

Caso Clínico

Clinical Case

Encarnação Teixeira¹
Renato Sotto-Mayor²
Rita Macedo³
Filipa Todo-Bom³
A Bugalho de Almeida⁴

Tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células, doença avançada, com erlotinib em segunda e terceira linhas. A propósito de dois casos clínicos

Treatment of non-small cell lung cancer, advanced disease, with erlotinib in 2nd and 3rd lines. Two cases report

Resumo

Os agentes inibidores dos receptores de membrana tirosina cinase como o EGFR tem sido um alvo atractivo, visto que o EGFR está sobreexpresso em cerca de 80% dos CPNPC. O erlotinib em monoterapia após falência de pelo menos um esquema de quimioterapia prévia prolonga a sobrevivência e melhora a qualidade de vida, embora com modesta taxa de resposta. As mulheres, não fumadores, adenocarcinomas e asiáticos estão associados a melhor resposta. É neste grupo de doentes que mais frequentemente se encontra a mutação do EGFR. Os autores descrevem dois casos, com importante controlo sintomático e aumento do tempo para a progressão independentemente do tipo de resposta à terapêutica (estabilização ou resposta parcial).

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S53-S60

Palavras-chave: Carcinoma pulmonar de não pequenas células, terapêutica, inibidores do EGFR, erlotinib.

Abstract

Agents that inhibit the activity of cell membrane receptor tyrosine kinases, such as the human epidermal growth factor receptor (EGFR) have been an attractive target because EGFR is expressed by 80% of NSCLC. Erlotinib as monotherapy in the treatment of NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen, prolonged survival and improved quality of life, although modest response rate. Women, Asiens, patients with Adenocarcinoma and never smokers, were more likely than other patients to have a response to erlotinib. This is the group of patients that most commonly have an EGFR mutation. The authors describe two cases, with important control of symptoms and increased time to progression, independently o response rate (stable disease or partial response).

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S53-S60

Key-words: Non-small cell lung cancer, treatment, EGFR inhibitors, erlotinib.

¹ Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Pneumologia

² Chefe de Serviço de Pneumologia

³ Interna do complementar do Serviço de Pneumologia

⁴ Director do Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Correspondência:

Encarnação Teixeira: e-teixeira@netcabo.pt

A utilização do erlotinib é atractiva pelo seu perfil de toxicidade e controlo dos sintomas com benefício na sobrevivência

Introdução

A combinação de novos agentes de quimioterapia com *Platinum* originou um efeito anti-tumoral mais duradouro e um crescente número de doentes que atingem a 2.^a e 3.^a linhas. O tratamento dos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células avançado/metastizado após recidiva de um ou mais regimes de quimioterapia é muitas vezes problemático, não só pela toxicidade da maior parte dos fármacos, mas também pela degradação do *performance status* que habitualmente acompanha a progressão da doença. O crescimento e progressão tumoral depende muitas vezes da actividade de receptores da membrana celular que controlam as vias de transdução do sinal intracelular regulando a proliferação, apoptose, angiogénese, adesão e motilidade.

O receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) é um destes receptores, havendo em muitos tumores sólidos, nomeadamente o CPNPC, amplificação, sobre-expressão ou mutação do gene.

Múltiplos estudos de Fase II e III identificam uma série de parâmetros clínicos associados à resposta que incluem a histologia de adenocarcinoma, não fumadores, sexo feminino e etnia asiática.

A utilização do erlotinib é atractiva pelo seu perfil de toxicidade e controlo dos sintomas com benefício na sobrevivência. No entanto, na maior parte dos estudos, a taxa de respostas objectivas surge numa minoria de doentes (<10%).

Particularmente nos agentes moleculares *targeted*, a **estabilização da doença** está quase sempre associada a um aumento na sobrevivência e na qualidade de vida. Considera-se que não é essencial a resposta tumoral para haver benefício com erlotinib.

A este propósito apresenta-se um caso clínico de uma doente que se encontra em tratamento com erlotinib há 21 meses, sem redução radiológica das lesões, mas com controlo completo dos sintomas, e outro caso com grande toxicidade à QT de 1.^a linha, *PS 2* e com resposta parcial durante 14 meses.

Casos clínicos

1.º caso

MMM, sexo feminino, 61 anos, doméstica, viúva, raça caucasiana, residente na Amadora. Não fumadora.

Em Outubro 2004 iniciou dor localizada à anca e coxa esquerdas que controlou com AINES. Em Março de 2005, por agravamento da dor, recorreu ao ortopedista. Não tinha outras queixas, nem antecedentes relevantes. Na investigação do quadro clínico, efectuou cintigrafia óssea que revelou hiperfixação do radiofármaco a nível do ilíaco esquerdo e sacro

correspondente a lesão lítica de dimensões consideráveis (Fig. 1), confirmada por TAC da bacia (Fig. 2).

Na investigação para localização do tumor, efectuou mamografia e ecografia mamária, ecografia pélvica e citologia do colo do útero, ecografia da tiróideia, rectosigmoidoscopia, todos os exames considerados normais. Por ter uma radiografia do tórax com lesões nodulares no terço médio



Fig. 1 – Cintigrafia óssea

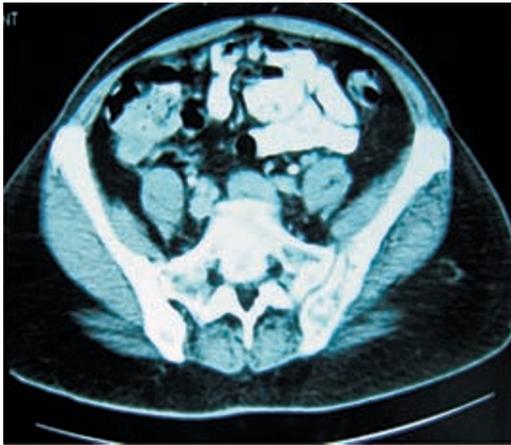


Fig. 2 – TAC da bacia

do hemitórax direito efectuou TAC torácica e abdominal – Massa de 4 cm localizada ao lobo inferior direito. Múltiplas lesões micronodulares pulmonares bilaterais. Sem adenopatias mediastínicas ou derrame pleural. Sem lesões infradiafragmáticas (Fig. 3).

A 02/09/2005 foi referenciada à consulta de pneumologia oncológica para diagnóstico e orientação terapêutica. Estava medicada com

diclofenac e metamizol com controlo incompleto da dor. Efectuou PATT, cujo resultado foi de adenocarcinoma com imunocitoquímica positiva para CK7 e TTF1 favorecendo a origem pulmonar.

Tratava-se de uma doente com *performance status* de 1, sem comorbilidades, com adenocarcinoma do pulmão em estágio IV com metastização pulmonar e óssea e sintomática. Foi proposta radioterapia sobre o íliaco esquerdo que fez na dose de 20Gy e iniciou terapêutica com bifosfonatos (ácido zoledrónico).

A 28/10/2005 iniciou quimioterapia de 1.^a linha com gemcitabina/cisplatino tendo efectuado um total de seis ciclos (20/02/2006), obtendo-se uma resposta parcial (Fig. 4).

Teve como efeito secundário parestesias das mãos e pés de grau 1. Ficou assintomática, não necessitando de qualquer analgesia, apenas fazendo ácido zoledrónico programado de 4/4 semanas. Manteve resposta parcial até Agosto de 2006, altura em que é documentada progressão da doença por aparecimento de novos nódulos pulmonares (Fig. 5).

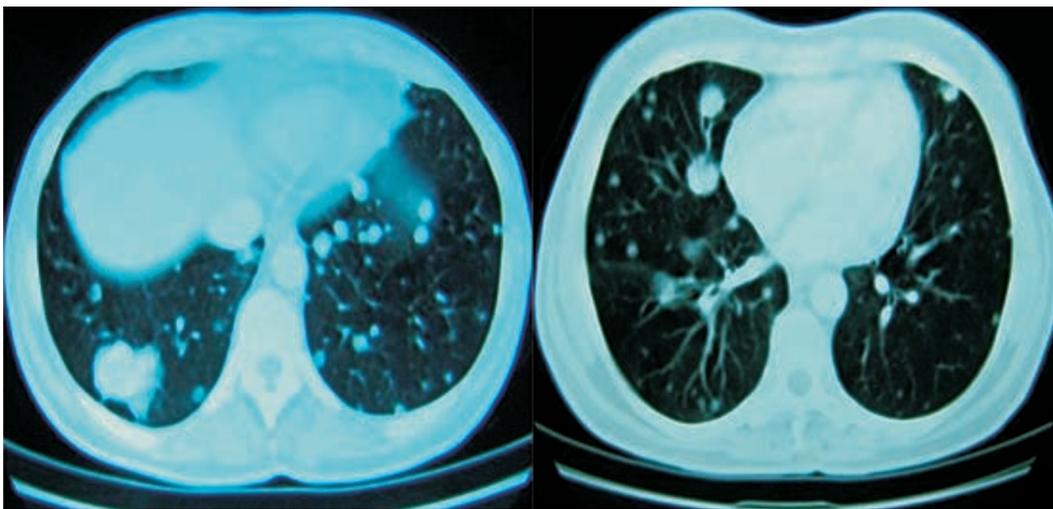


Fig. 3 – TAC torácica basal

TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS, DOENÇA AVANÇADA COM ERLOTINIB EM SEGUNDA E TERCEIRA LINHAS. A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Encarnação Teixeira, Renato Sotto-Mayor, Rita Macedo, Filipa Todo-Bom, A Bugalho de Almeida

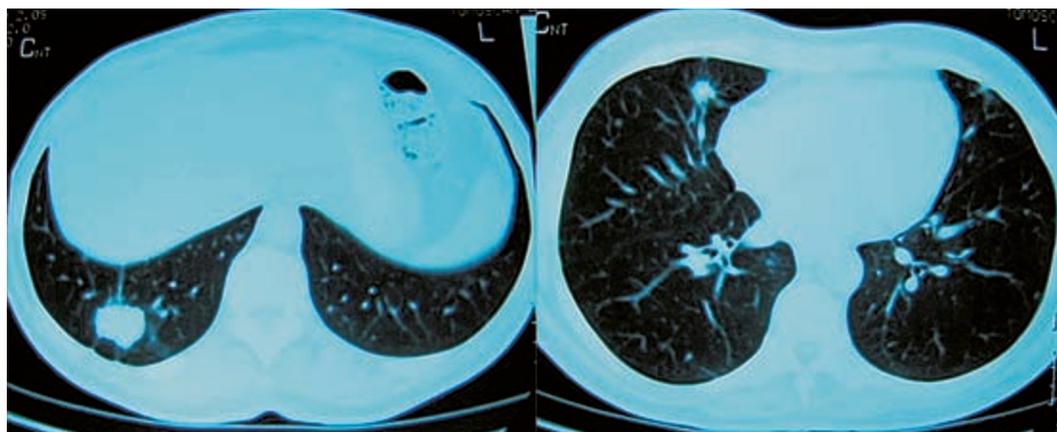


Fig. 4 – TAC de controlo após QT de primeira linha com redução da lesão do LID e desaparecimento da maioria dos nódulos pulmonares

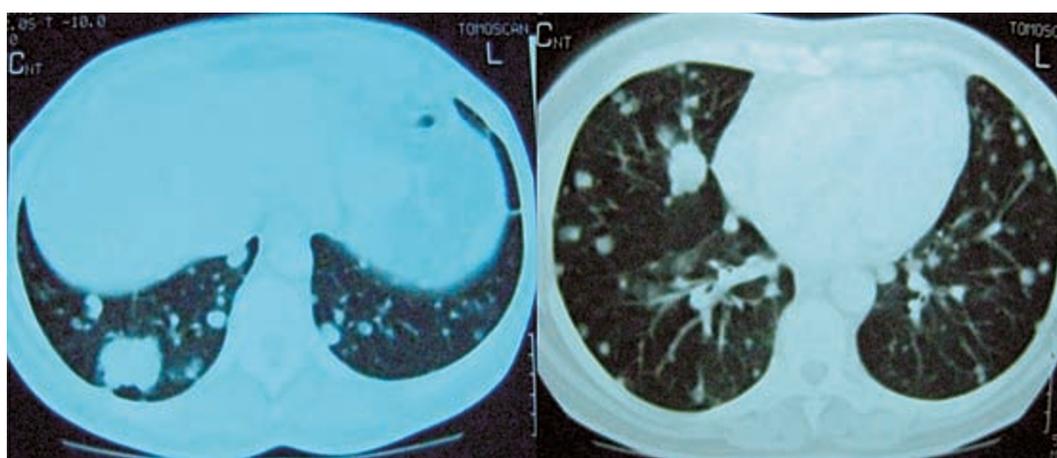


Fig. 5 – TAC com recidiva tumoral após primeira linha de QT

Mantinha bom estado geral, mas com reaparecimento da dor óssea e como sintomas de novo, tosse seca persistente e dispneia para pequenos/médios esforços. Iniciou quimioterapia de segunda linha com pemetrexed, tendo apenas efectuado três ciclos por progressão da doença. A 10/11/2006 iniciou terapêutica de terceira linha com erlotinib na dose de 150mg/dia. Ao décimo dia refere o aparecimento de *rash*

ligeiro (grau 1) localizado na face e pele seca que controla bem com cremes hidratantes. Melhorou a dor óssea necessitando de analgésico apenas em SOS. Refere apenas dispneia para grandes esforços, com desaparecimento da tosse. Nas sucessivas avaliações por TAC não houve qualquer alteração da lesão principal e das metástases, mantendo uma estabilização da doença aos 21 meses de tratamento,

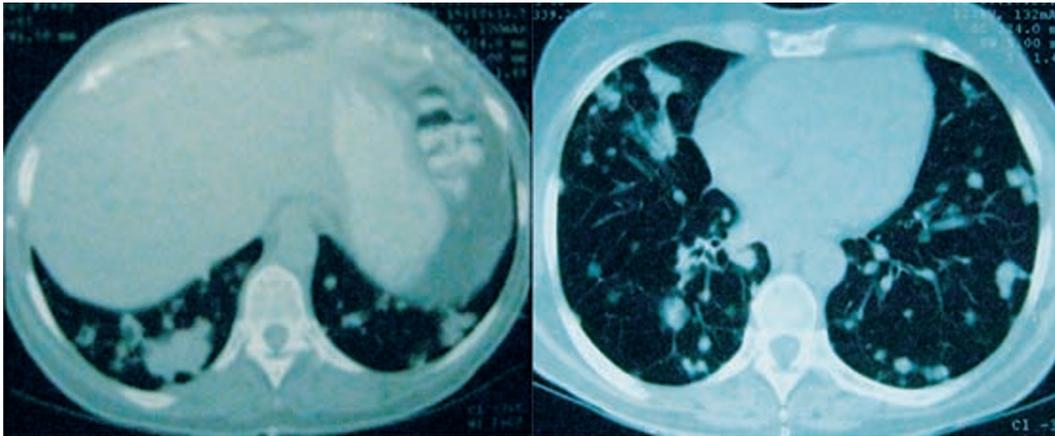


Fig. 6 – TAC torácica após 21 meses de erlotinib

fazendo a vida normal sem outra sintomatologia. Na última TAC, efectuada em Agosto de 2008, há aumento das metástases sem reaparecimento dos sintomas (Fig. 6).

2.º caso

SMRA, sexo feminino, 63 anos, raça negra, professora primária reformada, natural de S. Tomé e Príncipe, residente em Portugal, não fumadora.

Em Março 2006 iniciou toracalgia esquerda, anorexia, perda ponderal de cerca de 5 kg em dois meses. Em Junho de 2006, por persistência das queixas e aparecimento de dores ósseas localizadas à coluna lombar e membro inferior direito, recorreu ao serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, tendo ficado internada para investigação de derrame pleural esquerdo, após realização de radiografia do tórax (Fig. 7). Apresentava-se bastante emagrecida, com semiologia de derrame pleural à esquerda e medicada com diclofenac. Sem antecedentes relevantes. Foi efectuada toracocentese com saída de 1100 ml de líquido serofibrinoso com caracterís-

ticas de exsudado, e cuja biópsia pleural foi positiva para adenocarcinoma. O estudo IHQ revelou positividade nas células neoplásicas para citoqueratina 7 e 20 e negatividade para calretinina e TTF1. A TAC torácica, abdominal e pélvica (20-06-2006) mostrava uma massa apical LSE com invasão do mediastino. Derrame pleural homolateral. Ausência de adenopatias. Sem lesões infradiafragmáticas (Fig. 8).



Fig. 7 – Radiografia do tórax do serviço de urgência que revela derrame pleural esquerdo

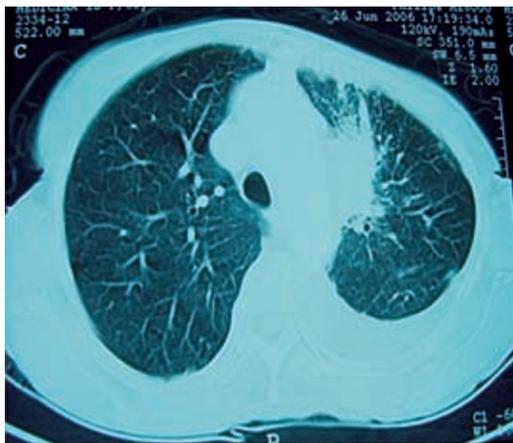


Fig. 8 – TAC torácica com massa do LSE e derrame pleural

Por apresentar um padrão imuno-histoquímico pouco frequente nos adenocarcinomas primitivos do pulmão, efectuou vários exames complementares de diagnóstico para eliminar outra localização do tumor primário, a saber: mamografia e ecografia mamária, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, ecografia da tiroideia, ecografia ginecológica que foram normais. Fez também broncofibroscopia que mostrou alargamento do esporão do segmento posterior do BLSE e redução do calibre do segmento posterior do BLIE. Secreções e biópsias brônquicas negativas. Cintigrafia óssea com hiperfixação do radiofármaco a nível de L1 e ísquion e fémur direito sugestiva de metastização. TAC cranioencefálica sem evidência de metástases. Marcadores tumorais normais, excepto ligeiro aumento do Cyfra 21.1.

Durante o internamento houve agravamento da dor óssea com necessidade de iniciar terapêutica analgésica mais intensa com morfina oral + gabapentina + AINS + amitriptilina. Fez radioterapia óssea dirigida na dose de 30 Gy e iniciou bifosfonatos. Por derrame pleural recidivante fez toracoscopia com talcagem (19/07/2006). Embora bastante emagrecida,

mas ainda com *performance status* de 1, decidiu-se iniciar quimioterapia de primeira linha com docetaxel/carboplatino a 03/08/2006, ainda em internamento, por problemas sociais. Teve como complicações: Ao 5.º dia – neutropenia febril, iniciando terapêutica com tazobac + ampicilina + G-CSFs. Ao 19.º dia da QT começou com diarreia aquosa com sangue vivo e necessidade de entubação nasogástrica/dieta zero, verificando-se uma queda da hemoglobina de 10,2 para 6,4 g/dl. Fez transfusão de 2U de concentrado de eritrócitos. A rectossigmoidoscopia então efectuada revelou mucosa com várias úlceras e erosões. Proctite com provável isquemia. Ao 28.º dia teve infecção urinária a *E. coli* sensível à nitrofurantoína. Encontrava-se algaliada devido à existência de escara na região coccígea. Aos 35 dias da QT voltou a ter febre alta e prostração, isolando-se *Pseudomonas aeruginosa* em duas hemoculturas (tazobac/genta). Teve alta a 26 de Setembro, muito emagrecida e debilitada (H3).

Em Novembro de 2006, veio à consulta um pouco melhorada, mas ainda com PS de 2 e medicada com tramadol 150 + ibuprofeno 600 + metamizol + megestrol 160. Em Janeiro 2007 estava mais sintomática com tosse seca persistente, dores ósseas e torácicas não controladas e trazia uma TAC com aumento da massa do LSE, derrame pleural esquerda e micronódulos pulmonares bilaterais (Fig. 9). Por ter elevada toxicidade a um ciclo de QT, estar muito sintomática e se tratar de um adenocarcinoma em mulher não fumadora foi proposto tratamento com erlotinib em segunda linha que a doente aceitou, apesar de ter um PS de 2 e da possibilidade de ter diarreia como efeito secundário. Iniciou em 29/01/2007.

Após um mês de terapêutica não tinha tosse, reduziu os analgésicos e suspendeu o megestrol. Apenas referia como efeito secundário pele seca com prurido. Sem *rash* ou diarreia.

TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS, DOENÇA AVANÇADA COM ERLOTINIB EM SEGUNDA E TERCEIRA LINHAS. A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Encarnação Teixeira, Renato Sotto-Mayor, Rita Macedo, Filipa Todo-Bom, A Bugalho de Almeida

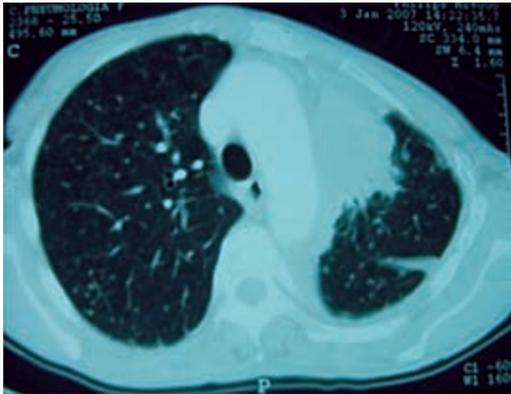


Fig. 9 – TAC (03/01/07) antes de iniciar erlotinib

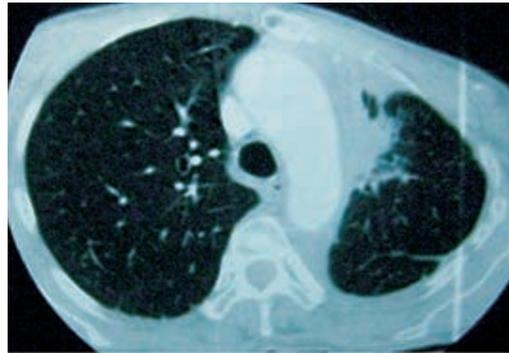


Fig. 10 – TAC (16/04/07) após 2,5 meses de erlotinib

A TAC de controlo após 2,5 meses revelou importante melhoria do tumor reduzido a uma área densa com broncograma aéreo adjacente à pleura mediastínica no LSE, com resolução da metastização pulmonar (Fig. 10). Manteve resposta parcial nos sucessivos controlos radiológicas com excelente qualidade de vida, fazendo apenas analgésico em SOS.

Em Março de 2008 recomeçou com tosse, aumento das dores e anorexia. A TAC torácica e abdominal confirmou progressão da doença com aumento do tumor, aparecimento de três nódulos pulmonares à direita,

duas formações hipodensas hepáticas e implantes peritoneais (Fig. 11), motivo porque suspendeu a terapêutica com erlotinib.

Houve agravamento progressivo do seu estado geral, vindo a falecer em 30 de Junho de 2008.

Discussão

O erlotinib demonstrou aumento da sobrevivência mediana, melhoria dos sintomas e qualidade de vida em populações não seleccionadas com carcinoma pulmonar de não pequenas células avançado/metastizado em segunda e terceira linhas. Uma grande parte dos estudos identi-

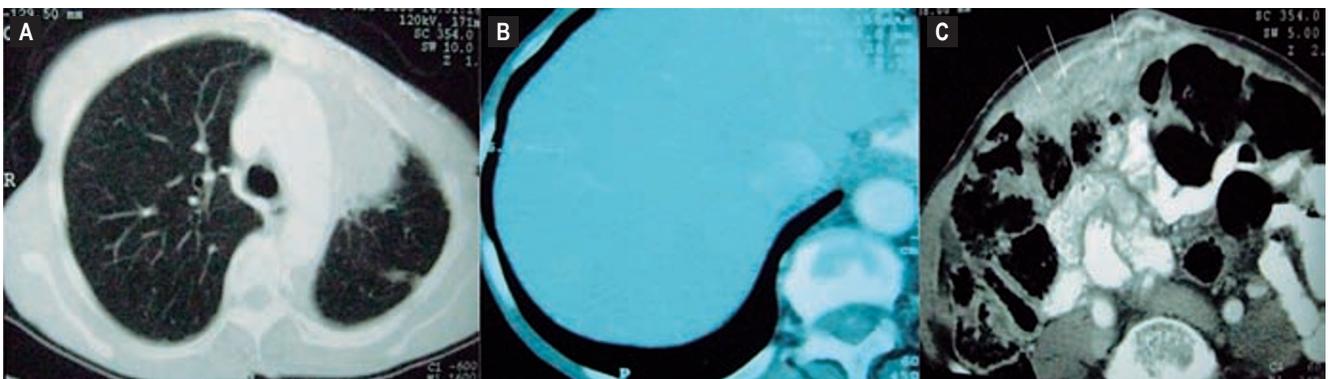


Fig. 11 – TAC torácica e abdominal (13/03/08) após 14 meses de erlotinib com (A) aumento do T (B) aparecimento de metástases hepáticas e (C) implantes peritoneais

ficam alguns marcadores clínicos e moleculares como o adenocarcinoma, sexo feminino, não fumadores, etnia asiática e a existência de mutações do EGFR como preditivos de resposta.

Em terceira linha não existe outra alternativa terapêutica. Em segunda linha pode ser uma boa opção se o doente não tem *performance status* compatível com QT ou se teve significativa toxicidade anterior, devido ao seu melhor perfil em relação aos agentes citotóxicos, sobretudo se existem factores preditivos de resposta favoráveis. Nos estudos efectuados, o grupo que faz erlotinib tem um aumento significativo da sobrevivência em relação aos que fazem terapêutica de suporte, embora a taxa de resposta seja apenas de 9%, o que leva a pensar que a estabilização da doença é um factor importante na avaliação dos agentes moleculares *targeted*, com benefício na sobrevivência.

No primeiro caso houve uma verdadeira estabilização da doença que impediu o crescimento tumoral e a metastização durante 21 meses, associada ao controlo sintomático e excelente qualidade de vida. No segundo, documentou-se controlo radiológico e clínico durante 14 meses, com resposta parcial. Neste caso, a toxicidade da quimioterapia provocou grande sofrimento e degradação física com elevados custos. Em ambas as situações existiam factores clínicos preditivos favoráveis. Não foi avaliada a presença de mutação do EGFR.

Nestes dois casos clínicos de tratamento com erlotinib constatámos que a resposta tumoral não foi essencial para haver benefício com o erlotinib (1.º caso); produziu importante melhoria dos sintomas e da qualidade de vida (1.º e 2.º casos); teve perfil de toxicidade mais favorável do que a QT (2.º caso); prolongou o tempo para a progressão (1.º e 2.º casos); melhor custo/benefício do que a QT por não ter efeitos secundários (2.º caso).

Bibliografia

1. Ahn MJ, Park BB, Ahn JS *et al.* Are there any ethnic differences in molecular predictors of Erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? *Clin Cancer Res* 2008;14:3860-6.
2. Bezzak 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* 2006;24:3831-7.
3. F Ciardiello, G. Tortora. EGFR Antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358(11):1160-74.
4. Goodin S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of Response? *Clin Cancer Res* 2006;12:2961-3.
5. Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C *et al.* Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: current status and future development. *The Oncologist* 2007; 12(7):840-9.
6. Kurata T, Matsuo K, Takada M *et al.* Is the importance of achieving stable disease different between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic agents in the second-line setting for advanced non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2006;1(7):684-91.
7. Lynch TL, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
8. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA *et al.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3238-47.
9. Shepherd FA, Pereira PR, Ciulenu T *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
10. Shrimali RK, Correa PD, Rizwanullah M. Valuable lessons from treatment of non-small cell lung cancer with Erlotinib (a EGFR tyrosine kinase inhibitor). *BMJ* 2008, case reports.
11. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC *et al.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
12. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L *et al.* Erlotinib for advanced non-small cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:2350-7.