

CONTROVÉRSIA/CONTROVERSY

A favor da quimioterapia neoadjuvante à cirurgia no carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC)*

Induction chemotherapy in addition to surgery for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Pro

RENATO SOTTO-MAYOR**

RESUMO

No presente artigo de revisão, o autor aponta os argumentos que justificam a defesa da quimioterapia de indução à cirurgia nos diferentes estádios do carcinoma pulmonar não de pequenas células.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (4-5): 333-342

Palavras-chave: quimioterapia; neoadjuvante; cirurgia; carcinoma pulmonar não de pequenas células.

ABSTRACT

In this paper, the author examines data from several studies of induction chemotherapy in addition to surgery for patients with non-small cell lung cancer, and states on its positive role.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (4-5): 333-342

Key-words: chemotherapy; neoadjuvant; surgery; non-small cell lung cancer.

* Trabalho em parte apresentado na "1ª Jornada Luso-Brasileira de Pneumologia" integrada no "VIII Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro" (Rio de Janeiro, 4 a 7 de Julho de 2001).

** Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recebido para publicação: 01.07.27

Aceite para publicação: 01.09.04

INTRODUÇÃO

A presença de micrometástases ocultas em doentes com CPNPC, operados em estágio limitado, vai ser a responsável pela frequência com que estes doentes vão recidivar à distância (Quadros I e II), o que foi demonstrado com o estudo de gânglios regionais e da medula óssea utilizando marcadores imunohistoquímicos (Quadros III e IV).

Esse facto justifica a defesa da terapêutica

combinada, incluindo a quimioterapia (Qt) associada à cirurgia (C) e/ou à radioterapia (Rt), no sentido de se otimizar o controlo local (cirurgia/Rt) e à distância (Qt) da doença.

A Qt de indução, protoadjuvante ou neoadjuvante, tem sido motivo de grande debate, baseando-se a sua defesa em pressupostos e em vantagens bem conhecidos (Hansen HH. Textbook of Lung Cancer, IASLC, Martin Dunitz, London, 2000; Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG.

QUADRO I

CPNPC ressecado (estádio pI): 1º local de recidiva (compilação de vários trabalhos)*

n	Follow-up médio (meses)	% de todos os doentes		% de todas as recidivas		
		2º CP	Recidiva	RL	RL/RD	RD
907	96	3	23	39	—	61
598	91	10	27	28	3	69
390	41	5	34	30	70	—
346	84	10	29	25	14	61
289	61	2	37	31	18	51
202	—	—	48	45	—	55
190	76	—	24	22	15	63
123	54	1	41	39	—	61
96	78	3	16	27	—	73
77	—	—	39	31	—	70
70	>60	—	41	38	3	57
Total		5	33	32	68	—

* In Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

CP- Cancro do Pulmão; RL- Recidiva local; RD- Recidiva à distância

QUADRO II

CPNPC ressecado (estádio pII): 1º local de recidiva (compilação de vários trabalhos)*

n	% de todos os doentes		% de todas as recidivas		
	2º CP	Recidiva	RL	RL/RD	RD
214	3	55	21	—	79
78	—	46	23	5	72
68	—	63	40	—	60
58	—	51	24	38	38
47	—	50	35	13	52
46	—	57	19	15	65
34	—	44	13	7	80
32	—	66	29	—	71
Total		54	26	74	—

* In Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

CP- Cancro do Pulmão; RL- Recidiva local; RD- Recidiva à distância

A FAVOR DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE À CIRURGIA NO CARCINOMA PULMONAR NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)/RENATO SOTTO-MAYOR

QUADRO III

Marcador	n	Mo (%)	Sobrevida mediana (meses)		p
			Mo (-)	Mo (+)	
			Ber-EP4	73	
Antiqueratina	60	63	81	65	0.1
p53	47	45	180	22	0.0001
CAM 52	44	27	180	60	0.04

* In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

Mo- Metástases ocultas (- ausentes; + presentes)

QUADRO IV

n	Estádio	Mo (%)	Sobrevida mediana livre de doença (meses)			Recidiva (%)		p
			Mo (+)	Mo (-)	p	Mo (+)	Mo (-)	
			66	pI	54	19	> 36	
26	pI, II	31	13	> 36	0.03	=	=	=
82	pI-III B	22	=	=	=	67	37	< 0.05
43	pI-III B	40	7	> 36	0.0009	77	23	=
39	pI-III B	39	9	> 36	0.008	=	=	=

* In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

Mo- Metástases ocultas (- ausentes; + presentes)

Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001):

1. Sabe-se que a cirurgia isoladamente (ou a Rt) se acompanha de sobrevidas pobres aos 5 anos (estádios I a III);
2. Que a recidiva e a causa de morte devem-se, em geral, a metastização à distância;
3. Que, nos estádios mais precoces da doença, a massa tumoral é menor, havendo menos probabilidades de alojar clones celulares resistentes;
4. Que antes da cirurgia (ou da Rt) o fluxo sanguíneo local é maior que após aquela(s);
5. Que os esquemas à base de derivados platinicos e/ou dos novos agentes citostáticos têm-se revelado de valor nos estádios
6. Que esses esquemas poderão revelar-se de interesse na eliminação de micrometástases ocultas nos estádios ditos cirúrgicos;
7. Que, teoricamente, nesses estádios mais precoces, existe maior *compliance* do doente a encarar terapêuticas mais agressivas (melhor tolerância);
8. Que a Qt poderá prevenir a disseminação tumoral aquando da cirurgia, que poderá reduzir a massa neoplásica, fazendo descer o estágio da doença, tornando a cirurgia mais fácil e que, pela sua acção nas even-

tuais micrometástases (cuja percentagem não é de menosprezar, como vimos), estará a contribuir para a prevenção da recidiva neoplásica à distância;

9. Que a ressecção cirúrgica, após a Qt de indução, fornece uma avaliação histopatológica real da resposta àquela, podendo comportar-se como um verdadeiro teste de sensibilidade *in vivo*, o que poderá justificar a inclusão da Qt adjuvante à cirurgia, nos doentes que responderam.

Dada a controvérsia que essa abordagem ainda acarreta, será sempre de ponderar os riscos-benefícios e os custos-benefícios de uma terapêutica multidisciplinar no que se refere ao aumento da morbidade e da mortalidade, nomeadamente, por complicações pós-operatórias, fibrose da Rt ou imunossupressão da Qt.

No presente trabalho, iremos centralizar a nossa discussão, fundamentalmente, na Qt neoadjuvante (ou de indução) à cirurgia.

A grande maioria dos estudos dizem respeito a doentes em estádios IIIA/IIIB, mas também abordaremos aqui a problemática dos estádios IB/IIA e IIB.

Um dos receios, neste tipo de abordagem, diz respeito a um eventual aumento de morbidade e de mortalidade secundário à Qt de indução (\pm Rt) à cirurgia (\pm terapêutica adjuvante). Tal facto não tem sido provado na maior parte dos estudos de fase II, em que se constatou (Hansen HH. *Textbook of Lung Cancer*, IASLC, Martin Dunitz, London, 2000; De-terbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001):

1. A mortalidade global, em qualquer fase da terapêutica (Qt \pm Rt de indução \rightarrow cirurgia \pm Qt adjuvante), é de 7%;
2. Na fase de indução, essa mortalidade não ultrapassa os 3%;
3. A mortalidade da ressecção cirúrgica é semelhante à que ocorre quando a cirurgia

é isolada, isto é, cerca de 6% (lobectomia: \leq 4%; pneumectomia: \leq 8%);

4. A toxicidade de graus 3-4, segundo a classificação da O.M.S., incluindo a hematológica, a infecciosa, náuseas e vômitos, a esofagite, ou a pulmonar, pela Qt (\pm Rt) de indução, está dependente do esquema utilizado, mas não costuma ultrapassar os valores esperados para cada um deles (leucopénia: 30%; trombocitopénia: 20%; infecciosa: 10%; náuseas/vômitos: 9%; esofagite: 14%; pulmonar: 3%);
5. As complicações pós-operatórias (pneumonia, ARDS, "bronchial strup breakdown") não são superiores às encontradas nas ressecções primárias, especialmente se o cirurgião toma precauções para as evitar.

As respostas radiológicas objectivas (RC/RP)*, no conjunto dos estudos disponíveis (Quadro V), de doentes em estádios IIIA/IIIB, situa-se entre 50-70% (\pm 65%). A associação da Rt não melhora globalmente esses valores, mas utilizando a Rt hiperfracionada podem ser atingidas respostas numa fase mais precoce da Qt de indução.

Na maior parte das séries, existe progressão, na fase de indução terapêutica, unicamente em 7% dos casos.

Cerca de 16% dos doentes não apresentam células neoplásicas no estudo histopatológico das peças tumorais ressecadas (pRC), mas há quem aponte valores mais altos (até 39%); nos gânglios regionais esses valores variam entre 16 e 77%, com uma média de 50%, dados que traduzem uma descida de estadiamento ("downstaging"). A disparidade desses valores não tem sido explicada, não parecendo relacionar-se com o tipo de terapêutica utilizado nem com o nível dos gânglios envolvidos (N2 *versus* N3).

Um facto interessante, é que a resposta imagiológica não reflecte, necessariamente, a resposta

* RC - Resposta Completa; RP - Resposta Parcial; E - Estabilização

A FAVOR DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE À CIRURGIA NO CARCINOMA PULMONAR
NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)/RENATO SOTTO-MAYOR

QUADRO V

Qt neoadjuvante à cirurgia no CPNPC: Dados disponíveis
(Estádio IIIA/IIIB)

- Respostas objectivas (radiológicas): 50-70% (\pm 65%)
- Associação da Rt: Não melhora os resultados (com Rt hiperfraccionada: respostas mais precoces)
- Progressão da doença (fase de indução): 7%
- Peças ressecadas: pRC = 16% (até 39%)
- Gânglios regionais: Negativação neoplásica = 50% (16 – 77%)

In Dettterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

histopatológica (Quadro VI). Em séries com mais de 20 doentes, demonstraram-se pRC em cerca de 2/3 dos doentes (entre 33%-100%) que tinham mostrado RC, em 17% (entre 0-35%) dos que tinham revelado RP e em 0-10% dos que tinham estabilização da doença.

Estas dados levantam o problema, em que circunstâncias operar os doentes submetidos a Qt de indução que, em geral, não ultrapassa os 3 ciclos, devendo o acto operatório, em caso de indicado, realizar-se, no máximo, 3-6 semanas após o termo daquela, período em que deve incluir-se o re-

-estadiamento rigoroso da doença. O mesmo intervalo de tempo pode considerar-se para uma eventual terapêutica adjuvante à cirurgia.

Se é certo que a cirurgia se encontra indicada quando há resposta à Qt de indução, questiona-se o seu lugar em face de estabilização da doença, avaliada por TC.

Em média, os trabalhos disponíveis revelam, na globalidade, 64% de tumores completamente ressecados (Ro), com valores entre 28-81%, o que não se relacionou com o tipo de terapêutica de indução ou com o estadiamento da doença, mas

QUADRO VI

Qt neoadjuvante à cirurgia no CPNPC: Dados disponíveis
(Estádio IIIA/IIIB)

- Resposta imagiológica \neq resposta histopatológica
 - RC: pRC = 33-100% (2/3)
 - RP: pRC = 0-35% (17%)
 - E : pRC = 0-10%
- Quando operar? Completamente ressecados (Ro):
 - RC, RP, E: 65%
 - RC, RP: 49%
- Como re-estadiar?

In Dettterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001

sim com a "agressividade" cirúrgica. Aquelas percentagens foram maiores ($\pm 65\%$) nos doentes operados na sequência de qualquer resultado da Qt de indução (RC, RP, E), excepto nas situações de progressão da doença, do que naqueles em que a cirurgia só foi realizada nos doentes com resposta objectiva (RC/RP) (49%).

Pelo que indicámos, somos de opinião que, mesmo em face de estabilização da doença, em que a imagem visualizada na TC pode corresponder a tecido necrosado ou fibrótico, se deverá intervir.

Estudos preliminares levam a afirmar que a PET (tomografia com emissão de positrões) poderá ser superior à TC na correlação com os dados anatomopatológicos.

Não se encontra definido, com rigor, o protocolo de estadiamento pré-operatório. Repetir a broncoscopia? Fazer mediastinoscopia? Incluir TC/RMN craneoencefálica, cintigrafia óssea ou, em caso de dúvida, avaliação por PET?

Qt DE INDUÇÃO NOS ESTÁDIOS PRECOSES

Existem poucos estudos de Qt de indução nas fases precoces da doença os quais incluem, em geral, o estágio IIIA, pelo que é difícil tirar conclusões.

Citam-se o estudo BLOT (Quadro VII), publicado em 2000, e o estudo do grupo francês (Depierre *et al*), apresentado na ASCO, em 1999 (Quadro VIII).

No 1º estudo, os AA concluem que, apesar dos dados serem inferiores aos obtidos com esquemas à base de *cisplatinum* no estágio III, as respostas à terapêutica e os achados histopatológicos sugerem que esta abordagem terapêutica é prometedora neste tipo de doentes (quando comparada com os estudos históricos, só com cirurgia, em que se encontram sobrevividas aos 2 anos entre 54%, no estágio IB, e 25%, no estágio IIIA), o que esperam ver comprovado num estudo de fase III iniciado em 1999, em que se compara a cirurgia isolada *versus* a Qt de indução (com este esquema) seguida de cirurgia.

No estudo do grupo francês (Depierre *et al*), em que se compara um conjunto de doentes randomizados para a Qt (MIC) de indução (2 ciclos) à cirurgia (com Qt adjuvante + 2 ciclos) *versus* cirurgia isolada, demonstrou-se um benefício de 10 meses de sobrevida mediana no grupo da Qt, com uma diminuição marcada de recidivas por metástases neste grupo, em que o intervalo livre de doença é também superior.

Com esses dados preliminares, os AA concluem que estes doentes, submetidos a Qt de indução à cirurgia, apresentam benefícios em relação à sobre-

QUADRO VII

Qt de indução à cirurgia no CPNPC: Estádios precoces *

- Estudo prospectivo, fase II
- Qt = carboplát. + paclitaxel (2 ciclos pré-operat. + 3 ciclos pós-operatório)
- n = 94 (45% IB; 48% IIA,B; 7% IIIA)
- Respostas terapêuticas (clínicas): 56% (E: 34%; P: 3%)
- Ressecção completa (Ro): 86%; pRC: 6%
- Sobrevida: 1 ano = 85%; 2 anos = 56%
- Sobrevida mediana: ainda não alcançada

* Estudo BLOT

J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 429-439

A FAVOR DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE À CIRURGIA NO CARCINOMA PULMONAR NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)/RENATO SOTTO-MAYOR

QUADRO VIII

Qt de indução à cirurgia no CPNPC: estádios precoces*

- Estudo prospectivo, randomizado, fase III
- Qt (MIC): 2 ciclos no pré-operatório + 2 ciclos no pós-operatório (+ Rt no IIIA)
- n = 355 (53% IB e II; 47% IIIA)
- pRC = 11%
- Descida de estágio = 54%
- Sobrevida mediana = 36 meses (Qt) versus 26 meses (p = 0,09)
- Maiores benefícios no IB/ II versus IIIA
- Decréscimo significativo de recidiva por metástases (recidiva local semelhante)
- Maior intervalo livre de doença

Depierre *et al*
Proc ASCO 1999; 18: 465 A
(dados preliminares)

M- mitomicina; I- ifosfamida; C- cispatinam

vida e que têm um menor risco de morrerem pela sua doença.

Qt DE INDUÇÃO NO ESTÁDIO III

Vários estudos randomizados prospectivos têm sido publicados, referentes à Qt de indução à cirurgia, no estágio III (IIIA, IIIB), tendo como limita-

ção o pequeno número de doentes incluídos (≤ 60).

Apesar de utilizarem esquemas de Qt diferentes (estudos de fase III randomizados), Roth (Lung Cancer 1998; 21: 1-6), Rosell (N Engl J Med 1994; 330: 153-158) e Pass (Ann Thorac Surg 1992; 53: 992-998) mostraram resultados sobreponíveis (Quadro IX): quer a sobrevida mediana, como a percentagem de doentes vivos aos 3 anos foram superiores no braço da Qt, sendo essa diferença estatisticamente significa-

QUADRO IX

Qt de indução à cirurgia no CPNPC: ESTÁDIO III (IIIA/IIIB)*

Autor	Esquema terapêut.	n	Estádio (%)	Sobrevida		
				mediana (meses)	longo-prazo (%)	p
Pass (1992)	EP+Cir	13	45	28.7	42 (3A)	0.095
	Cir+Rt	14		15.6	18 (3A)	
Rosell (1994)	MIC+Cir+Rt	30	32	26	30 (3A)	< 0.001
	Cir+Rt	30		8	0	
Roth (1998)	CEP+Cir	28	14	21	43 (3A)-36 (5A)	0.056
	Cir	32		14	19 (3A)- 15 (5A)	

* estudos de fase III, randomizados (ver referências no texto)

E- etoposido; P- cisplatinam; M- mitomicina; I- ifosfamida; C- ciclofosfamida; A- anos

tiva nos estudos dos dois primeiros AA. De facto, as diferenças eram tão marcadas que estes dois estudos foram fechados prematuramente.

Roth vai mesmo ao ponto de concluir que os doentes com CPNPC ressecáveis não mais deverão ser submetidos unicamente a cirurgia.

Mais recentemente, Rosell (1999) apresentou os resultados do *follow-up* de 7 anos do seu estudo (Quando X), que incluiu unicamente doentes em estágio IIIA, concluindo que a Qt neoadjuvante à cirurgia altera a história natural daquele estágio, revelando um efeito durável da Qt. Curiosamente, a maior parte dos doentes vivos há mais de 5 anos mostraram uma descida de estágio na avaliação cirúrgica.

O presente trabalho não esclarece o papel da Rt e se esta poderá melhorar o efeito da Qt no que se refere à sobrevida destes doentes, o que também tem sido motivo de grande debate.

O que parece poder inferir-se dos diferentes trabalhos (Roth, Rosell) é que são factores preditivos de melhor evolução, a ressecção completa, a descida de estágio e constatar-se uma resposta histopatológica completa (pRC).

Nenhum esquema é actualmente recomendado como o melhor, estando a decorrer estudos no sen-

tido de tentar esclarecer essa questão, nomeadamente com os novos fármacos, que são potencialmente mais activos, apresentam baixa toxicidade e costumam acompanhar-se de excelente tolerância, o que os torna prometedores nesta estratégia terapêutica.

Não está definido o papel da terapêutica adjuvante (após Qt + cirurgia), mas poderá estar indicada (Rt) em caso de doença residual, dificuldade em estabelecer margens cirúrgicas de segurança, esvaziamento ganglionar incompleto, doença N2 residual ou (Qt) a presença de M1 no pós-operatório.

QtRt NEOADJUVANTE À CIRURGIA

Só um estudo (Fleck *et al*, 1993) analisou se a adição da Rt à Qt de indução à cirurgia trazia benefícios (Quadro XI).

Um *up-date* daquele estudo (1997) mostrou que a percentagem de sobrevidas aos 5 anos ainda era maior do que aos 3 anos no grupo da QtRt, o que leva os AA a defenderem a sua inclusão na terapêutica de indução à cirurgia.

Contudo, ainda é cedo para se tomar como defi-

QUADRO X

Qt de indução à cirurgia no CPNPC: estágio IIIA

- Esquema: MIC (3 ciclos) + Cir + Rt (A)
versus
Cir + Rt (B)
- n : 30 (A) + 30 (B)
- Sobrevida mediana: 22 meses (A); 10 meses (B) p = 0.005
- Intervalo livre de doença: 12 meses (A); 5 meses (B) p = 0.006
- Sobrevida 3 anos: 20% (A); 5% (B)
- Sobrevida 5 anos: 17% (A); 0% (B)
- Conclusão: a Qt de indução à cirurgia altera favoravelmente a história natural do CPNPC, estágio IIIA; efeito durável da Qt

M- mitomicina; I- ifosfamida; C- *cisplatinum*

Rosell *et al*
Lung Cancer 1999; 47: 7-14

A FAVOR DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE À CIRURGIA NO CARCINOMA PULMONAR
NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)/RENATO SOTTO-MAYOR

QUADRO XI

Qt de indução à cirurgia no CPNPC: estágio IIIA (N2) e IIIB (T4)				
Esquema de indução	Respostas (%)	Ressecções completas (%)	Sobrevida (%)	
			3 A*	5 A**
P + 5Fu (2 ciclos) + Rt concorrente	32	67	40	31
<i>versus</i>				
P + MitC + Vinb (6 ciclos)	31	44	21	15
$n = 96$	$p = 0.03$	$p = 0.02$	$p = 0.04$	$p < 0.05$

P- cisplatinum; 5Fu- 5 fluoracilo; MitC- mitomicina C; Vinb- vinblastina.

* Fleck et al
Proc ASCO 1993; 12 : 333

** G Giaccone, 1997
(citado em Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001).

nitiva esta constatação (um único trabalho e publicado como *abstract*), pelo que, contrariamente ao que os AA americanos defendem, a *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) não considera a inclusão da QtRt na terapêutica de indução à cirurgia destes doentes.

Vários protocolos a decorrer poderão dar resposta a esta questão.

Este ponto põe o problema de quando incluir o estágio IIIB, que classicamente é tratado com QtRt [Reif MS *et al.* Clin Chest Med 2000; 21 (1): 107-120], nos protocolos com terapêutica de indução à cirurgia.

Poderá ser realizada em casos seleccionados (doença T4N0-1 ou quando a doença N2-N3 é eliminada, isto é, quando se constata uma descida no estadiamento, pela acção da QtRt, na ausência de derrame pleural neoplásico).

Contudo, não está provado que seja benéfica em termos de aumento de sobrevida ou de melhoria da QV dos doentes, a não ser nos tumores de Pancoast [Rusch VW, Semin Respir Crit Care Med 2000; 21 (5): 433-441].

Qt DE INDUÇÃO À CIRURGIA: CUSTO-BENEFÍCIO

Finalmente, um argumento que poderia obviar a indicação da Qt neoadjuvante à cirurgia seria o do custo-benefício.

Contudo, um estudo realizado na Canadá demonstrou que a terapêutica combinada no estágio III (Qt de indução à cirurgia no estágio IIIA e QtRt no IIIB) é marcadamente custo-eficaz, especialmente se a Qt é feita em ambulatório, como se traduz pelo parâmetro que relaciona os custos por anos de vida ganhos, concluindo que considerações de ordem económica não deverão ser impeditivas para a sua adopção (Evans WK *et al.*; J Clin Oncol 1997; 15: 3038-3048).

CONCLUSÕES

Dos vários estudos publicados, poderemos apresentar algumas conclusões e umas tantas questões:

1. A Qt mostrou-se activa, como se evidencia pelo alto índice de respostas radiológicas, pela capacidade em induzir descidas no estadiamento da doença e de respostas patológicas completas (p RC);
2. Leva a uma pequena percentagem de progressões da doença e acompanha-se de baixa morbidade e mortalidade;
3. A Qt de indução à cirurgia traz benefícios no que se refere ao aumento da sobrevivência dos doentes;
4. Revela custos-benefícios favoráveis, pelo que considerações de ordem económica não devem impedir a sua adopção;
5. Apesar de aliciente, a sua inclusão nos estádios IB a IIA-B só deve ser feita em protocolos de investigação, pois ainda não existem dados que permitam concluir peremptoriamente pelo seu interesse;
6. Nos estádios III ressecáveis e, face aos resultados publicados, será lícito não incluir a Qt de indução à cirurgia?
7. É provável que, com agentes mais activos (novos fármacos) se atinjam resultados ainda melhores (Rosell);
8. Está por definir o eventual benefício da Rt associada à Qt de indução à cirurgia, assim como o valor das terapêuticas adjuvantes à cirurgia (Qt/Rt);
9. Novos marcadores moleculares poderão vir a ser úteis na selecção dos doentes que beneficiarão de terapêuticas neoadjuvantes ou adjuvantes (detecção de micrometástases ocultas ou de tumor residual);
10. Deverá ser estudado o papel da irradiação profiláctica cerebral (IPC) nos doentes com RC, pois sabe-se que os doentes com CPNPC, especialmente adenocarcinomas, carcinomas de grandes células e/ou com doença N2 ressecada, têm alta probabilidade de recidivarem no SNC.

São questões para as quais não temos respostas, mas que poderão fazer ultrapassar a controvérsia que este tema ainda acarreta, ao melhorar os benefícios que hoje lhe reconhecemos no estágio IIIA e, porventura, em estádios mais precoces.