

CÂNCER DE PULMÃO

Pequenas células

CLARISSA BALDOTTO

COI - Centro de Oncologia Integrado

CLARISSA MATHIAS

NOB e Hospital Português

ELDSAMIRA MASCARENHAS

NOB e Hospital Português

ROBSON FERRIGNO

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

TIAGO KENJI TAKAHASHI

ICESP e HSL

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

ESTADIAMENTO

T

Tx Lesão primária não identificada

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 3 cm, circundando por pulmão ou pleura visceral, sem evidência de invasão maior que o brônquio lobar.
T1a tumor ≤ 2 cm. **T1b** tumor > 2 e ≤ 3 cm.

T2 Tumor > 3 cm mas ≤ 7 cm; envolvimento do brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carina; invasão de pleura visceral; atelectasia ou pneumonia obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolver o pulmão inteiro.
T2a tumor > 3 e ≤ 5 cm. **T2b** tumor > 5 e ≤ 7 cm.

T3 Tumor > 7 cm ou com invasão de: pleura parietal, parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal.
Tumor envolvendo o brônquio principal (< 2 cm da carina, mas sem envolvê-la). Atelectasia ou pneumonia obstrutiva do pulmão inteiro. Nódulos no mesmo lobo.

T4 Tumor com invasão de mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, nervo laringeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina, nódulos em lobos diferentes, ipsilaterais.

Há duas formas de descrever o estadiamento. Atualmente prefere-se o uso do TNM (AJCC 7a Edição).¹

ESTADIAMENTO**N****Nx** Linfonodos regionais não podem ser acessados**N0** Sem metástases linfonodais**N1** Metástases para linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais, e linfonodos intrapulmonares por extensão direta**N2** Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais**N3** Metástases em linfonodos mediastinais, hilares contralaterais, linfonodos escalenos ou supraclaviculares**ESTADIAMENTO****M****M0** Sem metastases à distância**M1** Metástases à distância
M1a Nódulos separados em lobo contralateral, derrame pleural ou pericárdico
M1b Metástases à distância (outros órgãos)

ESTADIAMENTO AJCC – AGRUPAMENTO TNM

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1, T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T1-2, T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b

VALSG (1950)

Doença limitada

AJCC (7ª edição)
Estádios I-III (qualquer T, qualquer N, M0) - que pode ser envolvida em um campo de radioterapia tolerável.
Exclui T3-4 por múltiplos nódulos pulmonares.

Doença extensa

AJCC (7ª edição)
Estádio IV (qualquer T, qualquer N, M 1a/b), ou T3-4 por múltiplos nódulos pulmonares ou doença que não pode ser envolvida em um campo de radioterapia tolerável.

Exames recomendados

História clínica e exame físico completo, hemograma, perfil e função hepática, função renal e eletrólitos. Tomografia de tórax, com avaliações hepática e adrenal. RNM de crânio ou tomografia (TC) de crânio, cintilografia óssea. PET-CT FDG scan, se disponível, com intuito de afastar doença extensa; se este for realizado pode ser dispensada a avaliação óssea por cintilografia². (NE1 GRB)

Exames:

- TC de tórax, abdome e pelve*
- Cintilografia óssea*
- RM de crânio
- Hemograma completo e bioquímica (incluindo DHL)

*PET/TC scan pode substituir estes exames

Tratamento

Doença limitada (estádio T1, 2 N0)

- Mediastinoscopia: se negativa, prosseguir com cirurgia (se possível lobectomia seguida de linfadenectomia mediastinal ou amostragem linfonodal.)² (NE2 GRC)
- Se linfonodo negativo- quimioterapia exclusiva adjuvante com 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina.² (NE1 GRC)
- Se linfonodo positivo quimioterapia associada à radioterapia, conforme esquema terapêutico descrito abaixo.

Doença limitada (estádio clínico T3, 4 ou linfonodo positivo)

- Quimioterapia associada à radioterapia
Cisplatina 80 mg/m² no D1, etoposide 100 mg/m² D1 a D3, por 4 ciclos, concomitante a radioterapia.^{3,4} (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: esquema consolidado para tratamento de câncer de pulmão de células pequenas, baseada num estudo de fase III, que comparou etoposide com cisplatina ao esquema CEV (ciclofosfamida, epirrubicina e vincristina). Entre os pacientes com doença limitada, a sobrevida mediana foi de 14,5 meses para EP versus 9,7 meses para CEV ($p=0,001$).³ Outro estudo de fase III que corrobora para o tratamento, avaliou 231 pacientes, onde um grupo fez tratamento concomitante e outro, tratamento sequencial. A sobrevida mediana foi 27,2 meses no braço concomitante e 19,7 meses no braço sequencial.⁴

- Uso de fator estimulador de crescimento não é recomendado durante o tratamento concomitante.⁵ (NE1 GRA)
- Quando necessário, em função de impossibilidade de utilização da cisplatina, a carboplatina pode substituí-la.⁶
- A dose de radioterapia empregada deve ser de 60 a 70 Gy em frações de 1,8 a 2,0 Gy, uma vez ao dia, para o tumor primário, e de 45 Gy em frações de 1,8 Gy para doença nodal pré-quimioterapia. Uma alternativa, com tempo de tratamento menor, é o emprego de radioterapia hiperfracionada para dose final de 45 Gy, utilizando duas frações por dia de 1,5 Gy (15 dias úteis de tratamento). No entanto, esse último regime é mais complexo de ser realizado, principalmente no Brasil, uma vez que há necessidade do paciente tratar duas vezes ao dia, ocupar duas vagas no aparelho e causar mais toxicidade aguda, principalmente esofagite. Um estudo randomizado mostrou benefício na sobrevida dos pacientes com o uso de hiperfracionamento (26% versus 16% em cinco anos), no entanto, os pacientes do braço controle foram tratados com dose baixa de radiação e não recomendada para o tumor primário (45 Gy em 25 frações de 1,8 Gy). Além disso, houve mais esofagite aguda severa com hiperfracionamento (27% versus 11%).⁷ (NE2 GRB)

Doença avançada (estádio IV ou doença extensa)

Pacientes ECOG 0-2

Quimioterapia paliativa de primeira linha

- Cisplatina 75 mg/m² no D1, ou carboplatina AUC = 5 no D1 e etoposíde 100 mg/m² D1 a D3 a cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.^{8,9} (NE1 GRA)
- Opção: cisplatina 30 mg/m² D1 e D8 e Irinotecano 65 mg/m² D1 e D8 a cada 21 dias ou carboplatina AUC = 5 e irinotecano 50 mg/m² D1, D8 e D15 a cada 28 dias, por 4 a 6 ciclos.⁹ (NE1 GRA)

Pacientes ECOG 3-4

- Suporte clínico: considerar quimioterapia paliativa em casos muito selecionados, onde a queda do PS tenha sido claramente causada pela neoplasia.

Seguimento

- Exame clínico: a cada 1-2 meses.
- TC de tórax, abdome e pelve: a cada 6-9 semanas (pacientes em terapia sistêmica) e a cada 2-3 meses (pacientes em seguimento).
- RM de crânio: pacientes com sintomas neurológicos.

CONSIDERAÇÕES

Base científica: estudo de fase III comparou esquema EP versus o esquema antigo ACE, demonstrando sobrevida global semelhante e menor toxicidade para o novo esquema (10,6 versus 9,7 meses, $p = 0,45$).¹⁰ Uma metanálise publicada sugeriu benefício com o uso de platina¹¹, e outra metanálise não mostrou diferenças entre carboplatina ou cisplatina.⁶

O uso de irinotecano combinado a platina passou a ser considerado a partir de estudo japonês, que demonstrou superioridade do esquema em taxa de resposta (89% versus 67%, $p = 0,013$) e sobrevida global (12,8 versus 9,4 meses, $p = 0,002$).⁹ Entretanto dois outros estudos norte-americanos não demonstraram essa diferença^{8,12}, sendo o esquema combinado a etoposide considerado padrão em populações não-asiáticas.

Tratamento de 2ª linha - Doença recidivada

Regimes para segunda linha:

- Topotecano 1,5 mg/m²; D1-5 a cada 3 semanas (NE1 GRB)
- Irinotecano 125 mg/m²; D1, D8, D15, D2 a cada 6 semanas (NE2 GRB)
- Paclitaxel 80 mg/m² EV; semanal (NE3 GRB)

CONSIDERAÇÕES

Base científica: a maioria dos pacientes irá apresentar recorrência da doença 98% dos pacientes com doença extensa e 80% com doença limitada. A resposta a esse novo tratamento é relacionada ao intervalo entre o final da primeira linha e a recidiva. Um intervalo menor que 3 meses indica uma doença refratária, com uma taxa de resposta na segunda linha menor que 10%; se intervalo maior que 3 meses, considera-se doença sensível a taxa de resposta passa para 25%.¹³ Um tratamento igual à primeira linha em pacientes com recidiva após 6 meses pode ser considerado. Bom performance status, intervalo livre de doença maior que 3 meses e resposta a primeira linha são critérios de bom prognóstico.

Estudo fase 3 em pacientes com doença refratária¹⁴ demonstra equivalência entre VAC e topotecano para sobrevida e taxa de resposta, porém com menor toxicidade para o grupo que utilizou topotecano e melhor controle de sintomas.

Outro inibidor de topoisomerase é o irinotecano dose mais usada de 125 mg/m² semanal por 4 semanas, a cada 9 semanas. Sobrevida estimada de 22 a 27 semanas.¹⁵ Os demais esquemas possuem atividade em segunda linha, porém não foram validados em estudos fase 3, dessa maneira o agente com melhor evidência para a recorrência é o topotecano.¹⁶

Radioterapia

Doença extensa

- Radioterapia torácica para doença localmente extensa com boa resposta à quimioterapia com doença residual pequena. (NE1 GRA)

Radioterapia profilática cerebral (PCI)

- Para doença torácica limitada, pacientes com resposta completa ao tratamento inicial. (NE1 GRA)
- Radioterapia profilática cerebral (PCI) para pacientes com resposta completa. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Base científica:

1- Doença extensa

Para os pacientes com doença localmente extensa que responderam bem a quimioterapia e que possuem doença residual pequena no tórax, a radioterapia torácica aumenta a sobrevida dos pacientes, conforme demonstrado por estudo prospectivo e randomizado de várias Instituições europeias.¹⁷ Após resposta completa, parcial e menor que parcial, os pacientes foram randomizados entre radioterapia torácica (30 Gy em 10 frações) e radioterapia profilática cerebral (PCI), com vários esquemas de fracionamentos e apenas PCI. A taxa de sobrevida em dois anos foi maior no grupo de pacientes tratados com radioterapia torácica (13% versus 3%; $p = 0,004$). No entanto, o benefício, em subanálise, não mostrou benefício do emprego da radioterapia nos pacientes com resposta completa à quimioterapia.¹⁸ Portanto, a presença ou não de doença residual após a quimioterapia é fator importante de decisão sobre o emprego ou não da radioterapia torácica.

2- Radioterapia profilática cerebral (PCI)

A PCI foi extensamente estudada com o propósito de diminuir a incidência de metástases cerebrais após o emprego de quimioterapia associada ou não à radioterapia para tratamento da doença torácica.

Para doença torácica limitada, vários ensaios clínicos mostraram que o emprego da PCI diminuiu a incidência de metástases cerebrais em pacientes que responderam ao tratamento inicial e aumentou a sobrevida desses pacientes. Esse benefício foi comprovado por 2 meta-análises, uma de 7 e outra de 12 estudos randomizados que incluíram pacientes que tiveram resposta completa ao tratamento inicial.^{19,20}

Para doença extensa, o emprego da PCI diminuiu a incidência de metástases cerebrais, porém, o impacto na sobrevida ainda é incerto, conforme dois estudos prospectivos e randomizados. O estudo da EORTC²¹ utilizou no braço experimental a PCI nos pacientes com resposta à quimioterapia após quatro a seis ciclos. Os pacientes que receberam PCI tiveram menor taxa de metástase cerebral (15 versus 40%; HR = 0,27, IC 0,16-0,44) e maior probabilidade de sobrevida em um ano (27% versus 13%; HR = 0,68, IC 0,52-0,88). O segundo estudo, realizado no Japão²², também utilizou a PCI no braço experimental para pacientes que tiveram alguma resposta à quimioterapia. A incidência de metástases cerebrais foi menor nos pacientes que receberam PCI (32% versus 58% em um ano; $p < 0,001$) e a sobrevida mediana, embora sem diferença estatisticamente significativa, foi menor nos pacientes tratados com PCI (10,1 meses versus 15,1 meses; HR = 1,3, IC 0,95-2,02). Em ambos os estudos, a PCI foi bem tolerada.

Baseada nos estudos acima, a recomendação atual é empregar a PCI em pacientes com doença extensa e que tiveram resposta completa ou parcial importante ao tratamento inicial quimioterapia.

A dose recomendada de PCI é de 25 Gy em todo cérebro, em 10 frações diárias de 2,5 Gy, cinco vezes por semana. Dois estudos prospectivos e randomizados falharam em demonstrar benefício com o aumento de dose além desse patamar.^{23,24} A PCI não deve ser realizada durante a quimioterapia devido ao risco maior de toxicidade, principalmente leucoencefalopatia.^{21,25}

REFERÊNCIAS

- (1) Shepherd FA1, Crowley J, Van Houtte P Et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007 Dec;2(12):1067-77
- (2) Charles M. Rudin, Nofisat Ismaila, Christine L. Hann, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *JCO* Dec 1, 2015;4106-4111
- (3) Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):466
- (4) Takada M1, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15;20(14):3054-60.
- (5) Bunn PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-1641.
- (6) Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692.

- (7) Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265.
- (8) Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 2038.
- (9) Kazumasa Noda, Yutaka Nishiwaki, et al. Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85
- (10) Baka S, Califano R, Ferraldeshi R, et al: Phase III randomized trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 442.
- (11) Pujol, JL, CArestia and Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent *Br J Cancer*. 2000 Jul; 83(1): 8
- (12) Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. () Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27:2530
- (13) Posrmmus PE, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987 Sep;23(9):1409.

- (14) Von Pawel, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999, vol 17, p. 658.
- (15) Masuda N, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10(8):1225.
- (16) Yamamoto N, Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):777-81.
- (17) Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:36.
- (18) Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet* 2015; 385:1292.
- (19) Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476.
- (20) Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1:5.
- (21) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:664.
- (22) Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial (abstract 7503). 2014 American Society of Clinical Oncology meeting.

(23) Le Pêchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:467.

(24) Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:77.

(25) Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27:78.