

## Terapêutica após progressão do carcinoma do pulmão de não pequenas células precoce ou localmente avançado tratado com quimioterapia

António Araújo, Manuel Magalhães, Joana Febra, Filipe Coutinho, Eugénia Rosendo, Ana Castro, Alexandra Araújo, Glória Ferreira, Cristina Marinho, Estrela Rocha

antonio.araujo@chporto.min-saude.pt  
Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto

### RESUMO

O carcinoma do pulmão de não pequenas células continua tendo um prognóstico sombrio. Nos estádios IB a alguns IIIB, o tratamento recomendado passará por cirurgia e quimioterapia (QT), radioterapia e QT ou pelas três modalidades em conjunto. Infelizmente, a maioria destes doentes apresenta progressão da sua doença ao fim de alguns meses.

Se a progressão envolver múltiplos locais, terá que ser considerada uma nova terapia oncológica sistémica e esta deverá ter em consideração o doente, o tumor, a QT prévia realizada e o tempo que decorreu entre o fim da QT e a progressão. Para a escolha dos fármacos que se poderão utilizar, deverá ter-se em consideração, ainda, as características e a toxicidade próprias de cada um deles. Sublinha-se que não havendo uma dose limitadora da sua administração, é o desenvolvimento dos efeitos laterais que limita a sua utilização.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), apesar dos recentes avanços verificados com a terapia dirigida a alvos específicos, continua sendo uma patologia de prognóstico muito sombrio, com apenas um aumento de 4 % a 5 % nas taxas de sobrevivência aos 5 anos para os estádios I-III e prolongamento de somente alguns meses para o estágio IV.<sup>1</sup> Acresce a

este facto que, na altura do diagnóstico, apenas cerca de 28 % são tumores potencialmente ressecáveis e cerca de 33 % apresentam-se como localmente avançados, irressecáveis e, consequentemente, candidatos a terapias combinadas de quimioterapia (QT) e radioterapia (RT).

Nos estádios IB a IIIA ressecáveis, porque muitas das recidivas após a cirurgia ocorrem em locais distantes,<sup>2</sup> um protocolo de QT adjuvante, baseada na platina e contendo um fármaco de 3.<sup>a</sup> gera-

ção (particularmente com um alcaloide da vinca – vinorelbina), provou ser mais eficaz que a cirurgia isoladamente. Numa meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados publicada em 1995, calculou-se o *hazard ratio* (HR) em 0,87 (redução do risco de morte em 13 %, equivalendo a um benefício absoluto de 5 % aos 5 anos) e um valor do *P* de apenas 0,08.<sup>3</sup> Na meta-análise LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), que englobou 5 ensaios clínicos randomizados mais recentes e um total de 4584 doentes, registou-se um HR global para morte de 0,89 (*P* = 0,005), que corresponderia a um benefício absoluto da QT aos 5 anos de 5,4 %.<sup>4</sup> Uma outra meta-análise publicada em 2010, encontrou um aumento absoluto na sobrevivência aos 5 anos de 4 % (de 60 % para 64 %; HR = 0,86; *P* < 0,001) com a QT adjuvante independentemente do tipo de QT empregue.<sup>5</sup>

Nos estádios precoces, uma meta-análise publicada em 2010, com 13 ensaios clínicos randomizados recentes com QT neo-adjuvante, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência de magnitude equivalente ao observado na meta-análise dos ensaios de QT adjuvante.<sup>6</sup>

Os estádios localmente avançados inoperáveis, alguns estádios IIIA e IIIB, representam doenças muito diversas em termos de apresentação e carga tumoral, desde aquelas com TAC normal, PET-CT negativas e N2, até tumores inoperáveis com adenomegalias mediastínicas bilaterais positivas. Os factores que influenciam a escolha do tratamento englobam a forma de apresentação da doença, a idade do doente, o seu estado geral, se houve perda ponderal significativa, as suas comorbilidades e as condições estruturais do centro, devendo os médicos decidir qual o melhor tratamento para cada doente – cirurgia seguida de QT adjuvante, QT/RT ou mesmo as três modalidades combinadas.<sup>7,8</sup>

Especialmente pelo progresso que se verificou no tipo de RT efectuada com os esquemas de QT, conseguiu-se evoluir de uma sobrevida global mediana de 13,7 meses e numa sobrevida global aos 3 anos de 24 % verificadas no ensaio CALGB 8433 com RT e QT sequenciais, para os 27,0 meses e 40 % respectivamente no ensaio SWOG 9504 com RT e QT concomitantes seguidos de QT com docetaxel de consolidação.<sup>9,10</sup> Actualmente, os regimes de QT mais consensuais em combinação com a RT incluem a carboplatina (50 mg/m<sup>2</sup>) e paclitaxel (AUC 2), semanais, seguido de QT de consolidação de carboplatina e paclitaxel ou o regime SWOG-4 de cisplatina e etoposídeo.<sup>11,12</sup>

#### **TERAPÊUTICA SISTÉMICA APÓS PROGRESSÃO DO CPNPC PRECOCE OU LOCALMENTE AVANÇADO TRATADO COM QT**

Infelizmente, a grande maioria dos doentes em estádios precoces ou localmente avançados tratados com cirurgia e QT, RT e QT ou as três modalidades em conjunto, acaba por ter progressão da sua doença. Se a progressão se verificar apenas localmente, é possível considerar a execução de uma terapia local isoladamente (nova cirurgia ou protocolo de RT). Se acontecer uma progressão sistémica com múltiplos locais envolvidos, terá que se considerar uma nova terapia oncológica sistémica. Esta deverá ter em consideração novamente o doente (a idade, o seu estado geral, o funcionamento de alguns aparelhos e sistemas, o estado nutricional e se apresenta hemoptises), o tumor [a histologia, as características moleculares e se progrediu a nível do sistema nervoso central (SNC)] e a QT prévia realizada após a cirurgia com intenção adjuvante ou em combinação com a RT (fármacos empregues, resposta obtida e eventos

adversos sentidos pelo doente, tempo que decorreu desde o término da QT prévia).

É evidente que, se o doente for portador de uma mutação do gene *EGFR* ou de um rearranjo do gene *ALK*, deverá realizar tratamento com um inibidor da tirosina cínase da proteína em questão. Se estes genes não tiverem nenhuma alteração que confira susceptibilidade aos medicamentos a eles dirigidos e o doente tiver um estado geral compatível, deverá ser considerada uma QT de duplete baseada num sal da platina com um fármaco de 3.<sup>a</sup> geração [gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel ou pemetrexedo (para os não escamosos)]. Poderá ainda ser considerado, para os doentes apropriados, um tratamento de manutenção com erlotinib ou com pemetrexedo (para os não escamosos).<sup>13</sup> Para a escolha dos fármacos que se poderão utilizar, deverá ter-se em consideração também as características e a toxicidade de cada um deles. Note-se que não havendo uma dose limitadora da sua administração, é o desenvolvimento dos efeitos laterais, inerentes a cada fármaco e muitas vezes irreversíveis, que limitam a sua utilização.

### Sais da Platina

A platina é um agente alquilante, não específica do ciclo celular, que inibe a síntese do ADN e interfere com a sua função através da formação de ligações cruzadas. O isómero *cis* é 14 vezes mais citotóxico que o isómero *trans*.

A cisplatina liga-se às proteínas plasmáticas em mais de 90 % e é excretada fundamentalmente pela urina (> 90 %) e pelas fezes (10 %). Tem um elevado potencial emético (> 90 %) quando usada em doses  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> e é moderadamente emética em doses inferiores. As suas reacções adversas mais frequentes afectam: o sistema nervoso central (neurotoxicidade periférica, que é dependente da dose

e da duração), a derme (alopecia ligeira), o aparelho gastrointestinal (náuseas e vômitos, em 76 % a 100 %), o sistema hematológico (mielossupressão, com início ao 10.<sup>o</sup> dia, nadir entre os 14.<sup>o</sup>-23.<sup>o</sup> dias e recuperação entre os 21.<sup>o</sup>-39.<sup>o</sup> dias), o rim (nefrotoxicidade, com desenvolvimento de insuficiências renais aguda e crónica), o ouvido (ototoxicidade, em 10 % a 30 %), hepática (com elevação das enzimas hepáticas) e endócrina (com desenvolvimento de hipocaliemia e hipomagnesemia).<sup>14, 15</sup>

A carboplatina tem também uma excreção de 60-90 % pela urina, mas possui um potencial emético apenas moderado (30 % a 60 %). Os eventos adversos mais frequentes são: a alopecia; a nível endócrino a hipocaliemia e hipomagnesemia; a náusea, o vômito e a mucosite; a mielossupressão (relacionada com a dose e limitadora desta), com um nadir ao 21.<sup>o</sup> dia após uma única dose; a insuficiência renal e hepática (com elevação da fosfatase alcalina e das transaminases, normalmente ligeira e reversível); e a ototoxicidade (ligeira).<sup>16,17</sup>

### Vinorelbina

A vinorelbina é um derivado alcaloide semi-sintético da vinblastina, que se liga à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, interrompendo o ciclo celular na metáfase. Assim, é um fármaco específico das fases M e S do ciclo celular. Liga-se extensivamente às plaquetas e aos linfócitos (79,6 % a 91,2 %), sendo largamente metabolizada no fígado. Cerca de 46 % é excretada pelas fezes e 18 % pela urina.

Os efeitos laterais mais frequentes são: a nível do sistema nervoso central, a fadiga (27 %); na pele, a alopecia (12 %); a nível do aparelho gastrointestinal, a náusea (44 %, severa < 2%), o potencial emético ligeiro a moderado (30 % a 60 %), a obstipação (35 %) e a diarreia (17 %); a nível hemato-

lógico, a mielossupressão (limitadora da dose), com início entre o 4.º e o 7.º dias, nadir ao 7.º-10.º dias e recobro entre o 14.º-21.º dias; a disfunção hepática; e a nível neuro-muscular, com astenia (36 %) e a neuropatia periférica (20 % a 25 %).<sup>18,19</sup>

### Gemcitabina

A gemcitabina é um antimetabolito, análogo da deoxicitidina e antagonista da pirimidina, que inibe a síntese do ADN por inibição da polimerase do ADN e da redutase do ribonucleotídeo, e é específico da fase S do ciclo celular. Sofre metabolismo hepático e é excretada essencialmente pela urina (99 %).

Os seus eventos adversos mais frequentes englobam: o sistema nervoso central, com dor (42 % a 48 %; graus 3 e 4 < 1 % a 9 %), febre (38 % a 41 %; graus 3 e 4 ≤ 2 %) e sonolência (11 %; graus 3 e 4 < 1 %); a derme, com rash (28 % a 30 %; graus 3 e 4 < 1 %) e alopecia (15 %; graus 3 e 4 < 1 %); o aparelho gastrointestinal, com náusea e vômito (69 % a 71 %; graus 3 e 4 < 13 %), obstipação (23 % a 31 %; graus 3 e 4 < 3 %); diarreia (19 % a 30 %; graus 3 e 4 ≤ 3 %) e estomatite (cerca de 11 %; graus 3 e 4 < 1 %); a mielossupressão (limitadora da dose); a disfunção hepática, com elevação das transaminases (68 % a 78 %; graus 3 e 4 < 12 %), fosfatase alcalina (55 % a 77 %; graus 3 e 4 < 16 %) e bilirrubinas (13 % a 26 %; graus 3 e 4 < 6 %); e o aparelho renal, com proteinúria (32 % a 45 %; graus 3 e 4 < 1 %), a hematúria (23 % a 35 %; graus 3 e 4 < 1 %) e a elevação da ureia (cerca de 16 %; graus 3 e 4 – 0 %).<sup>20, 21</sup>

### Docetaxel

O docetaxel é um taxano, isolado das agulhas da árvore Teixo Europeu. Tem uma alta afinidade

para os microtúbulos, inibindo a despolimerização da tubulina a qual estabiliza os microtúbulos na célula, inibe o processo dinâmico normal da rede de micro-túbulos e leva à inibição da mitose e da divisão celular. É específico do ciclo celular, actuando na fase de mitose (M). Sofre metabolização hepática e é excretado em cerca de 75 % pelas fezes e aproximadamente 6 % pela urina.

Entre os seus efeitos laterais mais frequentes, salienta-se: sobre o aparelho cardiovascular, a síndrome de retenção de fluido (33 % a 47 %; mais comum em doses cumulativas ≥ 400 mg/m<sup>2</sup>); a nível da derme, a alopecia (56 % a 76 %), as alterações nas unhas (11 % a 31 %); sobre o aparelho gastrointestinal, a mucosite e a estomatite (26 % a 42 %; pode ser limitadora da dose), a náusea e o vômito (40 % a 80 %; severa em 1 % a 5 %) e a diarreia (33 % a 43 %); a mielossupressão, com início entre o 4.º e o 7.º dias, nadir pelo 5.º-9.º dias e recuperação a partir do 21.º dia; disfunção hepática, com elevação das transaminases (18 %); sobre o sistema neuromuscular, com mialgia (3 % a 21 %), alterações neurosensoriais (23 % a 49 %); e as reacções de hipersensibilidade (6 % a 13 %).<sup>22,23</sup>

### Paclitaxel

O paclitaxel é outro taxano, isolado da casca da árvore Teixo do Pacífico. Promove a agregação de microtúbulos por incrementar a acção de dímeros da tubulina, estabilizando os microtúbulos existentes e inibindo a sua degradação. Assim, interfere com o final da fase mitótica G2 e inibe a replicação celular. Sofre metabolização hepática e é excretado principalmente pelas fezes (cerca de 70 %) e pela urina (14 %). Tem um potencial emético muito baixo (< 10 %).

As reacções adversas mais frequentes são: as reacções alérgicas (com libertação, não mediada

imunologicamente, de histamina e outras substâncias vasoactivas), que quase sempre ocorrem na primeira hora de infusão (cerca de 75 % ocorrem nos primeiros 10 minutos do início da infusão); a bradicardia transitória (25 %); a alopecia (87 %); a mielossupressão, com início entre o 8.º e o 11.º dias, nadir entre os 15.º e os 21.º dias e a recuperação a partir do 21.º dia; a neurotoxicidade, com neuropatia sensitiva e autónoma, miopatia e toxicidade a nível do SNC – pode ser cumulativa e limitadora de dose (doses > 250 mg/m<sup>2</sup>); a nível do aparelho gastrointestinal, com mucosite e estomatite, que podem ser limitadoras da dose e são mais usuais em doses ≥ 390 mg/m<sup>2</sup>.<sup>24</sup>

### Pemetrexedo

O pemetrexedo é um antimetabolito, inibidor de várias enzimas envolvidas no metabolismo dos folatos e na síntese do ADN – a timidilato sintetase (TS), a diidrofolato redutase (DHFR), a glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase (GARFT) e a aminoimidazolcarboxamida ribonucleotídeo formiltransferase (AICARFT). Sofre um metabolismo mínimo e é excretado em cerca de 70-90 % pela urina na sua forma activa.

Dos seus eventos adversos mais frequentes salientam-se: a nível do aparelho gastrointestinal, a náusea (39 % a 84 %; graus 3 e 4 cerca de 12 %), o vómito (25 % a 58 %; graus 3 e 4 cerca de 11 %), a obstipação (30 % a 40 %), anorexia (35 % a 62 %), estomatite (20 % a 28 %) e a diarreia (21 % a 26 %); sobre o aparelho cardiovascular, a dor torácica (38 % a 40 %) e o edema (19 %); no sistema nervoso central, a fadiga (80 % a 87 %) e a febre (17 % a 26 %); a nível dermatológico, o rash (17 % a 22 %) e a alopecia (11 %); a mielossupressão, com um nadir entre os 8.º e o 10.º dias e a recuperação entre os 12.º e o 17.º

dias; e sobre o sistema neuromuscular, a neuropatia (17 % a 29 %) e a mialgia (13 %).<sup>25, 26</sup>

### CONCLUSÕES

Os doentes em estádios precoces ou localmente avançados são tratados, habitualmente, com cirurgia e QT, RT e QT ou com as três modalidades em conjunto. A maioria destes acaba por ter progressão da sua doença ao fim de alguns meses.

Se a progressão envolver múltiplos locais, terá que se considerar uma nova terapia oncológica sistémica e esta deverá ter em ponderação o doente (a idade, o seu estado geral, o funcionamento de alguns aparelhos e sistemas, o estado nutricional e se apresenta hemoptises), o tumor [a histologia, as características moleculares e se progrediu a nível do sistema nervoso central (SNC)] e a QT prévia (fármacos empregues; resposta obtida e eventos adversos sentidos pelo doente; e tempo que decorreu desde o término da QT prévia até à progressão). Para a escolha dos fármacos que se poderão utilizar, deverá ter-se em consideração também as características e a toxicidade de cada um deles. Realça-se que não havendo uma dose limitadora da sua administração, é o desenvolvimento dos efeitos laterais, próprios de cada fármaco e muitas vezes irreversíveis, que limitam a sua utilização.

### BIBLIOGRAFIA

1. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014; 32: 937-982.
2. Mountain CF, Mountain CF, McMurtrey MJ, et al. Recent status of postoperative adjuvant therapy for lung cancer. *Cancer Bull* 1980; 32: 1008-1112.
3. 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 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, *et al.* Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
  5. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, *et al.* Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267-1277.
  6. Song WA, Zhou NK, Wang W, *et al.* Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 510-516.
  7. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, *et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
  8. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, *et al.* Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.
  9. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, *et al.* Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1215.
  10. Fisher MD, D'Orazio A. Concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer (SWOG 9504). *Clin Lung Cancer* 2000; 2: 25-26.
  11. Belani CP, Choy H, Bonomi P, *et al.* Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5883-5891.
  12. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, *et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755-5760.
  13. Reck M, Popat S, Reinmuth N, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; [Epub ahead of print]: 1-13.
  14. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7265-7279.
  15. Sleijfer DT, Meijer S, Mulder NH. Cisplatin: a review of clinical applications and renal toxicity. *Pharm Weekbl Sci* 1985; 7: 237-244.
  16. Lokich J. What is the "best" platinum: cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin? *Cancer Invest* 2001; 19: 756-760.
  17. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9: 13-21.
  18. Budnman DR. Vinorelbine (Navelbine): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest* 1997; 15: 475-490.
  19. Johnson SA, Harper P, Hortobagyi GN, *et al.* Vinorelbine: an overview. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 127-142.
  20. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 191-201.
  20. Guchelaar HJ, Richel DJ, van Knapen A. Clinical, toxicological and pharmacological aspects of gemcitabine. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 15-31.
  21. Trudeau ME. Docetaxel: a review of its pharmacology and clinical activity. *Can J Oncol* 1996; 6: 443-457.
  22. Fulton B, Spencer CM. Docetaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastatic breast cancer. *Drugs* 1996; 51: 1075-1092.
  23. Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel in cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 755-766.
  24. Adjei AA. Pemetrexed (Alimta): a novel multitargeted antifolate agent. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 145-156.
  25. Paz-Ares L, Bezares S, Tabernero JM, *et al.* Review of a promising new agent – pemetrexed disodium. *Cancer* 2003; 97(8 Suppl.): 2056-2063.