



# Resposta à quimioterapia citotóxica e sobrevida global em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com expressão positiva ou negativa para ERCC1

Helen Naemi Honma<sup>1,a</sup>, Maurício Wesley Perroud Jr<sup>1,b</sup>,  
André Moreno Morcillo<sup>2,c</sup>, José Vassallo<sup>3,d</sup>, Lair Zambon<sup>1,e</sup>

## AO EDITOR:

A expressão de ERCC1, avaliada pelos níveis de RNA mensageiro ou proteína em células tumorais, desempenha um papel no reparo de adutos de DNA de platina e influencia a resposta à quimioterapia baseada em platina em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).<sup>(1)</sup> Diferentemente dos pacientes com CPNPC positivo para ERCC1, os pacientes com CPNPC negativo para ERCC1 parecem se beneficiar da quimioterapia citotóxica; entretanto, há muita controvérsia a respeito de expressão elevada ou baixa para ERCC1.<sup>(2)</sup> O objetivo deste estudo foi examinar a relação entre a expressão de ERCC1 e a resistência à quimioterapia com cisplatina e paclitaxel e a sobrevida global. Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com as diretrizes de nossa instituição, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CEP: 550/2009; CAAE: 0442.0.146.0001-09).

Cinquenta pacientes com CPNPC inoperável no estágio III ou IV foram submetidos a quatro ciclos de quimioterapia baseada em platina [com cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup>) ou carboplatina (área sob a curva: 5) e paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) durante um ciclo de 21 dias] em nossa instituição no período de agosto de 2009 a junho de 2012. Dos 50 pacientes, apenas 46 apresentavam tecido suficiente para a análise imuno-histoquímica da expressão de ERCC1.

Antes do início da quimioterapia e um mês após o fim do quarto ciclo, os pacientes foram submetidos a TC. Os *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos), versão 1.1, foram usados para avaliar a resposta dos pacientes ao tratamento.

Antes da quimioterapia, espécimes obtidos por meio de biópsia broncoscópica foram avaliados quanto à expressão de ERCC1. Os cortes histológicos foram desparafinizados e reidratados. O anticorpo monoclonal anti-ERCC1 de camundongo (clone 8F1; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) foi usado a 1:200. O anticorpo primário foi visualizado com HRP (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, EUA) e tetracloridrato de 3,3'-diaminobenzidina (Agilent Technologies, Inc.). Os cortes foram contracolorados com hematoxilina de Mayer.

Todas as colorações imuno-histoquímicas foram avaliadas pelo mesmo patologista; os níveis de imunoreatividade foram avaliados semiquantitativamente por meio de

microscopia de luz. Imagens representativas foram adquiridas com aumento de 400× para cada espécime. Foram atribuídos pontos à proporção de células positivas (0% = 0; < 25% = 1; 25-50% = 2; 50-75% = 3; > 75% = 4) e à intensidade da coloração (sem coloração = 0; fraca = 1; moderada = 2; forte = 3); a pontuação final foi obtida pela soma das duas pontuações supracitadas. Uma pontuação final = 0-2 indicou expressão negativa para ERCC1, e uma pontuação final = 3-7 indicou expressão positiva para ERCC1.

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados são apresentados em forma de média ± desvio-padrão. As relações entre a expressão de ERCC1 e as características clinicopatológicas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier; o teste de *log-rank* foi usado para realizar comparações. Todos os dados referentes à sobrevida foram analisados 14 meses após a coleta dos dados referentes ao último caso.

A idade dos pacientes variou de 41 a 76 anos (média de 61,9 ± 9,6 anos). A maioria (65,2%) dos pacientes era do sexo masculino, com predomínio de brancos sobre não brancos (84,8% vs. 15,2%). A grande maioria dos pacientes apresentava CPNPC no estágio IV (67,4%) e *performance status* (estado de desempenho) = 0-1 (65,2%). Além disso, houve predomínio de fumantes (isto é, fumantes atuais e ex-fumantes) sobre indivíduos que nunca fumaram (78,3% vs. 21,7%).

Dos pacientes com CPNPC com expressão positiva de ERCC1, 9 (64,3%) não responderam à quimioterapia baseada em platina e 5 (35,7%) responderam. Como se pode observar na Tabela 1, não houve diferenças significativas entre os pacientes com CPNPC positivo para ERCC1 e aqueles com CPNPC negativo para ERCC1 no que tange à resposta à quimioterapia baseada em platina ( $p = 0,754$ ).

A mediana de sobrevida foi de 8,88 meses nos pacientes com expressão positiva para ERCC1 e de 12,63 meses naqueles com expressão negativa para ERCC1, o que mostra que a expressão de ERCC1 não teve impacto na sobrevida global no presente estudo ( $p = 0,651$ ), um achado que está de acordo com os de Lee et al.<sup>(3)</sup> No presente estudo,

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil

a. <http://orcid.org/0000.0001.5273-9075>; b. <http://orcid.org/0000.0001.5984-9947>; c. <http://orcid.org/0000.0002.2088-972-x>;

d. <http://orcid.org/0000.0002.2192-4865>; e. <http://orcid.org/0000.0002.3722-1697>

**Tabela 1.** Resposta à quimioterapia em pacientes com expressão positiva ou negativa de ERCC1.<sup>a</sup>

Expressão de ERCC1	Quimioterapia		p	OR	IC95%
	SR	CR			
Positiva	9 (64,3)	5 (35,7)	0,754	1,23	0,34-4,52
Negativa	19 (59,4)	13 (40,6)	1,00		

SR: sem resposta; e CR: com resposta. <sup>a</sup>Valores expressos em forma de n (%).

não houve diferenças significativas entre os pacientes com CPNPC com expressão positiva para ERCC1 e aqueles com expressão negativa para ERCC1 quanto à resposta à quimioterapia baseada em platina ou à sobrevida global. Há muita controvérsia a respeito da relação entre a expressão de ERCC1 e a resposta à quimioterapia baseada em platina e a sobrevida global. Breen & Barlési<sup>(4)</sup> relataram que pacientes com expressão negativa de ERCC1 responderam favoravelmente à quimioterapia baseada em platina. Simon et al.<sup>(5)</sup> relataram que a sobrevida global foi melhor em pacientes com elevada expressão de ERCC1 do que naqueles com baixa expressão de ERCC1. Lee et al.<sup>(6)</sup> observaram uma mediana de sobrevida de 7,6 anos em pacientes com elevada expressão de ERCC1 e de 4 anos naqueles com baixa expressão de ERCC1

( $p = 0,046$ ). É recomendável que futuros estudos empreguem métodos mais precisos para determinar a expressão de ERCC1, a fim de determinar o papel da proteína ERCC1 como biomarcador preditivo de resposta à quimioterapia baseada em platina.

### AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à equipe de cirurgia torácica da Universidade Estadual de Campinas a coleta das biópsias endobrônquicas. Gostaríamos também de agradecer ao Dr. Maurício S. T. Leme e ao Dr. Aristóteles S. Barbeiro a avaliação das tomografias. O presente estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 09/52574-5).

### REFERÊNCIAS

- Liao WY, Shih JY, Chang GC, Cheng YK, Yang JC, Chen YM, et al. Genetic polymorphism of XRCC1 Arg399Gln is associated with survival in non-small-cell-lung cancer patients treated with gemcitabine/platinum. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):973-81. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824fe98c>
- Maus MK, Mack PC, Astrow SH, Stephens CL, Zeger GD, Grimminger PP, et al. Histology-related associations of ERCC1, RRM1, and TS biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer: implications for therapy. *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):582-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318287c3c5>
- Lee SM, Falzon M, Blackhall F, Spicer J, Nicolson M, Chaudhuri A et al. Randomized Prospective Biomarker Trial of ERCC1 for Comparing Platinum and Nonplatinum Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: ERCC1 Trial (ET). *J Clin Oncol.* 2017;35(4):402-411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1841>
- Breen D, Barlési F. The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(5):805-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.01.067>
- Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005;127(3):978-83. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.978>
- Lee KH, Min HS, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, et al. ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;60(3):401-7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.10.014>