

Artigo original

Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células no estádio IIIA.

Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIA.

*Paulo de Biasi Cordeiro¹.***RESUMO**

O tratamento do câncer de pulmão no estádio IIIA ainda gera grande polêmica. Múltiplos esquemas terapêuticos têm sido propostos, sem vantagem para nenhum deles. Dentre as razões de tal polêmica estão as dificuldades para caracterizar grupos com sobrevidas semelhantes, pois o sistema de classificação atual ainda não permite esta separação. Tópicos pertinentes ao novo sistema de estadiamento, que será brevemente oficializado, são discutidos. São abordadas as estratégias de cuidado do paciente neste estádio, enfatizando a importância do tratamento multimodal e procurando caracterizar grupos de melhor sobrevida com indicação de resgate cirúrgico.

Descritores: câncer de pulmão estádio IIIA, tratamento multimodal, cirurgia de resgate.

ABSTRACT

There is no agreement in regard to treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Multiple different treatment schemas have been used with no prevalence of anyone. Although a new international system for the classification of lung cancer has been published, the old one is still being used and generates confusion on grouping patients. The main differences among these groups are discussed. The article seeks to identify new strategies for the care of these patients, including multimodality treatment and salvage surgery.

Keywords: stage IIIA lung cancer, multimodality treatment, salvage surgery.

O câncer de pulmão é uma doença prevalente no Brasil, e a grande maioria dos casos é diagnosticada nos estágios mais avançados. Segundo estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Brasil, cerca de 28.000 indivíduos serão acometidos, neste ano de 2009, a maior parte deles composta de homens.¹ Entretanto, um número crescente de mulheres tem adoecido de câncer de pulmão e, na verdade, a curva de incidência em mulheres é crescente, diferentemente daquela dos homens, que vem mostrando uma estagnação.² Em torno de 85% dos pacientes serão diagnosticados como portadores de adenocarcinoma, carcinoma epidermóide ou carcinoma de grandes células, o grupo assim chamado de "não pequenas células", em contraposição aos de pequenas células, habitualmente não passíveis de tratamento cirúrgico.

Segundo as observações internacionais, as características evolutivas do câncer de pulmão apenas tardiamente levam ao aparecimento de sintomas, consequentemente cerca de 2/3 dos pacientes apresenta-se

com doença avançada no momento do diagnóstico. Entretanto, no Brasil o quadro é pior, pois em um grupo de pacientes matriculados no INCA, durante um ano, apenas 11% deles eram aptos a receberem tratamento cirúrgico inicial, demonstrando assim a alta morbidade e letalidade desta doença, além de uma dificuldade de acesso ao sistema de saúde, confirmada pelo longo período de tempo transcorrido entre o aparecimento dos sintomas e a apresentação para cuidado no INCA.

Portanto, devemos dirigir esforços para o cuidado dos pacientes com doença avançada, entre os quais se incluem aqueles pertencentes ao estádio III.

ESTADIAMENTO E IMPLICAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

Atualmente, a decisão terapêutica está ligada ao estadiamento, à condição clínica do paciente (função pulmonar, cardíaca e performance status) e ao diagnóstico histopatológico (DHP). Diferenças nítidas já são observadas entre os pacientes portadores de cada um dos tipos histológicos componentes do grupo não

1. Professor Titular de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias. Diretor do Hospital do Câncer do INCA. Membro da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

pequenas células. Esta consideração tem uma implicação quanto ao tipo de método empregado para obter este DHP, pois, frequentemente, uma punção com agulha fina permite apenas um diagnóstico de "carcinoma não pequenas células", não sendo capaz de definir o subtipo e, muito menos, permitir a análise imunohistoquímica e dos marcadores biológicos que dirigirão a escolha do tratamento complementar com as novas drogas atualmente disponíveis.

De acordo com a classificação de 1997, no estádio III, dois grupos principais são encontrados: IIIA e IIIB.³ Em ambas as circunstâncias, um tratamento multimodal deve ser empregado, e isto inclui cirurgia, radio e quimioterapia. A nova classificação, que será publicada oficialmente ainda em 2009, modificou o estádio III, trazendo para o grupo IIIA pacientes anteriormente classificados como IIIB, em consequência da observação de uma melhor sobrevida, especialmente quando a inclusão no IIIB devia-se à extensão local do tumor caracterizado como T4, desde que não houvesse comprometimento linfonodal no mediastino. Portanto, o objeto deste capítulo será propor a terapêutica para os pacientes IIIA entendidos dentro da nova classificação.⁴

Tradicionalmente, segundo a classificação de 1997, o grupo IIIB incluía pacientes com derrame pleural ou pericárdico, que atualmente são classificados no estágio IV, tendo em vista o seu mau prognóstico. Portanto, atualmente, o estágio III reúne os pacientes com câncer de pulmão avançado locorregionalmente e que tem um prognóstico semelhante. Embora não seja o objetivo deste estudo, a caracterização do estadiamento envolve a realização de PET-CT, sempre que possível, e de uma mediastinoscopia, quando linfonodos maiores que um cm são identificados na TC preoperatória.

TERAPÊUTICA

Abordaremos cada uma das situações em separado.

Grupo IIIA - N2

Este é um grupo bastante heterogêneo, pois nele encontramos pacientes que podem ser ressecáveis, cirurgicamente ou não. Infelizmente, a nova classificação não propôs uma mudança para este grupo, em virtude da falta de homogeneidade observada nas séries incluídas no banco de dados de estudo. Considerando apenas o estadiamento patológico, três grupos podem ser identificados:

- N2 incidental (microscópico)
- N2 ressecável (pré-operatório)
- N2 grosseiro (extravasamento extracapsular)

Em decorrência desta heterogeneidade, uma grande polêmica existe, em relação ao tratamento dos pacientes pertencentes aos dois primeiros grupos. Tradicionalmente, a cirurgia era a primeira escolha. Porém, várias séries demonstraram que, com a cirurgia isolada, a sobrevida era muito ruim. Um estudo pioneiro do Memorial Sloan Kettering Cancer Center demonstrou sobrevida em cinco anos em torno de 30%, com cirur-

gia associada à quimioterapia de indução.⁵ Em seguida, vários estudos randomizados revelaram melhores resultados com esta abordagem.^{6,7} Entre os motivos citados encontravam-se:

- Redução no tamanho do tumor primário, com melhor controle local
- Taxas de resposta mais altas, em comparação àqueles do estágio IV
- Controle de micrometastases
- Melhor tolerância em relação à QT adjuvante

Posteriormente, novos estudos randomizados caracterizaram a superioridade da utilização de quimioradioterapia no préoperatório dos pacientes com câncer de pulmão estágio III, sendo hoje esta a abordagem preferida.⁸ Particularmente nos tumores de Pancoast, a quimioradioterapia é reconhecida como o tratamento de escolha antes da cirurgia, com resultados bastante animadores, da ordem de 35 a 40% de sobrevida aos cinco anos. Este estudo conseguiu substituir uma conduta com várias décadas de duração, que era a radioterapia isolada antes da cirurgia. Atualmente, mesmo pacientes com doença estável após a adjuvância devem ser operados, pois existe uma dissociação entre o aspecto radiológico, na reavaliação, e o resultado histopatológico.⁹

Uma ressalva importante deve ser feita ao grupo de pacientes que são submetidos à quimioradioterapia e necessitam de uma pneumonectomia direita. Este grupo, em um estudo com 429 pacientes, mostrou uma mortalidade exageradamente alta (26%), trazendo ceticismo a esta indicação.¹⁰

Entretanto, nos pacientes com tumores considerados marginalmente operáveis, ainda existe espaço para a quimioterapia neoadjuvante, particularmente naqueles com bom performance status. Nos tumores considerados IIIA devido à invasão direta do tumor ou pela presença de um nódulo satélite, anteriormente considerados como tumores mais avançados, a cirurgia deve ser empregada sempre que as condições clínicas permitirem. Nos pacientes com T4 por nódulo satélite sem doença mediastinal, a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante alcança sobrevida de quase 40%.¹¹ Nos pacientes com invasão mediastinal direta (T4-N0 ou N1), a quimioterapia ou quimioradioterapia de indução (preoperatória) parece ter valor, exceto se a cirurgia indicada for uma pneumonectomia, particularmente a direita. Uma série descrita no INCA mostrou que, entre 78 pneumonectomias por câncer, apenas uma fístula do coto brônquico foi observada do lado esquerdo e, mesmo assim, com resolução espontânea. Portanto, neste estágio, a ressecção radical, seja uma lobectomia ou a pneumonectomia, é o tratamento de escolha, apesar de nenhum estudo ter, ainda, comprovado a superioridade, em termos de melhor sobrevida, da dissecação mediastinal sistemática versus amostragem linfonodal. Entretanto, os resultados preliminares do estudo ACOSOG Z030 já demonstraram superioridade em relação à fidelidade no estadiamento, sem

aumento da morbidade cirúrgica.¹² Os resultados finais comparando a sobrevida nos dois grupos (esvaziamento versus amostragem) ainda são aguardados.

Uma situação freqüente, após cirurgia de ressecção do câncer pulmonar, é a caracterização de doença N2 apenas na peça operatória. Tradicionalmente, a radioterapia era sempre indicada para complementação terapêutica, porém em bases inteiramente empíricas. Uma metanálise (PORT: Post Operative Radiation Therapy) revelou, porém, que a radiação era deletéria nos pacientes N1, e não havia benefício comprovável nos N2.¹³ A partir deste estudo, a radioterapia pós-operatória caiu em desuso. A grande crítica feita a essa metanálise consistia na observação de que o estadiamento era apenas clínico, na maior parte das vezes, e os tratamentos oferecidos eram heterogêneos e antiquados. Estudos mais atuais, com tecnologia moderna, como radiação com intensidade modulada (IMRT - 3D), são esperados. Por outro lado, naqueles casos nos quais um comprometimento microscópico do limite brônquico, com presença de carcinoma in situ nas inclusões em parafina, é encontrado, a radioterapia pode ter papel importante, evitando a reoperação e oferecendo bons resultados. Da mesma forma, em pacientes estádio III com recidivas locais após cirurgia, quando uma nova ressecção não é possível, a radioterapia tem um papel importante. Esta situação pode ocorrer em até 30% dos pacientes submetidos à ressecção completa, e radiação seguida de quimioterapia deve ser considerada.

Grupo IIIA - T3 e T4

Cirurgia

Existem algumas situações nas quais a cirurgia pode oferecer benefício, mesmo no estádio III. Entre estas, estão os tumores classificados como T3N1, assim

classificados por terem invasão de parede ou extensão à via aérea proximal. Desde de que a mediastinoscopia comprove que não existe comprometimento dos linfonodos mediastinais, a cirurgia seguida de quimioterapia deve usada, sempre que possível. A remoção do pulmão em bloco com a parede, associada a um esvaziamento linfonodal mediastinal, mostra sobrevida próxima de 40% em cinco anos. A única exceção é o tumor de Pancoast, citado anteriormente, cuja melhor abordagem é com quimio e radioterapia pré-operatórias, e ressecção quando tecnicamente possível, mas com índices de sobrevida semelhantes. É importante recordar que estes pacientes devem sempre ser operados, exceto se for notada progressão de doença durante a quimioradioterapia, pois, mesmo com reavaliação tomográfica mostrando doença estável, pode existir resposta completa patológica.

Tumores mais avançados locorregionalmente podem eventualmente invadir estruturas vitais intratorácicas, como a veia cava e a carina traqueal. Nestes casos, a ressecção inicial, seguida de quimioterapia ou quimioterapia neoadjuvante, oferecem real possibilidade de cura, em torno de 28%, como revelaram séries da literatura.¹⁴ Vale ressaltar que é crucial a demonstração de ausência de comprometimento linfonodal no mediastino. Para tanto, todos devem ser submetidos a mediastinoscopia preoperatória.

Em conclusão, as séries publicadas demonstram que, mesmo no estádio IIIA, considerado avançado, ainda existe lugar para a cirurgia, e esta, associada à quimioterapia isolada ou em conjunto com a radioterapia, oferece taxas de sobrevida entre 20 a 38% em cinco anos. Portanto, a terapia multimodalidade deve ser exercitada no estádio IIIA.

REFERÊNCIAS

1. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. INCA, 2007.
2. Rebelo, M. Coordenação Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer, CONPREV, INCA. Comunicação pessoal, maio de 2009.
3. Mountain, CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710.
4. Goldstraw, P, Crowley, J, Chansky, K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706.
5. Martini, N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55(6):1365-73.
6. Rosell, R, Gómez-Codina, J, Camps, C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer : a 7 year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7.
7. Depierre, A, Milleron, B, Moro-Sibilot, D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247.
8. Sugarbaker, DJ, Herndon, J, Kohman, LJ, et al. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:473.
9. Rusch, VW. Management of Pancoast tumors. *Lancet Oncol* 2006;7(12):997-1005.
10. Albain, KS, Crowley, JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454.
11. Nagai, K, Sohara, Y, Tsuchiya, R, et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol* 2007;2:282.
12. Allen, MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *ACOSOG Z0030 Study Group. Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1013-9.
13. 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;352:257.
14. Borri, A, Leo, F, Veronesi, G et al. Extended pneumonectomy for non-small cell lung cancer: morbidity, mortality, and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1266-72.