

Artigo original

Tratamento do câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV. Treatment of stage IV non small cell lung cancer.

Clarissa Seródio Baldotto¹, Ivan Moreira Junior², Carlos Gil Ferreira³.

RESUMO

O câncer de pulmão não-pequenas células é uma doença de alta prevalência, sendo a maior causa de mortalidade oncológica no mundo. Ainda hoje, apesar da realização de diversos estudos sobre o assunto, este quadro segue praticamente inalterado. Neste trabalho, faremos uma breve revisão sobre o tratamento sistêmico do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, destacando seu momento atual e citando algumas perspectivas futuras.

Descritores: tratamento, câncer, pulmão, metastático.

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer is a highly frequent disease, being the main cause of cancer death worldwide. Despite the great amount of researches and publications about this disease, the prognostic remains dismal. In the present article we intend to make a brief review of current systemic treatment of metastatic non-small-cell lung cancer, describing some future perspectives.

Keywords: treatment, cancer, lung, metastatic.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) ainda é o responsável pela maior causa de mortalidade por neoplasia no mundo. Isto se deve a características biológicas do tumor e ao fato de que grande parte dos pacientes são diagnosticados com doença avançada, incurável. São classificados como estágio IV os pacientes com doença metastática (acometimento de outros lobos pulmonares ou doença extratorácica). Os pacientes de estágio IIIB com derrame pleural maligno são tratados da mesma forma. No novo estadiamento de CPNPC, eles passarão a ser classificados como estágio IV.¹

O tratamento do CPNPC estágio IV é fundamentalmente paliativo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevida do paciente. A abordagem é multidisciplinar e envolve o uso de drogas antineoplásicas (que serão mais bem descritas abaixo) e, eventualmente, radioterapia e procedimen-

tos cirúrgicos paliativos. O suporte clínico adequado é muito importante no manejo destes pacientes. Muitos avanços surgiram nos últimos anos. Atualmente, a decisão terapêutica se baseia nas características clínicas do paciente, principalmente o PS (*performance status*), no tipo histológico do tumor e, algumas vezes, em características moleculares. Apesar destes avanços, a sobrevida mediana do CPNPC estágio IV ainda é pobre (5% em 5 anos).

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

O uso de quimioterapia paliativa teve início na década de 70, com regimes que não geravam impacto na sobrevida global. Com o surgimento da cisplatina, vários estudos, que comparavam quimioterapia com o melhor suporte clínico, passaram a demonstrar melhora de sobrevida. Pelo menos três metanálises concluíram que a quimioterapia baseada em platina proporciona aumento de sobrevida para pacientes com CP-

1. Staff do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

2. Residente de Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

3. Chefe do Serviço de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

Trabalho realizado no Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

Endereço para correspondência: Clarissa Seródio Baldotto. Rua Barão de Lucena, 48, Sala 1, Botafogo, CEP 22246-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: cbaldotto@gmail.com.

NPC e bom PS. A mais recente avaliou 2714 pacientes em 16 ensaios clínicos e mostrou diferença de 29% versus 20% de sobrevida global em 1 ano.² A combinação de dois agentes quimioterápicos, embora aumente a toxicidade, proporciona maior taxa de resposta e sobrevida, se comparada ao uso de agente isolado.

Em seguida, vários estudos questionaram se haveria uma combinação ideal de quimioterápicos. A mais importante publicação comparou quatro principais esquemas (cisplatina/paclitaxel, cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel), mostrando taxas de sobrevida similares.³ A conclusão foi que nenhum regime oferecia alguma vantagem específica. Recentemente, foi publicado um grande estudo fase III, que comparou dois regimes quimioterápicos: cisplatina/gencitabina versus cisplatina/pemetrexede. A sobrevida mediana dos grupos também foi igual. Entretanto, em uma análise de subgrupo pré-planejada, foi visto que os pacientes com adenocarcinoma apresentavam ganho de sobrevida significativamente maior, quando expostos à combinação com pemetrexede. O contrário foi observado no subgrupo de carcinoma epidermóide.⁴ A partir desta publicação, várias evidências vem apontando para maior atividade do pemetrexede em subtipos não-escamosos, tornando-se a base para a tendência atual de individualizarmos a escolha do tratamento levando em conta o subtipo histológico.

O benefício do uso de três agentes quimioterápicos nunca foi demonstrado. Entretanto, a adição de uma nova classe de drogas, um agente antiangiogênico, aos esquemas de quimioterapia, evidenciou incremento na sobrevida em duas publicações recentes.^{5,6} No estudo ECOG 4599, o uso de bevacizumabe (anticorpo monoclonal, inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular) junto à combinação de carboplatina/paclitaxel trouxe pequeno, mas significativo, aumento da sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma. Houve, entretanto, aumento da toxicidade. O estudo FLEX também avaliou recentemente outra droga com alvo molecular, o cetuximabe (inibidor do fator de crescimento epidérmico - EGFR), combinado a quimioterapia.⁷ Foi demonstrado aumento da sobrevida global (11,3 vs 10,1 m). Infelizmente, nenhum destes estudos conseguiu identificar características clínicas ou moleculares que determinem maior chance de benefício com o tratamento. (Tabela1)

Atualmente, a duração do tratamento também é alvo de debates. Tradicionalmente, a utilização de mais de quatro ciclos de quimioterapia não trazia benefício. No Congresso Anual da Sociedade Americana de

Oncologia (ASCO) de 2009, as apresentações de três trabalhos envolvendo terapia de manutenção (com drogas com melhor perfil de toxicidade) sugeriram que prolongar o tratamento até a progressão pode aumentar a sobrevida.⁸⁻¹⁰

Tabela 1- Principais esquemas de quimioterapia para tratamento de primeira linha do CPNPC estágio IV.

Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Gencitabina 1250 mg/m ² IV (D1, D8) a cada 21 dias
Carboplatina AUC=6 IV (D1) e Paclitaxel 200 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Docetaxel 75 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Pemetrexede 500 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Carboplatina AUC=6 IV (D1), Paclitaxel 200 mg/m ² IV (D1) e Bevacizumabe 15 mg/kg IV (D1) a cada 21 dias

TRATAMENTO DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHAS

Atualmente, três drogas são aprovadas para tratamento, após falha da terapia de primeira linha: dois quimioterápicos e um agente com alvo molecular. O docetaxel (na dose de 75 mg/m²) foi a primeira droga a mostrar ganho de sobrevida.¹¹ Em seguida, o pemetrexede foi aprovado, com resultados de sobrevida não inferiores ao docetaxel e melhor perfil de toxicidade.¹² Análises retrospectivas destes estudos também sugerem maior benefício para adenocarcinoma com o uso do pemetrexede. A última droga, o erlotinibe (inibidor do fator de crescimento epidérmico, com atividade anti tirosina quinase) também é aprovada como terceira linha.¹³ O estudo do erlotinib trazia o dado de que esta droga teria maior atividade no subgrupo de mulheres com adenocarcinoma (principalmente tipo bronquioloalveolar), não-fumantes e asiáticas. No último Congresso da ASCO, foi apresentado o estudo asiático IPASS, que usou o gefitinibe (droga com mecanismo de ação semelhante ao erlotinibe) em primeira linha, somente em mulheres não-fumantes, comparada a quimioterapia. O dado interessante foi que o fenótipo não parece ser o mais importante. A presença de mutações específicas no gene do EGFR (que são mais prevalentes nesta população) foi o fator determinante para resultados superiores com o uso do gefitinibe.

Embora os números relativos à sobrevida dos pacientes com CPNPC ainda sejam desapontadores, a quantidade de pesquisas é crescente. Os dados recentes, sugerindo a possibilidade de direcionar a terapia a características moleculares específicas, são encorajadores.

REFERÊNCIAS

1. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2006;1:281-6.
2. NSCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
4. Scagliotti G, Purvish P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J,

- Manegold C, et al. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel – carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
 6. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of Cisplatin plus gemcitabine with either Placebo or Bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
 7. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
 8. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu J, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus Best Supportive care (BSC) versus Placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:18s(abstr 8000).
 9. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhász E, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following non-progression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 8001).
 10. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:18s(abstr 8002).
 11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
 12. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
 13. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Huan Tan E, Hirsh V, Thongprajert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
 14. Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of Gefitinib (G) versus Carboplatin/Paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 8006).