

# Quimioterapia no Câncer de Pulmão não de Pequenas Células

## *Chemotherapy in Non Small Cell Lung Cancer*

José Getúlio Martins Segalla\*  
Gustavo Fernando Veraldi Ismael\*  
Carlos Augusto de Mendonça Beato\*  
Ana Lúcia Coradazzi\*

### Resumo

Em 2005, teremos aproximadamente 25.790 casos novos estimados de câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil, e a maioria destes pacientes terá a sua mortalidade relacionada a esta patologia. A despeito de décadas de pesquisa, o prognóstico para pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células permanece sombrio, com uma sobrevida global em 5 anos de 14%. Por outro lado, o câncer de pulmão não-pequenas células pode ser curável em estádios iniciais e a grande maioria dos pacientes recebe algum benefício do tratamento, seja no prolongamento da sobrevida global, seja na melhoria dos sintomas ou da qualidade de vida. Esta revisão se concentrará no tratamento quimioterápico do câncer de pulmão não-pequenas células, com ênfase em trabalhos clínicos de fase 3.

### Palavras-chave

Câncer de Pulmão, Quimioterapia.

### Abstract

In 2005, an estimated 25.790 Brazilians will receive a diagnosis of non-small cell lung cancer, and most of them will die of the disease. Despite years of research, the prognosis for patients with non-small lung cancer remains dismal, with a five-year survival rate of 14 percent. Nevertheless, non-small cell lung cancer may be curable in its early stages, and most patients derive some benefit from treatment such as longer survival or amelioration of symptoms and improvement of quality of life. This review will focus on the management and chemotherapy of non-small cell lung cancer, with particular emphasis on phase 3 studies.

### Key Words

Lung Cancer, Chemotherapy.

## INTRODUÇÃO

A importância do câncer de pulmão reside no fato de este ser a terceira localização anatômica de maior incidência no Brasil, após câncer de pele não melanoma e câncer de mama, e a primeira em mortalidade, representando 12,37% dos óbitos de câncer no país. Para o ano de 2005 foram previstos 17.110 casos novos em homens e 8.680 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos a cada 100 mil homens e 9 para cada 100 mil mulheres.

Apesar das décadas de pesquisa, o prognóstico para os pacientes com câncer de pulmão permanece sombrio, com uma sobrevida global em cinco anos em torno de 14%, pois em geral são detectados tardiamente, predominando em nosso meio os estádios

III e IV na consulta inicial. No período de 2000 e 2002 no estado de São Paulo, de 4.656 casos de câncer de pulmão, 1.540 (33%) eram estádio III e 1.873 (40%), estádio IV, realidade semelhante à do Hospital Amaral Carvalho em Jaú, que, no mesmo período, entre 412 casos novos teve 153 (37%) estádio III e 144 (35%) estádio IV. Contudo, o câncer de pulmão pode ser curável em estádios iniciais, e a maioria dos pacientes pode obter benefícios com o tratamento quimioterápico, como aumento na sobrevida e melhora de sintomas.

O câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) consiste em um grupo de tumores de vários subtipos histológicos, predominantemente adenocarcinoma, carcinoma espinocelular (ou células escamosas) e carcinoma de grandes células, que são avaliados em conjunto, pois produzem respostas semelhantes tanto em estádios iniciais quanto avançados na terapia convencional.

Do ponto de vista prático, os pacientes podem ser divididos em três grupos: os cirurgicamente ressecáveis (estádios iniciais)

\* Departamento de Oncologia Clínica e Hematologia  
Hospital Amaral Carvalho - Jaú / SPT

com melhor prognóstico e basicamente tratados por cirurgia ou radioterapia, os tumores avançados local ou regionalmente, grupo tratado em geral pela radioterapia em associação à quimioterapia, com melhores chances de cura; e o grupo de pacientes com metástases à distância, cujo tratamento é feito com intenção paliativa e de aumento de sobrevida pela quimioterapia e radioterapia.

### ABORDAGEM INICIAL AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Muitos agentes quimioterápicos são efetivos no tratamento do carcinoma de pulmão não pequenas células. Entre os mais ativos estão a cisplatina e a carboplatina. Muitos estudos sugerem que a carboplatina é tão eficaz quanto à cisplatina, mas menos tóxica. Contudo a literatura ainda não permite a total substituição da cisplatina pela carboplatina em pacientes com doença curável (1). Os efeitos colaterais da quimioterapia podem ser graves, mas geralmente manejáveis e reversíveis. Eventos adversos mais freqüentes são: náuseas, vômitos, alopecia, mielossupressão, nefrotoxicidade, parestias, neuropatias, perda auditiva e depleção eletrolítica. Etoposide, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina e vinorelbina são comumente utilizados na combinação com uma platina (cisplatina ou carboplatina).

### ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO INICIAL

O sistema TNM, desenvolvido pelo AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) é comumente utilizado no estadiamento. Antes da decisão terapêutica, o tamanho do tumor, o *status* dos linfonodos e a possível presença de metástases devem ser estabelecidos. O envolvimento mediastinal é crucial no estabelecimento da ressecabilidade cirúrgica do tumor. O estadiamento N2 com comprometimento do mediastino próximo às estruturas vitais (grandes vasos, traquéia) pode resultar em uma situação de irresscabilidade. O acesso não-invasivo aos linfonodos hilares e mediastinais é muitas vezes impreciso. O estadiamento clínico baseado no tamanho do linfonodo conforme a determinação pela Tomografia Computadorizada de Tórax, que considera normal linfonodos entre 10 e 15mm, traz sensibilidade e especificidade em detectar metástases linfonodais entre 40 a 70% (2). Pequenas lesões (T1) são associadas a envolvimento linfonodal hilar e, até mesmo, mediastinal. Neste cenário, a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) emergiu como um importante método de acesso não-invasivo ao mediastino. Dados retrospectivos sugerem sensibilidade e especificidade de 85 a 88%, respectivamente, para o estadiamento mediastinal do carcinoma de pulmão não-pequenas células (3). A associação dos métodos (CT e PET) parece aumentar sinergicamente tanto a sensibilidade como a especificidade, comparando-se à utilização dos métodos separadamente. Só resta à nossa real prática clínica o fácil acesso à Tomografia por Emissão de Pósitrons. Como padrão ouro para avaliação linfonodal permanece a biópsia, seja transbrônquica, seja através da invasiva mediastinoscopia. Para distinguir doença ressecável da irresscável, estudos radiológicos que indiquem a presença de doença mediastinal devem preceder a biópsia de linfonodos identificados, e, somente após a confirmação histológica, o tumor poderá ser "condenado" à irresscabilidade. CT ou RNM (Ressonância Nuclear Magnética) de crânio e Cintilografia Óssea são indicados para doença com *status* linfonodal N2 em pacientes candidatos à cirurgia radical, para que se possa descartar doença metastática.

### TERAPIA ADJUVANTE

Terapia adjuvante refere-se ao uso de radioterapia ou quimioterapia para aumentar a sobrevida após a retirada cirúrgica do tumor.

Considerando o pobre prognóstico para pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células, muitos pacientes, mesmo com ressecção cirúrgica adequada, provavelmente apresentam metástases microscópicas ao diagnóstico. Teoricamente, a quimioterapia com um agente citotóxico pode eliminar micrometástases, melhorando a sobrevida global. Apesar deste atraente conceito, os resultados dos estudos clínicos são mistos. A maioria dos estudos avaliando quimioterapia combinou pacientes em diferentes estágios da doença (usualmente estadio II e III). Estudos atuais utilizam usualmente regimes baseados em platina, uma vez que esta é a classe de droga mais ativa no carcinoma de pulmão não-pequenas células. A maioria dos estudos não conseguiu demonstrar uma vantagem estatisticamente significativa para a quimioterapia adjuvante e os poucos que o fizeram, sugeriram que a melhoria fosse uma pequena vantagem (10 a 15%) vários anos após o diagnóstico, em pacientes com tumores ressecados incompletamente, ou que tivessem estadio III.

Uma grande meta-análise (4) publicada em 1995 avaliou dados em quimioterapia adjuvante de estudos publicados entre 1965 e 1991. O uso de quimioterapia adjuvante baseada em agentes alquilantes (principalmente ciclofosfamida e nitrosuréis) mostrou ser prejudicial. Tratamento adjuvante baseado em platina resultou em moderada redução (13%) no risco de morte, sem contudo alcançar significância estatística ( $p=0.08$ ). Estudos combinando quimioterapia e radioterapia mostraram resultados semelhantes. Um estudo subsequente do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) também não demonstrou benefícios na terapia adjuvante (cisplatina, etoposide e radioterapia) (5).

No estudo do *International Adjuvant Lung Cancer* (IALT), com 1867 pacientes randomizados a receberem quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina ou não receber quimioterapia adjuvante, os pacientes que receberam quimioterapia adjuvante conseguiram uma vantagem absoluta de 5% para sobrevida livre de doença em 5 anos e 4% em sobrevida global (6). Quimioterapia adjuvante pode promover um pequeno benefício em certos pacientes. Baseado no estudo IALT e na meta-análise já mencionada, a quimioterapia adjuvante baseada em platina deverá ser fortemente considerada em paciente com carcinoma de pulmão não-pequenas células com estadios I, II ou III.

### TERAPIA NEOADJUVANTE

Terapia neoadjuvante refere-se ao uso de terapia não-cirúrgica como o tratamento inicial (quimioterapia ou radioterapia) para casos em que a cirurgia seria uma alternativa de tratamento inicial sub-ótimo. Quimioterapia neo-adjuvante pode resultar tanto com redução tumoral como eliminação de micrometástases.

#### Tumores irresscáveis

Tumores com estadio III com envolvimento de estruturas vitais são freqüentemente descritos como irresscáveis. Por muitos anos a principal ferramenta terapêutica para estes tumores foi a radioterapia (dose total de 60 Gy). O risco de recorrência local diminuiu, mas a sobrevida global a longo prazo permanece pobre (5%). Os resultados de estudos fase II proporcionaram suporte para a adição de quimioterapia à radioterapia, e um estudo clássico publicado por Dillman (7), demonstrou aumento na sobrevida em 3 anos (23% versus 11%) e na sobrevida a longo prazo. Estudos randomizados subsequentes reportaram um benefício variável para a terapia combinada, alguns com resultados positivos, outros não.

A seqüência ideal da terapia combinada ainda está por ser determinada, mas a terapia concomitante aparece com superior à terapia seqüencial. Curram e seu grupo, obtiveram resultados similares com um grande estudo: terapia concomitante resultou

em uma taxa de sobrevida de 25%, comparada com 4% para terapia seqüencial ( $p=0.046$ ) (8). Ao mesmo tempo, a abordagem concomitante parece aumentar a incidência de eventos adversos, especialmente esofagite. Considerando a sua superioridade, o tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia deveria ser utilizado em todos os pacientes nesta situação, sempre que possível.

### Tumores ressecáveis

Em pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células, tumores ressecáveis podem variar de estadios I a IIIA. Apesar da cirurgia permanecer como principal alternativa de tratamento inicial destes pacientes, a sobrevida após a terapêutica cirúrgica isolada está longe de ser ideal. Para tumores envolvendo a parede torácica, diafragma ou pleura (T3), sem envolvimento mediastinal, a ressecção cirúrgica "em bloco" da lesão deve ser realizada. Para tumores com envolvimento do ápice pulmonar (tumor de Pancoast), existe uma tendência à invasão de estruturas torácicas adjacentes e uma associação de um alto índice de recidiva loco-regional, pelo fato de nem sempre se conseguir obter margens cirúrgicas livres. Muitos estudos têm demonstrado aumento na sobrevida e diminuição na recidiva loco-regional com o uso de quimioterapia e radioterapia concomitantes. Estudos com quimioterapia e radioterapia concomitante com terapia neo-adjuvante seguida de cirurgia têm demonstrado taxas de sobrevida em 2 anos entre 50 e 70% (maior que a taxa histórica de aproximadamente 20% com radioterapia adjuvante isolada). Mesmo pacientes com envolvimento vertebral podem obter vantagem na sobrevida com terapia combinada agressiva.

Tumores com envolvimento mediastinal ipsilateral (N2) podem ser ressecáveis, mas caem na classificação de doença loco-regional avançada (estadio IIIA), sendo associados a um prognóstico ruim. Pelo sucesso em doentes com doença irressecável, a terapia neo-adjuvante combinada com quimioterapia e radioterapia tem sido aplicada a pacientes nesta situação. Em teoria, a terapia neo-adjuvante facilita o tratamento sistêmico de micrometástases, assim como ajuda a reduzir o tamanho do tumor, facilitando a ressecção. Em 1989, Skarin e equipe relataram um estudo que aplicava quimioterapia neo-adjuvante baseada em cisplatina seguida de cirurgia e radioterapia adjuvante em pacientes com doença ressecável e estadio III. A sobrevida mediana foi 32 meses, e a taxa de sobrevida em 01 ano foi 75%, ambos os números maiores em taxas reportadas previamente (9).

Dois estudos controlados e randomizados avaliaram a eficácia de terapia neo-adjuvante combinada para carcinoma de pulmão não-pequenas células em 1994. Roth estudou 60 pacientes randomizados a receberem 6 ciclos de quimioterapia neo-adjuvante baseada em cisplatina seguida de cirurgia ou cirurgia isoladamente. Pacientes recebendo quimioterapia neoadjuvante tiveram uma sobrevida mediana de 64 meses, dado superior quando comparado ao grupo controle (11 meses); a sobrevida em 3 anos foram 56% e 15% respectivamente (10). Rossel estudou 60 pacientes randomizados em receberem cirurgia isoladamente ou quimioterapia baseada em cisplatina, seguida de cirurgia e radioterapia. A sobrevida mediana foi 26 meses no grupo da terapia combinada, superior quando comparada com 8 meses no grupo submetido somente à cirurgia (11). Seguimento de longo prazo em ambos os estudos suportaram estes achados.

Os dois estudos acima citados têm sido criticados por várias razões, incluindo o seu pequeno número de pacientes (60 em cada um), desigualdades entre os grupos, e evolução muito desfavorável nos grupos controle. Depierre e seus colegas, realizaram um estudo muito maior explorando a quimioterapia neo-adjuvante, com 355 pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células em estadio inicial, randomizados em receberem dois ciclos de quimioterapia seguido de cirurgia ou cirurgia isoladamente. Pacientes com doença responsiva à quimioterapia receberam 2 ciclos adicionais de quimioterapia adjuvante, e a

radioterapia foi aplicada a pacientes com estadio T3N2 ou ressecção incompleta do tumor. Não houve diferença estatística na sobrevida a longo prazo entre os dois grupos, com uma tendência para uma maior sobrevida nos pacientes que receberam quimioterapia neo-adjuvante ( $p=0.15$ ) (12). Na estratificação em subgrupos, não houve benefício para os pacientes N2. A análise posterior dos dados mostrou um menor índice de recorrência da doença à distância nos pacientes submetidos à quimioterapia neo-adjuvante, corroborando o conceito de erradicação de micrometástases. Não houve, contudo, diferença no que diz respeito à recorrência loco-regional.

O uso da estratégia neo-adjuvante a todos os pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células tem sido mais utilizado recentemente. Em um estudo fase 2, o *Bimodality Lung Oncology Team* (estudo BLOT), no qual carboplatina e paclitaxel seguido de cirurgia foi utilizado em pacientes com doença inicial, obteve-se bons resultados (sobrevida de 85% ao final do primeiro ano) (13). Outro estudo de fase II com gemcitabina e cisplatina teve um comportamento semelhante.

Em resumo, apesar de controversa, a quimioterapia neo-adjuvante pode ser indicada para pacientes com doença localmente avançada (N2). O uso de quimioterapia neoadjuvante em estádios iniciais permanece experimental, sendo prematura a sua indicação fora de estudos clínicos.

### DOENÇA AVANÇADA

Atualmente a cura permanece como um objetivo intangível para pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células com doença avançada (estádios IIIB e IV). Apesar da quimioterapia ser o alicerce da terapêutica neste cenário, as taxas de resposta são pequenas e o tempo de sobrevida é curto. No passado, os pacientes com esta doença nem mesmo recebiam tratamento: estimava-se que a toxicidade do tratamento sobrepujava os seus benefícios. Hoje existe um claro consenso que o tratamento beneficia estes pacientes. Muitos estudos reportaram ganhos significativos na sobrevida quando comparados com o melhor tratamento paliativo. Aumento na sobrevida mediana aparece entre 2 a 4 meses, e aumento na sobrevida global no primeiro ano corre entre 10 e 20%. Estudos têm demonstrado outros benefícios, como melhora no tempo de progressão de doença e na qualidade de vida.

Apesar de haver muitos agentes ativos no tratamento do câncer de pulmão não-pequenas células, a monoterapia com uma platina permaneceu padrão até a década de 1990. Estudos fase III da década de 1980 não demonstraram benefício em agregar mais 1 ou 2 drogas à platina. Com o advento de novos agentes citotóxicos, como gemcitabina, venorelbina e taxanos, a quimioterapia combinada precisou ser reavaliada. Muitos estudos avaliando a combinação de uma destas novas drogas com a cisplatina em comparação com a cisplatina isolada mostraram taxas de resposta favorecendo a terapia combinada, com mínimo aumento da toxicidade.

Em 2000, Bonomi foi o primeiro a relatar uma melhor resposta com o uso de uma terapia combinada (paclitaxel e cisplatina) na comparação com um regime mais antigo (cisplatina e etoposídeo) (14). Em 2002, a equipe de Schiller publicou uma comparação de quatro regimes de quimioterapia combinada para câncer de pulmão não-pequenas células localmente avançado. Todos os quatro braços tiveram curvas de sobrevidas e taxas de toxicidade praticamente idênticas, além de se observar taxas de resposta superiores às históricas taxas de resposta obtidas com o uso de monoterapia (15).

Com estes dados, conclui-se que a melhor estratégia para o paciente com doença avançada é a quimioterapia combinada, podendo também ser aplicada em pacientes idosos (mais que

70 anos), uma vez que vários estudos mostraram que estes pacientes apresentam as mesmas taxas de resposta, com toxicidade aceitável. A condição clínica deve prevalecer como parâmetro na indicação de quimioterapia para os pacientes idosos e com doença avançada.

Muitos estudos avaliaram a combinação de três drogas. Dois deles (16, 17) mostraram aumento na toxicidade sem incremento na sobrevida, tornando inoportuna tal abordagem terapêutica.

O tempo de tratamento vem sendo motivo de muita polêmica. Um estudo randomizado comparando 3 ciclos de quimioterapia baseada em cisplatina com 6 ciclos em pacientes com doença avançada encontrou apenas aumento na toxicidade no braço com o tratamento mais longo (18). Pacientes com doença avançada devem receber apenas 3 ou 4 ciclos de quimioterapia.

Uma vez que virtualmente todos os pacientes com doença avançada apresentarão progressão da doença, deve-se traçar uma estratégia para a segunda linha de tratamento. Como a grande maioria destes pacientes recebe quimioterapia baseada em platina, e pela presumida resistência tumoral à droga e também pela toxicidade, a segunda linha de tratamento usualmente não utiliza platina. Vários estudos vêm apontando docetaxel como uma droga que pode oferecer algum benefício na sobrevida destes pacientes quando comparado com outro agente (19) ou com melhor tratamento paliativo (20). Recentemente, o pemetrexato teve um desempenho pelo menos similar ao docetaxel neste cenário (21). Outra opção, quando não utilizada na primeira linha, é a gemcitabina.

Pacientes com lesão metastática única podem eventualmente beneficiar-se da ressecção cirúrgica.

## FUTURAS DIREÇÕES NA ONCOLOGIA TRANSLACIONAL

Existe uma forte tendência em acreditar que o futuro da oncologia passa pela terapia com alvo celular ou molecular. O primeiro agente contra o receptor para fator de crescimento epitelial (EGFR), o gefitinib, foi aprovado para uso no câncer de pulmão não-pequenas células, baseado em moderadas respostas assim como na melhoria de sintomas e da qualidade de vida (22). Infelizmente, não observou-se benefício quando agregado à quimioterapia convencional (23). Outros agentes que têm alvos como a proteínquinase C, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), cicloxigenase-2 e farnesil-transferase têm sido testados, mas ainda não existem estudos clínicos consolidados.

## REFERÊNCIAS

1. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. J Clin Oncol 1990; 8:1556-1562.
2. McLoud TC, Bourgouin PM, Geenberg RW, et al. Radiology 1992; 182:319-23.
3. Pieterman RM, van Putten JWC, Meuzelaar JJ et al. N Engl J Med 2000; 343: 254-61.
4. BMJ 1995; 311:899-909.
5. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. N Engl J Med 2000; 343:1217-22.
6. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. N Engl J Med 2004; 350:351-60.
7. Dillman RO, Herndon J, Propert KJ, et al. N Engl J Med 1990; 323:940-5.
8. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. RTOG 9410. Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:261.abstract.
9. Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, et al. J Surg Oncol 1989; 40:266-74.
10. Roth JÁ, Fossella F, Komaki R, et al. J Natl Cancer Inst 1994; 86:673-80.
11. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. N Engl J Med 1994; 330:153-8.
12. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. J Clin Oncol 2002; 20:247-53.
13. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. J Thoracic Cardiovasc Surg 2000; 119; 429-39.
14. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. J Clin Oncol 2000; 28:623-31.
15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. N Engl J Med 2002; 346:92-8.
16. Kelly K, Mikhaeel-Kamel N, Pan, Z, Murphy J, Prindiville S, Bunn PA Jr. Clin Cancer Res 2000; 6:2474-9.
17. Frasci G, Panza N, Conella P, et al. J Clin Oncol 1999; 17:2316-25.
18. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. J Clin Oncol 2002; 20:1335-43.
19. Fossella FV, DeVores R, Kerr RN, et al. J Clin Oncol 2000; 18:2354-62.
20. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. J Clin Oncol 2000; 18:2095-103.
21. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: página 622, 2003 (abstract 2503).
22. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:298a. (abstract).
23. Johnson DH, Herbst D, Giaccone G, et al. Ann Oncol 2002; 13:Suppl 5:127-8. (abstract).