

## Artigo original

## Estado atual do tratamento do câncer do pulmão não pequenas células (estádio I e II).

Treatment of stage I and stage II non-small cell lung cancer: state of the art.

Carlos Alberto Guimarães<sup>1</sup>.

### RESUMO

O tratamento cirúrgico é o procedimento de escolha para os pacientes com CPNPC estádios I e II. Recomenda-se a lobectomia, ao invés de uma ressecção limitada, se o paciente tem função pulmonar adequada. A quimioterapia adjuvante após ressecção completa de um CPNPC está indicada no estágio II, contra-indicada no estágio IA e permanece controversa no estágio IB. A radioterapia exclusiva é utilizada como modalidade primária naqueles pacientes, com CPNPC (estádios I e II), que recusam a operação ou que têm comorbidades que tornam a ressecção de elevado risco. Em geral, recomenda-se uma anamnese, um exame físico e telerradiografia do tórax a cada três ou quatro meses, nos primeiros dois anos; depois a cada seis meses até completar cinco anos e, então, uma vez por ano. Só se justifica realizar uma tomografia computadorizada uma vez por ano.

**Descritores:** neoplasias pulmonares, carcinoma broncogênico, carcinoma pulmonar células não pequenas, lesão numular do pulmão, carcinoma pulmonar células não pequenas/terapia, revisão.

### ABSTRACT

Surgical treatment is the procedure of choice for patients with stages I and II NSCLC. Lobectomy is recommended rather than a more limited procedure if the patient has an adequate pulmonary reserve. Adjuvant chemotherapy after complete resection of NSCLC is accepted for stage II but is not indicated in stage IA and remains controversial for stage IB. Definitive RT is used as the primary treatment modality in patients with NSCLC (stage I-II) who refuse resection or have comorbid conditions that preclude safe resection. We suggest a history, physical examination, and chest x-ray every three to four months for the first two years, then every six months through year five, and annually thereafter. Chest CT scan is only justified once a year.

**Keywords:** lung neoplasms, carcinoma bronchogenic, carcinoma non-small-cell lung, coin lesion pulmonary, carcinoma non-small-cell lung/therapy, review.

### CIRURGIA

Embora o valor da ressecção, nos estádios I e II, não tenha sido estabelecido por meio de ensaios clínicos randomizados, os resultados favoráveis relatados nas séries cirúrgicas e a infrequência da sobrevivência a longo prazo sem a operação, estabelece o tratamento cirúrgico como aquele de escolha, com taxa de sobrevivência de 47% em cinco anos.<sup>1</sup>

A lobectomia é o tipo da operação aceita geralmente como o melhor procedimento, na fase inicial do CPNPC, pois é capaz de preservar a função pulmonar. Os tumores mais centrais podem tornar a lobectomia tecnicamente inexecutável; nesses casos, uma ressecção em manga, quando possível, é a melhor opção, quando comparada à pneumectomia, pois preserva a função e evita a morbiletalidade da ressecção total.

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (n = 2) e não randomizados (n = 19) avaliou a eficácia e a segurança da lobectomia por cirurgia torácica videoassistida (CTVA) no CPNPC em fase inicial. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a CTVA e a lobectomia aberta, em termos de fuga de ar prolongada, arritmia, pneumonia e letalidade operatória. Também não houve diferença significativa na recorrência locorregional (RR 0,64; IC 95%: 0,30 a 1,35). Sete estudos compararam a sobrevivência em cinco anos, mostrando que houve um benefício com a CTVA (RR 0,72; IC 95%: 0,45 a 0,97).<sup>2</sup>

A ressecção limitada ou sublobar tem sido empregada para tratar aqueles pacientes que não tolerariam uma lobectomia, em virtude da má função pulmonar, idade avançada ou grave comorbidade. Além disso, o

1. Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Editor Associado da Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica.

aprimoramento da CTVA facilitou o emprego das ressecções limitadas em pacientes selecionados.<sup>1</sup>

A recorrência local após a ressecção em cunha parece ser maior do que com a segmentectomia. A lobectomia e a ressecção em cunha, nos pacientes acima de 71 anos, têm sobrevivência similar.<sup>3</sup>

Não há ainda um consenso sobre verdadeiro papel da ressecção limitada no estágio I, pois os estudos são retrospectivos – análise de banco de dados – ou prospectivos com pequenas amostras.

Em 2007, foi iniciado o estudo *A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Sublobar Resection for Small ( $\leq 2$  CM) Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer*. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, que se encontra ainda em fase de recrutamento, com previsão de coleta final dos dados em 2012. O objetivo é comparar a sobrevivência livre de doença dos pacientes randomizados para serem submetidos à lobectomia ou a à ressecção sublobar (segmentectomia ou ressecção em cunha). Os procedimentos podem ser realizados por toracotomia aberta ou por CTVA.<sup>4</sup>

A ressecção toracoscópica oncológica em pacientes acordados – anestesia peridural torácica – está em fase experimental, sendo utilizada nos casos de nódulos periféricos com diâmetro  $< 3$  cm.<sup>5</sup>

Para o subgrupo de pacientes estágio IIB por invasão da parede torácica (cT3N0M0) está indicada a ressecção em bloco, com aproximadamente 40% de taxa de sobrevivência em cinco anos.

## QUIMIOTERAPIA

Grande parte dos CPNPCs submetidos a uma ressecção completa recorrem e, em geral, à distância, sendo o “estadiamento” patológico o fator prognóstico mais importante para a probabilidade da recorrência.

Em 2008, o Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Collaborative Group estudou 4.584 pacientes que receberam esquemas adjuvantes baseados em cisplatina. A revisão sistemática foi feita nos dados individuais dos pacientes, o que torna robusta a evidência dos resultados. Não houve benefício para o estágio IA (hazard ratio 1,40; IC 95%: 0,95 a 2,06), nem para o estágio IB (hazard ratio 0,93; IC 95%: 0,78 a 1,10). Houve benefício para o estágio II (hazard ratio de 0,83 com IC 95%: 0,73 a 0,95).<sup>6</sup>

Uma revisão sistemática, sobre o tratamento adjuvante – baseado em platina – do CPNPC, incluiu todos os ensaios clínicos randomizados fase III e revisões sistemáticas (inclusive o estudo LACE) publicadas de 1994 a 2007 (7.334 pacientes). Houve um benefício absoluto de 5,4% (IC 95%: 5,06 a 5,83, com NNT de 18), em favor da quimioterapia adjuvante (n = 3.774), nos estádios I e II. Houve um benefício absoluto de 3,8% (IC 95%: 3,41 a 4,23, com NNT de 26), em favor da quimioterapia adjuvante (n = 1.888), no estágio I.<sup>7</sup>

Uma revisão sistemática de seis ensaios clínicos randomizados japoneses (2.003 pacientes) comparou o tratamento adjuvante com UFT (uracila + tegafur)

com a operação exclusiva. O “estadiamento” era T1 em 1.308 (65,3%), T2 em 674 (33,6%) e N0 em 1.923 (96%). A sobrevivência em sete anos foi maior com UFT (76,5%) do que com cirurgia exclusiva (69,5%). O hazard ratio agregado foi de 0,74 (IC 95%: 0,61 a 0,88) favorável ao UFT.<sup>8</sup>

O JBR.10 é um importante ensaio clínico sobre quimioterapia adjuvante utilizando vinorelbina/cisplatina. Os pacientes (n = 482), com estágio IB (T2N0) ou II (T1-2N1) e ressecção completa, foram randomizados. A análise da sobrevivência – dados atualizados em julho de 2008 – continuou a mostrar benefício da quimioterapia somente no grupo de pacientes N1, com hazard ratio de 0,68 (IC 95%: 0,5 a 0,92). No subgrupo de pacientes N0, parece não haver benefício, com hazard ratio de 1,03 (IC 95%: 0,7 a 1,52).<sup>9</sup>

O papel da terapia alvo adjuvante (inibidores do receptor do fator de crescimento epitelial ou do fator de crescimento do endotélio vascular) está atualmente sob investigação.<sup>10</sup>

Em resumo, a quimioterapia adjuvante, após ressecção completa de um CPNPC, está indicada no estágio II, contra-indicada no estágio IA e permanece controversa no estágio IB.<sup>11</sup>

A quimioterapia pré-operatória foi utilizada, em alguns ensaios clínicos, para tratar os pacientes com CPNPC ressecável. Não houve melhora consistente na sobrevivência global, nem na sobrevivência livre de doença.<sup>1</sup>

## RADIOTERAPIA

A radioterapia exclusiva convencional (radiação externa com dose total de 60-70 Gy, em 30-35 frações, durante 6-7 semanas, uma vez por dia) é utilizada como modalidade primária naqueles pacientes, com CPNPC (estádios I e II), que recusam a operação ou que têm comorbidades que tornam a ressecção de elevado risco. O controle local é obtido em 30-40% dos casos e a sobrevivência, em cinco anos, de aproximadamente 20%.<sup>1,12</sup>

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos mostrou que não há ensaios clínicos randomizados comparando a radioterapia radical com a radioterapia paliativa, nos pacientes clinicamente inoperáveis. Porém, a radioterapia radical parece oferecer maior sobrevivência do que o tratamento de suporte. Não se conhece ainda qual a melhor dose e a melhor técnica.<sup>1</sup>

A radioterapia estereotáxica (60 Gy em três frações de 20 Gy) exige um planejamento muito preciso, a fim de que altas doses de radiação sejam direcionadas somente para o tumor.<sup>1</sup> No CPNPC estágio I, 85% dos casos têm controle local do tumor em dois anos.<sup>12</sup> Estudos controlados e randomizados precisam ser realizados para avaliar essa técnica.<sup>1</sup>

A radioterapia hiperfracionada (a dose por fração é diminuída e a dose total é aumentada, com mais de uma aplicação por dia) pode ser mais eficaz que a ra-

dioterapia convencional. Um estudo comparou a radioterapia acelerada hiperfracionada contínua (1,5 Gy, três vezes por dia, durante 12 dias) com a radioterapia fracionada convencional (60 Gy em frações durante 30 dias). A sobrevivência no subgrupo de pacientes com estágio I ou IIA foi melhor (18% vs. 12%, em quatro anos) com a radioterapia acelerada hiperfracionada.<sup>1</sup>

A irradiação com partículas carregadas pesadas (feixe de prótons ou íons de carbonos) tem sido empregada no estágio I do CPNPC.<sup>1</sup>

A radioterapia pós-operatória começou a ser utilizada para prevenir a recorrência local. A taxa de recorrência local realmente diminuiu, mas a sobrevivência mostra resultados muito variáveis, por vezes, deletérios.

As diferenças das avaliações dos desfechos clínicos observados com a radioterapia adjuvante parecem relacionar-se com a técnica. A radioterapia pós-operatória reduz a possibilidade de recorrência loco-regional, mas só está indicada, atualmente, quando as margens da ressecção são positivas.<sup>1</sup>

### ABLAÇÃO TUMORAL POR RADIOFREQUÊNCIA

A técnica consiste na colocação de um eletrodo em um sítio específico, a fim de causar destruição tisular – necrose de coagulação – focal com a energia térmica, a qual é gerada por um corrente elétrica alternada, na frequência de 460-500 kHz. A ablação é empregada, em CPNPC pequeno, com as mesmas indicações da radioterapia convencional.<sup>13</sup>

Estudo prospectivo (n = 33), sem controle, foi realizado em tumores com >3,5 cm, com análise por intenção de tratar. A sobrevivência global foi de 48% (IC 95%: 30-65%) após dois anos.<sup>14</sup>

### CRIOABLAÇÃO

A crioablação para o CPNPC tem as mesmas indicações que a ablação por radiofrequência. Os mecanismos da destruição celular – colocação de uma sonda

na lesão pulmonar – são os efeitos diretos sobre as células tumorais, e os efeitos indiretos sobre a vascularização tumoral, com conseqüente necrose de coagulação do tumor. Esse tratamento experimental tem melhores resultados em tumores > 3 cm, localizados no terço externo do pulmão. Um trabalho, ainda não publicado, estudou 28 pacientes com CPNPC estágio I, não candidatos à cirurgia. A sobrevivência global, após dois anos, foi de 78%.<sup>15</sup>

### SEGUIMENTO

O objetivo do seguimento pós-operatório, do tratamento cirúrgico do CPNPC, é a detecção precoce da doença recorrente ou de um segundo tumor primário. Não existem ensaios clínicos randomizados que demonstram que o seguimento rigoroso, após uma ressecção completa do CPNPC, aumenta a sobrevivência.

O seguimento deve ser mantido durante toda a vida. Contudo, como a maioria das recorrências são esperadas nos dois primeiros anos após a operação, admite-se que as consultas sejam mais frequentes nesse período.

Em geral, recomenda-se uma anamnese, um exame físico e telerradiografia do tórax a cada três ou quatro meses, nos primeiros dois anos; depois a cada seis meses até completar cinco anos e, então, uma vez por ano. Só se justifica realizar uma tomografia computadorizada uma vez por ano.<sup>1</sup>

Estudos com baixo nível de evidência (retrospectivos e com pequeno número de pacientes) têm demonstrado que a tomografia por emissão de pósitrons, quando utilizada para detectar a recorrência tumoral, tem uma sensibilidade de 93%-100% e uma especificidade de 89%-92%. Esses dados sugerem que ela seria melhor do que a tomografia computadorizada para detectar a recorrência. Além disso, o SUV (*standard uptake value*) parece ser um fator prognóstico independente nos tumores recorrentes.<sup>16</sup>

### REFERÊNCIAS

- West HJ, Vallières E, Schild SE, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung\\_ca/9791&select edTitle=13~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung_ca/9791&select edTitle=13~150&source=search_result)
- Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2553-62.
- Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33(2):426-35.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. Comparison of Different Types of Surgery in Treating Patients With Stage IA Non-Small Cell ; 2009 Jun 25 [acessado em 26 jun 2009]; [6 telas]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00499330?term=CALGB+140503&rank=1>
- Pompeo E, Mineo TC. Awake operative videothoroscopic pulmonary resections. *Thorac Surg Clin* 2008;18:311-20.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, Cupponea F, Milellaa M, Sperduti I, Carlini P, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009;63:50-7.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
- Vincent MD, Butts C, Seymour L, Ding K, Graham B, Twumasi-Ankrah P, Gandara D, Schiller J, Green M, Shepherd F. Updated survival analysis of JBR.10: a randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 May 20 [acessado em 26 jun 2009];Suppl:7501. Disponível em: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/7501>

10. Chhatwani L, Cabebe E, Wakelee HA. Adjuvant treatment of resected lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:194-200.
11. Pirker R. Adjuvant chemotherapy in stage IB. *Lung Cancer*. 2009;64 Suppl 1:S7
12. De Ruyscher D. Radiotherapy with Curative Intent for Stage I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2009;64 Suppl.1:S8-9.
13. Schirmang TC, Dupuy DE, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Radiofrequency ablation of lung tumors. [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung\\_ca/9791&selectedTitle=13~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung_ca/9791&selectedTitle=13~150&source=search_result)
14. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmsberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):621-8
15. Moore W, Bilfinger TV, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Cryoablation of lung tumors. [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em:
16. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg*, 2009 Jun;52(3):235-42.