

Avaliação retrospectiva do tratamento quimioterápico neoadjuvante do câncer de pulmão não pequenas células nos anos de 2007 e 2008 no Instituto Nacional de Cancer

Diego Gomes Candido Reis CRM 5278824-4

Clarissa Serodio Baldotto CRM 5270531-4

Iygia Maria Costa Soares CRM 5278780-9

Mauro Zukin CRM 5253835-3

Instituto Nacional de Cancer- Rio de Janeiro- RJ

■ RESUMO

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer entre homens e mulheres no mundo, causando cerca de 1,2 milhões de mortes por ano.

O tratamento nos estágios clínicos I a IIIA é predominantemente cirúrgico e nos últimos anos o tratamento adjuvante tem demonstrado um importante papel na melhora da sobrevida nestes estágios. Quimioterapia neoadjuvante tem sido associado a aumento de sobrevida global em pequenos estudos em pacientes com doença ressecável estágio IIIA. Porém há uma carência de dados na literatura médica que embasem tal tratamento.

O objetivo do presente estudo é avaliar retrospectivamente as características clínicas e desfecho dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células que realizaram quimioterapia com intuito neoadjuvante nos anos de 2007 e 2008.

11 pacientes foram selecionados, e dados estavam disponíveis para 10 pacientes. A maioria foi considerada irresssecável cirurgicamente após a quimioterapia, sendo que 60% apresentou progressão de doença e 40% apresentou piora do estado geral.

Após um follow-up mediano de 18 meses (5-50 meses), 3 pacientes evoluíram a óbito.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer entre homens e mulheres no mundo, causando cerca de 1,2 milhões de mortes por ano (1).

A frequência absoluta e relativa do câncer de pulmão tem aumentado consideravelmente, sendo que em 1953, a neoplasia de pulmão tornou-se a principal causa de morte por câncer entre os homens e em 1985 entre as mulheres. Apesar do declínio da mortalidade entre os homens, a taxa de mortalidade entre as mulheres continua a aumentar, representando cerca de metade de todas as mortes por câncer de pulmão no mundo. (2)

No Brasil, o número de casos novos de câncer de pulmão estimados no ano de 2010 é de 28000; 18000 entre os homens e 10000 entre as mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100.000 homens e 10 para cada 100.000 mulheres.(3)

A neoplasia de pulmão é sabidamente relacionada ao tabagismo, porém até o momento nenhum método de rastreamento conseguiu demonstrar impacto na diminuição da sua mortalidade.

O tratamento do tumor primário depende do tipo histológico, do estadiamento inicial da doença, assim como do

estado físico do paciente. O estadiamento TNM no câncer de pulmão não pequenas células representa o principal fator prognóstico. Dados relacionando o estadiamento do tumor ao prognóstico, através da análise de 9.100 casos, foram usados para propor a sétima edição do sistema de estadiamento TNM.(4)

O estadiamento clínico se correlaciona com a sobrevida em cinco anos, sendo que no estágio IA é cerca de 61%, IB: 38% , IIA: 34%, IIB: 24% para T2N1 e 22% para T3N0, IIIA: 13%, IIIB: 5%. (5)

O tratamento nos estágios clínicos I a IIIA é predominantemente cirúrgico e nos últimos anos o tratamento adjuvante tem demonstrado um importante papel na melhora da sobrevida nestes estágios.

Pacientes submetidos a completa ressecção cirúrgica apresentam taxa de recaída de 50% . A recorrência à distância é o sítio mais comum de recaída e provável causa de óbito.(6,7)

O estadiamento patológico é o mais importante fator prognóstico de recidiva, porém marcadores específicos como o perfil de expressão genética, expressão de ERCC1, anormalidades no oncogene K-ras e no gene supressor de tumor P53, estão em estudo para avaliar a aplicabilidade dos mesmos na seleção dos pacientes para quimioterapia adjuvante.

Durante os anos setenta e início dos anos oitenta, vários trabalhos foram conduzidos para determinar se a quimioterapia após ressecção cirúrgica completa poderia aumentar a sobrevida, porém não houve benefício consistente nestes estudos.

Metanálise de 1995, com 14 estudos, envolvendo 4.357 pacientes, já demonstrava a diminuição do risco de morte em 13%, com benefício em 5 anos de 5% em sobrevida, embora não houvesse significado estatístico ($p=0.08$). (8)

O primeiro grande estudo relevante no tratamento adjuvante do câncer de pulmão não pequenas células foi o IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial), que randomizou 1867 pacientes com tumor de pulmão completamente ressecado (estádios clínicos I, II e III) para quimioterapia baseada em platina ou observação. Os esquemas de quimioterapia foram bem variados: cisplatina associada a um alcalóide da vinca (vindesina, vinorelbina ou vinblastina) ou ao etoposídeo. O regime que combinava Cisplatina e Etoposídeo foi utilizado em 49% dos pacientes. A taxa de sobrevida em 5 anos foi 44,5% para o grupo da quimioterapia e 40,4% para o grupo observação ($P<0.03$), a sobrevida livre de doença também foi significativamente aumentada com a quimioterapia (39,4 % e 34,3%, $p<0.03$). A sobrevida mediana foi 50.8 meses no braço da quimioterapia e 44,4 meses no braço observação.(9)

Outros estudos também mostraram benefício para a quimioterapia adjuvante. O estudo canadense NCI-CTG JBR-10 foi um estudo fase III, com pacientes em estágios IB e II, randomizados para 4 ciclos de cisplatina e vinorelbina

adjuvante versus tratamento cirúrgico exclusivo. Foram avaliados 482 pacientes com resultados favoráveis para o grupo que recebeu quimioterapia: sobrevida mediana 94 meses x 73 meses($p=0.011$) e sobrevida em 5 anos 69% x 54% ($p<0.05$). (10)

O estudo ANITA, avaliou o uso de cisplatina e vinorelbina no tratamento adjuvante em 840 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células. Houve aumento na sobrevida em 5 anos no grupo que recebeu quimioterapia para estágios II e III A, mas não para estágio I. A taxa de sobrevida em cinco anos foi para os estágios I, II, IIIA, 62%, 52% e 42%, respectivamente, no braço de quimioterapia e 63%, 39% e 26% no braço observação.(11)

O estudo italiano ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) englobou pacientes com tumor de pulmão estágios I, II e IIIA, que receberam esquemas heterogêneos de quimioterapia, associados ou não a radioterapia ou foram apenas seguidos após a cirurgia. Seus resultados contrastam com outros estudos, pois falhou em mostrar o papel da quimioterapia adjuvante em câncer de pulmão não pequenas células completamente ressecado.(14)

Na ASCO de 2006, foi apresentada a metaanálise LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), que analisou dados de 5 estudos randomizados. Nesta análise com um total de 4584 pacientes, observou-se que a quimioterapia adjuvante baseada em Cisplatina melhora a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, sendo mais efetiva nos estágios II e III, e o regime com vinorelbina associado a 320-400 mg/m² de cisplatina parece ser a combinação mais promissora.(15)

Entretanto, o benefício de quimioterapia adjuvante em algumas situações tem benefício duvidoso. O estudo GALGB 9633 analisou apenas pacientes com câncer de pulmão não pequenas células estágio IB (T2N0) completamente ressecado, randomizados para 4 ciclos de carboplatina (AUC6) e paclitaxel(200 mg/m²), a cada 3 semanas, versus observação após cirurgia. A quimioterapia adjuvante foi bem tolerada e os resultados mostraram sobrevida global em 4 anos de 71% versus 59%, favorecendo o grupo da quimioterapia. Houve também vantagem em relação a sobrevida livre de doença para o grupo da quimioterapia ($p=0.035$). (12) Contraindo-se a estes resultados preliminares, os dados de seguimento de 74 meses não confirmam um aumento de sobrevida estatisticamente significativo(HR 0.83, 95% CI 0.64-1.08).(13)

A adesão ao tratamento adjuvante também é motivo de preocupação, e a maioria destes trials com quimioterapia combinada (baseada em cisplatina) reportaram que apenas 60% dos pacientes receberam o tratamento planejado.

Quimioterapia neoadjuvante tem sido associado a aumento de sobrevida global em pequenos estudos em pacientes com doença ressecável estágio IIIA. A eficácia da quimioterapia

neoadjuvante em pacientes com doença em estágio inicial também tem sido analisado em estudos randomizados, e ainda que dados disponíveis sugeriram uma tendência de aumento de sobrevida a favor de quimioterapia neoadjuvante ainda não dispomos de trials que tenham encontrado diferença com significância estatística. (16, 17, 18)

Numa atualização de uma revisão sistemática prévia que incluía 1507 indivíduos randomizados para quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia ou apenas cirurgia, o Hazard Ratio de morte foi de 0.88 (P=0.07), com um benefício absoluto de 5% com a quimioterapia neoadjuvante. Estudos avaliando o papel da quimioterapia neoadjuvante tem demonstrado maior adesão ao tratamento planejado. (19, 20)

No Instituto Nacional do Câncer-INCA, desde 2004, os pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ressecados cirurgicamente, tem sido submetidos a quimioterapia adjuvante utilizando-se esquema baseado em Cisplatina e Etoposídeo.

Não há um protocolo específico para a neoadjuvância de pulmão, sendo indicada individualmente baseada em opiniões de especialistas e no provável aumento da ressecabilidade cirúrgica, ou quando se avalia dificuldade futura na administração de adjuvância nestes pacientes.

O presente estudo tem por objetivo primário descrever a sobrevida global dos pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2008. Outros objetivos secundários são descrever o tempo livre de doença e os sítios mais comuns de recidiva da doença.

#Descrever a sobrevida global dos pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante no INCA no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2008;

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de seguimento, retrospectivo e descritivo, a ser realizado através da avaliação dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células submetidos a ressecção cirúrgica do tumor, que receberam tratamento quimioterápico neoadjuvante no INCA no período de janeiro de 2007 a Dezembro de 2008 (follow-up de 2 anos, mínimo). A lista dos pacientes será obtida através dos registros do Sistema de Informações Hospitalares (SHI) da unidade I do INCA. Os prontuários destes pacientes são revisados para coleta de informações, que serão arquivadas através de formulário padronizado (ANEXO 1).

A coleta será realizada na unidade I do INCA. Na coleta de dados, entre as características dos pacientes, serão avaliadas a idade, PS (anexo 2), presença de comorbidades, estágio inicial da doença, data do diagnóstico e situação atual da doença, tabagismo, tipo histopatológico, objetivo da

neoadjuvância, estágio após a quimioterapia.

Em relação ao tratamento quimioterápico, serão pesquisados o tipo de quimioterapia, o número de ciclos utilizado, a data dos ciclos, a toxicidade gerada pelo tratamento, a data da recidiva após o tratamento e a data do óbito ou da última consulta no instituto. As fichas serão colocadas em planilha eletrônica (Microsoft Excel 2007) para análise estatística com o pacote estatístico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Califórnia, EUA). A Sobrevida global e a sobrevida livre de doença serão determinadas através da construção de curvas de Kaplan-Meier.

A Sobrevida global é aqui definida como o intervalo de tempo entre o primeiro dia do primeiro ciclo do tratamento até a data de óbito ou data da última visita ao hospital (serviço de emergência ou visita ambulatorial). Os pacientes ainda vivos serão censurados na data correspondente à última consulta no instituto.

O tempo, em meses, entre o primeiro dia do primeiro ciclo da quimioterapia até a documentação de recidiva da doença, morte, ou interrupção do seguimento será denominado tempo livre de doença.

Serão incluídas os pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante no INCA e com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células, estágios iniciais (I, II e IIIA), período de janeiro de 2007 a Dezembro de 2008.

Serão excluídos do estudo os pacientes com outras neoplasias malignas concomitantes ao câncer de pulmão (exceto câncer de pele não-melanoma).

■ RESULTADOS

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008, foram obtidos registros de 11 pacientes. Dados estavam disponíveis de 10 pacientes.

O follow-up mediano foi de 18 meses (5-50 meses).

A idade mediana ao diagnóstico foi de 60 anos (47-76), sendo que 6 pacientes (pts) (60%) eram mulheres, e 4 pts (40%) homens, 5 pts (50%) eram brancos.

Nove pts (90%) eram tabagistas prévios, com carga tabagica mediana de 30 maços/ano (15-100).

8 pts (80%) apresentavam comorbidades, sendo que 4 pts (40%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 30% diabetes mellitus, 1 pts (10%) câncer de língua previamente tratado e 20% tinham diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Todos os pacientes tinham PS 1 ao diagnóstico.

Três pts (30%) tinham perda de peso >5% ao diagnóstico.

Todos os pacientes eram estadiados no setor de cirurgia torácica no INCA antes de serem encaminhados ao serviço

de oncologia clínica. O estadiamento incluía Tomografia Computadorizada de tórax e abdômen, exames laboratoriais (hemograma completo, U, Cr, Prova de função hepática, LDH, coagulograma), espirometria, mediastinoscopia, e exames de risco cirúrgico conforme avaliação clínica. Laudo histopatológico era fornecido pelo serviço de patologia clínica. Não foram feitos estudos moleculares das espécimens cirúrgicas.

A espirometria, 3 pts (30%) eram aptos a pneumectomia, 7 pts (70%) aptos a lobectomia apenas.

Laudo histopatológico: 4 pts (40%) adenocarcinoma, 4 pts (40%) carcinoma de células escamosas, 1 pt (10%) carcinoma de grandes células, 1 pt (10%) carcinoma de células não pequenas.

Estádio clínico inicial: E IIA: 2pts (20%), E IIB: 1 pt (10%), E IIIA: 7 pts (70%).

A indicação da neoadjuvância em todos os pacientes foi redução tumoral e maior chancer de ressecabilidade a cirurgia.

O esquemas quimioterápicos (QT) utilizados ficaram a critério do médico oncologista clínico: 5 pts receberam quimioterapia-rt conforme esquema SWOG 9019 (Cisplatina 50mg/m2 EV bolus D1, D8, D29, D36 + Etoposídeo 50mg/m2 bolus EV D1-D5 e D29-D36, + radioterapia 45 GY/25fx + reforço radioterapia 15gy), 3 pts (30%) receberam quimioterapia exclusiva com EP (Eposídeo 100mg/m2 bolus EV D1-D3 + Cisplatina 80mg/m2 D1 EV, ciclando de 21/21 dias); 1 pt (10%) recebeu gemcitabina-cisplatina (Gemcitabina bolus 1000mg/m2 bolus D1 e D8 EV + cisplatina 80mg/m2 bolus D1 EV, ciclando de 21/21 dias), 1 pt (10%) recebeu carboplatina-etoposídeo (Carboplatina AUC=5 + Etoposídeo 100mg/m2 D1-D3 bolus EV).

O esquema SWOG 9019 foi completado em todos os pacientes, 3 pts receberam 2 ciclos de quimioterapia e 1 pt recebeu 1 ciclo de qt.

7 pts (70%) receberam o tratamento proposto neoadjuvante.

6 pts (60%) apresentaram melhora clínica durante o tratamento quimioterápico, e 4 pts (40%) apresentaram piora clínica e queda de PS.

6 pts (60%) evoluíram com progressão de doença (1 pt: doença óssea E IV, 5 pts: progressão de doença pulmonar e linfonodal E IIIB), 4 pts apresentaram resposta parcial.

7 (70%) foram considerados inoperáveis (1 pt devido a condições clínicas).

3 pts foram operados: 1 bilobectomias (10%), 2 lobectomias (20%) com ressecção linfonodal. 2 pts (66%) realizaram cirurgia a R0 e 1 pt (33%) realizou cirurgia a R1 (microscópico). Adjuvância radioterápica foi indicada em 1 pt (33%), adjuvância quimioterápica com Carbo VP 4 ciclos foi indicada em 1 pt (33%) e 1 pt (33%) não fez qualquer tipo de adjuvância. O estágio inicial dos pts que se submeteram a cirurgia foram: 2 pts IIIA, 1 pt IIB.

Os pacientes que apresentaram progressão de doença após início de quimioterapia neoadjuvante mudaram para tratamento combinado com radioterapia (SWOG 9019) (E IIIB) ou completaram quimioterapia combinada a base de platina (E IV).

Ao momento da análise, 3 pts (30%) tinham evoluído a óbito devido a progressão de doença. Todos os pts que realizaram cirurgia estavam vivos sem evidência de doença com follow-up mediano de 18 meses (12-21).

■ Discussão

Estudos randomizados e metanálises têm demonstrado benefício em sobrevida nos pacientes que realizaram ressecção tumoral completa seguido de tratamento adjuvante. O benefício da neoadjuvância é contestado devido ao numero pequeno de pacientes recrutados na maioria dos estudos e a falha em se atingir significância estatística.

No nosso estudo, tivemos dados de apenas 10 pacientes. Porém pôde-se observar que o principal motivo para a neoadjuvância foi o intuito de melhor ressecabilidade, bem como a maioria dos pacientes apresentava estágio IIIA. A maioria dos pacientes era fumantes, apenas 30% tinham espirometria que permitiria pneumectomia e todas mantinham um bom Performance Status ao momento do diagnóstico.

A maioria dos pacientes evoluiu com progressão de doença durante ou após o tratamento neoadjuvante indicando ou a agressividade tumoral / resistência a quimioterapia ou a um subestadiamento destes pacientes.

ANEXO 1- FICHA CLÍNICA

INFORMAÇÕES PESSOAIS

MATRÍCULA

NOME:

SEXO FEMININO MASCULINO

DATA DE NASCIMENTO
DD/MMM/AA

FATORES DE RISCO AMBIENTAIS

TABAGISTA

NR NÃO SIM → (___ CIGARROS/DIA POR ___ ANOS)

PERFORMANCE STATUS (ECOG)

NR 0 1 2 3 4

PERDA DE PESO

NR NÃO SIM ≤5% >5%

ESPECIFICAR

ESTADIAMENTO TUMORAL CLÍNICO

OCULTO(TxNOMO) 0 (IN SITU) IA IB IIA
IIB IIIA IIIB IV

DIAGNÓSTICO – HISTOPATOLÓGICO:

NSCLC → ADENOCARCINOMA BRONQUIÓLO-ALVEOLAR

