



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Cancerologia Clínica

RAFAEL LATINI RUBACK

Papel da irradiação de crânio profilática na doença extensa do câncer de pulmão de células pequenas

Rio de Janeiro - 2018

RAFAEL LATINI RUBACK

Papel da irradiação de crânio profilática na doença extensa do câncer de pulmão de células pequenas

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da
Silva como requisito parcial para a
conclusão da Residência Médica em
Cancerologia Clínica

Orientador: Dr. Cristiano Guedes
Duque

Rio de Janeiro - 2018

RAFAEL LATINI RUBACK

Papel da irradiação de crânio profilática na doença extensa do câncer de pulmão de células pequenas

Avaliado e Aprovado por:

Nome do orientador: Cristiano Guedes Duque

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro - 2018

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento do câncer de pulmão de células pequenas

	Definição	Equivalência ao TNM
Doença Limitada	Limitada ao hemitórax ipsilateral e linfonodos regionais podem ser englobados em um campo tolerável de radioterapia	Estágio I a III (Qualquer T, N, e M0) Obs: Exceto T3/T4 com múltiplos nódulos extensos ou grande volume de doença não englobado em um campo
Doença Extensa	Doença que se estende a um campo não tolerável de radioterapia	Estágio IV (Qualquer T, N, M1a/b) Obs: Inclui T3/T4 com doença não englobada em um campo tolerável de radioterapia

Fonte: AJCC, 7ª edição

SUMÁRIO

1. Introdução	10
2. Discussão	11
2.1 Papel da ICP em trials recentes	14
3.2 Outros grandes estudos com ICP	16
3.3 ICP em pacientes idosos	17
3.4 Definindo o melhor regime de ICP	18
3. Considerações finais	18
4. Conclusão	20
5. Referências	22

RESUMO

RUBACK, Rafael Latini. **Papel da irradiação de crânio profilática na doença extensa do câncer de pulmão de células pequenas**

Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O Câncer de Pulmão de células pequenas constitui 13% de todos cânceres de pulmão recém diagnosticados. A maioria dos pacientes apresentam doença extensa , que sem tratamento a mediana de sobrevida é de 2 a 4 meses. No momento do diagnóstico, pelo menos 18% apresentam metástase cerebral e sua incidência aumenta consideravelmente durante o curso da doença, aproximando-se de 80% em 2 anos.

A irradiação craniana profilática (ICP) é parte do tratamento padrão para a forma limitada da doença. Vários estudos foram realizados em pacientes com CPCP após tratamento inicial (quimioterapia com ou sem radioterapia torácica) que compararam os resultados com ou sem ICP. Os primeiros estudos mostraram que geralmente a ICP diminuía significativamente o risco de metástase cerebral, mas sem aumento de sobrevida global. Estes estudos foram então avaliados em duas metanálises que incluíram pacientes tanto com doença limitada e com extensa de CPCP. Ambas metanálises reportaram que a ICP diminui significativamente o risco de metástase cerebral e aumentava a sobrevida global em pacientes que atingiram resposta completa após o tratamento inicial.

Estes estudos foram realizados antes do advento de imagem moderna, com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Houveram dois recentes estudos sobre IPC versus observação em pacientes com doença extensa de CPCP e ambos encontraram redução de metástases cerebrais. O primeiro não incluía RNM crânio antes do registro e foi visto aumento de sobrevida global, enquanto que o segundo estudo incluía RNM antes e em intervalos freqüentes após a inclusão. Este estudo mostrou que a ICP não

conferiu vantagem em sobrevida. Esta revisão irá avaliar as evidências sobre o papel da ICP em pacientes com doença extensa de CPCP.

Palavras-chave: Irradiação de crânio profilática; Câncer de pulmão de células pequenas doença extensa;

ABSTRACT

RUBACK, Rafael Latini. **Role of Prophylactic cranial irradiation for patients with extensive stage small cell lung cancer**

Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

Small cell lung cancer constitutes nearly 13% of all newly diagnosed lung cancers. Most patients present with extensive disease, and without treatment, the median survival is 2 to 4 months. At diagnosis, at least 18% of patients have brain metastasis, and the incidence of such metastases increases considerably during the course of the disease, approaching 80% at 2 years.

Prophylactic cranial irradiation is part of standard treatment for limited stage SCLC. Several trials were performed in patients with SCLC after initial therapy (chemotherapy with or without thoracic radiotherapy) that compared the outcomes of PCI versus no PCI. Early trials generally found that PCI significantly decreased the risk of brain metastases but did not significantly improve survival. These trials were re-evaluated in two larger meta-analyses that included patients with either limited-stage SCLC or extensive-stage SCLC (ESCLC). Both meta-analyses reported that PCI significantly decreased brain metastases and improved survival in patients who had a complete response following initial therapy.

These studies were performed before the advent of modern imaging with computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI). There have been two modern trials of PCI versus no PCI in patients with ESCLC and both found that PCI decreases brain metastases. The first did not include brain MRI before registration and found that PCI improved survival, whereas the second study did include MRI before registration and at frequent intervals thereafter. That trial found that PCI did not confer a survival

advantage. This review will evaluate the evidence regarding the role of PCI for patients with ESCLC.

Keywords: Prophylactic cranial irradiation; Extensive stage small cell lung cancer

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) distingue-se do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) pelo seu rápido tempo de duplicação e crescimento e desenvolvimento precoce de metástases sistêmicas. Embora o câncer seja inicialmente altamente responsivo à quimioterapia e à radioterapia, a maioria dos pacientes recorrerá com doença amplamente resistente em alguns meses a um ano a partir da terapia inicial.

Ocorre quase que exclusivamente em tabagistas e parece ser mais comum em fumantes pesados ¹. Historicamente, o CPCP tem sido raro em nunca fumantes, representando apenas por 2 a 3% dos casos, sobretudo em mulheres. ²

A proporção de câncer de pulmão nos Estados Unidos que é classificada como pequenas células tem diminuído constantemente. Dados do SEER mostram que a proporção de CPCP diminuiu de 17% em 1986 para 13% em 2002³. Esta diminuição geral da incidência foi acompanhada por um aumento na porcentagem de casos de CPCC nas mulheres, que era de 28% em 1973 e alcançou 50% em 2002.

Essas mudanças epidemiológicas podem ser devidas a diferenças nos padrões de tabagismo (por exemplo, diminuição nos homens) ³. Além disso, mudanças nos critérios patológicos para CPCP podem ter levado a alguns casos sendo classificados como portadores de carcinoma neuroendócrino de células grandes¹.

O acometimento metastático do sistema nervoso central ao diagnóstico ocorre em até 18% dos casos e normalmente é assintomática. Entretanto esta probabilidade pode alcançar até 80% dos pacientes que atingem sobrevida em dois anos. ^{25,26,27}

O tratamento padrão para o CPCP depende do estadiamento inicial. No caso da doença limitada, o mesmo consiste em quimioterapia baseada em platina concomitante a radioterapia, seguido de quimioterapia isolada até completar 6 ciclos no total. Esta modalidade permite alcançar respostas

radiológicas em até 80-90% dos casos. A IPC poderá ser considerada dependendo das características do paciente e o grau de resposta do tratamento inicial. Já na forma extensa da doença, o tratamento consiste em quimioterapia sistêmica, também baseada em platina, associado ou não a radioterapia torácica de consolidação e IPC.²⁸

O racional da irradiação de crânio profilática no contexto do CPCP é uma extrapolação da estratégia de tratamento em crianças com leucemia linfocítica aguda (LLA), onde a radioterapia tem o papel de reduzir e/ou eliminar possíveis focos de malignidade neste sítio considerado santuário para a doença.²⁷

O papel da ICP para pacientes com doença extensa, foi analisado em um estudo de fase III, que mostrou que além de reduzir a incidência de metástases cerebrais sintomáticas, houve ainda aumento significativo em sobrevida global. Entretanto uma crítica a este estudo está no fato dos pacientes não terem sido submetidos a imagem de sistema nervoso central antes da randomização. Este fato torna-se mais relevante sobretudo após a publicação recente de outro estudo fase III japonês, em que os pacientes eram submetidos a técnica de ressonância magnética de crânio antes da randomização e em intervalos freqüentes, e seu resultado foi negativo para o aumento de sobrevida global, confrontando os dados do primeiro estudo. Desta forma o real impacto da ICP nos pacientes com doença extensa do CPCP é ponto de inúmeros questionamentos, e seu papel se tornou ainda mais incerto.

2. Discussão

Ensaio clínico inicial, demonstraram que a ICP reduzia a ocorrência de metástases cerebrais, porém até recentemente nenhum destes estudos individuais mostraram melhora significativa em sobrevida.^{4,5} Tal fato encorajou dois grupos de estudiosos a desenvolver, cada um deles, uma metanálise para melhor avaliação dos dados, sobretudo de sobrevida. São eles, Aupérin e Meert.

Alpérin e colaboradores incluíram ao todo sete trials, entre os anos de 1965 e 1995, com 987 pacientes ao todo, com doença limitada ou extensa que

atingiram resposta completa após o tratamento inicial (quimioterapia com ou sem radioterapia torácica). Os pacientes não poderiam ter feito radioterapia de crânio previamente ou ter evidência de metástase cerebral antes da randomização. A análise dos dados sugeriu ganho significativo de sobrevida global a favor do grupo submetido a ICP, com um incremento de sobrevida em 3 anos em torno de 5,4% (15,3 % sem ICP versus 20,7% com ICP). Além disso houve redução do risco de metástase cerebral a favor do grupo que recebeu a irradiação profilática (HR 0,46; $p < 0,01$), com correspondência a uma diminuição absoluta de 25% do risco de metástase cerebral em 3 anos (58,6% sem IPC versus 33,3% com IPC). Radioterapia em alta dose foi mais efetivo no sentido de redução de metástase cerebral dentro da variação entre 8 e 40 Gy ($p=0,02$), mas não aumentou a sobrevida. Os autores também identificaram diminuição do aparecimento de metástase cerebral com ICP precoce ($p=0,01$). Deste modo, eles concluíram que a ICP aumenta a sobrevida e diminui a incidência de metástases cerebrais em pacientes com CPCP que atingiram resposta completa após terapia inicial.

Meert e colaboradores desenvolveram então uma segunda metanálise, avaliando a ICP em pacientes também com doença limitada ou extensa. Foram incluídos no total 1547 pacientes, de 12 trials randomizados, dos quais cinco somente incluíram pacientes que atingiram resposta completa após tratamento inicial. Durante o processo de randomização, cinco trials permitiam realização de tomografia computadorizada de crânio, e seis deles a cintigrafia craniana. Eles reportaram uma redução de metástase cerebral em todos os estudos (HR 0,48; 95% CI 0,39-0,60), e ganho de sobrevida em pacientes que tinham atingido resposta completa após o tratamento inicial (HR 0,82; 95% CI, 0,71-0,96).

Table 1. Characteristics of Individual PCI Trials Included in the Meta-Analyses by Aupérin et al and Meert et al

First Author	Meta-Analysis*	No. of Patients	Type of SCLC	Type of Brain Imaging	Dose (Gy)	Timing of PCI†	No PCI v PCI	
							Brain Failure (%)	Median Survival (months)
Jackson ⁶	M	29	E, L	Scintigraphy	30	Initiation	27 v 0	7.2 v 9.8
Beller ⁷	M	54	E, L	Scintigraphy	24	Initiation	16 v 9	12 v 18
Hansen ⁸	M	109	L	Scintigraphy	40	End	4 v 4	10.3 v 9.4
Maurer ⁹	M	153	E, L	Scintigraphy	30	Initiation	18 v 4	8.8 v 8.4
Eagan ³	M	30	L	CT	36	3	73 v 13‡	12.9 v 13.6
Aisner ¹⁰	A, M	29	E, L	CT	30	CR	36 v 0	NA
Seydel ¹¹	M	217	L	Scintigraphy	30	Initiation	20 v 5	12 v 12.2
Niiranen ¹²	M	51	L	Scintigraphy	40	Initiation	2 v 0	10 v 13
Ohonoshi ¹³	A, M	46	E, L	CT	40	CR	52 v 22	15 v 21
Arriagada ¹⁴	A, M	294	E, L	CT	24	CR	45 v 19	21.5 v 29‡
Gregor ¹⁵	A, M	314	L	None	8-40	CR	54 v 30‡	10 v 10
Laplanche ¹⁶	A, M	211	E, L	CT	24	CR	47 v 36‡	13 v 14
Wagner ¹⁷	A	32	E, L	CT	25	CR	53 v 19	8.8 v 15.3

NOTE. The Aupérin et al study also included an unpublished Danish National Cancer Institute trial without reference.

Abbreviations: CR, complete response; CT, computed tomography; E, extensive; L, limited; NA, not available; PCI, prophylactic cranial irradiation; SCLC, small-cell lung cancer.

*[A] indicates inclusion in the meta-analysis by Aupérin et al; [M] indicates inclusion in the meta-analysis by Meert et al.

†PCI was given after response was judged to be a CR. "End" indicates end of chemotherapy but without response assessment. "Initiation" indicates initiation of therapy.

‡All brain failures, not just at first failure as was recorded in most studies.

§Two-year rates.

Avanços importantes nas técnicas de imagem ocorreram com o tempo, com a implementação clínica da tomografia computadorizada e ressonância magnética. O primeiro aparelho de tomografia dos Estados Unidos foi instalado em 1973, na Clínica Mayo, sendo que não foram comumente utilizadas até o início dos anos 80. Desta forma os primeiros estudos com ICP se baseavam em história clínica, exame físico, raios X e biópsias para avaliação de resposta e estadiamento. Estudos posteriores utilizaram técnicas modernas, sobretudo a Ressonância magnética de crânio, que possui alta sensibilidade para captar metástases cerebrais, muitas vezes assintomáticas e ocultas a outros métodos. Logo, é notório que evolutivamente encontramos mais pacientes com metástases cerebrais em tempos atuais, uma vez que esse métodos encontra-se consolidado e amplamente difundido. ⁶

Após ICP, alguns sobreviventes de câncer de pulmão de células pequenas foram identificados com anormalidades neurológicas, incluindo demência^{7,8}. Avaliações por ressonância magnética mostraram leucoencefalopatia consistente com desmielinização na substância branca ⁹. A tríade de

sintomas relacionados inclui ataxia de marcha, redução da memória e déficit cognitivos, sobretudo matemáticos, com a incapacidade de realizar contas simples. Curiosamente esses déficits evoluíram de forma progressiva e evolutiva. O entusiasmo pelo uso da ICP, que embora esteja incluído na maioria dos guidelines, diminuiu, e sua adoção não foi universal sobretudo por preocupações relacionadas a toxicidade neurocognitiva. ^{6,10,11}

2.1 O papel da ICP na doença extensa em trials recentes:

Slotman e seus colaboradores¹² do grupo Europeu (EORTC) realizaram um importante ensaio randomizado para avaliar o papel da ICP em pacientes com doença extensa que obtiveram alguma resposta a quimioterapia. Foram recrutados 286 pacientes, entre os anos de 2001 e 2006. Os pacientes entre 18 e 75 anos, com doença extensa, foram randomizados entre receber a ICP ou não. O tempo médio do diagnóstico a randomização foi de 4 meses. Os esquemas de radioterapia mais utilizados foram 20Gy em 5 frações ou 30 Gy em 12 frações. O endpoint primário foi tempo para o desenvolvimento de metástase cerebral sintomática. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio não era rotineiramente realizada, exceto quando sintomas chave, pré definidos, sugerissem a presença de metastase cerebral. Pacientes submetidos a ICP tiveram menores índices de desenvolvimento de metastases sintomáticas (HR 0,27; $p < 0,01$). A sobrevida livre de metástase cerebral em 1 ano foi de 14,6% com a ICP e 40,6% no grupo da observação. ICP foi associada com aumento de sobrevida global de 5,4 meses para 6,7 meses após a randomização. A taxa de sobrevida em 1 ano foi de 27,1% no braço da intervenção, versus 13,3% do braço da observação (HR 0,68; $p = 0,03$). Alopecia e fadiga foram mais frequentes nos pacientes submetidos a ICP ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa na função cognitiva ou emocional entre os grupos. Uma análise exploratória de qualidade de vida mostrou que perda do apetite ($p < 0,01$), fraqueza de membros inferiores ($p < 0,01$) e náusea/vômitos ($p < 0,01$) foram mais frequentes com a ICP. Os autores concluíram que a irradiação de crânio profilática reduziu a ocorrência de metástase cerebral sintomática e aumentou a sobrevida

global em pacientes com doença extensa de câncer de pulmão de células pequenas que responderam a quimioterapia.¹²

Takahashi e colaboradores¹³ mais recentemente elaboraram este importante randomizado estudo de fase III, que aumentou as controvérsias a respeito da ICP neste perfil de pacientes com doença extensa.¹³ Os investigadores acreditavam que outro estudo era necessário, porque no estudo anterior de Slotan (EORTC) não era obrigatório a realização de imagem neurológica antes da randomização, e além disso diferentes esquemas de quimioterapia foram utilizados, porém não foi reportado a proporção de pacientes que atingiram resposta completa com o tratamento inicial e que receberam combinação com cisplatina, que é a principal droga envolvida em taxa de resposta, e conseqüentemente naqueles pacientes com maior benefício em receber a ICP. Um terceiro motivo que motivou a realização de outro estudo está no fato de que no trabalho do grupo Europeu houve grande variação da dose total de radioterapia recebida, bem como no fracionamento. Desta forma Takahashi e colaboradores desenvolveram um estudo randomizado, que contou com 224 pacientes, de 47 instituições Japonesas, com doença extensa que obtiveram alguma resposta após tratamento com doublet de platina e que não tinham metástase cerebral após realização de ressonância magnética. Os pacientes foram randomizados 1:1 entre ICP (25 Gy em 10 frações) ou observação. Todos os pacientes eram submetidos a neuroimagem com ressonância antes da randomização, depois a cada 3 meses durante o primeiro ano, aos 18 e 24 meses. O endpoint primário foi sobrevida global. Após a análise interina planejada dos primeiros 163 pacientes o estudo foi fechado por futilidade. A média de sobrevida após a randomização foi de 11,6 meses com ICP e 13,7% para o braço da observação (HR 1,27 p=0,94). A incidência acumulada de metastase cerebral aos 18 meses foi de 40% com IPC e 64% sem a irradiação (p<0,01). Radioterapia terapêutica para metástase cerebral foi dada em 58% dos pacientes que não receberam ICP. Os autores concluíram que ICP não aumentou a sobrevida em pacientes com doença extensa de CSCP, e também não é essencial para esta população com ressonância de crânio negativa de baseline e realizadas em períodos freqüentes. Entretanto, a maioria dos pacientes que

não receberam ICP desenvolveram metastase cerebral e foram tratadas com radioterapia terapêutica, que são administradas em doses maiores.¹³

Uma crítica ao estudo de Takahashi é que o desenho do estudo tinha poder insuficiente para detectar o benefício em sobrevida relacionado a ICP. O projeto foi baseado na hipótese de uma taxa de sobrevida global em 2 anos de 24,1% no grupo do ICP versus 15% no grupo da observação (HR 0,75). Um tamanho da amostra com 330 em 6 anos de accrual e 2 anos de follow up foi projetado para fornecer ao menos 80% de poder para detectar uma diferença significativa entre os grupos com alfa de 5% para um dos grupos. Outro potencial questionamento a este estudo está no fato de que a população japonesa pode diferir a europeia em relação a resposta a diferentes quimioterápicos. Estudos mostraram que a população oriental possuem maior sobrevida de CSCP ao serem tratados com combinação de irinotecano e cisplatina em detrimento de platina com etoposídeo. Porém em descendentes europeus, esse benefício não é real ou em menor magnitude.^{14,15}

Table 2. Modern Trials of PCI for ESCLC

First Author	No. of Patients	Arm	Primary End Point	Median Survival (months)	P	1-Year Risk of Brain Metastasis (%)	P	Potential Controversies
Slotman ²⁶	286	PCI	Symptomatic brain metastases	6.7	.003	14.6	< .001	No brain MRI at registration; various PCI and chemotherapy regimens; European patients
		No PCI		5.4		40.4		
Takahashi ²⁷	163	PCI	Survival	11.6	.09	32.9	< .001	Underpowered to detect a survival difference of the magnitude identified in the pertinent meta-analyses; 58% of patients with no PCI had therapeutic brain RT; Japanese patients only
		No PCI		13.7		59		

2.2 Outros Grandes estudos com ICP

Shama e colaboradores avaliaram retrospectivamente os resultados de ICP de 4357 pacientes com doença extensa do CSCP no National Cancer Database¹⁰. Para reduzir o viés de seleção em relação a realização da ICP, foram excluídos pacientes que sobreviveram menos de 6 meses. Somente 11% dos pacientes receberam ICP. Houve um benefício em sobrevida que beneficiou os que realizaram a irradiação profilática. A sobrevida mediana

foi de 13,9 meses versus 11 meses para aqueles que não realizaram ($p < 0,01$). Os autores concluíram que a ICP impactou de forma a aumentar a sobrevida global nesta robusta análise retrospectiva.¹⁰

O North Central Cancer Treatment (NCCTG) realizou quatro ensaios de fase I e II, com 318 pacientes com doença extensa de CSCP, e 421 pacientes com doença limitada, que foram incluídos neste estudo retrospectivo.¹⁶ Destes, 459 pacientes receberam ICP e 280 não receberam. Houve ganho de sobrevida global em favor daqueles que receberam o tratamento profilático, independente do estadiamento da doença (HR 0,61 $p < 0,001$). Pacientes tanto com doença limitada (mediana sobrevida 17 versus 14 meses , HR 0,68 $p = 0,045$) e doença extensa (mediana sobrevida 10 versus 8 meses, HR 0,77 $P = 0,028$) tiveram melhor sobrevida. Além disso houve manutenção do benefício ao ajustar por estagio, resposta, idade, PS, sexo e números de sítios metastáticos (HR 0,82 $p = 0,04$). Entretanto ICP foi associado a maior toxicidade grau 3 (64% versus 50% $p = 0,001$), incluindo alopecia e letargia. ¹⁶

2.3 ICP em pacientes idosos

Rule e colaboradores descreveram os resultados para 155 pacientes idosos (idade > 70 anos), reunindo análise dentro do mesmo trabalho do NCCTG¹⁷. Pacientes idosos com qualquer resposta ao tratamento inicial foram incluídos. Noventa e um pacientes receberam ICP e 64 não receberam. A sobrevida foi melhor no grupo que recebeu, que atingiu uma sobrevida mediana de 12 meses versus 7,6 meses (HR 0,53 $p : 0,001$). ¹⁷

Vale ressaltar que os dois principais estudos prospectivos, randomizados e de fase III, ou incluíam pacientes até 75 anos (EORTC) ou, não tiveram os dados estratificados por idade publicados, como é o caso do trabalho realizado pelo grupo Japonês, que como mencionado foi fechado precocemente por futilidade. Neste trabalho 47% da população tinha acima de 70 anos de idade. ¹³

2.4 Definindo o melhor regime de ICP para CPCP

Historicamente, a metanálise realizada por Auperin e colaboradores, que incluiu sete trials randomizados, com pacientes com doença limitada e extensa de CPCP sugeriu que metástases cerebrais eram menos frequentes quando utilizava ICP em alta dose.⁴ Le Pécoux e colaboradores desenvolveram um estudo para identificar o melhor regime de IP para pacientes com CPCP.³³ O regime de dose padrão (25Gy em 10 frações , oferecida uma vez ao dia cada / por 10 dias) foi comparado com o regime em alta dose (36 Gy divididos em 18 frações , uma vez ao dia cada ou 36 Gy dados em 24 Gy oferecidos em 2 frações por dia, por um total de 12 dias). De 1999 a 2005, um total de 720 pacientes com doença limitada de CPCP, com resposta completa após quimioterapia e radioterapia torácica foram randomizados para receber ICP em dose padrão ou alta dose. O endpoint primário foi taxa de metástase cerebral em 2 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos que recebeu a dose padrão e o regime em alta dose (29% versus 23% respectivamente; HR 0,80 p= 0,18). Em adição a sobrevida global em 2 anos foi de 42% no grupo da dose padrão versus 37% no braço que recebeu alta dose (HR 1,20 p=0,05). A toxicidade aguda mais comum foi fadiga (30% com dose padrão versus 34% com alta dose ; p= 0,24), cefaléia (24% versus 28% ; p=0,24) e náuseas ou vômitos (23% versus 28% ; p= 0,07). Dose padrão não foi associada a maior incidência de falha cerebral, e além disso houve um incremento borderline em sobrevida global. Os autores concluíram que 25Gy em 10 frações, oferecidas uma vez ao dia cada por total de 10 dias, foi o melhor esquema de ICP em pacientes com doença limitada de CPCP.³³ E este mesmo esquema parece ser razoável nos pacientes com doença extensa em que sejam eventualmente candidatos a ICP.

3. Considerações Finais

Foi apresentado uma revisão na literatura a respeito da prática de radioterapia profilática de crânio nos pacientes com doença extensa portadores de CPCP. Assim como várias questões em oncologia há dados

conflitantes extraídos a partir de estudos com importantes diferenças metodológicas e populacionais.

Um grande número de dados (duas metanálises - incluindo 13 trials e um importante estudo fase III moderno) mostrou que a ICP diminui as chances de desenvolvimento de metástase cerebral e aumenta a sobrevida global nos pacientes com doença extensa de CPCP que responderam a quimioterapia. As metanálises detectaram aumento na sobrevida nos pacientes que atingiram resposta completa sem os benefícios da imagem moderna.^{4,5}

Slotman e colaboradores comprovaram ganho em sobrevida global em pacientes Europeus que obtiveram resposta satisfatória a quimioterapia inicial, entretanto o trabalho não incluía a realização de Ressonância magnética de crânio antes da randomização.¹² Em contraste, um trabalho Japonês recente demonstrou redução da ocorrência de metástase cerebral, porém sem vantagem em sobrevida global.¹³ Um ponto forte deste trabalho é no fato em que os pacientes eram submetidos a imagem cerebral por RNM antes da randomização e após, em intervalos freqüentes. Suas potenciais limitações incluem o fato de uma falha na análise estatística, a qual não tinha o poder suficiente para detectar vantagem em sobrevida entre os grupos e pela população estudada ser exclusivamente japonesa, que podem responder ao tratamento quimioterápico de forma diferente dos Europeus. Apesar disso, conforme chama atenção o próprio autor, o Japão tem privilégio do fácil acesso a Ressonância magnética tanto no estadiamento quanto no acompanhamento.

Em adição, é importante ressaltar que devido a modernidade nos métodos de imagens que dispomos atualmente o conceito de avaliação de resposta é diferente, uma vez que temos métodos maior sensibilidade para detectar atividade de doença.

É importante ressaltar que em adição a ICP, também há um potencial benefício no emprego de radioterapia torácica em pacientes com doença extensa de CPCP. Um estudo de fase III mostrou que a radioterapia torácica aumenta a sobrevida em pacientes com doença extensa que responderam ao tratamento inicial, porém sem atingir resposta completa no tórax.^{19,20} Dados de outro estudo mostrou ainda que a radioterapia torácica

aumenta a sobrevida em pacientes que obtiveram resposta completa em outros sítios não torácico.²¹

É provável que a ICP não seja necessária no futuro, na medida em que novas terapias podem aumentar a efetividade na prevenção de metástases cerebrais. Mesmo que não se acredite que a ICP não aumente a sobrevida global, assim como mostrado no estudo do grupo Japonês¹³, a maioria dos pacientes com doença extensa que não são submetidos a irradiação profilática experimentam falha em sistema nervoso central e irão receber radioterapia terapêutica em alta dose.²² A observação clínica pode representar uma opção, embora talvez com pouco benefício, uma vez que temos diversos dados de que a ICP reduz a incidência de metástase cerebral e com uma pequena vantagem em sobrevida para pacientes que respondem a terapia inicial.

A memantina, uma droga utilizada para o tratamento da Doença de Alzheimer pode ser usada para diminuir o declínio cognitivo em pacientes submetidos a radioterapia craniana.²³ Técnicas de radioterapia com preservação do hipocampo tem sido uma estratégia testada com sucesso em pacientes com metástases cerebrais de vários tumores, e pode ser adotada para auxiliar na prevenção do declínio cognitivo.²⁴ Há um estudo em andamento (NRG-CC003) que poderá responder se o uso da técnica de preservação do hipocampo associado ao uso de memantina é superior ao tratamento padrão de ICP para pacientes com doença limitada ou extensa do CPCP.

4. Conclusão

ICP na doença extensa do Câncer de Pulmão de células pequenas: Bom na Europa, ruim no Japão, vale no Brasil?

Apesar de todos os dados que vimos a favor da realização da ICP com ganho de sobrevida global, visto em metanálises e no principal estudo de fase III moderno, do grupo do EORTC, os resultados do estudo japonês colocam em cheque a indicação rotineira da PCI no CPPC-DE. No entanto, é importante observar que, diferentemente do estudo europeu, uma RM de crânio pré-tratamento foi realizada em todos os pacientes. Com isso, os

autores foram capazes de excluir a presença de metástases cerebrais assintomáticas, situação em que a PCI poderia ter efeito terapêutico, ao invés de profilático. Conforme chama a atenção o próprio autor, o Japão tem privilégio do fácil acesso à RM, tanto no estadiamento quanto no acompanhamento. Fica aqui a pergunta se esse estudo reflete o cenário brasileiro, onde o acesso a exames de imagem são bem mais limitados. Esse perfil de acompanhamento pode não refletir a realidade da maioria dos centros de oncologia do Brasil.

Provavelmente a pesquisa clínica será a chave para revelar melhores resultados e aumentar o sucesso da terapia nos pacientes com doença extensa do câncer de pulmão de células pequenas. Infelizmente as controvérsias a respeito da ICP permanecerão.

5. REFERÊNCIAS

1. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol* 2006; 24:4526.
2. Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995; 88:1.
3. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539.
4. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341:476-484,1999
5. Meert AP et al: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 1:5, 2001
6. Jett JR et al: Treatment of small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e400S-e419S, 2013
7. Johnson BE, Becker B, Golf WB et al: Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to10 year survivors of small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1659-1667,1985
8. Fonseca R et al: Cerebral toxicity in patients treated for small cell carcinoma of the lung. *Mayo Clinic Proc* 74:461-465, 1999
9. Walker AJ et al: Postradiation imaging changes in the CNS. How can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol* 10:1277-1297, 2014
10. Sharma S, McMillan M, doucette A, et al: Impact of prophylactic cranial irradiation on overall survival in metastatic small cell lung cancer: A propensity score matched analysis of patients in the National Cancer Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:224-225, 2017
11. Rudin CM et al: Treatment of small cell lung cancer: ASCO Endorsement of the american College of chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol* 33:4106-4111, 2015
12. Slotman B Fraivre Finn C. Kramer G. et al: Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:664-672, 2007

13. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al: Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive disease small cell lung cancer: A multicentre, randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:663-671,2017
14. Noda K. et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:85-91, 2002
15. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J et al: Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive stage small cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 27:2530-2535, 2009
16. Schild SE, Foster NR, Meyers JP, et al: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: Findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis. *Ann Oncol* 23:2919-2924, 2012.
17. Rule WG, Foster NR et al: Prophylactic cranial irradiation in elderly patients with small cell lung cancer: Findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis. *J Geriatr Oncol* 6:119-126,2015.
18. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S. et al: Standard dose versus higher dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited stage small cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01): A randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 10:467-474, 2009
19. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res* 4:292-294,2015
20. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al: Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 385:36-42,2015
21. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al: Role of radiation therapy in the combined modality treatment of patients with extensive disease small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 17:2092-2099,1999
22. Eagan RT, Frytak S, Lee RE, et al: A case for preplanned thoracic and prophylactic whole brain radiation therapy in limited small cell lung cancer. *Cancer Clin Trials* 4:261-266,1981

23. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al: Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 15:1429-1437, 2013
24. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al: Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32:3810-3816, 2014
25. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* 1981;65:811–814
26. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 1983;74:615–624
27. DeVita, Hellman and Rosenberg`s. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 10th edition. 2015
28. Katz A. et al: *Oncologia Clínica: Terapia Baseada em Evidências*. 3^a edição, 2017
29. Araújo, LH. PCI no Cancer de Pulmão Pequenas células-Doença extensa. Bom na Europa, ruim no Japão, vale no Brasil? Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica-GBOT, 2015