

Abordagem atual no tratamento da neoplasia de pulmão não-pequenas células avançada: revisão

MAURO ZUKIN¹, ROGÉRIO LILENBAUM²

Muitos avanços têm sido realizados no tratamento da neoplasia de pulmão não-pequenas células nos últimos anos. O tratamento combinado utilizando quimioterapia aumentou a sobrevida dos pacientes com doença localmente avançada (estágio III) quando comparado com radioterapia ou cirurgia. A utilização dos novos agentes quimioterápicos, usados tanto isoladamente quanto em combinação, representou grande impacto nos resultados dos pacientes com doença metastática (estágio IV). Os estudos randomizados em andamento certamente definirão os novos tratamentos-padrão e provavelmente irão melhorar o prognóstico para os pacientes com neoplasia de pulmão não-pequenas células avançada.

(J Pneumol 1997;23(4):193-196)

Current approach to advanced non-small cell lung cancer: review

Several advances have been made in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the last few years. Combined therapies using chemotherapy have improved survival of patients with locally advanced disease (stage III) when compared to either radiation or surgery. New chemotherapeutic agents, used alone or combined, have also made a strong impact with metastatic disease (stage IV). Ongoing randomized trials will certainly define new treatment standards and hopefully improve the outcome of patients with non-small cell lung cancer.

Descritores – Localmente avançado. Neoplasia de pulmão não-pequenas células.

Key words – Locally advanced. Non-small cell lung cancer.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

NPNPC – Neoplasia de pulmão não-pequenas células

CALGB – *Cancer and Leukemia Group B*

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*

EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

SWOG – *Southwest Oncology Group*

INTRODUÇÃO

Em 1996 foi estimado que haveria 177.000 novos casos de neoplasia de pulmão diagnosticados nos EUA e 158.700 pessoas (94.400 homens e 64.300 mulheres) morreriam de neoplasia de pulmão somente naquele ano. Os óbitos relacionados a neoplasia de pulmão são atribuídos ao fumo em 85% dos casos.

Aproximadamente 80% dos novos casos são de neoplasia de pulmão não-pequenas células (NPNPC) e 20%, de neo-

plasia de pulmão do tipo pequenas células. Nos estágios iniciais (I e II) a abordagem cirúrgica isolada é a terapia-padrão, apresentando resultados satisfatórios de cinco anos de sobrevida de 60-80% e 30-50%, respectivamente. Infelizmente, somente 20-25% dos pacientes são diagnosticados nessa fase inicial.

Dos 135.000 novos casos de NPNPC diagnosticados anualmente nos EUA, aproximadamente 30 a 35% apresentam-se como doença localmente avançada (estágio III) e 40%, doença metastática (estágio IV), estando totalmente fora da capacidade curativa da cirurgia.

Durante a última década, o valor da quimioterapia como parte da abordagem terapêutica em NPNPC avançada foi comprovado por vários investigadores⁽¹⁾. A quimioterapia demonstrou aumento da sobrevida nesses pacientes, quan-

1. *Observership & Medical Oncology* (nov.-dez. 1996), *University of Maryland Cancer Center*, Baltimore, USA, Médico Assistente, COI – Clínicas Oncológicas Integradas.

2. Assistant Professor of Medicine & Oncology, Mount Sinai Comprehensive Cancer Center, Miami, USA, Investigador Principal do Comitê Respiratório do *Cancer Leukemia Group B* (CALGB), USA.

Endereço para correspondência – Mauro Zukin, COI – Clínicas Oncológicas Integradas, Av. das Américas, 4.666, unidade 322 – 22631-004 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: maurozukin@cmb.com.br.

Recebido para publicação em 24/2/97. Reapresentado em 24/7/97. Aprovado, após revisão, em 12/8/97.

do comparada com tratamento de suporte exclusivo. Mas o benefício é modesto e o impacto da quimioterapia na qualidade de vida mantém-se uma incógnita.

Vários agentes quimioterápicos novos têm sido desenvolvidos nos últimos anos e alguns mostraram atividade promissora⁽²⁾. Esses novos agentes têm sido testados atualmente em estudos randomizados tanto em estágio III quanto em IV e os resultados ajudarão a definir o melhor tratamento para os pacientes com NPNPC avançado.

DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA (ESTÁGIO III)

O Sistema Internacional de Estágio para NPNPC, publicado em 1986⁽³⁾, dividiu o estágio III em estágio IIIa e IIIb, de acordo com: a extensão do tumor primário, a extensão do comprometimento nodal e a presença de derrame pleural. Enquanto a maioria dos pacientes no estágio IIIb é tratada com terapia não cirúrgica, há considerável heterogeneidade entre os pacientes com estágio IIIa⁽⁴⁾. Pacientes com estágio T3N0-1, que envolvem invasão da parede torácica (incluindo alguns tumores do sulco superior) ou tumores que distam menos que 2cm da carina, podem ser abordados primariamente com cirurgia.

A sobrevida nesses casos pode chegar a 30%-50%⁽⁵⁾. Entretanto, pacientes com estágio IIIa com envolvimento nodal mediastinal (N2) geralmente apresentam resultados inferiores, tanto com cirurgia ou radioterapia como monoterapias. É exatamente nesse grupo, e em alguns pacientes com estágio IIIb, que a abordagem combinada apresenta maior impacto.

Alguns estudos de fase II vêm mostrando que a quimioterapia pode induzir a regressão da doença em até 80% dos pacientes com estágio III previamente não tratados⁽⁶⁾. Isso, ao menos teoricamente, facilita o controle local subsequente a cirurgia e/ou radioterapia.

Vários estudos randomizados comparam a radioterapia isolada *versus* quimioterapia seguida de radioterapia. O *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) randomizou 155 pacientes para receber quimioterapia (cisplatina e vinblastina) seguida de radioterapia (6.000Cgy) ou radioterapia isolada⁽⁷⁾.

Os resultados mostraram vantagem na sobrevida no grupo que recebeu quimioterapia comparado com o grupo tratado com radioterapia isolada. A sobrevida média foi de 13,7 meses *versus* 9,6 meses, respectivamente. O mais importante foi a diferença significativa na sobrevida em cinco anos, que foi de 19% no grupo combinado *versus* 7% no grupo com radioterapia isolada.

O *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) conduziram subsequente um grande estudo com três braços, testando os dois braços do CALGB (Rxt, Rxt/Qt) *versus* radioterapia hiperfracionada em 452 pacientes, confirmando essen-

cialmente os achados do CALGB, com sobrevida média superior (13,8 *vs.* 11,4 *vs.* 12,3 meses, respectivamente) e sobrevida em um ano (60% *vs.* 46% *vs.* 51%, respectivamente). Uma estratégia diferente foi idealizada pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Schaake-Konig *et al.* randomizaram, 331 pacientes para radioterapia ou radioterapia associada a quimioterapia (cisplatina) diária ou semanal⁽⁹⁾. Houve aumento significativo na sobrevida em três anos para os pacientes tratados com quimioterapia diária comparada com radioterapia isolada (16% *vs.* 2%). Os resultados do braço com quimioterapia semanal foram superiores aos da radioterapia isolada, mas não tão significativamente ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os braços na recidiva sistêmica, levando-nos à conclusão de que o aumento da sobrevida foi secundário ao controle local.

O valor da quimioterapia administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) também foi estudado. Dois estudos randomizados pequenos foram realizados. Rosell *et al.* randomizaram 60 pacientes com estágio III (incluindo T3N0) para cirurgia isolada ou seguida de quimioterapia⁽¹⁰⁾. A sobrevida média foi de 8 meses e 26 meses, respectivamente ($p = 0,001$); com sobrevida livre de 5 meses *versus* 20 meses, respectivamente. O *M.D. Anderson Cancer Center* também randomizou 60 pacientes para cirurgia ou quimioterapia seguida de cirurgia⁽¹¹⁾. A sobrevida média no tratamento combinado foi de 64 meses *versus* 11 meses nos pacientes tratados com cirurgia exclusiva. A sobrevida em três anos foi de 56% e 15%, respectivamente. Os dois estudos têm sido criticados pelo seu tamanho e o não balanceamento de fatores prognósticos importantes entre os grupos. A sobrevida média de oito meses no grupo cirúrgico (exclusivo), no estudo de Rosell *et al.*⁽¹⁰⁾, é inexplicavelmente baixa, especialmente quando considerado que a maioria dos pacientes foi totalmente ressecada. Por outro lado, a sobrevida média de 64 meses do estudo do *M.D. Anderson* no grupo de tratamento combinado nunca foi reproduzida em qualquer estudo de fase II ou III de tratamento com multimodalidades em estágio III. Essas observações levantam questões a respeito da generalização dos resultados dos estudos.

Um estudo intergrupo foi idealizado para melhor avaliar o papel da cirurgia no tratamento multimodalidades nos Estados Unidos.

A fase de indução para todos os pacientes randomizados com estágio IIIa envolve dois ciclos de rádio (4.500cgy) e quimioterapia (cisplatina e vepeside) concomitantes. Metade dos pacientes foram abordados com cirurgia e a outra metade foi encaminhada para complementar o tratamento radioterápico até a dose máxima de 6.300cgy. Dois ciclos de quimioterapia complementaram o tratamento dos dois grupos.

Espera-se que esse estudo defina o papel da cirurgia nos pacientes no estágio IIIa. Analisando os trabalhos em con-

junto⁽¹²⁾, eles no mínimo sugerem, enfaticamente, um benefício na adição de quimioterapia à radioterapia ou cirurgia em pacientes com estágio III, selecionados (N2, *performance status* 0 a 1 e pequeno emagrecimento). Entretanto, se esses resultados podem ser extrapolados para todos os pacientes no estágio III, ainda é uma incógnita.

Outras questões, como o melhor esquema quimioterápico de indução, o número ideal de ciclos de quimioterapia antes e/ou após o controle loco-regional (radioterapia ou cirurgia), a melhor seqüência de administração da quimioterapia e radioterapia e o papel da cirurgia após a quimiorradioterapia, permanecem sem respostas definidas e merecem maior investigação.

DOENÇA METASTÁTICA AVANÇADA (ESTÁGIO IV)

Até recentemente, somente alguns agentes quimioterápicos demonstraram atividade consistente, resposta objetiva maior que 15%, em NPNPC: cisplatina, ifosfamida, vinblastina, mitomicina e etoposide⁽¹⁾.

Nos últimos anos, muitos agentes novos mostraram atividade promissora⁽²⁾. Os Taxanes: Taxol e Taxotere, estão entre os mais promissores. Taxol como droga única foi testado em dois estudos. O primeiro mostrou resposta de 24%⁽¹³⁾. No segundo estudo, com dose maior, apresentou resposta de 21%⁽¹⁴⁾. A toxicidade do Taxol inclui neutropenia, neuropatia periférica, artralgia e miopatia. O esquema de dose e infusão ainda permanece indefinido. A infusão em três horas diminui a mielotoxicidade observada na infusão de 24 horas⁽¹⁵⁾. Hainsworth *et al.*⁽¹⁶⁾ recentemente mostraram que a curta infusão em 1 hora é tão segura quanto a de 3 e 24 horas⁽¹⁶⁾.

Taxotere é um análogo taxane semi-sintético que foi avaliado recentemente em dois estudos em doses iguais, apresentando resposta de 33% e 38%, respectivamente^(17,18). O interessante é que 21% das respostas foram observadas em pacientes refratários à cisplatina, necessitando confirmação adicional⁽²⁰⁾. A toxicidade do Taxotere incluiu neutropenia, *rash* cutâneo e reação de hipersensibilidade.

A toxicidade peculiar é retenção de líquido incluindo derrame pleural e ascite, associado a ganho de peso. Esses sintomas são atenuados pela utilização da dexametasona.

Os derivados do Campotecan, Irinotecan e Topotecan foram recentemente desenvolvidos. O Irinotecan foi inicialmente testado pelos japoneses, com resposta de 31,9%⁽²¹⁾. O Topotecan quando administrado cinco dias na semana não produziu resposta⁽²²⁾. Em um segundo estudo produziu uma resposta de 13,5%. Esses resultados desapontadores podem refletir a dependência do esquema do Topotecan⁽²³⁾.

O Vinorelbine apareceu como um novo alcalóide da vinca semi-sintético com significativa atividade em NPNPC. Os estudos iniciais mostram respostas em torno de 30% em NPNPC avançado⁽²⁵⁾. A neutropenia é a principal toxicidade.

O Gencitabina, um análogo do Ara-c, apresentou respostas de 20% a 24% em quatro estudos de fase II⁽²⁶⁾. A toxicidade hematológica é pequena, assim como a toxicidade não hematológica.

Uma série de esquemas combinados para o tratamento de NPNPC avançado foi estudada com base na atividade como agente único.

A combinação de Carboplatina e Taxol foi a que apresentou os melhores resultados, 62% de resposta e sobrevida média de 53 semanas e 54% dos pacientes estão vivos após um ano⁽²⁸⁾, sendo o atual esquema de escolha para os pacientes com NPNPC avançada. O ECOG, recentemente, comparou o esquema-padrão cisplatina e etoposide *versus* cisplatina e Taxol *versus* cisplatina e Taxol (em dose alta) associado a um estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF)⁽³⁰⁾.

As respostas foram de 12%, 26% e 31%, respectivamente, sendo a sobrevida em um ano ligeiramente maior (31% *vs.* 37% *vs.* 40%) para o braço com alta dose de Taxol. Dois estudos randomizados mostraram respostas elevadas e aumento da sobrevida com cisplatina e Vinorelbine (navelbine) comparado com navelbine ou cisplatina como agentes únicos e cisplatina e vindesina combinados. O grupo francês obteve resposta de 30% e sobrevida média de 40 semanas (cisplatina-navelbina), *versus* 19% e 31 semanas (navelbine), *versus* 14% e 32 semanas (cisplatina-vindesina)⁽²⁷⁾. O *Southwest Oncology Group* (SWOG) observou sobrevida média de oito meses (cisplatina-navelbine) comparado com seis meses no braço com cisplatina isolada⁽³¹⁾.

Um número de agentes e esquemas novos surgiu com respostas maiores no tratamento da NPNPC avançada. Qual o melhor regime (aumento da sobrevida e/ou palição dos sintomas com toxicidade tolerável) permanece a ser determinado.

CONCLUSÃO

A abordagem da NPNPC avançada permanece um grande desafio.

A indução quimioterápica com esquemas que incluam cisplatina pode ser considerada como terapêutica-padrão para pacientes com doença localmente avançada (N2) que serão submetidos a abordagem cirúrgica.

Tanto o pequeno local como a curta sobrevida dos pacientes com estágio IIIb levaram a nova abordagem de tratamento combinado com rádio e quimioterapia.

A identificação de novos agentes quimioterápicos mais ativos é imperativa para melhorar os resultados dos pacientes com NPNPC.

Os novos agentes descritos acima, quando utilizados isoladamente ou em combinação, podem aumentar a sobrevida nos pacientes no estágio IV, comparados com os agentes mais tradicionais ou em regimes combinados. Entretanto, nos casos de doença localmente avançada (estágio III) em

que esses agentes novos são administrados antes da radioterapia e/ou cirurgia, provavelmente terão maior impacto, incluindo a possibilidade de prolongamento maior da sobrevida em grande proporção dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Johnson DH. Chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1990;17(suppl 7):20-29.
2. Lilienbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1391.
3. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89(suppl):2258-2338.
4. Green MR, Lilienbaum RC. The stage IIIa category of non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:586-588.
5. Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;54:999-1013.
6. Green MR. Multimodality therapy in unresected stage III non-small cell lung cancer: the American Cooperative Groups experience. *Lung Cancer* 1995;12(suppl 1):S87-S94.
7. Dilman RO, Seagren S, Propert K, Guerra et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-945.
8. Sause W, Scott C, Taylor S et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198-205.
9. Schaake-Konig C, Van Den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530.
10. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-158.
11. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-680.
12. Lilienbaum RC, Green MR. Multimodality therapy for non-small cell lung cancer. *Oncology* 1994;8:25-31.
13. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ et al. Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:384-387.
14. Chang A, Kim K, Glick J et al. Phase II study of taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:388-393.
15. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinik WW, Swenerton KD et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12:2654-2666.
16. Hainsworth JD, Raefsky EL, Greco FA. Paclitaxel administered by 1 hour infusion: A phase I-II trial comparing two schedules. *Cancer J Sci Am* 1995;1:281-287.
17. Francis PA, Rigas JR, Kris MG et al. Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1232-1237.
18. Fossella FV, Lee JS, Murphy WR et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1238-1244.
19. Slichenmyer WJ, Rowinsky EK, Donehower RC et al. The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:271-291.
20. Fossella FV, Lee JS, Shin DM et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:645-651.
21. Fukuoka M, Nitani H, Susuki A et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:16-20.
22. Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase inhibitor. *J Clin Oncol* 1992;10:647-656.
23. Lynch Jr TJ, Kalish L, Strauss G et al. Phase II study of topotecan in metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:347-352.
24. Hochster H, Liebes L, Speyer J et al. Phase II study of topotecan infusion in patients with cancer: an active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1994;12:553-559.
25. Depierre A, Lemaire E, Dabouis G et al. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991;14:115-119.
26. Kaye SB. Gencitabine: current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol* 1994;12:1527-1531.
27. LeChevalier T, Brisgand D, Douillard JY et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone and advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367.
28. 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;13:1860-1870.
29. Murray N, Osoba D, Shah A et al. Brief intensive chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: a phase II study of the weekly CODE regimen. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:190-194.
30. Bonomi P, Kim K, Chang A et al. Phase III trial comparing etoposide, cisplatin vs. Taxol with cisplatin/G-CSF versus taxol/cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:382 (abs. 1145).
31. Wozniak AJ, Cowley JJ, Balcerzak SP et al. Randomized phase III trial of cisplatin (CDDP) vs. CDDP plus navelbine (NVB) in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): report of a Southwest Oncology Group Study (SWOG-9308). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:374 (abs. 1110).