

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Graduação em Medicina

TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMAS PULMONARES

São Paulo
2016

Ricardo Gomes da Silva Queiroz

TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMAS PULMONARES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Me. Fernando Veiga Angélico Junior, como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

São Paulo

2016

Ricardo Gomes da Silva Queiroz

TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMAS PULMONARES

São Paulo, 03 de junho de 2016

Professor Fernando Veiga Angélico Junior

Professor Examinador

Dedicatória

Dedico este trabalho
aos meus pais Emilio e Rossiley e,
minha esposa Maiara

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que me deu energia e benefícios para concluir todo esse trabalho.

Agradeço aos meus pais Emilio e Rossiley que me incentivaram em todo o decorrer desta trajetória.

Ao meu irmão Eduardo que mesmo longe me apoiou e indiretamente contribuiu para que tudo se realizasse.

Ao meu orientador Professor Fernando e meu coorientador Professor Nilton, pelo suporte no pouco tempo que lhes couberam, pelas correções e incentivos.

A minha esposa Maiara que me ajudou a desenvolver e concluir este trabalho.

QUEIROZ, Ricardo Gomes da Silva. Tratamento de Adenocarcinomas Pulmonares. Trabalho de Conclusão de Curso (curso de Medicina). Centro Universitário São Camilo. São Paulo, 2016.

Introdução: Dentre todos os tipos de cânceres, as neoplasias de pulmão são as mais comuns, sendo que o câncer de pulmão de não células pequenas compreende 80 a 85% de todos os cânceres de pulmão, o adenocarcinoma pulmonar é o subtipo mais comum e mais frequente. Basicamente os adenocarcinomas pulmonares são tratados com ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, tratamento receptor do fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase inibitório (EGFR-TKI), tratamento com terapia de fator de crescimento endotelial vascular (anticorpo anti-VEGF) e tratamentos combinados. **Método:** O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa dos últimos 10 anos (2006 a 2015), realizada através de artigos com texto na íntegra, em língua portuguesa e inglesa. A pesquisa foi feita nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), através do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS - PUBMED). Todos os trabalhos, publicados dentro dessas características, foram submetidos à leitura dos respectivos resumos, sendo selecionados aqueles que trataram do tema proposto. **Resultados:** A revisão narrativa consiste em 31 artigos sobre tratamento de adenocarcinomas pulmonares. Entre os tratamentos encontramos a ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia até tratamentos mais novos e bem aceitos (EGFR-TKI e anticorpo anti-VEGF), ambos usados para pacientes com o mesmo grau de doença, sendo que para se definir a qual tratamento o paciente será submetido, é feita uma análise do tipo histológico da neoplasia, o estadiamento ao qual se encontra e suas condições clínicas.

Palavras-chave: Adenocarcinoma, Estadiamento de Neoplasias, Neoplasias Pulmonares, Terapêutica

QUEIROZ, Ricardo Gomes da Silva. Treatment of lung adenocarcinomas. Completion of course work (Medicine course). Centro Universitário São Camilo. São Paulo, 2016.

Introduction: Among all types of cancer, the lung cancer is the most common, and lung cancer non-small cell comprises 80 to 85% of all lung cancers, lung adenocarcinoma is the most common subtype and more frequent. Basically lung adenocarcinoma are treated with surgical resection, chemotherapy, radiation therapy, receiving processing of the factor inhibiting tyrosine kinase epidermal growth receptor (EGFR-TKI) therapy with vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF antibody) and combined treatments. **Method:** This study it is a narrative review of the last 10 years (2006-2015), carried out through articles with full text in Portuguese and English. The survey was conducted in the following databases: Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), through the Portal of the Virtual Health Library (VHL - PUBMED). All works published in these characteristics were submitted to reading the summaries, selected and those who dealt with the theme. **Results:** Narrative review consists of 31 articles on the treatment of lung adenocarcinomas. Among the treatments found surgical resection, chemotherapy, radiotherapy even more new treatments and well accepted (EGFR-TKIs and anti-VEGF antibody), both used for patients with the same degree of disease, and to define which treatment the patient will be submitted, an analysis of the histological type of cancer is made, the stage to which it is and their clinical conditions.

Keywords: Adenocarcinoma, Staging Neoplasms, Lung Neoplasms, Therapeutics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 OBJETIVO.....	11
3 MÉTODO.....	12
3.1 Tipo da Pesquisa.....	12
3.2 Etapas da Pesquisa	12
4 RESULTADO	13
4.1 Ressecção Cirúrgica	19
4.2 Quimioterapia	21
4.3 Radioterapia	22
4.4 Tratamento de Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico Tirosina-Quinase- Inibidor (EGFR-TKI)	22
4.5 Tratamentos Combinados	23
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO.....	26
7 REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o maior causador de mortes dentre todos os cânceres do mundo, sendo que o câncer de pulmão não pequenas células compreende de 80 a 85% de todos os cânceres de pulmão, tendo como seu subtipo mais comum o Adenocarcinoma pulmonar (EDMONDS; EISCHEN, 2014).

A grande maioria de indivíduos acometidos estão entre 50 e 70 anos de idade, com incidência maior em homens; porém, esse cenário vem mudando e as mulheres estão sendo cada vez mais acometidas (BARROS et al, 2006).

Como principal fator causal, temos o tabagismo, que aumenta o risco de neoplasias em 10 a 30 vezes; outros conhecidos e aceitos são: presença de doença pulmonar preexistente, exposição ocupacional (asbesto, urânio, cromo, agentes alquilantes, entre outros) e história familiar de câncer de pulmão (BARROS et al, 2006).

O nódulo pulmonar têm até 3cm de diâmetro, é a manifestação mais frequente de câncer de pulmão inclusive o adenocarcinoma, que é o tumor maligno mais frequente de pulmão, podendo ser definido como uma opacidade focal visível em radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de tórax. Quando maiores que 3 cm de diâmetro, recebem o nome de massa (CARDOSO JÚNIOR, 2014).

Os cânceres de pulmão, em especial os adenocarcinomas pulmonares são frequentemente diagnosticados em técnicas radiológicas, inclusive tomografia computadorizada de alta resolução e ressonância magnética (TSUTANI et al, 2014)

Estadiamento é uma avaliação da extensão da doença neoplásica de um paciente. Baseia-se na avaliação do tamanho, da localização e do grau de invasão do tumor primário, também a presença de doença regional ou metastática. O atual sistema de estadiamento do câncer do pulmão se baseia naquele proposto por Denoix, em 1946, em que se avalia o tumor (T), os linfonodos (N) e a presença ou não de metástases à distância (M) (ZAMBONI, 2007).

As tabelas 1 e 2 ilustram este estadiamento:

Tabela 1. Estadiamento do câncer de pulmão	
T Tumor primário	Tx – Citologia positiva sem evidência de tumor T0 – Sem evidência do tumor primário Tis – Carcinoma in situ T1 – Tumor < 3 cm,

	sem invasão do brônquio lobar T2 – Tumor > 3 cm ou de qualquer tamanho, com invasão da pleura visceral, ou pneumonite obstrutiva ou atelectasia. Tumor em brônquio lobar ou a pelo menos 2 cm distal da carina T3 – Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica (incluindo tumor de Pancoast), ao diafragma, à pleura mediastinal ou ao pericárdio. Tumor com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão T4 – Tumor de qualquer tamanho, com invasão do mediastino, do coração, dos grandes vasos, da traquéia, do esôfago, de corpos vertebrais ou da carina principal, ou associado a derrame pleural maligno.
N Linfonodos	N0 – Sem metástases para linfonodos regionais N1 – Metástases para linfonodos peribronquiais ou hilares do mesmo lado ou ambos, incluindo extensão direta N2 – Metástases para linfonodos mediastinais do mesmo lado e para os subcarinais N3 – Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, supraclaviculares ou pré-escalênicos do mesmo lado ou contralaterais
M Metástases	M0 – Sem metástases a distância conhecidas M1 – Metástases à distância presentes

Fonte: (ZAMBONI, 2007)

Tabela 2. Estadiamento por grupos			
IA - T1N0M0	II	III	IV
IB - T2N0M0	IIA - T1N1M0	IIIA - T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0	M1, com qualquer T ou N

	IIB - T2N1M0 ou T3N0M0	IIIB - T4N0M0 T4n1m0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0	
--	---------------------------	--	--

Fonte: (ZAMBONI, 2007)

Os tratamentos das neoplasias pulmonares variam de acordo com o tipo histológico, estadiamento e condições clínicas do paciente, sendo que os estádios clínicos de I a IIIa tem terapêutica predominantemente cirúrgica, sendo que 50% dos pacientes apresentam recidivas, a maioria a distância (FRANÇA et al, 2011).

Para os pacientes de estadiamentos I a IV de neoplasias e adenocarcinomas pulmonares, que não podem ser operados por qualquer que seja o problema, podemos usar outros métodos de tratamentos como a quimioterapia e radioterapia separadamente, e em alguns casos até a combinação destes tratamentos (ABREU et al, 2015).

Para os pacientes com o câncer de pulmão o prognóstico geralmente é pobre, e as taxas de sobrevida em 5 anos é cerca de 10 a 15% e têm mostrado poucas melhoras nas últimas décadas (ZHAN et al, 2011).

2 OBJETIVO

O objetivo do trabalho é fazer uma revisão narrativa da literatura sobre o tratamento de adenocarcinomas pulmonares utilizados na atualidade, abordando as modalidades terapêuticas possíveis.

3 MÉTODO

3.1 Tipo da Pesquisa

Foi realizado levantamento bibliográfico utilizando-se as palavras-chaves selecionadas segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): tratamento, adenocarcinoma pulmonar, estadiamento.

3.2 Etapas da Pesquisa

Seleção das Bases de Dados:

Para busca dos artigos científicos, foram realizadas diversas consultas às bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), através do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), (PUBMED).

Critérios de inclusão:

Foram selecionados os artigos publicados no período de 2006 a 2015, disponíveis eletronicamente em texto completo, nas referidas bases de dados, na língua portuguesa e inglesa, que respondiam ao assunto principal- adenocarcinoma.

Como critério de exclusão:

Foram excluídos os artigos fora do período delimitado, não disponíveis em texto completo, em outras línguas que não a portuguesa ou inglesa, artigos que se repetiram na combinação dos descritores selecionados e aqueles cujos assuntos não respondiam a questão norteadora da pesquisa ou não tinham relação com o objetivo da pesquisa.

4 RESULTADOS

Na combinação dos descritores tratamento *and* adenocarcinoma pulmonar, retornaram 5.923 artigos, dos quais 2.447 estavam disponíveis em texto completo. Estavam na língua portuguesa e inglesa, 2.286 artigos. Destes, 2.207 encontravam-se dentro do período de busca delimitado. Filtrando-se os artigos ao tipo de documento, restaram 2.205 artigos e, finalmente, quanto ao assunto principal (adenocarcinoma) e tipo de estudo (estudo de coorte e estudo de casos) chegamos a 57 artigos. Foram então analisados, dos quais 15 foram selecionados por responderem ao objetivo da pesquisa.

Na combinação dos descritores estadiamento *and* adenocarcinoma pulmonar, retornaram 4.191 artigos, dos quais 2.074 estavam disponíveis em texto completo. Estavam na língua portuguesa e inglesa, 1.990 artigos. Destes, 1.941 encontravam-se dentro do período de busca delimitado. Filtrando-se os artigos ao tipo de documento, restaram 1.940 artigos e, finalmente, quanto ao assunto principal (adenocarcinoma) e tipo de estudo (estudo de coorte e estudo de casos) chegamos a 135 artigos. Foram então analisados, dos quais 16 foram selecionados por responderem ao objetivo da pesquisa.

Dos artigos selecionados na pesquisa, 07 foram publicados entre os anos de 2006 e 2010, e 24 entre 2011 e 2015.

Na língua Inglesa, o total de artigos selecionados foi 24 e na língua Portuguesa, 07 artigos selecionados.

O Quadro 1 foi elaborado para facilitar a análise e apresentação dos achados, com os seguintes dados: artigo, local de publicação, autor, ano de publicação e título.

Quadro 1 – Artigos selecionados na pesquisa

Artigo	Local de Publicação	Autor	Ano de publicação	Título
1	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Barros <i>et al</i>	2006	Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento

				e tratamento
2	Revista Radiologia Brasileira	Faria <i>et al</i>	2007	O uso de FDG-PET/TC SCAN no planejamento da radioterapia em câncer do pulmão não de pequenas células
3	Pneumo Atual	Zamboni, Mauro	2007	Câncer de Pulmão
4	Journal of Clinical Oncology	Tomida <i>et al</i>	2009	Relapse-Related Molecular Signature in Lung adenocarcinoma Identifies Patients With Dismal Prognosis
5	Journal of Thoracic Oncology	Sawabata <i>et al</i>	2010	Japanese lung cancer registry study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002
6	Journal of Thoracic Oncology	Lee <i>et al</i>	2010	First-Line Gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer with poor performance status
7	Journal of Thoracic Oncology	Subramanian <i>et al</i>	2010	Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Young: a surveillance
8	Jornal Brasileiro de Pneumologia	França <i>et al</i>	2011	Tratamento adjuvante em cancer de pulmão de células não pequenas
9	Journal of	Chiu <i>et al</i>	2011	Histological Subtypes

	Thoracic Oncology			od Lunf Adenocarcinoma Have Differential F- Fluorodeoxyglucose Uptakes on the Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan
10	Journal Thoracic os Oncology	Reinersman <i>et al</i>	2011	Frequence of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinoma is African-Americans
11	Journal of Thoracic Oncology	Satoh <i>et al</i>	2011	Low-Dose Genifitib treatment for patients with advanced non- small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations
12	Japanese Journal of Clinical Oncology	Koh <i>et al</i>	2011	EGFR Gene Copy Number Gain is Related to High Tumor SUV and frequent relapse after adjuvante chemotherapy in resected lung adenocarcinoma
13	Plos One	Wikerson <i>et al</i>	2012	Differential Pathogenesis of lung adenocarcinoma subtypes involving sequence mutations, copy number, chromosomal, instability, and methylation

14	Molecular Cancer Therapeutics	Saintigny <i>et al</i>	2012	Global evaluation of Eph receptors and ephrins in lung adenocarcinomas identifies EphA4 as a negative inhibitor of cell migration and invasion
15	Oncology Reports	Zhan <i>et al</i>	2012	Expression of caveolin-1 is correlated with disease stage and survival in lung adenocarcinomas
16	Cancer, Immunology, Immunotherapy	Iwai <i>et al</i>	2012	Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer: results of a multicenter historical cohort study
17	The Annals of Thoracic Surgery	Maeda <i>et al</i>	2012	Influence of cigarette smoking on survival and tumor invasiveness in clinical stage IA lung adenocarcinoma
18	DOVEpress	Zhuang <i>et al</i>	2013	Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma
19	Respiration	Gonzales-Avila <i>et al</i>	2013	Differences in plasma MMPs and TIMPs protein expression and chemotherapy response in patients

				with tobacco-or wood-smoke-induced lung cancer
20	Plos One	Edmonds; Eischen	2014	Differences in MIRNA expression in early stage lung adenocarcinomas that did and did not relapse
21	Plos One	Tseng <i>et al</i>	2014	Impact of EGFR mutation detections methods on the efficacy of erlotinib in patients with advanced EGFR-Wild type lung adenocarcinoma
22	Plos One	Jain <i>et al</i>	2014	Impact of smoking and brain metastasis on outcomes of advanced EGFR mutation lung adenocarcinoma patients treated with first line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors
23	The Annals of Thoracic Surgery	Tsutani <i>et al</i>	2014	Sublobar resection for lung adenocarcinoma meeting node-negative criteria on preoperative imaging
24	Jornal Brasileiro de Pneumologia	CARDOSO, Luciana Vargas; JUNIOR, Arthur Soares Souza	2014	Aplicação clínica da TC e biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares

				indeterminados
25	Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	Castiglioni <i>et al.</i>	2014	Patients with multiple nodules and a dominant lung adenocarcinoma have similar outcomes and survival compared with patients who have a solitary adenocarcinoma
26	Annals of Oncology	Malhotra <i>et al</i>	2014	Adjuvante chemotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer ≥ 4 cm in size: an SERR-Medicare analysis
27	BMC Cancer	Vucic <i>et al</i>	2014	Smoking status impacts microRNA mediated prognosis and lung adenocarcinoma biology
28	Einstein	Bognar <i>et al</i>	2015	O impacto do uso de erlotinibe em pacientes portadores de neoplasia de pulmão de não pequenas células tratados em um hospital geral de referencia e clinica particular de oncologia no período de 2005 a 2011
29	Oncotarget	Ha <i>et al</i>	2015	Lung cancer en never-smoker Asian females

				is driven by oncogenic mutations, most often involving EGFR
30	Journal of Thoracic Oncology	Ichihara <i>et al</i>	2015	A phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama lung cancer study group trial 1001
31	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Abreu <i>et al</i>	2015	Radioterapia estereotóxica extracraniana em câncer de pulmão: atualização

Diante o resultado final da pesquisa, os tratamentos para adenocarcinomas pulmonares se evidenciaram em:

4.1 Ressecção Cirúrgica:

Cento e dezessete pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar foram submetidos à ressecção cirúrgica curativa em estágios iniciais da doença, suas peças (tumores) foram analisadas quando à uma assinatura molecular recorrente nos tecidos, para identificar recaídas e recidivas dos tumores, assim foi encontrado a molécula RR82, que confirmou essa idealização nas mortes e sobrevida dos pacientes em 5 anos, mostrando que aqueles que a expressaram tiveram um pior prognóstico e sobrevida (TOMIDA *et al*, 2009).

Pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de adenocarcinoma pulmonar em estadiamento I e II foram identificados que 92% do total de 152 pacientes eram do tipo adenocarcinoma misto, demonstra que mesmo sendo histologicamente parecidos, são molecularmente distintos, o que confere prognósticos e sobrevidas diferentes para um mesmo tipo de adenocarcinoma (CHIU *et al*, 2011).

Cento e setenta e um afro-americanos, tiveram tumores ressecados cirurgicamente e foram submetidos a testes de mutações do EGFR e KRAS, em ambos foram extraídos os DNAs de seus tumores e foram comparados com 476 caucasianos, foi observado a não diferença quando a expressão do EGFR mutado, mas maior expressão do KRAS em caucasianos, isso mostrou e sugeriu que todos os pacientes independente de raça ou cor devem ser submetidos a análise mutacional para que o melhor tratamento seja imposto (REINERSMAN *et al*, 2011).

Pacientes com adenocarcinoma pulmonar em estadiamento IA foram submetidos a ressecção cirúrgica de tumor e ressecção sistemática dos linfonodos, como diferença significativa na sobrevida em 5 anos, os pacientes com carga tabágica maior que 20 anos/maços tiveram uma sobrevida de 71% e pacientes com carga tabágica menor que 20 anos/maço sobrevida de 86% (MAEDA *et al*, 2012).

Uma amostra de 136 pacientes, 100 do sexo masculino e 36 do sexo feminino, dos quais 75% tinham neoplasias de adenocarcinoma pulmonar, tamanho médio de 4,42cm, e pacientes que expressaram cancolina-1 tiveram uma sobrevida mais curta, com alta e baixa expressão foi de 22,3 e 29,2%, já a sobrevida global dos que expressaram e não expressaram foi de 41,3% dos pacientes, todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com ressecção cirúrgica (ZHAN *et al*, 2012).

Paciente com adenocarcinoma pulmonar em estágio IA e N0 sem acometimentos de linfonodos, foram submetidos a ressecção sublobar (segmentectomia e ressecção em cunha) e global, os critérios para cirurgia segura foram: tumor sólido com menos de 0,8cm na tomografia computadorizada de alta resolução e não acometimentos de linfonodos; a sobrevida em 5 anos sem recidivas foi de 96,6% e sobrevida global dos pacientes em 95,9%, a amostra de pacientes submetidos a ressecção sublobar foi de 325 pacientes (TSUTANI *et al*, 2014).

O estudo demonstra que pacientes em estágio inicial tanto com neoplasias pulmonares múltiplas ou solitárias de adenocarcinoma tiveram sobrevida de 5 anos após ressecção cirúrgica (CASTIGLIONI *et al*, 2014).

Em pacientes com adenocarcinoma pulmonar em fase I, foi feita comparação de tecidos ressecados cirurgicamente e congelados, dos que tiveram recidiva nos primeiros 2 anos e não recidivas em 3 anos, foi evidenciado diferenças quanto a expressão dos miRNA dos que recidivaram em relação com os que não recidivaram,

essas expressões miRNA se mostraram susceptíveis para o tratamento gefitinibe, aumentando a morte celular dos tumores (EDMONDS; EISCHEN, 2014).

Pacientes com exposição à fumaça de cigarro tanto fumantes ativos quanto passivos, com diagnósticos de adenocarcinoma pulmonar, foram submetidos a testes para identificação de seus miRNAs os quais foram observados que embora sendo histologicamente semelhante abrigam perfis moleculares distintos com base no status de fumar, mesmo a amostra sendo pequena com 94 pacientes, evidenciou que é importante a identificação para a melhor escolha do tratamento, as amostras foram obtidas através de ressecções cirúrgicas dos tumores (VUCIC *et al*, 2014).

Cento e noventa e oito pacientes asiáticos do sexo feminino, foram submetidos à ressecção cirúrgica curativa, e suas peças (tumores) foram estudo para conseguir identificar expressões de genes similares entre elas, os mais prevalentes foram ALK em mulheres jovens e mutação EGFR em mulheres mais velhas, é importante suas identificações pois vão determinar um melhor ou pior prognóstico para os pacientes, além de ser fundamental para escolha do tratamento (HA *et al*, 2015).

4.2 Quimioterapia:

Pacientes com adenocarcinoma pulmonar em estadiamento IV, com exposição à fumaça de madeira, fumante e nunca fumante, foram tratados com quimioterapia, o padrão foi cisplatina e carboplatina , porém não houve diferença estatística quanto a sobrevida dos pacientes (GONZALEZ-AVILA *et al*, 2013).

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, com maior prevalência do adenocarcinoma pulmonar foram tratados com gefitinibe de dose padrão 250mg, dos quais 53% tiveram que diminuir a dose (de 250mg diária para 250mg a cada 2 dias) por efeitos adversos (erupções cutâneas, diarreia e disfunção hepática), os quais apresentaram superioridade quanto quimioterapia de primeira linha (carboplatina e paclitaxel), conferindo uma sobrevida global de 32,7 meses para doses reduzidas e 25,3 meses doses padrão (SATO *et al*, 2011).

Foi evidenciado que o adenocarcinoma pulmonar é um câncer fortemente mutante e genomicamente alterado, e a falta de um padrão de mutação o faz com a patogênese variável, por isso para fazer o tratamento adequado é necessário o conhecimento da morfologia, mutações e características clínicas do paciente, pois indivíduos com as mesmas características clínicas e morfológicas mas com

mutações distintas podem receber tratamento com quimioterápicos diferentes, um exemplo é 20% dos pacientes tratados com erlotinibe e gefitinibe não se beneficiam do tratamento no quesito sobrevida (WILKERSON *et al*, 2012).

O uso do erlotinibe em pacientes com o diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas tratados em qualquer linha de tratamento na rede privada de saúde, esses pacientes têm idade média de 63,3 anos, após o tratamento obtiveram uma sobrevida global média de 46,3 meses de vida mas com uma diferença estatística significativa entre os sexos, com probabilidade em até 60 meses para o grupo feminino (BOGNAR *et al*, 2015).

Pacientes submetidos a identificação do receptor do fator de crescimento epidérmico, por vários métodos, diagnosticados com adenocarcinoma pulmonar de todas as fases I a IV, tiveram boa resposta ao tratamento de primeira linha erlotinibe e mesmos os que não foram identificados a positividade do receptor do fator de crescimento epidérmico se beneficiaram do erlotinibe como tratamento de segunda linha, porém tiveram efeitos adversos como: doença pulmonar intersticial e grau 3-4 de hepatotoxicidade (TSENG *et al*, 2014).

4.3 Radioterapia:

Neste estudo foi identificado que a radioterapia depende de métodos de imagens para demonstrar a extensão da neoplasia pulmonar para se determinar a área a ser atingida pela radiação. Em relação à radioterapia de câncer de pulmão não pequenas células do tipo adenocarcinoma, o volume alvo não tem sido mais todo o mediastino, mas apenas áreas envolvidas pelo tumor, com isso, é possível aumentar a dose da radiação no tumor sem aumentar a toxicidade nos tecidos normais (FARIA *et al*, 2007).

4.4 Tratamento de Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico Tirosina-Quinase-Inibidor (EGFR-TKI):

Duzentos e vinte pacientes com câncer de pulmão, dos quais 90% eram adenocarcinomas em estágio III e IV, devido a estado clínico fraco não puderam receber quimioterapia, então foram submetidos a tratamento de receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase-inibidor (EGFR-TKI) gefitinibe, tiveram uma sobrevida média livre de progressão de 44 dias e sobrevida global de 61 dias (LEE *et al*, 2010).

Estudo de pacientes com adenocarcinoma pulmonar em estágio de I a II, com ressecção de tumor e amostras de tecidos adjacentes, onde foi comparado quanto a expressão do receptor Eph e ligantes Efrina, com maior sobrevida dos pacientes quanto EphA4 e EFNA1 esteve presente nos tecidos cancerosos em comparação com os não cancerosos, pois diminui a migração celular e invasão dos tecidos (SAINTIGNY *et al*, 2012).

Pacientes diagnosticados com adenocarcinoma pulmonar em estágio avançado da doença, com metástases cerebrais, entre eles: homens, mulheres, nunca fumantes, ex-fumantes menor ou igual a 1 ano, fumantes pesados; foi identificado com mutação positiva do receptor fator de crescimento epidérmico, e tratados com receptor do fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase inibitório de primeira linha (EGFR TKI) erlotinibe e gefitinibe, onde não evidenciou diferença estatística quanto a sobrevida livre de doença e quanto a progressão em pacientes tratados com primeira linha EGFR TKI (JAIN *et al*, 2015).

4.5 Tratamentos Combinados:

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, foram divididos em dois grupos: menores que 40 anos (grupo mais jovens) e maiores de 40 anos (grupo mais idosos), o subtipo de câncer de pulmão foi o adenocarcinoma com maior prevalência nos mais jovens com 57,5% do que no grupo mais idosos com 45,2%, o estadiamento IV foi mais prevalente no grupo jovens com 57,4% contra 43% no grupo idosos, ambos submetidos ao tratamento de ressecção cirúrgica e radioterapia, apresentaram sobrevida em 5 anos maior para grupo mais jovens do que para o mais idosos (SUBRAMANIAN *et al*, 2010).

Amostra de 14.695 pacientes com câncer de pulmão onde 56,7% (n=8.325) eram adenocarcinoma pulmonar com estadiamento de I a IV, foram tratados com ressecção cirúrgica ou não, tratamentos sistêmicos e locais, tiveram em 5 anos sobrevida global geral de 44,3% e para o câncer pulmonar de não pequenas células a sobrevida foi de 46,8% em 5 anos (SAWABATA *et al*, 2010).

Pacientes com adenocarcinoma pulmonar submetidos a ressecção cirúrgica curativa e tratamento adjuvante de quimioterapia paclitaxel e carboplatina, porém pacientes que tiveram receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) presente, a sobrevida foi reduzida em média de 23,6 meses, comparado com quem não expressaram EGFR sobrevida média de 74,6 meses (KOH *et al*, 2011).

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, à porcentagem de adenocarcinoma pulmonar foi 4 vezes maior que outros, com estadiamento III e IV receberam tratamento de quimioterapia e radioterapia, tratamento suporte, a sobrevida do sexo feminino no primeiro ano foi maior do que do sexo masculino, todos os pacientes apresentaram metástases a distância (IWAI *et al*, 2012).

Em comparação de pacientes com múltiplas metástases cerebral de adenocarcinoma pulmonar, tratados com radioterapia cerebral (monoterapia) e radioterapia cerebral associada com erlotinibe, mostrou superioridade do tratamento quando erlotinibe esteve associado com sobrevida global de 10,7 meses contra sobrevida global da monoterapia de radioterapia em 8,9 meses (ZHUANG *et al*, 2013).

Três mil oitocentos e vinte e nove pacientes idosos com idade menor ou igual a 65 anos, foram submetidos a ressecção cirúrgica (lobectomia) com estadiamento I para câncer de pulmão de não pequenas células e tamanho menor ou igual a 4cm de diâmetro, linfonodos negativos, também foi usado terapia adjuvante quimioterapia isolada ou/mais radioterapia, os pacientes apresentaram sobrevida maior em 5 anos quando a quimioterapia esteve associada e piores resultados com a radioterapia, porém os efeitos adversos com a quimioterapia foram piores (MALHOTRA *et al*, 2014).

Quarenta e dois pacientes com idade média de 73 anos e estadiamento III e IV do tipo histológico adenocarcinoma (90% da amostra 40 de 42), foram tratados com EGFR TKI mais terapia de fator de crescimento endotelial vascular (anticorpo anti-VEGF) , a sobrevida livre de progressão foi de 4 a 5 meses a mais quando associados (ICHIHARA *et al*, 2015).

5 DISCUSSÃO

Nos artigos ficou demonstrado que a melhor técnica para tratamento de adenocarcinomas pulmonares foi a ressecção cirúrgica, que é utilizada em estágios iniciais e estadiamento IA e IB, sem acometimentos linfonodais regionais ou à distância, obtendo com esse tratamento uma sobrevida de 5 anos, com menores recidivas locais ou metástases à distância (TSUTANI *et al*, 2014).

Em comparação com os artigos SATOH *et al* (2011) e TSENG *et al* (2014) mostrou-se que a quimioterapia encontra-se em constante evolução, sendo que antes usava-se como quimioterápico base a cisplatina, porém observou-se que para neoplasias pulmonares como adenocarcinomas a quimioterapia de primeira linha (erlotinibe e gefitinibe) foi bem aceita, quando em pacientes favoráveis quanto ao estadiamento, condições clínicas e histologia tumoral, quando os pacientes não são favoráveis foi bem aceito o uso de carboplatina e paclitaxel como quimioterápico de primeira linha e o erlotinibe e gefitinibe como segunda linha .

O artigo FARIA *et al* (2007) identificou que com os avanços dos métodos de imagem que definem a extensão dos adenocarcinomas pulmonares, é possível utilizar uma dose maior e mais eficaz de radiação nos tumores, sem prejudicar os tecidos normais.

O tratamento de receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase-inibidor (EGFR-TKI) gefitinibe em estágios III e IV demonstrou eficácia quanto à sobrevida dos pacientes (LEE *et al*, 2010).

Já para estágios I e II o tratamento de receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase-inibidor (EGFR-TKI) gefitinibe não evidenciou eficácia geral, porém quando houve expressão do gene EphA4 e o ligante EFNA1 presentes nos tumores ressecados , os pacientes apresentaram diminuição em metástases e recidivas (SAINTIGNY *et al*, 2012).

A combinação de ressecção cirúrgica mais radioterapia, em estadiamento IV, mostrou-se mais eficaz em pacientes menores que 40 anos tendo sobrevida de 5 anos (SUBRAMANIAN *et al*, 2010).

Em pacientes com adenocarcinoma em estadiamento I notou-se maior sobrevida quando usado a combinação de ressecção cirúrgica mais quimioterapia somente, e menor sobrevida quando usado a combinação de ressecção cirúrgica mais quimioterapia mais radioterapia (MALHOTRA *et al*, 2014).

6 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que, na presente revisão da narrativa da literatura constatou-se que os tratamentos para adenocarcinomas pulmonares estão em constante evolução, sendo que na atualidade os métodos utilizados variam de acordo com o perfil do paciente, para que haja uma diminuição do prazo de internação hospitalar, visando o bem estar e a qualidade de vida do paciente para que ele possa o quanto antes voltar às suas atividades rotineiras.

Além disso, procuram-se atualizar métodos já existentes os tornando mais eficazes, sempre pensando em uma maior sobrevida do paciente.

Já para os tratamentos com ressecções cirúrgicas, em todos os seus tipos, observa-se que os pacientes se beneficiam de uma maior qualidade de vida e sobrevida, porém nem todos os pacientes de I a IIIA podem utilizar deste tratamento, pois clinicamente são pacientes de alto risco e inoperáveis.

Mesmo com a evolução das técnicas sistêmicas (quimioterapia, receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina-quinase-inibidor (EGFR-TKI), terapia de fator de crescimento endotelial vascular (anticorpo anti-VEGF)), ainda há um espaço muito grande para melhora, sendo que em estágios iniciais de adenocarcinomas pulmonares tem seu foco como tratamento curativo, tendo alguns pacientes em estágios avançados da doença uma qualidade de vida e sobrevida moderadamente baixa.

A radioterapia é pouco usada em estágios iniciais de adenocarcinomas pulmonares, sendo que nestes estágios seu foco está como tratamento curativo, já em estágios avançados de adenocarcinomas pulmonares tem seu foco como tratamento paliativo, não evidenciando aumento significativo de sobrevida, mas há uma melhora da sintomatologia dos pacientes nestes estágios.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Carlos Eduardo Cintra Vitra *et al.* **Radioterapia estereotóxica extracraniana em câncer de pulmão: atualização.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. São Paulo, v. 41, n. 4, p. 376-387, maio. 2015.
- BARROS, João Adriano *et al.* **Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, Curitiba, v. 32, n. 3, p. 221-227, maio/jun. 2006.
- BOGNAR, Cinthia Leite Frizzera Borges *et al.* **O impacto do uso de erlotinibe em pacientes portadores de neoplasias de pulmão de não pequenas células tratados em um hospital geral de referência e clínica particular de oncologia no período de 2005 a 2011.** Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 215-220, abr/ jun. 2015.
- CARDOSO, Luciana Vargas; JÚNIOR, Arthur Soares Souza. **Aplicação clínica da TC biópsia transtorácica percutânea guiada por TC em pacientes com nódulos pulmonares indeterminados.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, São José do Rio Preto, v. 40, n. 4, p. 380-388, jul/ago. 2014.
- CASTIGLIONI, Massimo *et al.* **Patients with multiple nodules and a dominant lung adenocarcinoma have similar outcomes and survival compared with patients who have a solitary adenocarcinoma.** Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Itália, v.20, n.2, p. 229-235, Nov. 2014.
- CHIU, Chao-Hua *et al.* **Histological subtypes of lung adenocarcinoma have diferencial F-Fluorodeoxyglucose uptakes on the pósitron emission tomography/computed tomography scan.** Journal of Thoracic Oncology. Taiwan, v. 6, n. 10, p.1697-1703, Oct. 2011.
- EDMONDS, Mick D; EISCHEN, Christine M. **Differences in miRNA expression in early stage lung adenocarcinomas that did and did not.** Plos One. Califórnia, v. 9, n. 7, Jul. 2014.

FRANÇA, Letícia Barbosa *et al.* **Tratamento adjuvante em câncer de pulmão de células não pequenas.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Rio de Janeiro, v. 37, n. 3, p. 354-359, mar. 2011.

FARIA, Sergio L *et al.* **O uso de FDG-PET/TC SCAN no planejamento da radioterapia em câncer do pulmão de não pequenas células.** Revista de Radiologia Brasileira. Canadá, v. 40, n. 5, p. 345-348, set/out. 2007.

GONZALES-AVILA, Georgina *et al.* **Differences in plasma MMPs and TIMPs protein expression and chemotherapy response in patients with tobacco-or wood-smoke-induced lung cancer.** Respiration. México, v. 85, n. 4, p. 281-288, Mar, 2013.

HA, Sang Yun *et al.* **Lung cancer in never-smoker Asian females is driven by oncogenic mutations, most often involving EGFR.** Oncotarget. Korea, v. 6, n. 7, p. 5465-5474, Mar. 2015.

ICHIHARA, Eiki *et al.* **A phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama lung cancer study group trial 1001.** Journal of Thoracic Oncology. Japão, v. 10, n. 3, p.486-491. Mar. 2015.

IWAI, Kazuro *et al.* **Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer: results of a multicenter historical cohort study.** Cancer, Immunology, Immunotherapy. Tokyo, v. 61, n. 10, p. 1781-1790, Oct. 2012.

JAIN, Amith *et al.* **Impact of smoking and brain metastasis on outcomes of advanced EGFR mutation lung adenocarcinoma patients treated with first line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.** Plos one. [S.l], V. 10, n.15, maio. 2015.

KOH, Youngi *et al.* **EGFR Gene Copy Number Gain is Related to High Tumor SUV and frequent relapse after adjuvante chemotherapy in resected lung adenocarcinoma.** Japanese journal of Clinical Oncology. Oxford, v. 41, n. 4, p. 548-554, Apr. 2011.

LEE, Young Joo *et al.* **First-Line Gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer with poor performance status.** Journal of Thoracic Oncology. Korea, v. 5, n. 3, p. 361-368, Mar. 2010.

MAEDA, Ryo *et al.* **Influence of cigarette smoking on survival and tumor invasiveness in clinical stage IA lung adenocarcinoma.** The Annals of Thoracic Surgery. Japão, v. 93, n. 5, p. 1626-1632, May. 2012.

MALHOTRA, J *et al.* **Adjuvante chemotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer ≥ 4 cm in size: an SERR-Medicare analysis.** Annals of Oncology. Boston, v. 26, n. 4, p. 768-773, Jan. 2015.

REINERSMAN, J. Matthew *et al.* **Frequence of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African-Americans.** Journal of Thoracic Oncology. Nova York, v.6, n. 1, p. 28-31, Jan, 2011.

SAINTIGNY, Pierre *et al.* **Global evaluation of Eph receptores and eph rins in lung adenocarcinomas indetifies EphA4 as na inhibitor of cell migration and invasion.** Molecular Cancer Therapeutics. Philadelphia, v. 11, n. 9, p. 2021-2032, Sept. 2012.

SATOH, Hironori *et al.* **Low-Dose Genifitib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations.** Journal os Thoracic Oncology. Japão, v. 6, n. 8, p. 1413-1417, Aug. 2011.

SAWABATA, Noriyoshe *et al.* **Japanese lung cancer registry study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002.** Journal os Thoracic Oncology. Japão, v. 5, n. 9, p. 1369-1375, Sept. 2010.

SUBRAMANIAN, Janakiraman *et al.* **Distinctive characteristics od non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Young: a surverllance. Epidemiology, and end results (SEER) analysis.** Journal of Thoracic Oncology. Missouri, v. 5, n. 1, p. 23-28. 2010.

TOMIDA, Shuta *et al.* **Relapse-Related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis.** Journal of Thoracic Oncology. Japão, v. 27, n. 17, p. 2793-2799, Juni. 2009.

TSENG, Jeng-Sem *et al.* **Impact of EGFR mutation detections methodis on the efficacy of erlotinib in patients with advanced EGFR-Wild type lung adenocarcinoma.** Plos One. [S.I.], v. 9, n. 9, set. 2014.

TSUTANI, Yasuhiro *et al.* **Sublobar resection for lounq adenocarcinoma meeting node-negative criteria on preoperative imaging.** The Annals of Thoracic Surgery. Japão, v. 97, n. 5, p. 1701-1707, May. 2014.

VUCIC, Emily A *et al.* **Smoking status impacts microRNA mediated prognosis and lung adenocarcinoma biology.** BMC Cancer. Canadá, v. 14, p. 778, Oct. 2014.

WILKERSON, Matthew D *et al.* **Differential Pathogenesis of lung adenocarcinoma subtypes involving sequence mutations, copy number, chromosomal, instability, and methylation.** Plos One. [S.I.], v. 7, n.5, maio. 2010.

ZAMBONI, Mauro. **Câncer de pulmão 2007. Pneumo Atual.** Disponível em <<http://www2.unifesp.br/dmed/pneumo/Download/Cancer%20de%20Pulmao.pdf>>. acesso em 23 de maio 2016.

ZHAN, Ping *et al.* **Expression of caveolin-1 is correlated with disease stage and survival in lung adenocarcinomas.** Oncology Reports. Grécia, v. 27, n. 4, p. 1072-1078, Apr. 2012.

ZHUANG, Hmongqing *et al.* **Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma.** DOVEpress. [S.I.], v. 7, p. 1179-1186, Oct. 2013.