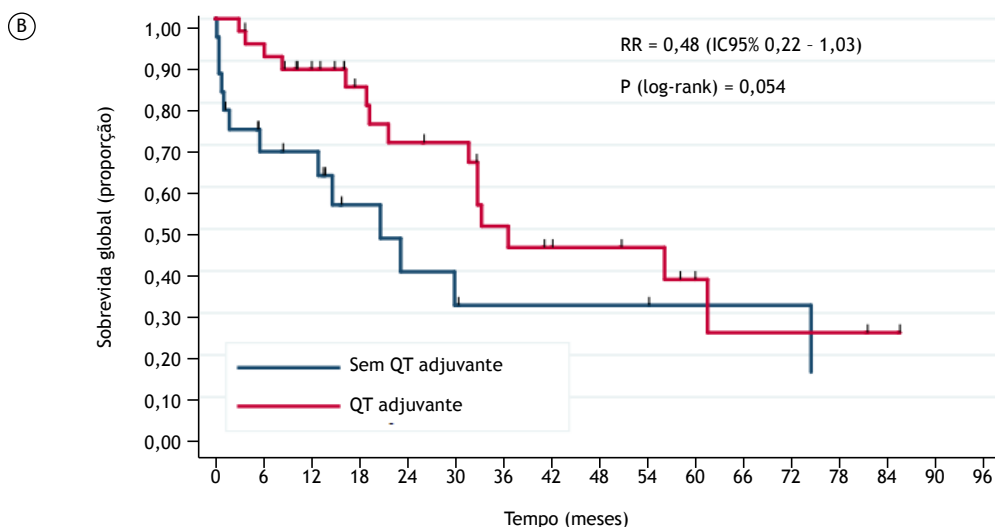
meta-análise,⁽¹⁰⁾ que avaliou o papel da quimioterapia adjuvante com cisplatina em pacientes com CPCNP, observou-se maior risco de morte não relacionada com câncer de pulmão naqueles que receberam quimioterapia (risco relativo = 1,3; p = 0,002).

Mais recentemente, Kenmotsu et al.⁽¹¹⁾ avaliaram a quimioterapia adjuvante com cisplatina + pemetrexede e com cisplatina + vinorelbina no contexto do CPCNP e, embora não se tenha demonstrado a superioridade do

esquema contendo pemetrexede em comparação com o esquema contendo vinorelbina, ambos os esquemas apresentaram SLR e SG semelhantes, com melhor tolerabilidade e menor toxicidade com o pemetrexede. Portanto, devem ser levados em consideração tanto os benefícios como os riscos da quimioterapia adjuvante com cisplatina. Embora biomarcadores preditivos de efeitos benéficos de tratamentos adjuvantes na SG (quimioterapia e, possivelmente, no futuro, imunoterapia e terapias específicas) sejam de extrema importância



Número em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Sem QT adjuvante	23	11	6	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
QT adjuvante	34	30	23	13	12	11	10	7	7	6	2	2	2	2	1	0	0



Número em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Sem QT adjuvante	23	13	12	7	5	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1
QT adjuvante	34	31	25	19	16	15	10	7	7	6	3	2	2	2	1	0	0

Figura 2. Curvas de sobrevida livre de recidiva (A) e sobrevida global (B) em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas em estágio III, comparando os que receberam quimioterapia adjuvante aos que não receberam (grupo controle). RR: razão de risco; e QT: quimioterapia.

para a seleção de pacientes, eles ainda precisam ser identificados e validados.

Os ensaios aleatórios de fase III geralmente envolvem uma população cuidadosamente selecionada; são incluídos poucos pacientes idosos, com poucas comorbidades e bom estado de desempenho, o que não representa a realidade. Portanto, estudos que abordem evidências do mundo real são necessários para avaliar os benefícios e riscos das intervenções usadas em ensaios clínicos.⁽¹²⁾ Kolek et al.⁽¹³⁾ relataram melhor

sobrevida com tratamento adjuvante nesse contexto; a maior sobrevida foi observada na coorte cisplatina + vinorelbina. Morgensztern et al.⁽¹⁴⁾ apresentaram os resultados de 19.691 pacientes com CPCNP e relataram que a taxa de mortalidade relacionada ao tratamento foi de 4,2% em seis meses, o que reforça a importância e necessidade de dados do mundo real.

Outra questão importante a ser discutida é que, embora a eficácia tenha sido semelhante, a incidência de toxicidade e de internações hospitalares foi

Tabela 3. Características dos pacientes que morreram em virtude de toxicidade do tratamento adjuvante.

Paciente	Sexo	Idade, anos	ECOG-PS	Estágio	Esquema quimioterápico	Toxicidade
1	Masculino	71	1	IIIA	cisplatina + vinorelbina	NF
2	Feminino	61	0	IIA	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
3	Masculino	70	1	IIIA	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
4	Masculino	72	1	IIB	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA
5	Masculino	63	1	IIB	cisplatina + vinorelbina	NF + LRA

PS: *performance status* (estado de desempenho); NF: neutropenia febril; e LRA: lesão renal aguda.

Tabela 4. Perfil de segurança da quimioterapia adjuvante com cisplatina e vinorelbina em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas após cirurgia.

Perfil	Presente estudo	Ensaio ANITA ^a
Toxicidade grau 3-4	89%	N/A
Toxicidade grau 5	9%	2%
Neutropenia febril grau 3-4	29%	9%
Toxicidade como motivo de suspensão da quimioterapia	68%	34%
Hospitalização em virtude de toxicidade	49%	N/A

^aResultados baseados em Douillard et al.⁽⁴⁾ ANITA: *Adjuvant Navelbine International Trialist Association*.

consistentemente maior nos pacientes tratados com cisplatina + vinorelbina. Os desfechos em estudos do mundo real devem ser analisados cuidadosamente. No ensaio ANITA,⁽⁴⁾ 9% dos pacientes apresentaram neutropenia febril de grau 3-4, e 2% morreram em virtude de toxicidade do tratamento, contra uma incidência de 29% de neutropenia febril e uma taxa de mortalidade de 9% em nosso estudo, excessivamente altas no contexto de tratamento adjuvante. Como o objetivo do tratamento adjuvante é melhorar a SG, a diferença entre os dois estudos quanto à taxa de mortalidade é digna de nota e potencialmente excede o efeito benéfico do tratamento na SG. É importante notar que 60% de nossos pacientes apresentaram estado de desempenho = 1 na escala do ECOG, ao passo que, no ensaio ANITA, 47% apresentaram estado de desempenho = 1 na escala do ECOG⁽⁴⁾; essa diferença poderia explicar a maior toxicidade observada em nosso estudo.

Em virtude da natureza retrospectiva do presente estudo, não se pode descartar o viés de seleção. A quimioterapia foi prescrita a critério dos médicos envolvidos, e os pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante após a cirurgia poderiam ter tido um prognóstico pior a priori. No entanto, uma comparação indireta revela que os pacientes tratados com quimioterapia apresentam mediana de SG semelhante à de controles históricos.⁽⁴⁻⁸⁾ Apesar do desenho retrospectivo e do pequeno tamanho da amostra, suscetível a viés de tratamento, nossa análise tem pontos fortes importantes. As medianas das doses acumuladas de cisplatina e vinorelbina em nosso estudo foram muito semelhantes às observadas no ensaio ANITA.⁽⁴⁾ Além disso, nossos pacientes

foram tratados em um grande centro oncológico por oncologistas torácicos qualificados, em conformidade com diretrizes-padrão e *tumor boards*. Esses altos padrões foram mantidos na seleção dos pacientes; 90% dos que receberam quimioterapia apresentaram estado de desempenho de 0-1 na escala do ECOG. Além disso, as evidências do mundo real podem validar e expandir os resultados de estudos prospectivos randomizados para determinar se são generalizáveis. Até mesmo agências reguladoras, tais como a *Food and Drug Administration* (EUA), estão cada vez mais interessadas em dados baseados em evidências do mundo real.⁽¹⁵⁾

Em suma, nosso estudo mostra que a quimioterapia adjuvante melhora a SG e SLR em pacientes com CPCNP em um contexto real. No entanto, o esquema cisplatina + vinorelbina relacionou-se não só com taxas alarmantes de toxicidade de grau 3-4 do tratamento mas também com um risco notavelmente alto de morte em virtude do tratamento. Nossos resultados endossam a relevância dos dados do mundo real para as atuais práticas diárias e políticas de saúde pública em pacientes com CPCNP, especialmente para o tratamento com intuito curativo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: desenho do estudo e pesquisa; MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: análise dos dados; MFVN, RCB, GH, FSRR e GCJ: redação do manuscrito; MFVN, RCB, GH, EZM, RC, LLL, TYT, RMT, FSRR e GCJ: revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):447-468. [J Bras Pneumol. 2021;47\(3\):e20200378](https://doi.org/10.1016/j.

</div>
<div data-bbox=)

- soc.2016.02.003
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
 4. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):797]. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):719-727. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X)
 5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
 6. 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):351-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
 7. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, 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(19):1453-1461. <https://doi.org/10.1093/nci/djg059>
 8. 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):2589-2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>
 9. 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):220-228. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c814e7>
 10. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol.* 2013;30(3):641. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0641-5>
 11. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(19):2187-2196. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02674>
 12. de Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform.* 2015;22(3):368-373. <https://doi.org/10.14236/jhi.v22i3.177>
 13. Kolek V, Losse S, Kultan J, Jakubec P, Jaromir Z, Sova M, et al. Real life adjuvant chemotherapy uptake and survival in patients with non-small cell lung cancer after complete resection. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1687-1694. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1490254>
 14. Morgensztern D, Samson PS, Waqar SN, Devarakonda S, Robinson CG, Govindan R, et al. Early Mortality in Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(4):543-549. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.01.010>
 15. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-2297. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609216>