

RELATO DE CASO

Tratamento de manutenção em câncer de pulmão não pequenas células avançado - relato de caso

Alexei Peter dos Santos CRM

Juliana Janoski de Menezes CRM 29857

Hospital Santa Rita - Complexo Hospitalar Santa Casa
Porto Alegre/R.S.

■ RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão não pequenas células é uma das principais causas de morte no mundo e, até 40% dos pacientes ao diagnóstico já apresentam doença avançada. Com o ganho de sobrevida evidenciado com o tratamento quimioterápico na primeira, segunda e terceira linhas, tem-se cada vez mais estudada a terapia de manutenção com o fim de melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes. **Relato de Caso:** Homem com 56 anos de idade, ex-tabagista, com câncer de pulmão não pequenas células, pouco diferenciado, estágio clínico IIIB (cT4cN3M0), inoperável, realizou tratamento primário com quimioterapia e radioterapia sequenciais, permanecendo com doença estável. Iniciou terapia de manutenção com pemetrexate, sem evidências de progressão de doença ao longo dos 11 meses de uso. **Discussão:** O pemetrexate tem demonstrado efetividade como terapia de manutenção em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado, com ganho de sobrevida e melhora qualidade de vida.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das doenças com maiores índices de mortalidade em todo mundo, perfazendo mais de 1 milhão de mortos a cada ano¹. O subtipo mais comum é o de não pequenas células, ocorrendo em 87% dos casos. Até 40% dos pacientes manifestam a doença numa fase avançada, quando não há mais possibilidade de cura. O tratamento da doença metastática confere ganho de sobrevida global e melhora sintomática, sobretudo com esquemas de quimioterapia de terceira geração associadas à platina², com a adição de um agente alvo, bevacizumab, em alguns determinados pacientes³. Diversos ensaios clínicos avaliaram a duração do tratamento de primeira linha e não encontraram benefício a partir do 4º ou 6º ciclos⁴. Os guidelines recomendam acompanhar o paciente até haver progressão de doença, para, então, ser utilizada

terapia de segunda linha, a qual demonstrou ganho de sobrevida global, com uso de docetaxel, pemetrexate ou erlotinib^{5,6,7,8}. No entanto, nos últimos anos, tem-se estudada a quimioterapia de manutenção, em pacientes com doença avançada, logo após o término da quimioterapia de primeira linha. Há ensaios demonstrando ganho de sobrevida global e/ou sobrevida livre de doença e melhora da qualidade de vida com uso de pemetrexate, docetaxel e erlotinib na manutenção⁹⁻¹³.

Este artigo, relato o caso de um paciente com câncer de pulmão não pequenas células e estadiamento clínico IIIB, inoperável, que apresentou doença estável após tratamento definitivo com quimioterapia e radioterapia sequenciais, sendo proposto, após, terapia de manutenção com pemetrexate, não havendo progressão de doença por aproximadamente 1 ano de uso da droga.

■ RELATO DE CASO

Paciente masculino, com 56 anos de idade, ex-tabagista e portador de doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentou-se com dispnéia e tosse produtiva com evolução de 2 meses. Na história familiar, pai tinha falecido por câncer de pulmão aos 74 anos. Ao exame físico, não apresentava alterações. Em relação aos exames de imagem, rx-tórax demonstrou lesão tumescente justa-mediastinal no lobo superior do pulmão direito com pelo menos 6 cm de diâmetro e, TC tórax com lesão na região paratraqueal direita com 7,0 x 4,2 cm, sem plano de clivagem com mediastino e com invasão de brônquio lobo superior direito, além de conglomerado de linfadenomegalias paratraqueais superior e inferior à direita e no mediastino anterior, com compressão de veia cava e adenopatia em arco aórtico à esquerda. Como a fibrobroncoscopia não detectou lesão endobrônquica, sendo os resultados do lavado brônquico e da biópsia negativos, o paciente foi submetido a uma mediastinoscopia com biópsia de linfonodos do nível 4 à direita. O anatomopatológico evidenciou Carcinoma Não de Pequenas Células, pouco diferenciado, com necrose.

Para complementar o estadiamento, foram realizadas tomografias de crânio, de abdômen e cintilografia óssea sem demonstração de lesões metastáticas aparentes. Por se tratar de um caso de câncer de pulmão não pequenas células, com estadiamento clínico IIIB (cT4cN3M0), inoperável e performance status 2 (limitação pelos sintomas da doença), foi iniciado tratamento quimioterápico com esquema de gencitabina e cisplatina (GC), com plano de radioterapia sequencial. Após 4 ciclos de GC, realizou-se tratamento radioterápico até a dose de 61Gy, com melhora parcial do quadro.

Tomografia de tórax foi solicitada ao final da radioterapia, demonstrando redução do conglomerado de linfonodos mediastinais à direita e da lesão expansiva hilar direita, caracterizando doença estável pelos critérios de RECIST. Como o paciente ainda permanecia sintomático e com doença mensurável, foi introduzida terapia de manutenção com pemetrexate, a qual foi mantida por 11 ciclos, com obtenção de doença estável e melhora clínica evidente. Neste momento, foi optado, juntamente com o paciente, em trocar o esquema de manutenção para erlotinib, porém, após 3 meses da mesma, houve progressão das linfadenopatias mediastinais, reintroduzindo-se o tratamento com pemetrexate em associação com carboplatina, para obter maior taxa de resposta. O paciente, até o presente momento, havia realizado 1 ciclo apenas deste esquema, com boa tolerância.

■ DISCUSSÃO

Há 15 anos foi demonstrado pela primeira vez, através de uma meta-análise, um ganho de sobrevida, de aproximada-

mente 1,5 meses, com o uso de quimioterapia em doença metastática em relação a melhor manejo clínico¹⁴. A partir daí, surgiram novos esquemas com dados de sobrevida média em torno de 8 a 10 meses, com uso de drogas de terceira geração em combinação a agentes platinados².

Scagliotti e colaboradores realizaram um estudo randomizado em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado, comparando os esquemas de gencitabina e cisplatina vs pemetrexate e cisplatina na primeira linha, demonstrando que naqueles com histologia não-escamosa a sobrevida média pode chegar a 12,6 meses (p.03) com uso de pemetrexate e cisplatina¹⁵.

A partir do ganho de sobrevida global com as drogas de segunda linha, passou-se a estudar o papel das quimioterapias na manutenção de tratamento imediatamente após o término da primeira linha, com o objetivo de melhorias na qualidade de vida e nos desfechos clínicos.

O estudo que comparou o início de docetaxel logo após o término da quimioterapia de primeira linha ou somente após ter havido progressão de doença, demonstrou um ganho estatisticamente significativo na sobrevida livre de doença (5,7 meses vs 2,7 meses; p.0001) com uso de docetaxel imediatamente após a primeira linha. Importante ressaltar que 20% dos pacientes do grupo alocados para receber docetaxel somente na progressão de doença, não conseguiram receber a droga por piora clínica ou morte¹⁰.

Tudor Ciuleanu e colaboradores estudaram o papel do pemetrexate na manutenção comparando-o com o placebo, após 4 ciclos de combinação de quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado. Houve um ganho de sobrevida global naqueles pacientes que utilizaram pemetrexate logo após término da primeira linha (13.4 meses vs 10.6 meses, p0.012), além de sobrevida livre de doença (p0.0001) e taxa de resposta (p0.005). Estes resultados foram favoráveis naqueles com histologia não escamosa, sobretudo no adenocarcinoma (sobrevida global 16.8 meses vs 11.5 meses, p0.026). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global na histologia escamosa com uso de pemetrexate na manutenção em relação ao placebo (9,9 meses vs 10.8 meses, p0.678)¹¹.

Mais recentemente, foram apresentados dois ensaios clínicos randomizados evidenciando um ganho de sobrevida livre de doença com uso de erlotinib e esquema com erlotinib e bevacizumab na manutenção^{12,13}. Estes estudos ainda aguardam os dados sobre sobrevida global e ainda não foram publicados.

O caso de nosso paciente ilustra o que foi descrito por Tudor Ciuleanu e colaboradores¹¹. Após o término do tratamento primário com quimioterapia e radioterapia sequenciais, permaneceu com doença estável, sendo optado por realizar tratamento de manutenção com pemetrexate, por apre-

sentar no diagnóstico doença avançada, com prognóstico reservado. A terapia foi mantida por 11 meses, com o paciente obtendo uma melhora na qualidade de vida, nos sintomas e sem progressão de doença por todo este período, fato que somente ocorreu ap Não foi possível determinar o subtipo histológico do câncer de pulmão não pequenas células desse paciente. Pelos benefício obtidos com o uso de pemetrexate e a estabilização da doença por período prolongado, aproximadamente 1 ano, supomos tratar-se de um adenocarcinoma. Nosso paciente, apresentou uma sobrevida livre de doença de 11 meses, superior ao demonstrado pelo estudo de Tudor Ciuleanu e colaboradores que foi de 4,7 meses¹¹ e permanece vivo após 2 anos do início do tratamento.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A., et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225, 2009.
2. Joan H. Schiller, et al. Comparison Of Four Chemotherapy Regimens For Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 346: 92-98, 2002.
3. Alan Sandler, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer . *NEJM* 355:2542-2550, 2006.
4. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *JCO* 19:1336-43, 2001.
5. Christopher G. Azzoli, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 27:6251-6266, 2009.
6. Frances A. Shepherd, 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. *JCO* 18:2095-2103, 2000.
7. Nasser Hanna, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *JCO* 22:1589-1597, 2004.
8. Frances A. Shepherd, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 353:123-32, 2005.
9. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JCO* 27: 3277-83, 2009.
10. Panos M. Fidas, et al. Phase III Study of Immediate Compared With Delayed Docetaxel After Front-Line Therapy With Gemcitabine Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 27:591-598, 2008.
11. Tudor Ciuleanu, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374: 1432-40, 2009.
12. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: a double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27 (suppl 15s): 407s (abstr 800).
13. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinar F, for the ATLAS Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 27(suppl 18s):799s (abstr 8001), 2009.
14. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
15. Giorgio Vittorio Scagliotti. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 26:3543-3551, 2008.