

RELATO DE CASO

## Relato de caso: Sobrevida com qualidade de paciente portador de um adenocarcinoma de pulmão com linfangite pulmonar e metástases ósseas submetido à quimioterapia

Luiz Alberto Silveira CRM-SC 1.369 (autor responsável)

Lucas van de Sande Silveira CRM-SC 12.532

Anne Calbusch Schmitz CRM-SC 12.516

Oncologia Clínica Florianópolis

Local:

Rua Dom Joaquim 885, 4º andar – Centro – Florianópolis – SC

Fone (48) 3229.0155

lucasvandesande@yahoo.com.br

### ■ RESUMO

O número de casos novos de câncer de pulmão estimado para o Brasil, em 2010, foi de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens será o segundo mais freqüente, sendo menos freqüente, apenas, que o câncer de próstata. Para as mulheres, será o quarto mais freqüente, com uma maior incidência em câncer de mama, colo de útero e colo-retal, respectivamente. Estes valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>

Meta-análises apresentaram superioridade do tratamento com quimioterapia paliativa comparado com melhor tratamento de suporte isolado com melhora na sobrevida em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado<sup>2,3</sup>.

O tratamento sistêmico de 1ª linha e na doença recidivada, prolonga a sobrevida e aumenta a qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão avançado não pequenas células.<sup>4,5</sup>

Na doença avançada (III-B e IV) o tratamento quimioterápico duplo, baseado em cisplatina (ou carboplatina) com gemcitabina, vinorelbine ou taxanes são regimes de referência<sup>6</sup>.

O pemetrexede está aprovado em segunda linha de tratamento do câncer do pulmão não pequenas células (adenocarcinoma)<sup>7</sup> e sua eficácia, associado à cisplatina como primeira linha já fora comparada com regimes standard com semelhante eficácia e menor toxicidade<sup>8,9,10</sup>.

### ■ OBJETIVOS

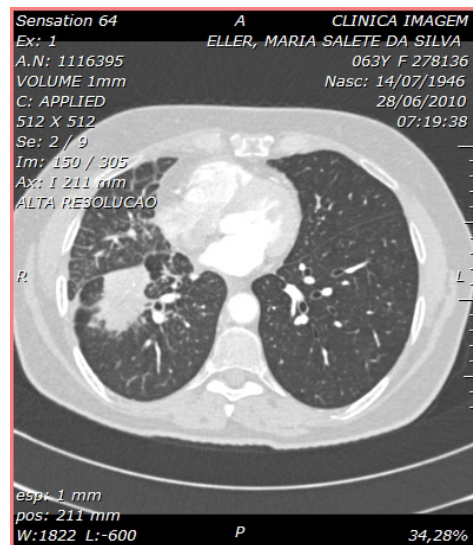
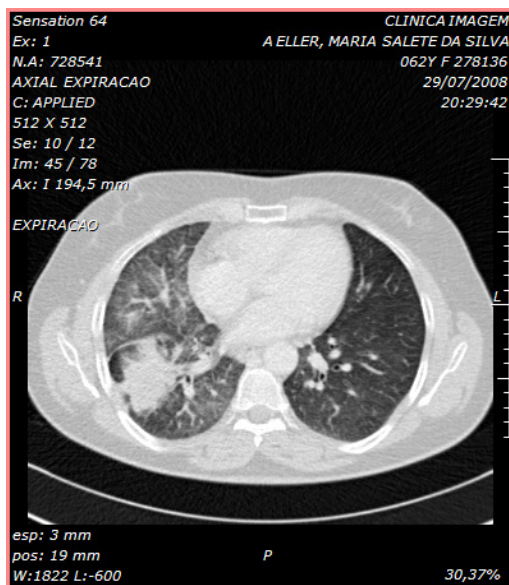
Relatar um caso de câncer de pulmão não pequenas células (adenocarcinoma) avançado cujo tratamento sistêmico resultou em controle de doença com desaparecimento de manifestações clínicas e mínima toxicidade.

### ■ RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 62 anos de idade, não tabagista, com queixa, há 3 meses, de tosse seca intensa e persistente associada a desconforto torácico. A Radiografia simples de tórax apresentou nódulo pulmonar em lobo inferior

direito com 3,4 cm. Encaminhada ao cirurgião torácico foi realizado uma broncoscopia e o exame histopatológico da biópsia transbrônquica concluiu por infiltração por adenocarcinoma (em 06/08/2008), de padrão túbulo-papilar. O aspirado brônquico foi negativo para neoplasia. A Tomografia Computadorizada (TC) 29/07/2008 ( figura 1) de tórax visualizou uma massa de contornos espiculados (3,4 x 3,2cm) em lobo inferior do pulmão direito, infiltrado intersticial no pulmão direito compatível.

Com linfangite pulmonar carcinomatosa, linfonodomegalia mediastinal bilateral e linfonodomegalia supra-clavicular esquerda (1,4x0,9cm). Clinicamente a paciente apresentava um bom estado geral com *performance status (PS)* zero. A ecografia abdominal foi normal. Como dado laboratorial alterado foi identificado CEA= 95,8ng/ml. O Estadiamento Clínico foi T2N3M0 = III-B. Indicado quimioterapia (QT) como tratamento sistêmico com Gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> (D1-D8) + Cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> (D1). Foram realizados 04 ciclos de QT com melhora clínica significativa e desaparecimento da tosse. A paciente desenvolveu alopecia. Nova TC de tórax de controle não evidenciou modificações nas lesões previamente descritas tendo havido aparecimento de alguns diminutos nódulos sólidos em pulmão esquerdo, não presentes em exame anterior e identificação de lesões escleróticas em 4º e 9º arcos costais esquerdo. Foi optado por mudança de tratamento sistêmico iniciando-se, como segunda linha, Pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup>q3w. A paciente continua com o mesmo tratamento sistêmico tendo sido administrado, até o momento, 23 ciclos de QT. O PS = 0 se mantém, com completa recuperação da alopecia, ganho ponderal, sem queixas respiratórias ou algicas e mantendo atividade laboral regular. A última TC de tórax em 28/06/2010 ( figura 2) demonstrou resposta parcial sustentada, de acordo com os critérios de Choi e CEA=20ng/ml.



#### ■ Discussão

Os autores relatam um caso de adenocarcinoma de pulmão avançado com progressão da doença após 1ª linha de tratamento com quimioterapia (gemcitabina + cisplatina), sendo iniciado 2ª linha com pemetrexede tendo a paciente apresentado boa tolerabilidade, e adesão ao tratamento, recebendo dose total em todos os ciclos com desaparecimento dos sintomas e resposta parcial sustentada em tomografias do tórax. A paciente permanece em tratamento já alcançando uma sobrevida de 23 meses e com excelente qualidade de vida.

Múltiplos estudos clínicos compararam esquemas de tratamento baseados em platina com melhor suporte clínico, apresentando superioridade do tratamento sistêmico na sobrevida, sem comprometer a qualidade de vida<sup>11,12,13</sup>. Em meta-análise incorporando dados individuais de 2.714 pacientes em 16 estudos randomizados, a quimioterapia foi associada à melhora da sobrevida em até 12 meses, independente da histologia, PS e idade.<sup>14</sup>

Nas últimas décadas, diversos agentes quimioterápicos tornaram-se viáveis para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado em 1ª linha<sup>15,16,17,18,19</sup>.

Em uma meta-análise com 13.601 pacientes, esquemas com duas drogas, aumentaram significativamente os índices de resposta e sobrevida quando comparados com agentes únicos.<sup>20</sup>

Na comparação de esquemas com duas ou três drogas, uma meta-análise, realizada em 2004, analisando 28 estudos, evidenciou uma maior toxicidade hematológica e sem benefício sobrevida global apesar de melhores taxas de resposta.<sup>20</sup>

A maioria destes esquemas terapêuticos incluem cisplatina (quadro 1).

Quadro 1: Principais esquemas de QT de 1ª linha no tratamento do câncer de pulmão não pequenas

Platina + Vinorelbine <sup>21,22,23,24,25</sup>

Platina + paclitaxel <sup>26,27,28,29,30</sup>

Platina + gencitabina <sup>30,31,32,33,34</sup>

Platina + docetaxel <sup>23,24</sup>

Platina + irinotecano <sup>21</sup>

Platina + etoposídeo <sup>35,36</sup>

Platina + pemetrexed <sup>34,37</sup>

Comparados entre si, nenhum esquema de quimioterapia, baseado em cisplatina, demonstrou grande superioridade em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no tratamento em 1ª linha<sup>38,39</sup>.

Um estudo fase III<sup>37</sup>, comparou dois esquemas de QT (cisplatina + pemetrexed vs cisplatina + gemcitabina) em 1.725 pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células estágio III-B ou IV, não previamente tratados. Não houve diferenças em sobrevida, porém na análise de subgrupos, por histologia, os pacientes com adenocarcinoma (847 pacientes) obtiveram maior benefício com cisplatina + pemetrexed, enquanto os portadores de carcinoma de células escamosas (473 pacientes) foram mais beneficiados no esquema com cisplatina + gemcitabina.

O pemetrexed está aprovado em segunda linha de tratamento no câncer do pulmão não pequenas células (adenocarcinoma)<sup>7</sup>. Um estudo fase III incluindo pacientes previamente tratados com QT baseada em cisplatina, comparou docetaxel com pemetrexed como tratamento de segunda linha no câncer de pulmão não pequenas células. Nos pacientes com tipo histológico adenocarcinoma, as taxas de resposta, tempo livres de progressão e sobrevida global foram semelhantes, (8,8% vs 9,1%, 2,9 vs 2,9 meses e 7,9 vs 8,3 meses, respectivamente). Os pacientes tratados com pemetrexed apresentaram menores índices de toxicidade, com significância estatística, além de não produzir alopecia<sup>40</sup>.

#### ■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brasil. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.)
- 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* 1995; 311:899-909, 1995
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26:4617-4625, 2008
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, et al: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43:183-194, 2004
- Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al: Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 24:3831-3837, 2006)
- 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* 22:330-353, 2004
- 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* 22:1589-1597, 2004
- Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J, et al: Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, pemetrexed disodium, (ALIMTA) and cisplatin: A multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 11:435-440, 2000
- Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, et al: Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer* 92:595-600, 2001
- Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al: Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: A multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res* 11:690-696, 2005.
- Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, et al: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 104:2449-2456, 2005.
- 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.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899.
- Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small -cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617.
- Sandler AB, Ansari R, McClean J, Fisher W, Dorr A, Einhorn LH. A Hoosier Oncology Group phase II study of gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:357. abstract.
- Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ. A phase 2 study of gemcitabine with cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:375. abstract.
- Crinò L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-gemcitabine combination in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:352. abstract.
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
- Le Chevalier T, Belli L, Monnier A, et al. Phase II study of docetaxel (Taxotere) and cisplatin in advanced non small cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:350. Abstract.
- Delbaldo, C. Michiels, S. Syz, N ET AL. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470.

21. Le Chevalier, T, Brisgand, D, Douillard, JY et AL. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter Trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:360.
22. Wozniak, AJ, Crowley, JJ, Balcerzak, SP, et AL. Randomized Trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:2459.
23. Fossella, F, Pereira, JR, Von Pawel, J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016.
24. Belani, CP, Pereira JR, Von Pawel, J, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer on patients' quality of life: A randomized controlled Trial. *Lung cancer* 2006; 53:231.
25. Helbekkmo, N, Sundstrom, SH, Aasebo, U, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007; 97:283.
26. Bonomi, P, Kim, K, Fairclough, D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two doses levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:623.
27. Schiller, JH, Harrington, D, Belani, C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92.
28. Kelly, K, Crowley, J, Bunn, PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210.
29. Paccagnella, A, Oniga, F, Bearz, A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24:681.
30. Treat, JA, Gonin, R, Socinski, MA, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2009.
31. Crino, L, Scagliotti, GV, Ricci, S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17:3522.
32. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23:8380.
33. Kosmidis, PA, Kalofonos, HP, Christodoulou, C, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008; 19:115.
34. Gronberg, BH, Bremnes, RM, Flotten, O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3217.
35. Manegold, C, Bergman, B, Chemaissani, A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:525.
36. Klastersky, J, Sculier, JP, Lacroix, H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin plus etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 17861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556.
37. 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 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543.
38. Scagliotti, GV, De Marinis, F, Rinaldi, M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285.
39. Ohe, Y, Ohashi, Y, Kubota, K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18:317.
40. Nasser H., Frances A. S., Frank V. F., Jose R. P., Filippo De M., Joachim von P., 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* 22:1589-1597.2004