

# Caso Clínico

## Clinical Case

Fernando Barata<sup>1</sup>  
Teresa Costa<sup>1</sup>  
Ana Figueiredo<sup>1</sup>

### Erlotinib e metástases cerebrais

#### *Erlotinib and brain metastases*

#### Resumo

Relatamos dois casos de carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) com metástases cerebrais que após quimioterapia sistémica receberam em segunda e terceira linha erlotinib 150 mg/dia, oral, com resposta completa das lesões secundárias cerebrais e franca resposta parcial das lesões torácicas.

A metastização cerebral, bastante prevalente no contexto do CPNPC, está associada a escassas opções terapêuticas eficazes e, conseqüentemente, a uma sobrevida mediana de 4 a 6 meses.

Estes casos alertam para o erlotinib como uma excelente opção terapêutica para estes doentes. Os autores propõem um ensaio clínico com este fármaco neste grupo de doentes, procurando determinar da resposta objectiva.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S35-S42**

**Palavras-chave:** Erlotinib, metástase cerebral, cancro do pulmão.

#### Abstract

We report two cases of brain metastases in context of non small cell lung cancer (NSCLC). After having progressed to chemotherapy they received erlotinib 150 mg/m<sup>2</sup> orally daily, with complete response of brain metastasis and partial response of thoracic lesions.

Brain metastases are both prevalent and a major cause of mortality in NSCLC, with few systemic treatment options. Median survival after whole brain radiotherapy is 4-6 months and the role of systemic therapy for brain metastases is limited with the most drugs use to stage IV disease ineffective in this setting.

This case demonstrates that brain metastases may be sensitive to erlotinib and give to us growing body of evidence that EGFR-associated tyrosine kinase inhibition is a feasible strategy in the management of NSCLC patients with brain metastases

We propose further study into the continued use of this drug in the situation where there is a differential response.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S35-S42**

**Key-words:** Erlotinib, brain metastasis, lung cancer.

<sup>1</sup>Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar de Coimbra.

### Introdução e reflexão teórica

O cancro do pulmão representa 13% dos novos casos anuais de cancro em todo o mundo, isto é, mais de um milhão de novos diagnósticos em cada ano. A incidência tem aumentado ao ritmo de 0,4% ao ano, com valores de 2006 de 37,5/ 100 000 habitantes no homem e 10,8/ 100 000 na mulher. Esta incidência é hoje maior na Europa e América do Norte e mais baixa na América do Sul e África subsariana. Para os próximos 25 anos prevê-se uma estabilidade e mesmo uma ligeira diminuição em países desenvolvidos, em contraste com um duplicar da incidência nos países pobres ou em desenvolvimento<sup>1,2,3</sup>.

Entre 40% a 50% dos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) são diagnosticados em estágio IV. Para estes doentes, com um razoável estado geral, a quimioterapia é a opção de eleição com claros benefícios na sobrevivência (10 semanas e aumento de 10% aos 12 meses) e na qualidade de vida<sup>4</sup>.

Infelizmente, no global dos doentes diagnosticados com CPNPC, cerca de 80% a 85% recidiva num tempo mais curto ou mais longo. A recidiva surge em 30 a 40% nos estádios precoces e em 90 a 95% nos estádios avançados. Maioritariamente surge à distância, sendo o osso, o cérebro, o pulmão, o fígado e a suprarrenal os órgãos mais atingidos. Uma percentagem significativa de doentes é candidato a uma quimioterapia de segunda linha<sup>5,6,7</sup>.

Três fármacos (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, ev, cada 21 dias; pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, ev, cada 21 dias; erlotinib 150 mg/dia, oral, diário) estão hoje aprovados pelas entidades reguladoras internacionais e nacionais para utilização em segunda linha no tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células<sup>5,6,7</sup>.

Em Julho de 2005, são publicados no NEJM os resultados de um estudo de fase III, realizado em doentes com CPNPC, em estágio IIIB ou IV, com *performance status* de 0 a 3, elegíveis após receberem um ou dois regimes de uma quimioterapia prévia. Randomizados numa relação 2:1 para erlotinib (pequena molécula, inibidor tirosina cinase do receptor de crescimento epidérmico) oral, numa dose de 150 mg/dia *versus* placebo. Dos resultados sublinhe-se que 49% tinham recebido dois regimes previamente e 93% dos 731 doentes randomizados tinham recebido uma quimioterapia com um composto platínio. A taxa de resposta foi de 8,9% para o erlotinib *versus* menos de 1% para o placebo ( $p < 0,0001$ ). A mediana da duração de resposta foi de 7,7 meses *versus* 3,7 meses. *Rash* e diarreia foram os principais efeitos tóxicos que conduziram a redução de dose em 12% dos doentes. Sem qualquer toxicidade hematológica. A sobrevivência sem progressão foi de 2,2 meses *versus* 1,8 meses para a sobrevivência global ser de 6,7 meses *versus* 4,7 meses a favor do erlotinib. Este estudo conduziu à aprovação do erlotinib para utilização no CPNPC após falência prévia de um regime de quimioterapia<sup>8</sup>.

O cancro do pulmão é o principal responsável pela metastização cerebral. Mais de 25% dos doentes desenvolvem metástases cerebrais durante a sua doença oncológica pulmonar. A incidência tem aumentado na relação directa com o aumento da longevidade, consequência das modernas terapêuticas. Percentagem significativa de doentes em terapêutica de segunda linha desenvolve lesões cerebrais secundárias. O prognóstico é reservado. A sobrevivência mediana é de cerca de 4 meses, com cerca de 50% destes doentes vindo a falecer por progressão da doença cerebral. Factores

O cancro do pulmão é o principal responsável pela metastização cerebral.

associados a melhor sobrevida incluem: *performance status* 0 e 1, idade inferior a 65 anos, controlo do tumor primário, ausência de metástases extracerebrais, histologia favorável e presença de metástase única<sup>9,10</sup>.

A metastização muitas vezes conduz a uma grave degradação das funções neurológicas e neurocognitivas (memória, fluência verbal, degradação motora). Das terapêuticas disponíveis temos a cirurgia, a radiocirurgia estereotáctica, a radioterapia holocraniana e a quimioterapia. A cirurgia é a principal opção terapêutica para doentes com metástase única, com localização acessível e doença sistémica controlada. A radiocirurgia estereotáctica é uma abordagem alternativa, na qual recorrendo a uma acelerador linear ou a *gamma knife* se consegue libertar uma dose alta focalizada na lesão. Constitui opção terapêutica para doentes com 1 a 3 lesões acessíveis, não candidatos a cirurgia e com doença sistémica controlada. Depois da estabilização sintomática com corticóides e antiepilépticos a radioterapia holocraniana é a opção primária para a maioria dos doentes com lesões múltiplas ou lesão única em local inacessível. A quimioterapia tem um papel limitado no tratamento das metástases cerebrais motivado pela fraca penetração na barreira hematoencefálica da maioria dos agentes citotóxicos habitualmente usados no cancro do pulmão. Para fármacos com penetração, a resposta será idêntica à obtida a nível sistémico. Idêntico princípio se parece aplicar a alguns dos novos fármacos, nomeadamente ao erlotinib<sup>11,12,13</sup>.

Desde 2006, usamos regularmente erlotinib após falência de um ou mais regimes prévios de quimioterapia. Em segunda linha, utilizámos sempre que possuímos um estudo prévio com mutações, habitualmente nos

exões 19 e 21, do receptor do factor de crescimento epidérmico ou sem determinação do *status* mutacional em doentes específicos, isto é, com significativa toxicidade a prévia quimioterapia, não fumadores, com histologia de adenocarcinoma. Se decisão por erlotinib, iniciamos com 150 mg/dia oral. Reavaliámos, segundo os critérios RECIST, as lesões alvo e não alvo cada 8 a 12 semanas. Se resposta objectiva ou estabilidade, mantemos a terapêutica até à progressão.

Até Junho de 2008, prescrevemos em segunda ou terceira linhas erlotinib a mais de 80 doentes com resultados que divulgaremos oportunamente. Relatamos agora dois casos de doentes com CPNPC com metastização cerebral, tratados com erlotinib com resultados muito interessantes.

### 1.º caso

MMAJ, 55 anos, professora, não fumadora. Sem antecedentes pessoais ou familiares oncológicos. Sem medicação habitual. Clínica de apresentação com dores ósseas e impotência funcional a nível dorsal e lombar que não melhora com anti-inflamatórios não esteróides. RX coluna com lesão suspeita a nível dorsal confirmada como lesão óssea secundária no cintigrama ósseo. RX tórax mostra lesão nodular espiculada no lobo inferior direito (LID) e opacidade basal compatível com derrame pleural. Broncofibroscopia sem lesões endobrônquicas. Citologia do aspirado e escovado do LID negativa para células neoplásicas. Toracocentese com biópsia pleural evidencia adenocarcinoma de provável origem pulmonar. Biópsia transtorácica confirma adenocarcinoma pulmonar. TC torácica confirma nódulo LID + derrame pleural + adenopatias mediastínicas paratraqueais homolaterais. TC craniana sem lesões secundárias.

---

**A metastização muitas vezes conduz a uma grave degradação das funções neurológicas e neurocognitivas.**

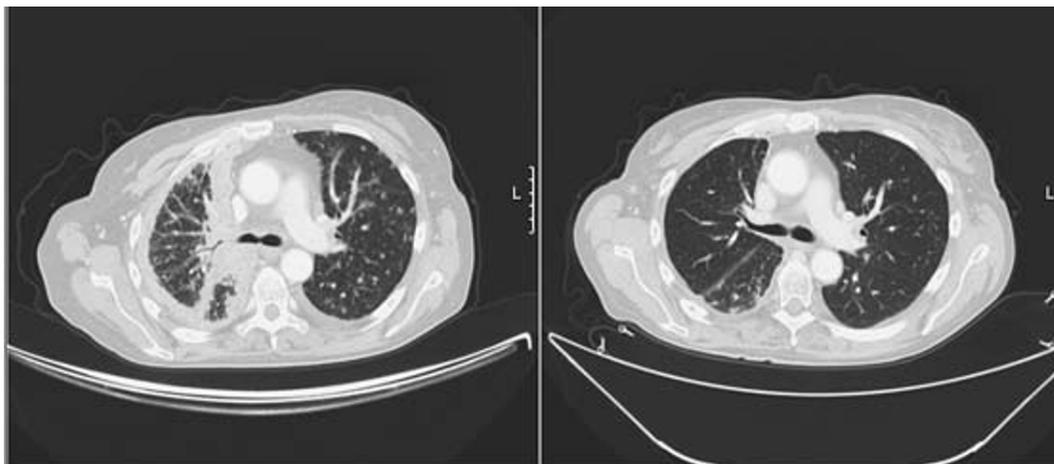


Fig. 1 – Caso 1. TC torácica pré e pós-terapêutica com erlotinib

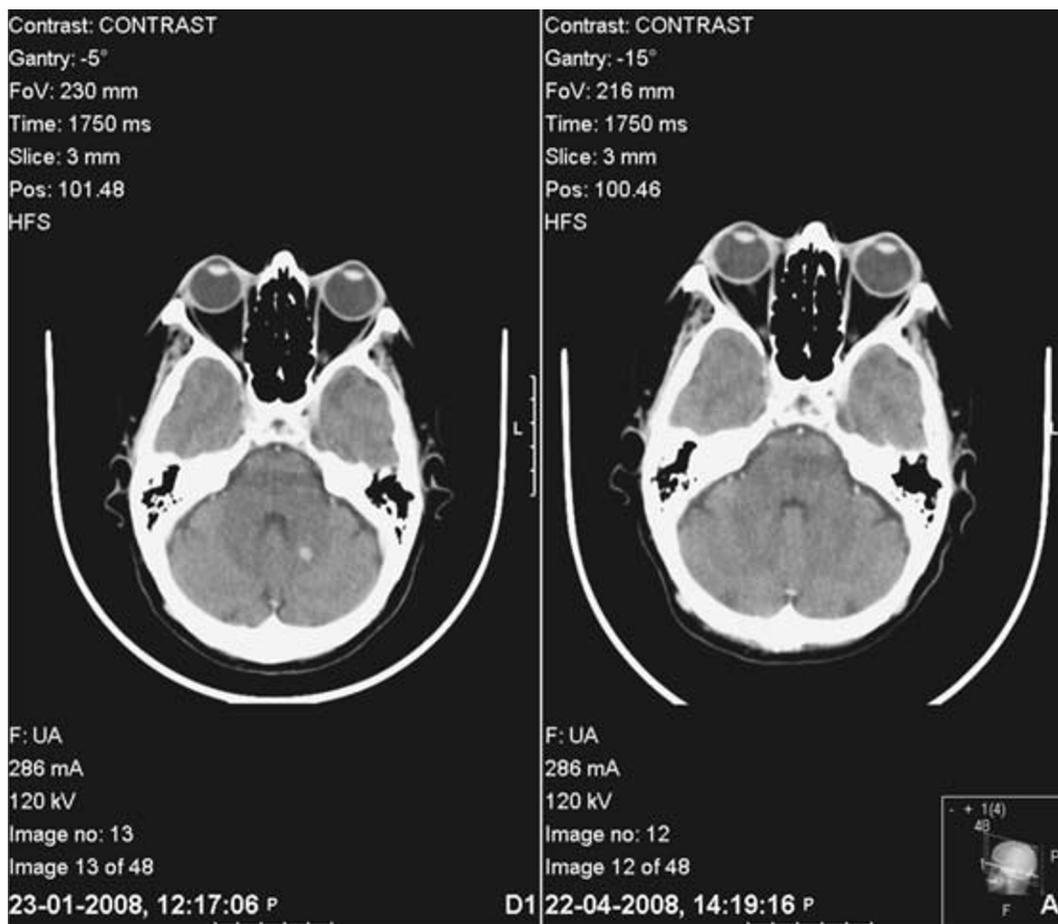


Fig. 2 – Caso 1. Metástase cerebral pré e pós-erlotinib

Diagnóstico: Adenocarcinoma pulmonar; Estádio IV (T4N2M1); PS=1

Decisão: Quimioterapia sistémica com carboplatínio AUC 5, dia 1 + gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup>, dias 1 e 8 com ciclos de 21/21 dias. Ciclos com neutropenia grau 4, trombocitopenia grau 3 e fadiga grau 2. Após 4 ciclos de reavaliação constata-se progressão da doença. Nova TC craniana com várias lesões secundárias, sem edema ou efeitos de massa. TC torácica (Janeiro de 2008) com lesões nodulares bilaterais. (Fig. 1)

Determinação da amplificação do gene EGFR por FISH » positivo (> 5 cópias em 82% das células tumorais).

Decisão: Erlotinib, 150 mg oral, dia + radioterapia paliativa holocraniana.

Logo após a primeira avaliação clínica e imagiológica, franca resposta parcial a nível torácico e cerebral (Fig. 2). Desaparecimento das lesões nodulares torácicas e das lesões cerebrais. Cintigrama ósseo mantém algumas lesões a nível dorsal e lombar. Retoma a actividade profissional em tempo parcial. *Rash* cutâneo grau 2. Sem outra manifestação tóxica. Nesta data (Julho de 2008), com PS=1, mantém erlotinib diário na dose de 150 mg/dia e faz ácido zoledrónico, 4 mg ev de 28 em 28 dias. Reavaliação recente (com 6 meses de terapêutica) confirma manutenção de franca resposta parcial imagiológica torácica e resposta completa cerebral.

## 2.º caso

MMM, 56 anos, advogado, ex-fumador de 5 anos de 20 UMA. Sem antecedentes pessoais ou familiares oncológicos. Sem medicação habitual. Clínica de dispneia progressiva, tosse seca e toracalgia direita. Sem outras queixas.

RX tórax com derrame pleural direito. Toracocentese com biópsia pleural identifica adenocarcinoma. TC torácica com massa basal direita com 35 mm de diâmetro + derrame pleural homolateral + adenopatias de tamanho significativo subcarinais e paratraqueais. Broncofibroscopia com lesão endobrônquica no póstero-basal direito. Biópsia confirma adenocarcinoma pulmonar primitivo. TC abdominal e TC craniana sem lesões secundárias. Cintigrama ósseo não justificado ou realizado.

Diagnóstico (Novembro de 2006): Adenocarcinoma pulmonar. Estádio: T4N2M0 (IIIB c/derrame); PS=1. Sem emagrecimento significativo.

Decisão: Quimioterapia sistémica com cisplatínio 75 mg/m<sup>2</sup>, dia 1 + Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup>, dias 1 e 8, cada 21/21 dias.

Melhor resposta (Fevereiro de 2007): Estabilidade. Em Abril de 2007, progressão com nodulação pulmonar bilateral.

Mantendo PS=1, decisão de quimioterapia de segunda linha com pemetrexedo 500 mg/m<sup>2</sup>, dia 1, de 21/21 dias com suplementação vitamínica.

Em Setembro de 2007, progressão com metástases cerebrais e agravamento torácico com recidiva do derrame e franca nodulação bilateral (Fig. 3). Clinicamente PS=2, com insuficiência respiratória hipoxémica e necessidade de oxigenioterapia domiciliar, para além da melhor terapêutica de suporte.

Decisão de drenagem torácica e pleurodese + programação condicional de radioterapia cerebral holocraniana + quimioterapia de terceira linha com erlotinib

Após 4 semanas, franca resposta parcial em TC torácica e completa em TC cerebral. *Rash* cutâneo grau 2/3. Regressa à sua actividade normal. Reavaliação às 8 e 16 semanas confirma resposta anterior (Fig. 4).

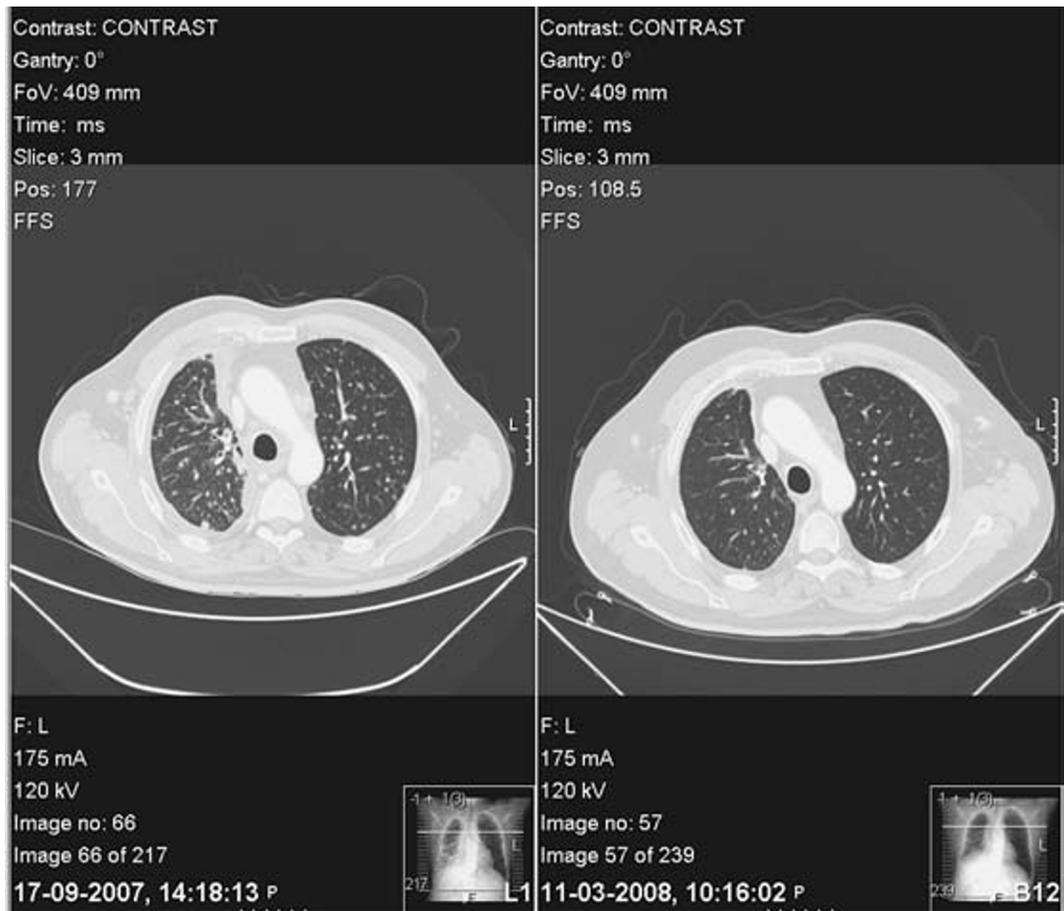


Fig- 3 – Caso 2. TC torácico pré e pós-erlotinib

**Os actuais esquemas de quimioterapia com um platínio + fármaco de terceira geração raramente controlam com êxito a metastização cerebral.**

Presentemente (Julho de 2008 – 10 meses em terapêutica) assintomático, cumprindo exclusivamente erlotinib 150 mg/dia oral. Parâmetros clínicos e analíticos estáveis com saturação de 98%. Última reavaliação com resposta parcial franca torácica e resposta completa cerebral.

### Discussão

O diagnóstico de metastização cerebral no contexto evolutivo do carcinoma pulmonar de não pequenas células significa, com pon-

tuais excepções, uma sobrevida mediana de 4 a 6 meses. Depois da estabilização sintomática com corticóides e antiepiléticos, a radioterapia holocraniana é a opção primária para a maioria dos doentes com lesões múltiplas ou lesão única em local inacessível. Os actuais esquemas de quimioterapia com um platínio + fármaco de terceira geração raramente controlam com êxito a metastização cerebral.

Gefitinib e mais tarde erlotinib, pequenas moléculas inibidores tirosina-cinase do receptor de crescimento epidérmico demons-

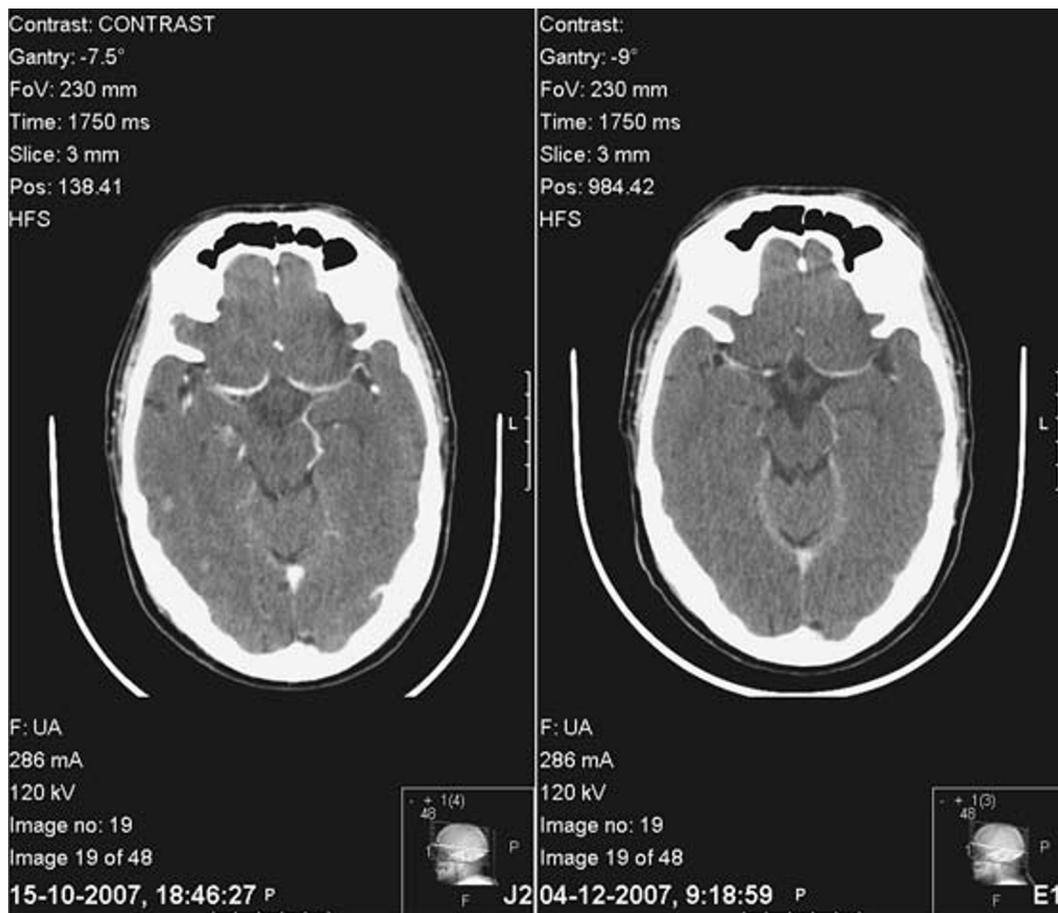


Fig. 4 – Caso 2. Metástases cerebrais pré e pós-erlotinib

traram actividade na metastização cerebral do CPNPC. Dos vários casos relatados na revisão bibliográfica para este trabalho encontrámos doentes com resposta quer cerebral, quer sistémica, enquanto outros apenas relatam resposta completa ou parcial cerebral sem resposta sistémica. Dos casos pontuais com êxito, a sobrevida estende-se para além dos 12 a 18 meses.

Relatamos dois casos, o primeiro numa doente com todos os factores preditivos clínicos e laboratoriais para presumível resposta (mulher, não fumadora, adenocarcinoma, FISH

positivo, segunda linha); o segundo com escassos factores (homem, ex-fumador, adenocarcinoma, estudo FISH ou mutacional desconhecido, terceira linha). Em comum o controlo sistémico da doença oncológica com resposta parcial sistémica (respiratória e óssea no primeiro caso) (respiratória no segundo caso) e resposta completa cerebral em ambos. Se é verdade que erlotinib terá penetração a nível cerebral com redução e controlo da metastização, é urgente e necessário iniciar estudos clínicos prospectivos e randomizados para confirmar tal hipótese até hoje ape-

nas ocasionalmente relatada. Qual o benefício clínico de erlotinib na metastização cerebral do CPNPC?

Se é verdade que com erlotinib se obterão melhores respostas em doentes de subgrupos clínicos extensamente relatados na literatura e/ou com determinação laboratorial (preferencialmente o estudo mutacional), devemos excluir todos os outros desta terapêutica?

Da nossa experiência e no respeito pelos protocolos da instituição e pelas recomendações nacionais e internacionais, utilizamos erlotinib em segunda e terceira linhas. Quando em consulta de decisão, optamos pela utilização deste fármaco, utilizamos este fármaco durante 8 a 12 semanas. Em alguns casos a reavaliação clínica e imagiológica orientam para a suspensão imediata por ausência de resposta ou agravamento *versus* outros casos com resposta objectiva ou estabilidade e justificação de terapêutica até à progressão. Temos situações com excelente resposta imagiológica, mas acima de tudo uma extraordinária resposta clínica traduzida num regressar a parâmetros de qualidade de vida anteriores à doença (funcionais e psicológicos) dignos de qualquer doente.

### Bibliografia

1. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The change epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004 ;54-8.
3. Bray F, Tycynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union Countries. *Eur J Cancer* 2004;40-96.
4. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE *et al.* Treatment of non small cell lung cancer stage IV – ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;132;277-89.
5. Hanna N. Advances in the treatment of second line non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50(1):S15-7.
6. Cullen M. Second line treatment options in advanced non small cell lung cancer: current status. *Semin Oncol* 2006; 33(1):S3-S8.
7. Scagliotti GV. Evaluation of Second Line treatment options in non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2006; 33(1):S1-S45.
8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, *et al.* Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 353:123-32.
9. Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK, *et al.* Satellite nodules and multiple primary cancers. In *Diagnosis and treatment of lung cancer: Philadelphia PA* 2001; 437-49.
10. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, *et al.* Surgery *versus* radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84:748-54.
11. Lai CS, Boshoff C, Falzom M, *et al.* Complete response to erlotinib treatment in brain metastases from recurrent NSCLC. *Thorax* 2006; 61:91.
12. Popat S, Hughes S, Papadopoulos, *et al.* Recurrent response to non small cell lung cancer metastases with erlotinib. *Lung Cancer* 2007; 56; 135-7.
13. Fehrazad MH, Ravindenathan M. Response of intracranial metastasis to erlotinib. *J Clin Oncol* 2007; 25(31):5024-6.