

ARTIGO ORIGINAL

# Paciente portador de adenocarcinoma de pulmão em estágio IV sem resposta objetiva com três linhas de quimioterapia paliativa

Gustavo Colagiovanni Girotto CRM/MS 4254 e CRM/SP 132.895

Eduardo Marques Lima CRM/MS 4281

Alexandre Lima Marques CRM/MS 5540 e CRM/SP 142.773

Adir Pires Maia Junior CRM/MS 5925

Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora Auxiliadora  
Local de Origem: Três Lagoas - MS

## ■ RESUMO

**Introdução:** Já há evidência de eficácia superior e reduzida toxicidade para quimioterapia (QT) paliativa 1ª. linha com cisplatina/pemetrexed (PA) em pacientes com histologia não-escamosa em comparação à cisplatina/gemcitabina. **Materiais e Métodos:** Relato de caso de um paciente 65 anos, masculino, fumante ativo, portador de carcinoma grau 3 não-pequenas células do pulmão direito, com áreas basalóides e imunohistoquímica com CK-7 positivo, CK-20 e 34BE12 negativos confirmando adenocarcinoma de pulmão. O paciente foi tratado com lobectomia pulmonar superior direita e as metástases cerebrais com radioterapia de cérebro total 3000 cGy. Sequencialmente, o paciente foi tratado com QT 1ª. linha com cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> e pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> por 4 ciclos, 2ª. linha com docetaxel semanal 35mg/m<sup>2</sup> por 2 ciclos e 3ª. linha com erlotinib 150mg/dia por 2 semanas. **Resultados:** Seu estadiamento era pT2aNxM1b – IV. O paciente apresentou progressão de doença nas 3 linhas de quimioterapia, evoluindo ao óbito em 10/07/2010. A maior sobrevida livre de progressão foi alcançada com a combinação com PA sem piora do PS.. **Discussão:** Apesar da ausência de resposta objetiva com as 3 linhas de quimioterapia e das limitações impostas pelo modelo de estudo, tal relato ratifica a baixa toxicidade do esquema PA 1ª. linha mesmo em pacientes portadores de adenocarcinoma extrema-

mente agressivos.

## ■ INTRODUÇÃO

Segundo recente relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) /OMS (*World Cancer Report 2008*), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estimou-se que, no ano de 2008, ocorreriam cerca de 12 milhões de casos novos de câncer e sete milhões de óbitos. Desde 1984, o câncer de pulmão é a maior causa de mortalidade por câncer em homens e a segunda em mulheres no Brasil. Mato Grosso do Sul, tem como estimativa 6330 casos novos de câncer em 2010, sendo 360 novos casos de câncer de pulmão.<sup>1</sup>

Novos paradigmas vêm sofrendo grande mudança a partir da

publicação de diversos novos estudos, demonstrando a importância da histopatologia na definição da terapia sistêmica na doença avançada e metastática. Mutações em oncogenes, como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), é importante preditor e de elevado valor prognóstico nos pacientes tratados com erlotinib e gefitinib na doença metastática.<sup>2</sup> Já há evidência de eficácia superior e reduzida toxicidade para quimioterapia (QT) paliativa 1ª. linha com cisplatina/pemetrexed (PA) em pacientes com histologia não-escamosa em comparação à cisplatina/gemcitabina.<sup>3</sup>

## ■ MATERIAIS E MÉTODOS

O objetivo deste relato de caso D.J.G., 65 anos, casado,

natural e residente em Três Lagoas/MS, aposentado pela Fundação CESP como auxiliar de obras.

Deu entrada no Serviço de Oncologia do Hospital Auxiliadora de Três Lagoas/MS no início de outubro de 2009 com quadro de tosse seca com raros escarros hemoptóicos, dispnéia aos esforços e astenia moderada. Negava queixas álgicas, queixas auditivas, neurológicas, gastrointestinais, urinárias ou hemorrágicas. Apresentava performance status (ECOG PS) 1 ao diagnóstico. Negou co-morbididades. Relatou alergia a metais e fuligem além de tratamento para sinusite aguda há 3 meses. Relata tabagismo ativo há 50 anos em média 40 cigarros por dia sem parar até o momento. Refere etilismo de 8 garrafas de cerveja 5x/semana, além de ter como atividade física apenas pescaria 2x/semana. Seu exame físico revelava um paciente branco, longilíneo, lúcido apresentando períodos de confusão mental durante a consulta e intensa labilidade emocional, eupneico, acianótico, anictérico, corado, hidratado fluxo capilar acelerado, tireóide impalpável, sem adenomegalias em todas as cadeias ganglionares e apresentava baqueteamento digital com unhas em dedo de tambor. Sua oroscopia não apresentava alterações. Seu tórax era em aspecto de quilha e apresentava expansibilidade e elasticidade diminuída globalmente com frêmito tóraco-vocal reduzido em ápice do pulmão direito, percussão timpânica e murmúrio vesicular diminuído em ápice do pulmão direito. Seu ictus cordis era invisível e impalpável e seu ritmo cardíaco era regular em 2 tempos com bulhas hipofonéticas, sem bulhas acessórias, sopros ou extrassístoles. Seu abdome era plano, indolor e sem visceromegalias associadas. Seus membros não apresentavam lesões, escoriações ou edemas. Suas panturrilhas estavam livres. Seus pulsos eram normais. Não foi realizado toque retal durante o exame. Seu exame neurológico demonstrava discurso desconexo, marcha atípica, força muscular, sensibilidade térmica-tátil-dolorosa inalterada, provas de equilíbrio normais e nervos cranianos inalterados

Realizou TC de tórax de alta resolução em 18/10/2009 onde evidenciou massa necrótica localizada em lobo superior do pulmão direito medindo 5cm no maior diâmetro. Não apresentava cavitação, compressão de estruturas vasculares, órgãos adjacentes, efusão pleural ou pericárdica ou adenomegalias hilares ou mediastinais. TC de crânio mostrava 03 lesões secundárias em regiões têmporo-parietal esquerda medindo 21x11mm, ínsula esquerda e região parieto-occipital à esquerda associado a edema ao redor. Em função da localização do tumor e de apresentar metástases solitárias em SNC, foi proposto biópsia a céu aberto por toracotomia com congelamento do material e definição da conduta no mesmo ato operatório.

Exame de congelamento confirmou positividade para malignidade. Foi realizado lobectomia pulmonar superior direita com ressecção R0 em 03/11/2009 por cirurgião torácico e cirurgião

oncológico com titulação em cirurgia torácica oncológica.

Laudo anatomopatológico (10/11/2009):

**Macroscopia:** Material enviado em formalina 10% designado de lobo superior direito do pulmão, que pesa 45g e mede 9,5 X 5,0 X 5,0 cm, externamente revestido por pleura lisa, apresentando área esbranquiçada e endurecida na sua superfície medindo 3,0 X 2,5 cm. As margens cirúrgicas, grampeadas com "clips" metálicos, em número de duas, medem 8 cm e 6 cm. Aos cortes observa-se massa esbranquiçada, endurecida, bem delimitada, não encapsulada, medindo 4,5 X 3,0 cm em seus maiores eixos, distando 1,2 cm da margem de ressecção cirúrgica mais próxima. A lesão compromete a pleura visceral, coincidindo com a área endurecida na superfície pleural. O restante do parênquima é castanho escuro, esponjoso e opaco.

Fragmentos representativos foram enviados para exame histológico:

A e B: Tumor + pleura - 3F/1C

C: Tumor + parênquima adjacente - 1F/1C

D: Margens cirúrgicas: 1F/1C                      E: Parênquima não-neoplásico - 1F/1C

**Conclusão:** LOBO SUPERIOR DE PULMÃO DIREITO:

Carcinoma pouco diferenciado (grau 3), não pequenas células do pulmão, predominantemente sólido, com áreas basalóides, medindo 4,5 X 3,0cm, intraparenquimatoso, se estendendo até a região subpleural.

-Necrose: presente em 60% da área tumoral

-Superfície pleural: Livre de neoplasia

-Proliferação vascular peritumoral: Presente e moderada

-Invasão vascular e sanguínea: Presente

-Invasão vascular linfática: Presente

-Invasão perineural: Não detectado

-Infiltrado inflamatório intra-tumoral: Ausente

-Infiltrado inflamatório Peri-tumoral: Discreto

-Margem brônquica: Livre de neoplasia

-Margem hilar: Livre de neoplasia

-Margens de ressecção cirúrgica: Livres de neoplasia.

-Restante do parênquima: Alterações reacionais secundárias a periferia da neoplasia.

Nota: A neoplasia é predominantemente sólida com áreas basalóides e extensamente necrótica, sem diferenciação nítida, o que dificulta sua melhor caracterização, sendo por isso encaminhada para estudo imunohistoquímico.

**PAINEL IMUNOHISTOQUÍMICO (23/11/2009):**

Positividade para citoqueratina 7 e negatividade para citoqueratina 20 e 34BE12, sugerindo como conclusão adenocarcinoma pouco diferenciado do pulmão Grau 3, variante sólida.

## TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

. A Radioterapia paliativa em cérebro total foi realizada pelo Serviço de Radioterapia do Hospital do Câncer Alfredo Abrão em Campo Grande/MS. No relatório após término da radioterapia informava que o mesmo fora submetido a RT de cérebro total na dose total de 3000 cGy em 15 frações de 200cGy no período de 11/11/2009 até 01/12/2009 sem toxicidades limitantes.

Na primeira consulta com o oncologista clínico do serviço (04 de dezembro de 2009) e antes da realização de qualquer procedimento com o paciente foi lido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) com explicação detalhada sobre o diagnóstico, prognóstico, intenção do tratamento quimioterápico, eventos adversos e necessidade da cessação do tabagismo. Após o esclarecimento de todas as dúvidas do paciente por parte do médico assistente, o médico e o paciente assinaram e dataram o TCLE.

### ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA & REAVALIAÇÕES:

QT paliativa 1ª. Linha: Cisplatina (Tecnoplatin) 75mg/m<sup>2</sup>: 130mg (D1) durante 3 horas + Pemetrexed (Alimta) 500mg/m<sup>2</sup>: 900mg (D1) durante 10 minutos a cada 21 dias por 4 ciclos. O paciente foi pré-medicado 7 dias antes do início da quimioterapia com ácido fólico 1mg VO por dia e vitamina B12 5000UI IM a cada 9 semanas. Foi feito junto com a cisplatina, reposição volêmica com cristalóides (2000 ml de Soro Fisiológico 0,9% em cada ciclo) associado à reposição de cálcio e magnésio, além de manitol 20% 200 ml em cada ciclo, além de 6mg de granisetrona, 20mg de dexametasona e 100mg de ranitidina EV no 1º. dia de cada ciclo de QT para prevenção de êmese e nefrotoxicidade. Realizou os quatro ciclos de quimioterapia nos dias 29/01/2010, 19/02/2010, 12/03/2010 e 05/04/2010. Foi realizada reavaliação da doença com tomografias computadorizadas contrastadas multi-slice com contraste não-iônico de crânio + tórax + abdome total após 4 ciclos.

QT paliativa 2ª. linha: Docetaxel (Taxotere) 35mg/m<sup>2</sup> (D1+D8+D15) durante 1 hora a cada 28 dias, sendo pré-medicado no dia da quimioterapia com 3mg de granisetrona, 10mg de dexametasona e 50mg de ranitidina EV semanalmente para prevenção de êmese e anafilaxia induzida por taxanos. Paciente já usava dexametasona para tratamento do edema cerebral induzido pelas metástases. Foi reavaliado com CT de crânio/ tórax/abdome total após 2 ciclos.

Qt paliativa 3ª. linha: Erlotinib (Tarceva) 150mg via oral por dia. O paciente foi orientado a tomar todos os dias no mesmo horário com água, impreterivelmente 1 hora antes do café da manhã sem reavaliação radiológica.

O plano de saúde do paciente não autorizou a realização da pesquisa da mutação dos oncogenes ERCC1, RRM1, TS, EGFR, KRAS e EML4-ALK por técnicas de biologia

molecular para maior esclarecimento do caso.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso tratado com as 3 linhas de quimioterapia paliativa aprovadas no Brasil, Estados Unidos da América e Europa, baseado na histologia tumoral, ECOG PS do paciente e padrão de disseminação das metástases com evolução absolutamente desfavorável.

### ■ RESULTADOS

Foi realizado lobectomia pulmonar superior direita com ressecção R0 em 03/11/2009. Não apresentou intercorrências no pós-operatório mediato. O estadiamento do paciente era pT2aNxM1b (cérebro)- estágio IV.<sup>4</sup> Após radioterapia paliativa em cérebro total na dose 3000 cGy em Campo Grande/MS, o paciente retorna ao serviço de Oncologia de Três Lagoas/MS no dia 04 de dezembro de 2009 queixando de cefaléia grau 2 em uso dexametasona 8mg/dia desde 11/11/2009 e fenitoína 200mg/dia desde 11/11/2009 e ausência de queixas respiratórias ou hemorrágicas.

Seus exames de reavaliação, realizados no nosso serviço em 13 de janeiro de 2010, evidenciavam a persistência de lesões nodulares hiperdensas no hemisfério cerebelar à esquerda de 26 x 16 mm e no lobo frontal esquerdo 28 x 20 mm com realce periférico pelo contraste e sem edema perilesional e consolidação em segmento posterior do lobo superior do pulmão direito confirmando PROGRESSÃO DE DOENÇA. Hemograma com plaquetas, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, eletrólitos, desidrogenase láctica (DHL) e antígeno carcinoembrionário (CEA) eram normais. Seu peso era 65 kgs e sua altura de 1,80m o que conferia ao paciente uma superfície corporal de 1,8 m<sup>2</sup>.

Em função da agressividade, persistência da doença sintomática em SNC após Radioterapia, recidiva pulmonar e PS favorável do paciente, optamos por realizar QT paliativa 1ª. Linha com Cisplatina + Pemetrexed (Alimta)

Antes e durante o primeiro ciclo de QT, o paciente apresentava candidose oral com regressão completa após uso de Nistatina 10.000 UI 4/4 horas + Fluconazol 300mg/dia de 23/01/2010 até 05/02/2010. Houve pequena perda ponderal durante os ciclos de quimioterapia. Realizou os quatro ciclos de quimioterapia nos dias 29/01/2010, 19/02/2010, 12/03/2010 e 05/04/2010.

Como eventos adversos não-sérios nos 4 ciclos, o paciente apresentou mucosite grau 2 no 2º. e 3º ciclo, cefaléia G1 do 1º. ao 4º. ciclo e candidose oral recidivante no 1º, 3º. e 4º. ciclo com regressão completa com Fluconazol e Nistatina (como no esquema anterior) e permanecia com ECOG PS 1.

Na reavaliação de doença em 22/04/2010 (após quatro ciclos de QT), o paciente apresentava cefaléia G1 e com PS 1 e as tomografias evidenciavam lesões cerebrais inalteradas, aparecimento de 01 novo nódulo pulmonar no lobo superior do pulmão esquerdo e mais de 20 novas lesões

secundárias disseminadas pelo fígado, confirmando nova PROGRESSÃO DE DOENÇA. Bioquímica confirmava elevação em 3x o valor das transaminases e da DHL.

Como paciente continuava apresentando PS favorável, e mantendo superfície corporal de 1,8m<sup>2</sup>, optamos por Qt paliativa 2ª. Linha com Docetaxel até toxicidade intolerável ou progressão de doença.

O paciente realizou 02 ciclos de QT e como eventos adversos apresentou cefaléia G2 controlada com Ultracet 4x/dia e Dexametasona 8mg/dia, piora da acuidade visual, retenção hídrica G1, mucosite G1 e novo episódio de candidose oral G2 com melhora com Fluconazol e Nistatina. Ainda apresentou herpes labial G2 com regressão completa após Aciclovir 400mg 5x/dia durante 7 dias. Apresentou neuropatia sensorial G2 em 20/05/2010 e iniciou uso de Pregabalina 150mg/dia. Fez 100% e 90% da dose da QT com Docetaxel no 1º. e 2º. Ciclo nos dias 26/04/2010, 03/05/2010, 10/05/2010, 24/05/2010, 31/05/2010 e 07/06/2010.

Em 17 de junho de 2010, paciente adentra consciente no consultório, em cadeira de rodas (PS 3), apresentando intensa labilidade emocional, hemiparesia direita, neuropatia sensorial e motora em membros inferiores, visão turva sem diplopia e nova elevação das transaminases e da desidrogenase láctica, além de importante perda ponderal (peso já estava em 56 kgs).

Em função da piora clínica optamos por propor Qt paliativa 3ª. Linha com Erlotinibe, tendo iniciado em 30/06/2010.

Após 7 dias do início do Tarceva, o paciente apresentou rápida deterioração neurológica requerendo hospitalização e piora substancial do performance status, evoluindo ao óbito em 10 de julho de 2010 por progressão da doença.

#### ■ Discussão

Como vimos o caso do paciente D.J.G, 65 anos, sexo masculino, fumante ativo e portador de adenocarcinoma grau 3 primário de pulmão com metástases cerebrais, performance status 1 e tratado com PA em primeira linha, DTX semanal em segunda linha e erlotinib em terceira linha com SLP de 3.2 meses, 1.8 . meses e 0.3 meses respectivamente. A SG foi de 9 meses.

Scagliotti e colaboradores publicaram um estudo de fase III comparando a eficácia da associação de cisplatina com gencitabina (PG) ou PA sem diferença estatisticamente significativa entre PA em comparação com PG na SG (10,3 versus 10,3 meses), período livre de progressão (4,8 versus 5,1 meses) e resposta objetiva (31 versus 28%), respectivamente, quando os pacientes foram analisados em conjunto. Entretanto, uma análise de subgrupo pré-planejada avaliou a eficácia dos esquemas em função dos tipos histológicos e mostrou superioridade da SG para a combinação de PA versus PG para o adenocarcinoma {n=847, 12,6 versus 10,9 meses [Hazard Ratio (HR) =0,84], IC de 95%: 0,71-

0,99, p=0,03} e células grandes [n=153, 10,4 versus 6,7 meses (HR=0,67, IC de 95%: 0,48-0,96, p=0,03)]; e uma tendência à superioridade (p=0,05) em favor da combinação com G para o tipo espinocelular [n=473, 9,4 versus 10,8 meses (HR=1,23, IC de 95%: 1-1,51, p=0,05)]. Também houve menor toxicidade hematológica no braço que usou pemetrexede.<sup>3</sup> Meta-análise recente mostrou que estender a QT paliativa de 1ª. linha a um número superior a 4 ciclos foi associada com substancial e estatisticamente significativa melhora na SLP e um modesto porém estatisticamente significativo ganho de sobrevida global, maiores índices de resposta e possível piora da qualidade de vida, incluindo estudos com QT de manutenção com pemetrexed.<sup>5</sup>

Considerando a toxicidade hematológica como a principal toxicidade DTX na segunda linha, um estudo alemão planejado estatisticamente para mostrar equivalência entre DTX, 75 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas, e o DTX semanal, 30 a 35 mg/m<sup>2</sup> EV, nos D1, D8 e D15, a cada 28 dias, confirmou igual eficácia e melhor tolerabilidade para o esquema semanal. A incidência de neutropenia febril foi de 1% no grupo semanal versus 2% no esquema a cada 3 semanas; não houve plaquetopenia graus 3 e 4, tampouco diferença na análise da qualidade de vida.<sup>6</sup> Esses resultados foram recentemente corroborados por uma metanálise comparando cinco estudos de DTX semanal versus a cada 3 semanas, que incluiu inclusive um estudo de fase II asiático.<sup>7</sup> Baseado nestes 02 estudos e por se tratar de um paciente idoso, previamente irradiado em SNC e tendo feito uso de 4 ciclos de poliquimioterapia paliativa com cisplatina e pemetrexed, optamos pelo uso de DTX semanal pelo alto risco de neutropenia febril e hospitalização.

Os inibidores de tirosina quinase são os únicos medicamentos avaliados na terceira linha de câncer de pulmão. Em estudo multicêntrico randomizado conduzido pelo Instituto Nacional do Câncer do Canadá com 731 pacientes anteriormente tratados com um ou dois esquemas de QT, o erlotinibe foi comparado ao placebo, demonstrando melhora na qualidade de vida e aumento significativo da SG desses pacientes (6,7 meses para erlotinibe versus 4,7 meses para o placebo; SG em 1 ano de 31 versus 22%, respectivamente). O aumento de SG ocorreu em quase todos os pacientes (incluindo, por exemplo, homens de etnia não asiática).<sup>8</sup> Sexo feminino, histologia de adenocarcinoma, etnia oriental e ausência de exposição ao tabaco também são características associadas a maiores taxas de resposta nos pacientes tratados com erlotinibe.<sup>2</sup> Baseado no estudo BR.21, erlotinibe permanece opção aceitável para tratamento de segunda ou terceira linha, independente do status da mutação de EGFR, sendo por tal fato sido escolhido para tratamento de terceira linha para este paciente, evoluindo com piora e óbito logo no início do primeiro ciclo.

Como este modelo de estudo não permitiu retirar conclusões,



apenas gerando hipóteses a serem validadas em estudos prospectivos com maior amostragem e poder estatístico, vemos o quão distante estamos da cronificação do câncer de pulmão não-pequenas células na doença metastática. É urgente a necessidade de individualizar o tratamento na neoplasia que mais mata no mundo. O cruzamento das informações como os subtipos histológicos, a presença de mutações coexistentes, o entendimento do microambiente tumoral só são alguns exemplos de novos alvos que vem sendo pesquisado e do quanto precisamos progredir no entendimento desta altamente complexa neoplasia.

#### ■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA, 2009.
2. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-144.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage in NSCLC. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3543-3551.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. 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 Aug;2(8):706-14. Os autores são membros do International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee.
5. Yu Yang Soon; Martin R. Stockle; Lisa M. Askie; Michael J. Boyer. Duration of Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-3283.
6. Wolfgang Schuette, Sylke Nagel, Thomas Blankenburg, Christine Lautenschlaeger, Klaus Hans, Ernst-Wilhelm Schmidt, Ina Ditrach, Hans Schweisfurth, Ludwig Fischer von Weikersthal, Aruna Raghavachar, Angelika Reißig, Monika Serke. Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8389-8395.
7. Massimo Di Maio, Francesco Perrone, Paolo Chiodini, Ciro Gallo, Carlos Camps, Wolfgang Schuette, Elisabeth Quoix, Chun-Ming Tsai, Cesare Gridelli. Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1377-1382.
8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.