



## O papel não tão pequeno da quimioterapia adjuvante no câncer de pulmão de células não pequenas ressecado

Daniel R. Almqvist<sup>1</sup>, Panayiotis Savvides<sup>1</sup>, Vinicius Ernani<sup>1</sup>

Neste estudo retrospectivo de 231 pacientes, Harada e colegas avaliaram dados do mundo real sobre quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estágio I-IIIa que foram submetidos a lobectomia ou pneumonectomia com dissecação de linfonodo. O desfecho primário foi a sobrevida global (SG), enquanto os desfechos secundários foram a sobrevida livre de recorrência (SLD) e a segurança/viabilidade da cisplatina e vinorelbina. Oitenta pacientes receberam quimioterapia adjuvante, 62 dos quais (68%) receberam um regime baseado em cisplatina e 18 (22%), um regime baseado em carboplatina. Em pacientes com CPCNP em estágio II, a quimioterapia adjuvante melhorou a SLD e a SG; entretanto, em pacientes em estágio III, apenas a SLD mostrou melhora estatisticamente significativa.

Parabenizamos os autores por este estudo retrospectivo bem conduzido e desenhado em um único centro no Brasil. O estudo reforça o benefício significativo de sobrevida da quimioterapia adjuvante à base de cisplatina em pacientes com CPCNP em estágio IB-IIIa ressecado. Estamos todos cientes do extenso corpo de literatura avaliando quimioterapia adjuvante em CPCNP; no entanto, a maioria dos dados vem de grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados, em que a maioria dos pacientes inscritos não reflete nossa prática diária.<sup>(1-8)</sup> Portanto, não raramente, extrapolamos os resultados de uma população muito limitada e restrita para um grupo mais amplo e heterogêneo de pacientes. Nesse contexto, os dados do mundo real desempenham um papel cada vez maior nas decisões sobre cuidados de saúde e nos ajudam a preencher algumas lacunas na literatura. Embora os relatórios de eventos adversos em dados do mundo real tendam a ser menos precisos do que o monitoramento próximo de estudos randomizados, os primeiros ainda podem fornecer uma ideia da tolerabilidade e toxicidade do tratamento. No estudo de Harada *et al.*, 89% dos pacientes que receberam cisplatina e vinorelbina apresentaram toxicidade grau 3-4, 49% foram hospitalizados devido à toxicidade e 9% vieram a óbito. Esses números são alarmantes; no entanto, o tamanho da amostra foi pequeno ( $n = 62$ ).<sup>(9)</sup> Múltiplos estudos avaliaram a cisplatina combinada com vinorelbina comparado a outros dupletos de cisplatina e encontraram uma incidência notavelmente menor de neutropenia febril e neutropenia, sem diferença em SLD ou SG.<sup>(7,8)</sup> Nos Estados Unidos, o regime adjuvante padrão é platina + pemetrexed para histologia não escamosa e platina + docetaxel/gemcitabina para histologia de células escamosas.

Depois de pelo menos uma década de estagnação, o papel do tratamento adjuvante no CPCNP ressecado está finalmente dando passos importantes à frente. O

ensaio ADAURA demonstrou recentemente uma redução de 80% no risco de recorrência da doença ou morte com osimertinibe em comparação com placebo em CPCNP IB-IIIa ressecado abrigando mutações sensíveis a *EGFR*.<sup>(10)</sup> Isto levou à aprovação deste inibidor da tirosina quinase (ITQ) de terceira geração pela *Food and Drug Administration* (FDA) na configuração adjuvante. Os dados de sobrevida ainda são imaturos; contudo, devido a sua melhor impressão na SLD e na SLD do sistema nervoso central em comparação ao placebo, o osimertinibe rapidamente se tornou amplamente adotado nos Estados Unidos. Continuando a desenvolver a terapia adjuvante orientada por biomarcadores, o *Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial* (ALCHEMIST) (NCT02194738) é uma iniciativa da Rede Nacional de Estudos Clínicos (NCTN - *National Clinical Trials Network*) patrocinada pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI - *National Cancer Institute*) para abordar o papel dos testes genômicos e terapias personalizadas no tratamento adjuvante do CPCNP. O estudo avalia a crizotinibe em CPCNP IB-IIIa ressecado com um rearranjo *ALK* e erlotinibe em pacientes ressecados com mutações sensíveis a *EGFR*. Em virtude dos resultados do estudo ADAURA, a inscrição no braço do erlotinibe foi recentemente suspensa. O LIBRETTO-432 (NCT 04819100) é um estudo de fase III que inscreverá pacientes ressecados com CPCNP IB-IIIa positivo para fusão *RET* para seliperatinibe ou placebo. Muitos outros estudos estão em andamento, e espera-se que o paradigma do tratamento continue a evoluir no cenário adjuvante.

Há uma forte razão para a incorporação da imunoterapia no CPCNP em estágio inicial, dados os resultados inovadores com inibidores de *checkpoint* imunológicos como monoterapia ou combinados com terapia citotóxica em pacientes com doença metastática. A imunoterapia produziu respostas duráveis e taxas de sobrevida impressionantes em CPCNP avançado. O braço ANVIL do estudo ALCHEMIST randomizou pacientes em mais de 600 locais nos Estados Unidos para nivolumabe ou observação após ressecção cirúrgica e terapia adjuvante padrão (quimioterapia, se indicada) em CPCNP IB-IIIa ressecado. Os desfechos primários têm sido SLD e SG.<sup>(11)</sup> O IMPOWER-010 é um estudo de fase III que randomizou 1.280 pacientes com CPCNP IB-IIIa ressecado para atezolizumabe ou melhor terapêutica de suporte (MTS) após quimioterapia adjuvante. O atezolizumabe mostrou um benefício significativo de SLD em relação ao MTS no estágio II-IIIa ressecado, com um benefício mais significativo em tumores positivos para PD-L1.<sup>(12)</sup> O KEYNOTE-091 é outro estudo de fase III que randomizou 1.177 pacientes com CPCNP IB-IIIa ressecado para pembrolizumabe ou MTS após quimioterapia adjuvante.

1. Divisão de Hematologia e Oncologia Médica, Departamento de Medicina, Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, EUA.

**Tabela 1.** Estudos adjuvantes de fase III em andamento em CPCNP.

Tratamento	Braço Comparador	N	Biomarcador	Desfecho	Número do Estudo
Durvalumabe	Placebo	332	ctDNA	SLD	NCT04385368
Durvalumabe	Placebo	1.360	Positividade para PD-L1	SLD em pacientes com PD-L1 $\geq 25\%$ em células tumorais, $>1\%$ e em todos os pacientes randomizados	NCT02273375
Atezolizumabe	Observação	1.280	Positividade para PD-L1	SLD em todos os pacientes (incluindo o subgrupo PD-L1)	NCT02486718
Pembrolizumabe	Placebo	1.177	Positividade para PD-L1	SLD	NCT02504372
Nivolumabe	Observação	903	Positividade para PD-L1	SLD e SG em todos os pacientes; SLD em pacientes com PD-L1 alto ( $\geq 50\%$ coloração)	NCT02595944
Crizotinibe	Observação	168	Fusão <i>ALK</i>	SG	NCT02201992
Erlotinibe	Observação	450	Mutação <i>EGFR</i>	SG	NCT02193282
Osimertinibe	Placebo	688	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT02511106
Alectinibe	Dubleto de Platina	255	Fusão <i>ALK</i>	SLD	NCT03456076
Icotinibe	Placebo	124	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT02125240
Selpercatinibe	Placebo	170	Fusão <i>RET</i>	SLE	NCT04819100
Almonertinibe	Dubleto de Platina	606	Mutação <i>EGFR</i>	SLD	NCT04762459

SG: Sobrevida Global; SLD: Sobrevida Livre de Doença; SLE: Sobrevida Livre de Eventos; ctDNA: DNA Tumoral Circulante.

O desfecho primário também tem sido SLD. Existem vários ensaios clínicos de imunoterapia adjuvante em andamento, e estamos aguardando ansiosamente os resultados. A Tabela 1 resume a imunoterapia atual e os estudos adjuvantes direcionados.

Temos visto um número esmagador de inibidores de tirosina quinase (ITQ), imunoterapias e combinações de quimioimunoterapia no estágio final do CPCNP aprovados pela FDA. Infelizmente, e paradoxalmente, não observamos esse progresso nos estágios iniciais, onde busca-se a cura. Com a aprovação do osimertinibe e o possível papel do atezolizumabe adjuvante, estamos finalmente começando a mudar para melhor

nesta área. Além do pequeno benefício histórico da quimioterapia adjuvante, reiterado por Harada e colegas, a quimioterapia à base de cisplatina ainda desempenha um papel importante como pilar para a maioria dos estudos de ITQ adjuvantes e para todos os ensaios de imunoterapia adjuvante. Portanto, a seleção do regime de quimioterapia adjuvante menos tóxico será ainda mais importante à medida que começamos a incorporar ITQs e inibidores de *checkpoint* imunológico no tratamento adjuvante desses pacientes. Com base nos dados do mundo real apresentados no adjuvante platina-vinorelbina, este regime deve ser desencorajado na prática de hoje. Primeiro, não prejudicar, certo?

## REFERÊNCIAS

1. Strauss GM, Herndon JE, 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*. Nov 2008; 26(31): 5043-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4855>.
2. Douillard JY, De Lena RRM, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, Grodzki T 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*. Sep 2006; 7(9): 719-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X).
3. 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*. Jun 2005; 352(25): 2589-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>.
4. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer*. Jun 2005; 48(3):389-97. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.11.007>.
5. 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*. Oct 2003; 95(19):1453-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg059>.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol*. Jun 2006; 24(18\_suppl):7008-7008. [https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.7008](https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7008).
7. 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*. Jul 2020; 38(19):2187-2196. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02674>.
8. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Dec 2017; 18(12):1610-1623. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30691-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30691-5).
9. Harada G, Neffa MFBV, Bonadio RC, Mendoza EZ, Caparica R, Lauricella LL et al. Effectiveness and toxicity of adjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. Feb 2021; 47(3): e20200378. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200378>.
10. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Oct 2020; 383(18):1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
11. Chaft JE, Dahlberg SE, Khullar OV, Edelman MJ, Simone CB, Heymachet J et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL). *J Clin Oncol*. Jun 2018; 36(15\_suppl): p. TPS8581-TPS8581. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.TPS8581](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8581).
12. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko IO, Goloborodko O et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. May 2021; 39(15\_suppl):8500-8500. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8500](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500).