

O uso do pemetrexede (Alimta®) em esquema de manutenção em cancer de pulmão metastático

Francisco Marziona¹ CRM: 29.746Augusto Ishy² CRM: 105.894

Oncologista Clínico do Instituto Paulista de Cancerologia e Diretor do Serviço de Oncologia Clínica do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington. Cirurgião Torácico da Clínica de Cirurgia Torácica (CCT) e Coordenador do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Santa Virgínia.

Trabalho realizado no Instituto Paulista de Cancerologia em associação com o Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Santa Virgínia. São Paulo, Capital.

PALAVRAS-CHAVE

câncer, pulmão,
pemetrexede

RESUMO

Os autores fazem uma revisão da literatura sobre câncer de pulmão e seu tratamento com quimioterapia. Apresentam um caso de câncer de pulmão avançado/metastático tratado com pemetrexede, em segunda linha de quimioterapia pós-falha do esquema com cisplatina e gemcitabina, de forma contínua (por um ano) até progressão da doença.

KEY-WORDS

cancer, lung,
pemetrexed.

ABSTRACT

The authors review the literature about lung cancer and your treatment with chemotherapy. Present a case forum of lung cancer advanced/metastatic treated with pemetrexed, in second line after relapse of cisplatin and gemcitabine schedule, by continuous way (for one year) until tumor progression.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo o câncer de pulmão é a doença mais comum nos homens como também a causa mais comum de morte em ambos os sexos.

Segundo estatísticas recentes¹, ao redor de 1 milhão de pessoas morrem de câncer de pulmão por ano e aproximadamente 970.000 homens e 390.000 mulheres foram diagnosticadas com a doença no ano de 2002, correspondendo a 18% de todos os cânceres do homem nos países desenvolvidos e 16% nos menos desenvolvidos e em relação às mulheres as porcentagens são de 8% a 7% respectivamente.

Esta estatística se refere à ausência de métodos eficazes de detecção precoce do câncer de pulmão, uma vez que, no momento do diagnóstico, a maioria dos casos já está em fase avançada.

Segundo NCCN² de 1966 a 2004 a sobrevida global há cinco

anos era de 15.2%. Cerca de 16% eram doença localizada, 25% com comprometimento ganglionar, 51% com doença disseminada e 8% com estagio desconhecido.

A sobrevida relativa há 5 anos foi de: 49,5% para doença localizada, 20,6% para doença regional, 2,8% para doença metastática e 8,3% para os casos não estagiados.

Portanto, excetuando-se os casos iniciais, a principal arma terapêutica é a quimioterapia e com frequência estes pacientes ou não respondem aos esquemas de primeira linha ou recidivam precocemente, sendo utilizados esquemas de segunda, terceira linha e até outras dependendo da performance status do paciente.

Dentre as drogas existentes em esquemas de segunda linha o pemetrexede (Alimta®) é hoje uma das mais utilizadas. Entretanto, os diversos guias de conduta relatam o uso destas drogas por 4 a 6 ciclos somente, caso não se tenha resposta adequada objetiva.

Este artigo relata um caso de câncer de pulmão EC IV (fígado) que utilizou o pemetrexede por um ano (segunda

linha terapêutica), até progressão da doença.

■ APRESENTAÇÃO DO CASO

Identificação:

SG 62 anos, solteira, caucasiana, brasileira, aposentada, natural de Vinhedo – São Paulo, católica.

Queixa e duração:

Tosse e falta de ar continua há 3 meses desde Junho de 2007.

História Pregressa da Moléstia Atual:

Tosse continua, em geral não produtiva e que não melhora com nenhum antitussígeno e que um mês após o início evoluiu com alteração do timbre de voz, referindo rouquidão. Procurou Pronto Socorro, onde foi realizado Raio X de Tórax o qual revelou nódulo em lobo superior esquerdo sendo encaminhada a um cirurgião de tórax.

O cirurgião de tórax solicitou tomografia de tórax que revelou: Massa pulmonar em lobo superior esquerdo de contornos irregulares sugestivo de neoplasia primária pulmonar associada à linfonodomegalia em janela aorto-pulmonar e com comprometimento da artéria pulmonar. Realizou vídeo-laringoscopia que revelou paralisia da hemilaringe esquerda, vídeo-toroscopia com biópsia de pleura e mediastinoscopia com retirada de 9 gânglios.

O anatomopatológico dos gânglios e da pleura mostrou carcinoma pouco diferenciado. Realizado exame imunohistoquímico das biópsias com resultado de Adenocarcinoma. Realizou também tomografia de abdome, a qual mostrava metástases hepáticas e cintilografia óssea e tomografia de crânio, as quais não mostravam alterações patológicas neoplásicas.

Assim, foi considerado Adenocarcinoma de Pulmão Estádio Clínico IV figado, com performance status 1(segundo ECOG) e encaminhada ao oncologista clínico.

Antecedentes Pessoais:

Hipertensão arterial, em uso de angipress (sic) e de hipotireoidismo e em uso de synthroid 25 µcg (sic). Além disto é tabagista de mais de 30 anos, consumindo pelo menos um maço de cigarros por dia.

Tratamento:

Em 11/2007 iniciou quimioterapia com cisplatina e gemcitabina. Após três ciclos a tomografia mostrava piora da lesão pulmonar, além da paciente referir náusea e vômito de grau 2/3 e de apresentar em todos os ciclos anemia e leucopenia grau 1/2, que atrasavam sistematicamente cada ciclo de quimioterapia e fizeram a performance status cair para 2 (segundo ECOG).

Em 03/2008 inicia Pemetrexede (Alimta®) 500 mg/m² a cada 21 dias e com suplementação de ácido fólico 2 mg/dia (contínuo) e citoneurin 5.000 UI intramuscular a cada

21 dias, para suplementação de vitamina B₁₂, iniciando uma semana antes da primeira dose.

Logo após os dois primeiros ciclos paciente referiu melhora da tosse e da falta de ar, não apresentou mais leucopenia e a hemoglobina manteve-se ao redor de 11 g/dl.

Após o terceiro ciclo apresentou febre, expectoração produtiva com secreção esverdeada e a ausculta revelavam estertores crepitantes e subcrepitantes de finas e médias bolhas e diagnosticado broncopneumonia. Foi tratada com antibiótico terapia e medicação de suporte com boa evolução, não sendo necessária a interrupção da quimioterapia. Realizado 6 ciclos a tomografia de controle revelou diminuição das dimensões tanto da massa tumoral em lobo superior esquerdo como das lesões hepáticas e o performance status subiu para 1 (segundo ECOG).

No 14º ciclo as imagens da tomografia mostravam um quadro radiológico inalterado e estável, além da paciente referir bom estado geral. Somente após o 20º ciclo a paciente apresentou recrudescimento da tosse, falta de ar e dor em hipocôndrio direito.

A tomografia mostrou aumento das lesões tanto pulmonares como hepáticas e o exame físico mostrava figado há 3 cm do rebordo costal direito, doloroso e a ausculta pulmonar roncocal e sibilos difusos e diminuição do murmúrio vesicular em 2/3 do hemitórax esquerdo.

Em seguida trocou-se o esquema de quimioterapia, a performance status era 2/3 (segundo ECOG) e a paciente iniciou docetaxel 100 mg/m² a cada três semanas. Realizou somente dois ciclos e veio a falecer em 07/2009.

■ DISCUSSÃO

O câncer do pulmão não é uma doença de comportamento uniforme, pois engloba diversos tipos histológicos, com atividade biológica e agressividade diferente. Conhecer o tipo histológico e a extensão anatômica da doença é fundamental para indicar o tratamento adequado e prever o prognóstico de cada caso³.

O câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) é o tipo histológico mais prevalente, sendo responsável por 85% de todos os novos casos de câncer, com a maioria dos pacientes apresentando um tumor localmente avançado (estágio III) ou metastático (estágio IV)⁴.

Observou-se nos últimos anos um aumento relativo de casos de CPCNP, com predominância do adenocarcinoma⁵ e aproximadamente 25% dos casos de câncer de pulmão não estão relacionados ao hábito de fumar.

Nestes casos são freqüentes as mutações somáticas do receptor para o fator de crescimento epidérmico e os tumores com estas mutações são também mais freqüentemente adenocarcinomas⁶.

Para se iniciar o tratamento do câncer de pulmão faz-se ne-

cessário o estadiamento tumoral. O estadiamento tumoral reflete a extensão anatômica da doença, sendo fundamental para a seleção do tratamento e conseqüente avaliação do prognóstico de pacientes com carcinoma broncogênico.

Desde a introdução por Denoix⁷, em 1946, do sistema TNM para estadiamento dos tumores, este vem evoluindo constantemente em todos os tumores, inclusive no câncer de pulmão de células não pequenas.

Assim, para um perfeito estadiamento da doença deve-se lançar mão de todo aparato laboratorial e radiológico disponível, cintilografia, além de vídeo-toracoscopia e mediastinoscopia e até de outros se necessário como vídeo-laringoscopia.

Como descrito acima, esta paciente passou por todos os passos necessários para um bom diagnóstico e estadiamento e, uma vez realizado os procedimentos, determinou-se o diagnóstico, o estadiamento e proposto o tratamento adequado.

No CPCNP avançado a quimioterapia é a principal arma, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida quando empregada em primeira linha⁸.

Em geral, os esquemas utilizados em primeira linha usam uma combinação de duas drogas, sendo uma delas um composto de platina combinado a outra droga, sendo estes regimes de referencia⁸.

Cisplatina associada à gemcitabina, em um esquema de três semanas, é um regime efetivo e amplamente utilizado como tratamento de primeira linha para CPCNP⁹.

Entretanto, apesar do benefício obtido pelo emprego da quimioterapia de primeira linha¹⁰, essa modalidade terapêutica atingiu um patamar de eficácia¹¹.

No passado, dava-se aos pacientes com recidiva ou pouca resposta à quimioterapia de CPCNP a melhor assistência de apoio paliativo, com o intuito de minorar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Para estes pacientes o tratamento com quimioterapia de segunda linha evoluiu melhor que a terapia de suporte. Nesta situação, a quimioterapia é empregada com droga única, aliviando os sintomas e aumentando a sobrevida com uma toxicidade tolerável.

O docetaxel (Taxotere®) foi o primeiro agente quimioterápico a ser utilizado como droga única no tratamento de segunda linha para o tratamento do CPCNP após os estudos fase III de Shepherd et al¹² e Fossella et al¹³.

Estes estudos mostraram um aumento de 10% a 20% na sobrevida em um ano e na qualidade de vida, quando comparado a outras drogas ou a Melhor Terapia de Suporte.

Recentemente, o pemetrexede (Alimta®) foi aprovado como droga de segunda linha para o tratamento do CPCNP, com eficácia comparável ao do docetaxel, porém com um perfil

de toxicidade mais favorável¹⁴.

O pemetrexede (Alimta®) é um novo antimetabólito antifolato que inibe diversas enzimas envolvidas na síntese de purinas e pirimidinas. Seu núcleo único e sua capacidade de inibir diversas enzimas dependentes de folato, o diferenciam de outros antimetabólitos como 5-fluorouracil, metotrexato e raltitrexede¹⁵.

O Alimta® se transforma em poliglutamatos que o mantêm no interior da célula por mais tempo ampliando sua interação com as enzimas alvos. É um inibidor específico da timidilato sintetase, da diidrofolato redutase, glicina-mida ribonucleotideo formil transferase e aminoimidazol carboxamida ribonucleotideo formil transferase, enzimas estas envolvidas na síntese de purinas e pirimidinas^{16,17,18}.

Niyikiza et al¹⁹, durante o desenvolvimento do pemetrexede, realizou uma análise de regressão multivariável cujos resultados indicaram uma concentração plasmática de homocisteína elevada no início do estudo (concentração esta relacionada à deficiência subclínica de folato) altamente correlacionada a toxicidade severa da droga.

Observou-se que o nível de folato e vitamina B₁₂ tinham influência na toxicidade do pemetrexede tanto hematológica (incluindo neutropenia febril) como não hematológica²⁰.

A suplementação do ácido fólico (2 mg/dia v.o.) e de vitamina B₁₂ 1.000 UI intramuscular a cada 3 semanas, iniciando-se uma a duas semanas antes da primeira dose aumenta substancialmente a tolerância e diminui a toxicidade do pemetrexede, preservando sua eficácia²¹.

Como podemos observar, a paciente não respondeu à primeira linha de quimioterapia com a associação de duas drogas, incluindo um derivado de platina, e ainda apresentou uma piora na sua performance status.

Quando foi introduzido o pemetrexede, logo após os dois primeiros ciclos a paciente apresentou significativa melhora dos sintomas clínicos, além de melhorar sua performance status e não apresentar mais anemia/neutropenia.

Mesmo apresentando um quadro clínico de broncopneumonia, a paciente não necessitou interromper sua quimioterapia e ainda evoluiu rápida e satisfatoriamente.

O esquema foi mantido enquanto não ocorreu progressão da doença, fato este que perdurou por aproximadamente um pouco mais de um ano, dando a paciente uma qualidade de vida muito boa.

Apesar de receber 20 ciclos de quimioterapia com pemetrexede a paciente não apresentou nenhum efeito colateral esperado pelo tempo de aplicação.

Recentemente, o Alimta recebeu indicação para tratamento quimioterápico de primeira linha para CPCNP e não escamosas. Além disto, esta indicada como agente isolado nos casos em que a doença não progrediu após quimioterapia de primeira linha com platina e também como segunda

linha para os casos de recidiva ou ausência de resposta à primeira linha quimioterápica.

Entretanto, em nenhum momento há algum relato do período/nº de ciclos de quimioterapia de aplicação da droga seja com resposta ou ausência de resposta, porém sem progressão da doença.

Este caso mostra que o pemetrexede pode ser dado por tempo indefinido até a progressão do tumor e, uma vez administrado a suplementação vitamínica, é de se esperar pouca ou nenhuma reação de toxicidade.

Assim, podemos dizer que o objetivo principal foi alcançado: aumento da sobrevida com qualidade de vida.

■ CONCLUSÃO

O pemetrexede (Alimta®) é uma droga de baixo efeito colateral (desde que observado a suplementação vitamínica), usada como primeira linha em associação a cisplatina em pacientes portadores de CPNCP não escamoso e também como droga única em segunda linha quimioterápica, sendo como manutenção pós-esquema de primeira linha com platina onde não ocorreu progressão do tumor ou como agente exclusivo de segunda linha após progressão da neoplasia. Como podemos observar o Alimta® é uma droga que pode ser usada por tempo indefinido até a progressão da doença, com alto índice de tolerância e oferecendo uma boa qualidade de vida ao paciente.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The GLOBOCAN 2002 database. <http://www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm>.
2. NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer – v.2.2010.
3. American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 64:654-9.
4. Socinski, MA; Stinchcombe, TE; Hayes, DN: The evolving role of pemetrexed in lung cancer. *Semin. Oncol.* 2005; 32(2 suppl.2): S16-S22.
5. Devesa, SS; Bray, F; Vizcaino, AP et al – International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int.J.Cancer* 2005; 117: 294-9.
6. Shigematsu, H; Lin, L; Takahashi, T et al – Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 339-46.
7. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anticancereux. *Bull Inst Nat Hyg.* 1946; 1:70-5.
8. Pfister, DG; Johnson, DH; Azzoli, CG et al – American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
9. Le Chevalier, T; Scagliotti, G; Natale, R et al – Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69-80.
10. Spiro, SG; Rudd, RM; Souhami, RL et al – Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828-36.
11. Breathnach, OS; Freidlin, B; Conley, B et al – Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small cell lung cancer: sobering results. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1734-42.
12. Shepherd, F; Dancey, J; Ramlau, R 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: 2095-2103.
13. Fossella, F; DeVore, R; Kerr, R et al – Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2354-2362.
14. Hanna, N; Shepherd, FA; Fossella, FV 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; 22:1589-1597.
15. Chen, VJ; Bewley, JR; Andis, SL et al – Preclinical cellular pharmacology of LY231514 (MTA): a comparison with metotrexate, LY309887 and raltitrexed for their effects on intracellular folate and nucleoside triphosphate pools in CCRF-CEM cells. *Br. J. Cancer* 1998; 78(suppl. 3): 27-34.
16. Shih, C; Habeck, LL; Mendelsohn, LG et al – Multiple folate enzyme inhibition: mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Adv. Enzyme Regul.* 1998; 38: 135-152.
17. Schultz, RM; Patel, VF; Worzalla, JF et al – Role of thymidylate synthase in the antitumor activity of the multitargeted antifolate, LY231514. *Anti-Cancer Res.* 1999; 19(1A): 437-443.
18. Shih, C; Chen, VJ; Gosset, LS et al – LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidinebased antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res.* 1997; 57(6): 1116-1123.
19. Niyikiza, C; Baker, SD; Seitz, DE et al – Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2002; 1(7): 545-552.
20. Bunn, P; Paoletti, P; Niyikiza, C et al – Vitamin B₁₂ and folate reduce toxicity of Alimta (Pemetrexed Disodium, LY231514, MTA) a novel antifolate/antimetabolite. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 76a (abstr. 300).
21. Vogelzang, NJ; Rusthoven, JJ; Symanowsky, J et al – Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(14): 2636-2644.