

Gencitabina em câncer de pulmão: avaliação retrospectiva de resposta clínica, sobrevida livre de progressão e sobrevida global

Ana Lucia Coradazzi CRM-SP 87.242

Gustavo Fernando Veraldi Ismael CRM-SP 82.109

Carlos Augusto de M. Beato CRM-SP 49.066

Káthia Cristina Abdalla CRM-SP 106078

Patrícia M. Milhomem CRM-SP 123137

Juliana dos S. Oliveira CRM-SP 131.918

Carla Manzoni CRM-SP 121.893

Fabiana Sirolli Fernandes CRM-SP 130546

José Getúlio M. Segalla CRM-SP 22.826

Instituição: Hospital Amaral Carvalho – Jauá/SP

■ RESUMO

O câncer de pulmão é a neoplasia mais letal no mundo, sendo responsável por cerca de um milhão de óbitos ao ano. Apesar dos resultados promissores dos estudos mais recentes, envolvendo o uso de novas classes de drogas no tratamento da doença localmente avançada ou metastática, a quimioterapia mantém-se como principal abordagem terapêutica neste cenário. A análise criteriosa dos resultados obtidos com a abordagem quimioterápica na prática clínica é de grande importância para a definição de protocolos terapêuticos institucionais e para a individualização do tratamento. O presente estudo avaliou retrospectivamente 45 pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células, tratados em uma única instituição, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009, com esquemas quimioterápicos baseados em gencitabina. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 64 anos. Observou-se 4,4% dos pacientes com estadió clínico inicial IB, 2,2% estadió II, 17,8% estadió IIIA, 53,3% estadió IIIB e 22,2% estadió IV ao diagnóstico. O tipo histológico mais freqüente foi carcinoma pouco diferenciado (31,1%), seguido por carcinoma espinocelular (26,7%) e adenocarcinoma (24,4%). A gencitabina foi utilizada como primeira linha de tratamento em 93,3% dos casos, sendo combinada a cisplatina em 39 pacientes. Observou-se resposta parcial em 22,2% dos pacientes, doença estável em 33,3% e progressão de doença em 37,8%. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 10,16 meses, e a sobrevida global (SG) mediana de 12,04 meses. Não houve diferenças estatisticamente significativas para SLP e SG de acordo com o tipo histológico da neoplasia.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das patologias de maior impacto na saúde mundial, atingindo recentemente a marca de mais de um milhão de casos novos diagnosticados ao ano, dos quais a quase totalidade evolui a óbito em decorrência da doença¹. Mais mulheres morrem por câncer de pulmão a cada ano do que por câncer de mama, colo de útero e endométrio combinados; mais homens morrem por câncer de pulmão anualmente do que por câncer

de próstata e colo-retal combinados. Outro ponto de relevância é a incidência crescente do câncer de pulmão na população feminina nas últimas décadas, tendência observada em nível mundial¹.

No Brasil, segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), durante o ano de 2010 serão diagnosticados 17800 novos casos de câncer de pulmão entre homens e 9830 entre mulheres. Tais dados são extremamente preocupantes, especialmente considerando-se que

o diagnóstico precoce da neoplasia permanece como um desafio. A ausência de sintomas em estágios iniciais e a estreita relação com o tabagismo e doenças pulmonares associadas dificultam a detecção precoce, conferindo ao câncer de pulmão altas taxas de letalidade e morbidade. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 20% em países desenvolvidos e 12% nos países em desenvolvimento².

A heterogeneidade de comportamento clínico é outro ponto a ser enfatizado. Os diferentes tipos histológicos associam-se a prognósticos distintos, diferentes padrões de resposta ao tratamento e singularidade nos perfis de morbidade. Os carcinomas de pulmão de pequenas células (CPPC) tendem a evoluir mais rapidamente que os carcinoma de não-pequenas células (CPNPC), embora sua resposta ao tratamento quimioterápico seja mais expressiva. Mesmo dentro do grupo de CPNPC, que inclui carcinomas espinocelulares (CEC), adenocarcinomas, carcinomas de grandes células e outros, as diferenças são observadas com frequência, motivando a busca por estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas. A não utilização de bevacizumabe em tumores centrais e a restrição do uso de pemetrexede a carcinomas não epidermóides são exemplos desta nova tendência.

A definição das estratégias terapêuticas mais adequadas para cada paciente só é possível através do conhecimento acurado da população tratada para câncer de pulmão e da observação criteriosa de seu comportamento biológico, resposta terapêutica e resultados em longo prazo.

O tempo médio de sobrevida de um paciente com diagnóstico de câncer de pulmão localmente avançado ou metastático é de cerca de 1 ano, mas a variabilidade é bastante grande. Enquanto a morte em consequência da doença dentro de algumas semanas após o diagnóstico pode ser considerada relativamente comum, muitos pacientes convivem com a doença durante vários meses, podendo chegar a mais de dois anos. Muitas vezes, a terapêutica adotada se baseia mais nas características do paciente (*performance status*, idade, comorbidades, preferências pessoais e até localização geográfica do domicílio) do que propriamente nas características da doença. A experiência pessoal do médico e o perfil de toxicidade dos diversos esquemas terapêuticos também têm grande impacto no processo de tomada de decisão.

Os dois objetivos principais do tratamento do câncer de pulmão localmente avançado ou metastático são: 1) melhora e/ou manutenção da qualidade de vida e 2) aumento do tempo de sobrevida. A manutenção da qualidade de vida pode ser alcançada através do controle dos sintomas relacionados à doença, minimização da toxicidade relacionada ao tratamento e redução das limitações impostas pela doença e/ou tratamento na rotina de vida do paciente. O aumento da sobrevida pode ser obtido através do trata-

mento oncológico multidisciplinar, envolvendo a atuação direta de vários profissionais.

Os avanços no tratamento do câncer de pulmão continuam associados ao desenvolvimento de novos agentes e combinações. No entanto, apesar do grande número de agentes citotóxicos disponíveis e suas combinações, o tempo médio de sobrevida para estes pacientes vem aumentando de forma bastante lenta. Uma vez que a expectativa de resultados para o tratamento não se traduz na cura, o equilíbrio entre os efeitos tóxicos da quimioterapia e os benefícios oferecidos por ela torna-se o ponto central da abordagem do câncer de pulmão avançado ou metastático.

Entre as drogas quimioterápicas eficazes no tratamento da doença metastática destacam-se as combinações com platinas, com taxas de resposta objetiva entre 30 e 40%³. A combinação cisplatina-gencitabina tem se mostrado uma das opções eficazes e com bom perfil de toxicidade como primeira linha de tratamento para câncer de pulmão localmente avançado ou metastático, sendo adotada por diversos serviços de Oncologia Clínica como a principal estratégia de tratamento⁴⁻⁶. A maior parte dos protocolos terapêuticos prevê a utilização de 4 a 6 ciclos de quimioterapia, seguidos de um período de suspensão do tratamento até a progressão da doença. Após a progressão, as estratégias terapêuticas eficazes como segunda linha são docetaxel, pemetrexede e erlotinibe⁷⁻¹⁰. Mais recentemente, estratégias envolvendo a introdução precoce da segunda linha ou manutenção de um tratamento quimioterápico com pemetrexede após a obtenção de melhor resposta com a primeira linha têm sido avaliadas como alternativas terapêuticas. De qualquer forma, a estratégia terapêutica inicial é muitas vezes a principal determinante dos benefícios obtidos ao longo do tratamento em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global¹¹.

O presente estudo tem por objetivo avaliar os resultados terapêuticos obtidos com a utilização da gencitabina em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado ou metastático, tratados pelo Sistema Único de Saúde em nossa Instituição, levando em consideração diferenças clínicas e histopatológicas.

■ INDIVÍDUOS E METODOLOGIA

A partir dos dados disponíveis no sistema de informática da Instituição e dos dados fornecidos pelo nosso Registro Hospitalar de Câncer (RHC), foram selecionados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão que receberam quimioterapia baseada em gencitabina em algum momento de seu tratamento, por no mínimo dois ciclos, a partir de janeiro de 2008 até dezembro de 2009. Os pacientes foram classificados de acordo com a idade ao diagnóstico, características histopatológicas do tumor, estadiamento inicial, esquema de quimioterapia utilizado,

tempo para progressão após início da gencitabina e sobrevida global.

A análise de sobrevida foi realizada através dos modelos de Kaplan-Meier e teste de log rank.

■ RESULTADOS

Foram identificados 45 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não-pequenas células que receberam gencitabina, isoladamente ou em associação com outras drogas, durante seu tratamento no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009 (tabela 1). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 64 anos (28 a 79 anos). Cinquenta e um % dos pacientes eram do sexo masculino e 49% do sexo feminino, em sua grande maioria tabagistas (82,2%). Observou-se 4,4% dos pacientes com estadió clínico inicial IB, 2,2% estadió II, 17,8% estadió IIIA, 53,3% estadió IIIB e 22,2% estadió IV ao diagnóstico. O tipo histológico mais freqüente foi carcinoma pouco diferenciado (31,1%), seguido de carcinoma epidermóide (26,7%), adenocarcinoma (24,4%) e outros tipos histológicos (11,1%) (gráfico 1).

Gráfico 1. Tipos histológicos identificados em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não-pequenas células.

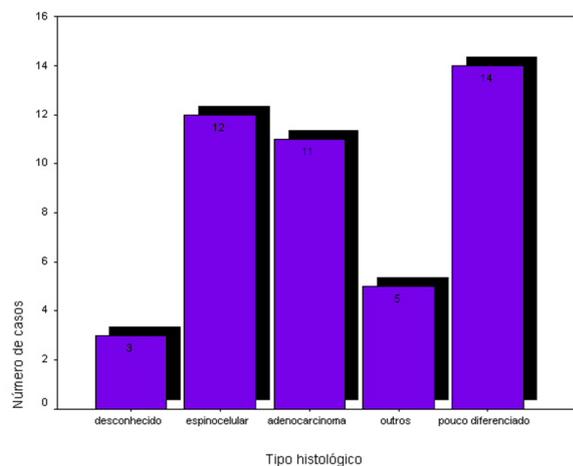


Tabela 1. Características clínico-patológicas dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão que receberam gencitabina em algum momento de seu tratamento.

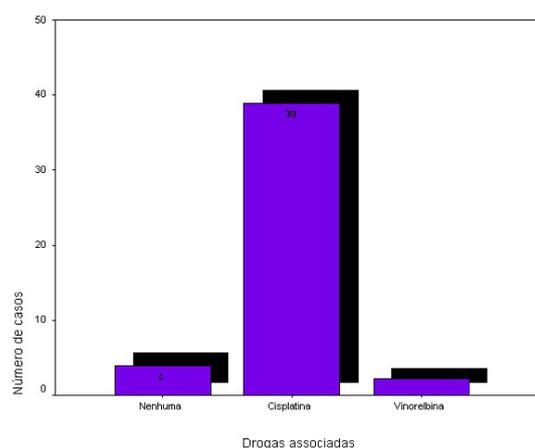
Características	Variáveis	n	%
sexo	masculino	23	51,1
	feminino	22	49,9
tabagismo	sim	37	82,2
	não	6	13,3
	desconhecido	2	4,4

estadió clínico	IB	2	2,2
	II	1	4,4
	IIIA	8	17,8
	IIIB	24	53,3
	IV	10	22,2
tipo histológico	CPD	14	31,1
	CEC	12	26,7
	adenocarcinoma	11	24,4
	outros	5	11,1
	desconhecido	3	6,7
Total		45	100

CPD: carcinoma pouco diferenciado; CEC: carcinoma espinocelular

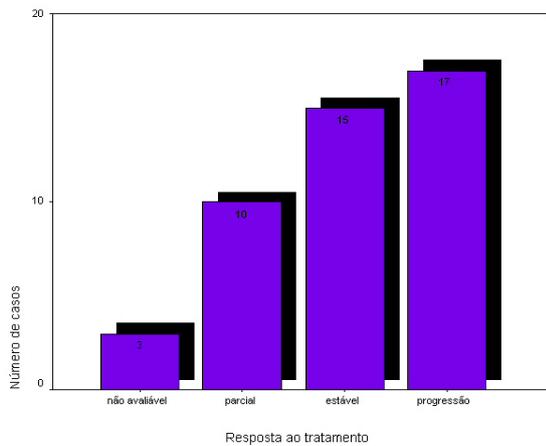
A gencitabina foi utilizada como monoterapia em apenas 4 pacientes. A droga mais frequentemente combinada foi a cisplatina, utilizando-se o esquema gencitabina 1000 mg/m² D1 e D15 e cisplatina 75 mg/m² D1, a cada 28 dias. Houve ainda alguns casos em que foi associada vinorelbina, especialmente em pacientes com contra-indicação ao uso da cisplatina (gráfico 2).

Gráfico 2. Drogas utilizadas em associação com a gencitabina em pacientes com câncer de pulmão.



A gencitabina foi utilizada como primeira linha de tratamento em 42 pacientes (93,3%). Não foram observadas respostas completas. Respostas parciais foram obtidas em 10 pacientes (22,2%), doença estável em 15 (33,3%) e progressão de doença em 17 (37,8%). Não foi possível avaliar a resposta ao tratamento em 6,7% dos casos (gráfico 3).

Gráfico 3. Respostas clínicas obtidas com a utilização de esquemas baseados em gencitabina para câncer de pulmão.



A maioria dos pacientes (75,6%) evoluiu a óbito antes da análise final de dados do presente estudo. A sobrevida mediana livre de progressão foi de 10,16 meses, e a sobrevida global mediana de 12,04 meses (gráficos 4 e 5).

Gráfico 4. Curva de sobrevida livre de progressão de portadores de CPNPC que utilizaram gencitabina.

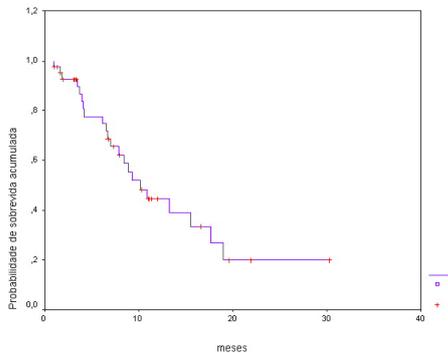
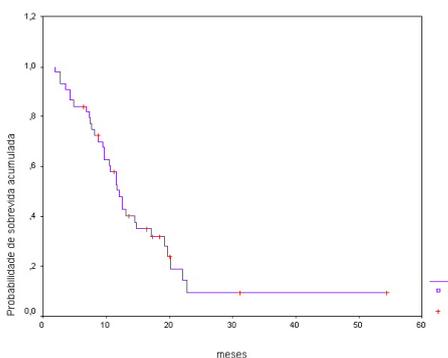


Gráfico 5. Curva de sobrevida global de portadores de CPNPC que utilizaram gencitabina.



Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no prognóstico dos diversos tipos histológicos. As medianas de sobrevida livre de progressão para CEC, adenocarcinoma, outros tipos histológicos e carcinomas pouco diferenciados foram, respectivamente, 15,5 meses, 8,8 meses, 7,8 meses e 13,2 meses ($p = 0,50$). As medianas de sobrevida global, da mesma forma, foram 10,3 meses, 13,0 meses, 12,5 meses e 14,5 meses ($p = 0,51$). Embora a sobrevida livre de progressão mediana tenha sido mais favorável para pacientes com CEC ou carcinomas pouco diferenciados, tal benefício não foi estatisticamente significativo e não se traduziu em qualquer ganho de sobrevida global (gráficos 6 e 7).

Gráfico 6. Curva de sobrevida livre de progressão de acordo com o tipo histológico.

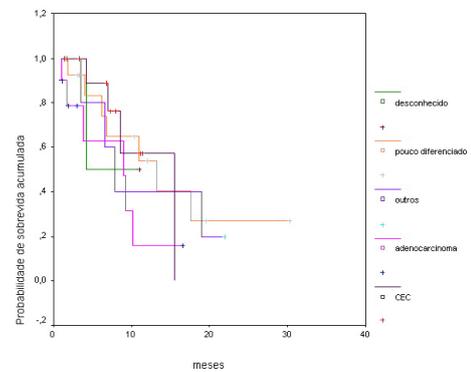
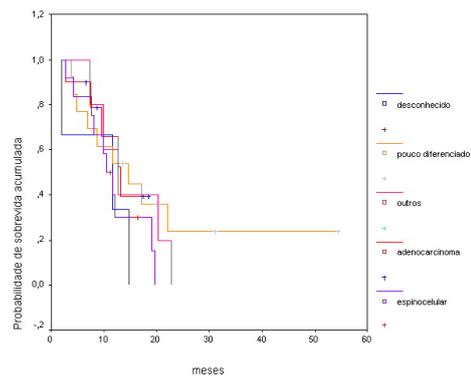


Gráfico 7. Curva de sobrevida global de acordo com o tipo histológico.



■ Discussão

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais letal no mundo, tanto em homens quanto em mulheres, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Apesar dos avanços na prevenção (campanhas anti-tabagismo), detecção precoce e instituição de terapias adjuvantes, muitos pacientes apresentam doença metastática já ao diagnóstico

ou desenvolvem metástases no decorrer da doença. Há ainda um grupo significativo de pacientes cuja doença inicial é localmente avançada (especialmente estágio IIIB), sem possibilidade de ressecção cirúrgica, e cujo prognóstico é muito semelhante ao dos pacientes metastáticos. Apesar das novas abordagens terapêuticas que vêm sendo testadas no panorama de doença metastática, como anticorpos monoclonais e drogas alvo-moleculares, a quimioterapia sistêmica permanece como abordagem fundamental para a grande maioria dos pacientes.

A abordagem da doença metastática depende em grande parte das características clínicas e histopatológicas das neoplasias, além do seu comportamento biológico. No entanto, na prática clínica, as condições gerais do paciente, o perfil de toxicidade dos esquemas de quimioterapia e a disponibilidade das drogas muitas vezes são os fatores determinantes da conduta tomada. A avaliação criteriosa dos resultados dos protocolos terapêuticos adotados por cada instituição torna-se, assim, uma ferramenta importante de avaliação de qualidade e eficácia dos tratamentos.

No presente estudo, a mediana de idade dos pacientes (64 anos) foi semelhante à descrita pela literatura para diagnóstico de câncer de pulmão. A distribuição por sexo, no entanto, revelou uma percentagem significativamente maior de pacientes do sexo feminino do que em geral se observa em estudos clínicos. Tal achado vem ao encontro dos recentes dados observados em estudos epidemiológicos, que apontam para um aumento da incidência do CPNPC na população feminina.

O predomínio absoluto de pacientes tabagistas já era esperado nessa população, considerando-se sua forte associação com a prevalência do câncer de pulmão. A maior parte dos pacientes estudados apresentava doença localmente avançada (IIIA ou IIIB) ou metastática ao diagnóstico, configurando uma população de prognóstico desfavorável. Ressaltamos que nenhum destes pacientes com doença avançada recebeu tratamento cirúrgico com intenção curativa. Embora alguns pacientes tenham recebido radioterapia após a abordagem quimioterápica, nenhum deles entrou em remissão, permanecendo com doença ativa até o fechamento dos dados do estudo ou óbito. A inclusão de pacientes com doença localmente avançada irressecável em estudos clínicos envolvendo quimioterápicos é prática comum, uma vez que tais pacientes evoluem tão desfavoravelmente quanto os metastáticos.

A avaliação dos tipos histológicos revelou surpreendente predomínio de carcinomas pouco diferenciados, os quais foram observados em cerca de um terço dos pacientes. Embora parte deles possivelmente se trate de carcinomas epidermóides ou mesmo adenocarcinomas, é interessante ressaltar a percentagem significativa de tumores de grande agressividade, o que pode influenciar nos resultados obti-

dos. Cabe lembrar que trata-se de uma amostra relativamente pequena de pacientes, sujeita a variações.

O fato de não terem sido observadas respostas completas era esperado. Raramente são descritas remissões completas no cenário de doença pulmonar metastática, com qualquer esquema quimioterápico estudado. No entanto, a obtenção de benefício clínico (resposta parcial ou estabilidade de doença) observada em cerca de 55% dos pacientes é um resultado mais animador do que o descrito pela literatura para esquemas quimioterápicos baseados em gencitabina (ao redor de 40%). Tal fato possivelmente se explica à alta percentagem de carcinomas pouco diferenciados, que tendem a responder melhor à quimioterapia.

A sobrevida livre de progressão mediana (10 meses) foi superior à descrita pela literatura (entre 6 e 8 meses). No entanto, vale lembrar que o presente estudo é retrospectivo e incluiu um número restrito de pacientes. Além disso, as avaliações de resposta na prática clínica são muito menos criteriosas do que em estudos clínicos randomizados, e possivelmente o diagnóstico de progressão é feito mais tardiamente.

O fato da sobrevida global mediana (12 meses) aproximar-se dos dados da literatura corrobora a análise descrita acima para sobrevida livre de progressão. Embora tenhamos observado um maior tempo para progressão da doença, isso não se traduziu em benefício significativo de sobrevida global. Cabe ressaltar que o principal esquema utilizado (gencitabina e cisplatina) foi administrado com posologia adaptada pela instituição (o esquema tradicional prevê a administração de gencitabina 1250 mg/m² em D1 e D8 a cada 21 dias e cisplatina 100 mg/m² no D1). O esquema adaptado tem sido adotado devido à experiência clínica do serviço, que mostra perfil de toxicidade pouco tolerável com as doses convencionalmente descritas, além das dificuldades de adesão ao tratamento. Embora as limitações metodológicas do presente estudo não nos permitam afirmar que o esquema adaptado mantenha a mesma eficácia do convencional, os resultados sugerem que isso seja real.

A ausência de diferenças importantes nos resultados obtidos para os diferentes tipos histológicos também era esperada. A maioria dos estudos utilizando esquemas baseados em gencitabina incluiu pacientes com todos os subtipos histológicos de CPNPC, não sendo possível identificar qualquer benefício adicional para algum subtipo específico. Cabe ressaltar ainda que não houve interrupção do tratamento por toxicidade, o que sugere que o bom perfil de segurança das drogas, descrito em diversos estudos, é refletido na prática clínica sem qualquer viés.

■ CONCLUSÃO

Os esquemas quimioterápicos baseados em gencitabina para câncer de pulmão localmente avançado ou metas-

tático mostraram-se viáveis, seguros e eficazes, refletindo com fidelidade na prática clínica os resultados descritos por estudos clínicos.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-130.
2. Estimativa 2010 – Incidência de Câncer no Brasil. www.inca.gov.br
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 92-98.
4. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of Gemcitabine plus carboplatin versus single-agent Gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (33): 8380-8388
5. Smit EF, von Meerbeeck JPAM, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two Cisplatin-based regimens and Paclitaxel plus Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group – EORTC 08975. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (21): 3909-3917.
6. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of Gemcitabine-Cisplatin versus Etoposide-Cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (1): 12-18.
7. Shepherd FA, 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.
8. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, 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.
9. 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.
10. Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., et al: Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:123.
11. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.