REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGINCURSO P6S-GRADUADO

No momei1lo do diagn6stico, somente 15% a 20%
dos pacientes com cancer do pulmao tern a
localizada; aproximadamente 25% dos casos a neo-
plasia se encontra tambem nos linfonodos regionais,
e em 55% ou mrus das vezes o tumor ja se apresenta
com metastases a clistfulcia. Mesmo quando a cncontra-se localizada, a taxa media de sobrevida dos pacientcs em 5 anos fica em tomo de 50%, podcndo subir para 70% em casos muito cspecirus de lesoes bern pequenas. Havendo extensao regional, a sobrevi-da em 5 anos cai para menos de 20%. A sobrevida global, para todos os casos, situa-se actual mente entre 12% e 14%, mruor do que se observava ha 30-40 anos quando era de 8%. Esta e atribufda principalmente a evolurrao da terapeutica, com combi-na9oes de modalidades (cirurgia, radioterapia e quimioterapia com f<irmacos mais modemos) nos

Quimioterapia de no CPNPC
- estado da arte, 2000

FERNANDO JOSE BARATA"'

Anualmente o Cancro do Pulmao Wio-Pequenas Celulas (CPNPC) e responsavel por 80 a 85% dos novos casos diagnosticados, enquanto o Cancro do Pulmao de Pequenas Celulas (CPPC) e responsavel pelos 15 a 20% restantes.
No momento do diagn6stico, cerca de metade dos doentes com CPNPC aprescntam-se com avanr;ada (lllB e IV), sem indica9ao para cirurgia. Da outra metade, cerca de 25% apresentam-se em estadi-os precoces (1 e ll). Os restantes 25% apresentam-se em estadio IDA e destes, cerca de 1/3 tern envolvi-mento Nl (ganglios peribronquicos e hi lares homola-

" Assistcntc Hospitalar Oradundo
Unidade de Pncumologia Oncol6gicn do Centro llospitalar de Coimbro

654 Vol. VI N°6

casos em que a neoplasia ja sc aprcsenta com aJguma extensao mediastinal. Os efeitos da I uta antitabagica fazem-se sentir de modo mais Iento, mas e provavel que os beneticios ja estejam aparecendo, pelo menos emre os indivfduos do sexo masculine.
Esperamos para urn futuro pr6ximo que o conjunto de mcdidas, como a continuidade da educa9ao antifu-mo, o diagn6stico de lesoes em rases mais precoces c o emprego de associar;ocs lcrapcuticas mais potentes e espccfficas, consiga mais eticiememente comrolar a doen9a, diminuindo sua ocorrencia e beneficiando urn maior numero de acomctidos. Aguarda-se para urn pouco mrus adiante que progresses na terapia genetic a e na biologia molecular possam ser melhor explora-dos e aplicados com eficacia e seguran9a na oncologia toracica.

terais) e 2/3 envolvimemo N2 (ganglios subcarinais e mediastinicos homolaterais) (35,10).
Em doentes em estadio I, esta i ndicada a excisao cirurgica completa, com sobrevidas aos 5 anos da ordem dos 67% para o IA (T 1 NOMO) cai ndo para os 57% para o IB (T2NOMO). Nos doentes com envol-vimento ganglionar hilar homolateral (N 1) a sobrevi-da aos 5 anos cai para os 25 a 35% dependendo estc valor do nfvel de invasao ganglionar (urn versus varios; nodal versus extranodal). Com envolvimento N2 comprovado histologicamente por mediastinosco-pia ou mediastinotomia a sobrevida aos 5 anos nao , ultrapassa os 10%. Quando com mediastinoscopia negativa, realizada a resse9fio cirurgica, se detectado patologicameme a invasao ganglionar- pN2 (envoi-

Novcrnbro/Dezembro 2000

CURSO POS-GRADUADOrrEXTOS

QUADROI
Estadinmento (revislio de 1997)-

lA
£B
UA
JIB

lllA

U£B

IV

Estadio TNM

TJ NOMO
T2NOMO
TJ N I MO
T2NIMO
T3NOMO
Tl - 3N2MO
TIN I MO
T4NO- 3MO
Tl-4N3MO
Tl -4N0-3MJ

vimento ganglionar mediastfnico), a sobrevida au-menta para os 20 a 30% (36).
Ate M pouco para os T2NO -m; T3NO- ITB; Tl-
- 3 N 1 e T 1-3 N2 microsc6pico, is to e, sem n6dulos aumentados em TAC mas com envolvimento micros-

c6pico a terapeutica standart recomendada era a cirurgia -lobectomia ou pneumectomia com esvazia-mento ganglionar mediastfnico. Apesar da cirurgica completa da conhecida a maioria destes doentes morre de doen9a metastatica. Procu-rando melhorar os resultados adicionou-se uma

terapeutica adjuvante. Multiplos estudos randorniza-dos p6s-operat6rios com radioterapia, embora de-monstrem melhoria no control local da

falharam na demonstra9ao de vantagem na sobrevida. Tambem a quimioterapia adjuvante embora associada a urn modesto aumento da sobrevida sem nao demonstrou ate hoje qualquer iropacto bio16gico significativo na sobrevida.
Entiio sera que neste grupo, uma terapewica com uma quimioterapia de indUt;tio ou neoadjuvante, seguida de cirurgia nao melhora a sobrevida compa-rado com a terapeutica standart?
Em doentes Tl-3 N2 com atingimento ganglionar mediastfnico, detectado em TAC toracica e con firma-do por mediastinoscopia/mediastinotomia, corn envoJvimento rnaci9o multinodal elou extranodal a sobrevida aos 5 anos nao ultrapassa os 9-10%. A terapeutica standart recomendada e hoje quimiotera-

Novembro/Dezembro 2000

Frequ@ncla % Sobrevida- S anos %

67
57
34
13 24
22
22 13
9
22 7
3
32

pia + radioterapia administrada concomit,ante ou sequencialmente. Esta terapeutica e igualmente a recomendada para alguns doentes IIIB, como seja T4 (com tumor que invade o mediastina, isto e, cora9ao, grandes vasos, traqueia, es6fago, vertebras ou carina) sem decrame pleural e N3 (ganglios hilares ou medi-astinicos contralaterais ou supraclaviculares).
Sera que neste grupo, uma cirurgia sequencia! a quimioterapia de ou a quimioradioterapia, niio melhora a sobrevida quando comparado com a terapeutica standart?
A quirnioterapia de indu9ao justificou-se inicial-mente procurando com ela tomar uma doen<ra irresse-cavel em ressecavel. Mais recentemente reconheceu-
- se que uma precoce irradica9ao de m.icrometastases era vital para o sucesso de uma abordagem global. Teoricamente procura-se como uso da quimiotera-pia e/ou radioterapia controlar simultaneamente a local e as micrometastases sistemicas. A

cirurgica e realizada depois procurando um definitivo controle local, potencialmente seguida de uma variavel terapeutica p6s-operat6ria dirigida a uma eventual doen9a residual local ou sistemica. Esta estabelecido uma relac;ao inversa entre a carga tumoral eo potencial de cura. Uma quimiotera-pia de indu9ao baseia a sua intervenc;ao numa carga tumoral mais precoce, com uma distribuic;ao mais favoravel das micrometastases, maior proporc;ao de celulas em fase S, com poucos clones resistentes aos

Vol. VI N°6 655

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIAJCURSO P6S-GRADUADO

QUADROU
Quimioterapia de induyao pre-cirurgia no CPNPC: As qucstiks

Carga tumoral Estadio

Doent;a "avant;ada" IliA N2 macrosc.
1118 (f4 slderrame)
(N3 uni ou bil.)

Docnt;a "precocc" m (T2NO)
ITA (TlN I)
fiB (T2N I) (T3NO)
IliA (TIN I)
(TI-3N2 microsc)

farmacos, com poucas areas de isquemia e necrose, tudo permitindo uma maior difusao e dos farmacos e consequentemente uma significativa reduc;ao da massa tumoral (29).
Assim, os beneffcios te6ricos de uma quimiotera-pia de induc;ao seriam (4):
1. Citoreduc;ao local
2. Controle simultaneo da doenc;a sistemica
3. Melhoria nas taxas de ressec;ao
4. Testes "in vivo" de quimiosensibilidade
5. Melhoria da sobrevida
As desvantagens te6ricas seriam:
I. Maior morbilidade e mortaJjdade pelo uso de terapeuticas combinadas
2. Atraso na resseyao cin.lrgica com transformac;ao potencial do tumor em irressecavel.
Todos OS doentes candidatos a quirnioterapia de induc;ao devem fazer urn estadiamento completo e uma global avaJiac;ao fisiol6gica. 0 estudo da func;ao pulmonar e a avaJiac;ao cardio16gica deve assegurar uma adequada reserva pulmonar e cardiaca. No estadiamento e essenciaJ, para alem da T AC toracica, uma broncofibroscopia para avaliar e programar a extensao da uma mediastinoscopia permitin-do urn correcto estadiamento mediastfnico (5.13). A doenc;a metastatica deve ser exclu fda com cintigrama 6sseo, TAC craneana e TAC abdominal. Recomenda-se que em todo este processo, com terapeuticas combinadas associadas a significativa

656 Vol. V1 W6

Terapeutka standart

Quimioterapia c Radiotcrapia
sequencia! ou concomitantc

Rcssct;ilo cirurgica iniciol

QuestOes

Cirurgia posterior
mclhora a sobrevida?

Qui mioterapia pre-operat,
c/ou s/RT mclhora sobrcvida?

Dcve ser administ. por rolina?

morbilidade e mortalidade, deverao estar presentes toda uma equipe constitufda pelo pneumologista, cirurgHio toracico, oncologista, radioterapeuta (13).

ESTUDOS CLfNJCOS- RESULTADOS

Qucstiio A:
Sera que em doemes TJ -3 N2 com atingimento ganglionar mediastinico, confirmado por mediasti-noscopialmediastinotomia, com envolvimento multinodal elou extranodal + doentes 1/JB, isto e T4 sem derrame pleural e N3 uma cirurgia sequencia[a quimioterapia elou radioterapia de indufao nao melhora a sobrevida quando comparado com a terapeutica standort?
A eficacia da quimimerapia de induc;ao tern sido avaJiada, durante as duas ultimas decadas, em varios estudos de fase II e em estudos randomizados de fase Ill.

Estudos iniciais fase D - quimioterapia de

No infcio dos anos 80 surgiram alguns estudos de fase U, habiiUaJmeme com poucos doentes, uliljzando quimioterapia elou radioterapia, cisplatinio em doses baixas, englobando varios estadios, sem prova patol6-gica do envolvimento mediastfnjco. As taxas de

Novernbro/Dezcmbro 2000

resposta variaram dos 39% aos 82%, as taxas de resseyao dos 14 aos 88%, a sobrevida media dos 8 aos 32 meses com variavel sobrevida aos 2 e 3 anos. Tais estudos pioneiros, mais nao permitiram que demons-trar a seguran9a geral da cirurgia p6s-quimioterapia e naJguns casos revelaram valores intrigantes de sabre-vida. (Quadros ill e IV) (46,20,7,23, 18). Seguiram-se 4 estudos, todos com documenta9lio pato16gica de N2.

Estudo 1 - Estudo Memorial Sloan-Ketterina Cancer Center (MSKCC)

A maior experiencia com a QT de indu9ao foi publicada por Martini e col, do MSKCC. De 1984 a 1991, 136 doemes em estadio lliA com N2 confmnado por mediastinoscopia foram com 2-3 ciclos de MVP (mitornicina 8 mg/m2 + vindesina 3mg/m2 ou vimblastina 4 mg/m2 nos dias 1,8, 15,22,29 e depois todas as duas semanas + cisplatinio 120 mg/m2 nos dias I e 29 e depois cada 6 setrumas). P6s-QT 68% tiveram resposta p£ciaJ e 10% resposta completa. Em

CURSO P6S-GRADUADOffEXTOS

65% dos doentes foi possfvel a resse9ao cinlrgica completa. Em 14% nlio se encontrou tumor viavel na cinlrgica (resposta patol6gica completa). A mortalidade relacionada com a terapeutica foi de 5%. 0 tempo de sobrevida med:iana foi de 19 meses e a sobrevida ao ano, 3 anos e 5 anos foi respectivamente de 72%, 28% e 17% (34,38).

Estudo 2 -Estudo da Universidade de Toronto

Burkes e col, de Toronto, em 55 doentes, IDA com N2 confirmado por mediastinoscopia fizeram igual-mente MVP como QT de indu9ao. A taxa de resposta foi de 71 % com 8% de respostas completas. A completa foi possivel em 51% com uma mortaJidade de 8%. A sobrevida mediana foi de 21 rneses com 66% ao ano e 34% aos 5 anos (11.12).

Estudo 3-Estudo do· Cancer and Leukemia Group B (CALGB)

Em 1995 o CALGB publicam os resultados de 74

QUADROID

lnvestigadores

Dana Farber I 14b

1

LCSG

Chicago 171
Dana Farber IT tz.11

Perugia 1181

lnvestigad.

Dana Farber r 1461
LCSG(l(l1
ChicagoC7>
Dana Farber 1231
Perugia

Novembro/Dezembro 2000

N" doentes

41
39
21
54
42

Estudos t• com QT induc;ao

Estadio N 2 patol.

T3N2 68%
T3N2 51%
T3-4N2-3 100%
TI-3N2 94%
Tl-3N2 0%

QUADROIV
Estudos I" com QT

Desenbo estudo

CAPx2" RT » Cir »RT >!CAPx3
CAPx3 + RT >»> Cir
VdEPx2 >»> Cir >>>> RT
CAPx4 +/-RT »>> Cir »» RT

Epx2 >>>> Cir >>>> RT varia vel

Taxa Taxa Sobrevida Sobrevida

Resposta% mediana longa

43 88 32 31%-3 anos
51 33 II 8% • 2 anos
70 14 8 34%- I nno
39 56 18 22% - 5 anos
82 72 24 24%-3 anos

Vol. VI W6 657

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGINCURSO POS-GRADUADO

doentes, lliA com N2 confirmado patologicamente,
tratados com VP. P6s-QT 64% tiveram resposta. A
taxa de completa foi de 62% com uma
mortalidade operat6ria de 3%. A sobrevida mediana
foi de 15 meses com uma sobrevida ao anode 58% e
de 23% aos 3 anos (50).

Estudo 4-Estudo Dana Farber Ill

Elias e col, em 1997 publicam os resultados de 34 doentes, com IliA N2 confinnado. A taxa de resposta foi de 65%, a taxa de resset;ao completa de 62%, a mortalidade operat6ria de 0% e a sobrevida mediana de 18 meses (24).
Em resumo, estes estudos demonstraram que na doen9a localmente e passive! com a quimio-
terapia de uma taxa de resposta de 60-70%,
uma taxa de 50-60% de lesoes completamente resse-caveis com uma morbllidade e mortalidade aceitaveis. Para aJem disso a sobrevida mediana cifrou-se entre os 18-21 meses com uma sobrevida aos 2 e 5 anos globalmente melhor que os controles hist6ricos. (Quadro V).

Argumentam que com a da radioterapia haveni urn melhor controlo tumoral local e conse-quenlemente melhores taxas de resse9ao e sobrevida. Desde meados dos anos 80 multiplos estudos de fase ll foram publicados. Como vamos constatar, mais marcante que nos estudos anteriores e a hetero-geneidade dos doentes seleccionados com enorme variabilidade no estadio, na confirma'tao histol6gica dos ganglios mediastfnicos, no esquema de quimiote-rapia, nas doses de radioterapia, na terapeutica adju-vante, etc.

Estudo 1 - Estudo do Lung Cancer Study Group (LCSG)

De Janeiro de 1986 a Novembro de 1987, o LCSG conduziu urn estudo em 85 doentes, em estadio IIIA (80% com N2) + IIIB (13% com T4) + 7% com doen9a nao classificavel. A estes doentes foram administrados 2 ciclos de 5-FU (1 gr/m2/dia, dias 1-4)
+ cisplatinio (75 mg/m2 nos dias l e 29). A Radiote-
rapia foi concomitante com o 1 o ciclo de Quimiotera-
pia- de 2 Gy, durante 3 semanas para urn

· QUADROV
Estudos 2" com QT em CPNPC - rnA N2 patol6gico

Ntimero Esquema Taxa de Taxa de Sobre-
Investigad. Doentes Quimlo resposta% Res. Comp.% Mortalid% vida (m)

MSKCC 136 MVP
TORONTO 55 MVP
CALGB 74 VP
DANA Farber 34 PFL
Em todos os esrudos foi adminisrrado Radioternpia p6s-operat6ria
MVP »» mitomicina, vinblastina, cisplatinio
PFL »» cisplatinio. 5-FU. leucovernn

Estudos iniciais fase IT-quimioradioterapia
de

Numa tentativa de melhorar as taxas de resse9ao e sobrevida, alguns autores utilizaram a radioterapia, concomitante ou sequencia! a quimioterapia de

658 Vol. VI W6

78
71
64
65

65 4.4 19
51 8.0 21
62 3.1 15
62 0.0 18

total de 30 Gy. Em 46 doentes (54%) houve resposta parcial e em 3 doentes (2%) resposta cornpleta. Para 34% de todos os doentes e 54% dos explorados foi possfvel a resse9ao cirurgica completa. Ap6s exame patol6gico, 9% tiveram uma resposta completa. Registarain-se 7 mortes relacionadas com o tratamen-to (3 no periodo de quimioradioterapia e 4 no periodo

Novembro/Dezembro 2000

p6s-operat6rio). A sobrevida foi de 53% ao ano, 24% aos 2 anos e 20% aos 3 anos, com uma sobrevida mediana de 13 meses (54).

Estudo 2-Estudo do St. Luke Medical Center-Chicago (SLMCC)

Em 1992, Reddy e col, publicam os resultados finais de urn estudo efectuado entre Novembro de 1982 e Novembro de 1987 a 83 doentes em estadio ill (T3, T4 e N2). Na primeira parte do estudo utilizaram uma infusao continua de 5-FU - 800 mg/m2/dia por 5 dias + cisplatinio 60 mg/m2 no dia 1. Na segunda parte do estudo adicionaram etoposido - 60 mg/m2/ dia nos dias 1 a 4. Maioritariamente foram adrninistra-

dos 4 ciclos pre-operat6rio. A Radioterapia numa dose total de 40 Gy, foi administrada em frac9oes de 2 Gy nos primeiros 5 dias de cada ciclo. Verificou-se resposta objectiva em 84% dos doentes. Em 72% do total dos doentes foi possfvel a resse9ao cinlrgica comp1eta p6s quirnioradioterapia de indu9ao. Pato16-gicamente 20% tinham uma resposta comp1eta. A mortalidade re1acionada com o tratamento foi de 7%. Para todos os doentes a sobrevida mediana foi de 17,6 meses com uma sobrevida de 40% aos 3 anos (25).

Estudo 3 - Estudo do Southwest Oncologv Group (SWOG)

A 75 doentes em esu1dio 1II (T4, N2 e N3) foi administrado etoposido- 50 mg/m2 nos dias 1-5,29-33 e cisplatinio 50 mg/m2 nos dias 1,8,29 e 36. A Radio-terapia na dose total de 45 Gy, em fracs:oes de 1,8 Gy com fnicio no dia 1. Em 51 doentes (68%) houve resposta parcial. 84% fi.zcram toracotomia sendo possfve1 a resse9ao completa em 73% de todos os doentes. Em J 5% foi demonstrado resposta completa pato16gica. A sobrevida mediana foi de 17 meses e 40% dos doentes sobreviveram 2 anos (1.42).

Estudo 4- Estudo do Roger Williams Cancer Center (RWCC)

Em 1992, Yashar e col, publicam os resultados de

Novcmbro/Dezembro 2000

CURSO P6S-GRADUADOrrEXTOS

53 doentes em estadlo IDA (N2), tratados com etopo-sido 100 mg/m2 nos dias 2-4 + cisp1atinio em infusao continua de 25/mg/rn2 nos dias 1-4, ciclos de 28n8 dias. Concornitantemente radioterapia sobre a 1esao e mediastina na dose de 56 Gy, em frac90es de 2 Gy. Em 72% houve resposta parcial e em 17% resposta completa. P6s terapeutica de indu9ao 62% foram intervencionados. A comp1eta foi possfve1 em 51 % do total de doentes e em 82% dos explora-dos. A avalia9ao pato16gica revelou 23% de respostas completas. P6s cirurgia foram administrados 2 ciclos adicionais de quimioterapia. A mortalidade relaciona-da com o tratamento foi de 4%. A sobrevida mediana foi de 24 meses (55).

Estudo 5 - Estudo Dana Farber Cancer Institute (DFCI)

De Junho de 1981 a Janeiro de 1984,41 doentes em esu1dio m (T3 ou N2) receberam dois ciclos de CAP(ciclofosfarnida 500 mg/m2+ doxorubicina 50 mg/m2 + cisp1atinio 50 mg/m2 todas as 3 semanas). A radioterapia sequencia) foi de 10-12 Gy/semana para urn total de 30 Gy. Documentado 29% de respos-ta parcial e 5% de resposta completa. P6s-indus:ao 90% foram explorados cirurgicamente conseguindo-·se uma resses:ao completa em 88% do total e 97% dos sujeitos a cirurgia. Documcntada nula resposta completa patol6gica. Registou-se uma morte relacio-nada com o tratamento. P6s cirurgia quimio e radiote-rapia adjuvante foi administrada. A sobrevida media-na foi de 15,5 meses com uma sobrevida ao ano de 75%, 66% aos 2 anos e 3 1 % aos 5 anos (24,46). Em resumo, nestes estudos, a taxa de resposta objectiva variou entre os 34 e os 84%, a mortalidade relacionada com o tratamento entre os 2 e 8%; a taxa de resses:ao entre os 51 e 88%, a sobrevida mediana entre os 16 e 24 meses.
Esta disparidade de resultados e consequencia da heterogeneidade no estadio, no esquema de quirniote-rapia, na dose e esquema de radioterapia, duma terapia adjuvante diversificada. Pontualmente superiores aos estudos com uma quimioterapia de indu9ao para

Vol. Vl W6 659

REYISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGWCURSO P6S-GRADUADO

Cameron ou Carney a junyao da radioterapia nao
melhora significativamente os resultados obtidos com
a quimioterapia de indur;ao (Quadro VI).

Estudos recentes de fase li- quimioradioterapia c/radioterapia hiperfraccionada

Fundamentam estes estudos e a opc;ao por uma radioterapia uma maior preservar;ao dos tecidos normais (pulmao, corar;ao, medula, raizes nervosas) sabre os tecidos em rapida proliferar;ao (tumor e mucosa esofagica), usando fracr;Oe5 de I ,5 Gy sabre os convencionais 2,0 Gy e no possfvel aumento da resposta tumoral por uma interacr;ao quimioradio mais frequente no esquema bidhirio versus esquemas classicos. Mantemos os objectivos de urn melhor controlo tumoral local e consequente-mente melhores taxas de resser;ao e sobrevida.

Estudo l - Estudo Massachuserts General Hospital (MGH)

Em 1997, Choi e col, divulgam os resultados de 42 doentes com lilA - N2 confirmados patologicamente. A quimjoterapia combina cisplatinio (I 00 mg/m2 dia

1 e 29) + vimblastina (4 mg/m2 nos dias 1 e 29) + 5-FU (30 mg/Kg/dia por infusao continua nos dias 1-3 e 29-31). A raruoterapia concomitante era admirtistra-da na dose de 42 Gy (I ,5 Gy 2xdia - 7 dias »» 10 dias de repouso para recuperar;ao da mucosa esofagica »» l ,5 Gy 2xdia - 7 ruas). No p6s operat6rio I 2 a 18 Gy (I ,5 Gy 2xdia). A resser;ao completa foj possfvel em 84% dos doentes. Registaram-se significativas altera-<;5es no estadiamento ganglionar (10% TONO - pCR; 24% NO; 33% Nl). A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 5%. Os locajs de recidiva foram analisados exaustivamente: locoregional -15%; cerebral- 30%; outros locais - 45%; simultaneamente local e distancia -10%. A sobrevida aos 5 anos foi de 37% (14,16).

Estudo 2 - Estudo West German Cancer Center (WGCC)

Em 1998, Eberhart e col, publicam os resultados de 94 doentes (lllA=52, IllB=42) todos com confir-mar;ao pato16gica ganglionar. A quimioterapia inclui
4 ciclos de cisplatinio (60 mg/m2 nos dias 1 a 7) +
etoposido (150/m2 dias 3,4 e 5) todas as 3 semanas.
Tres ciclos foram admjnistrados pre-raruoterapia.
Com o 4° ciclo era administrado l ,5 Gy 2xdia por 3

QUADRO VI
Estudos 2" gernr;ao com QT + RT de indur;ao em CPNPC - niA N2 p:nol6gico

Numero Esquema Taxa de Taxa de Morlalld. Sobre-
lnvesligad. Doenlcs QT/IRT resposta relaclon. vida
Obj. pRC completa tratamcnto (meses)

LCSG 852 85 5FUP//30c 56% 9% 54% 8% 13

SLMC 83a 5FUP + E //40c 84% 20% 72% 7% 22

SWOG 75a EP /145c 69% 15% 73% 9% 17

RWCC 53 EP /155.5c 89% 23% 51% 4% 24

DANA F. 41 CAP 1130s 34% NS 88% 0% 32
Notus: a) inclui alguns doentes Ill B.- ns% exprcssum-se em ao n• totnl doentes
II radioterapia expressa os mlmeros de Gy c se concomitante ou (s)
5FUP- nuoracilo+platinio; CAP: ciclofosl'mnidn. doxorrubicina.cisplatinio
Nos estudos RWCC e DANA forum udmlnistrados 2 ciclos p6s-opcM6rios c/mcsmo esquema

660 Novcmbro/Dezembro 2000

semanas para uma dose total de 45 Gy. Em 60% dos doentes iliA e 45% dos doentes ITIB foi possi'vel a resse9ao completa. Em 80% dos doentes N2 e N3 verificou-se uma altera9ao no estadiarnento ganglio-nar. A taxa de resposta completa pato16gica foi de 26%. A mortaHdade relacionada com o tratamento foi de 7%. A sobrevida aos 4 anos foi de 28% (32% para o 1IIA e 26% para os IliB) (J4,21).

Estudo 3 - EsLudo Grunenwald, Chevalier, Arriaga e col. (Grunenwald)

Tambem em 1997, estes autores publicam os resultados de 30 doentes, estadio IIJB, inclufdos entre
Janeiro de 1993 e de 1995. 0 esquema de
quimloterapia e radioterapia era semelhante aoestudo de Choi. A taxa de completa foi de 57%. Uma resposta patol6gica completa esta documentada em 10% dos casos. A taxa de sobrevida aos 3 anos foi de 25% (14,30).

Estudo 4- Estudo Choi, Carey, Myojin e col. (Choi)

Em 1997, os autores publlcam os resultados de 25 doentes com estadio IIIB (T4N2 = 5; Tl-4N3=20)

CURSO POS-GRADUADOffEXTOS

tratados com quimioterapia (cisp1atinio -100 mg/m2 dla 1 e 29 + vimblastina - 4 mg/m2 nos dias 1 e 29 + 5-FU- 30 mg/Kg/dia por infusao continua nos dlas 1-3 e 29-31) + radioterapia 45 Gy/25 uma vez dia/5 semanas seguido de 15 Gy com 1,5
2 vezesldla, do dia 6 a 10 de cada ciclo de quirnlotera-pia. A taxa de completa foi de 52%. A mortalidade relacionada com o tratarnento foi de 4%. A taxa de sobrevida foi de 54% aos 3 anos (J4,15). Em resumo, estes estudos em doentes com forte carga tumoral (grande percentagem de doentes IIIB) mantem interessantes taxas de resposta e taxas de (52 a 84%) com sobrevidas aos 3 anos atingindo os 54% e aos 5 anos de 37%, apelando e justificando a necessidade de estudos randomizados (Quadro Vll).

Estudo randomizado, fase ill de quimioterapia
de + cirurgia versus cirurgia isolada.
- Estudo National Cancer Institute (NCI)

Divulgado por Passe col, em 1992 compara em doentes IDA N2 comprovado par rnediastinoscopia, a cirurgia isolada versus a de cirurgia +

QUADROVU
Estudos 3• com QT + RT de Hiperfraccionada em CPNPC- filA N2 patol6gico e Ill B

Numero Estadios Esquema Taxa de
Investig. Doentes IliA/ JILB QT/RT Resse9io completa

MGH 42 42//0 PVFx2 conc.RT»CT 93%
»» PY Fx conc.RT

WGOC 94 46//42 Epx3 »»Epxl c!RT»Cf 53%

(60% IJIA, 45%lfiB)

CHOI 25 0//25 PVFx2 + RT-45Gy {1,5dia-5s)
PYFx2+RT-l5Gy(l,52id) 52%
Esquema de Radioterapia
MGH • 42 Gy split (1.52id x 7) »» I 0 dias descanso,,., (1,52id x 7)
P6s-operat6rio 12-18 Gy (1.5 Gy 2id)
WGCO - 45 Gy (1.5 Gy 2id em 3
CHOI· 45 Gy (1-5 Gy din por 5 semanas) + 15Gy (J ,5 Gy 2id)

Novembro/Dezcmbro 2000

Mori.alid.
Relacion.
tratamento

5%

7%

4%

Sobre·
vida

37%-Sa

28%-4a

54%-3a

661

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

quimioterapia de indw;ao (etoposido 120 mg/m2 1-3
+ cisplatinio 80 mg/m2 dia 1). Dos 28 doentes igua1
m1mero foram randomizados para ambos os
Com a quimioterapia houve 62% de respostas parciais.
Em 11 doentes (85%) do bra9o da quinuoterapia e em
12 doentes (86%) do bra90 da cirurgia iso1ada tiveram resse9ao completa do tumor. S6 esta documentado uma resposta pato16gica completa. Ausencia de mortalidade relacionada com o tratamento. A sobrevi-da mediana, ao ano, dois e tres anos foi no bra9o quimfoterapia + cirurgia de 28.7 meses, 85%, 62% e 38% versus 15,6 meses, 57%, 29% e 14% no bra9o com cirurgia isolada (p=0.12 aos 3 anos) (37). 0 escasso numero de doemes inviabiliza as conclusoes.

Estudo randomizado fase III de quimioterapia de versus quimioradioterapia de

Fleck e col, relatam os resultados de 96 doentes,

em esu1dio illA N2 e niB T4 randomizados para quimioterapia neoadjuvante isolada versus quimiora-dioterapia. Metade dos doentes receberam cisplatituo (100 mg/m2, dias 1, 29 e 71) + mitomicina (8 mg/m2 nos dias 1,29 e 71) + vimblastina (4,5 mg/m2 todas as 2 semanas ate 6 doses) versus 48 doentes que recebe-ram cisplatiruo (100 mg/m2 nos dias 1 e 29) + 5FU em infusao nos dias l a 4 e 29 a 32 + radioterapia (30 Gy em 15 frac9oes com fnicio no dia 1). No bra9o quimioterapia houve 44% de respostas
versus 67% no bra9o quimio+radioterapia. Conse-quentemente 31% versus 52% fizeram resse9ao completa. P6s-operat6rio aos doentes do bra9o quimioterapia foi administrado 3 ciclos adicionais enquanto os do bra9o quimioradioterapia receberam 30Gy adicionais. A sobrevida ap6s 3 anos era de 21% no bra90 quimioterapia isolada versus 40% no bra9o quimio+radioterapia (p<0,05) (27).

662 Vol. Vl N"6

Questoes e comentarios

1- Devera o estadio IllB entrar em estudos
de terapeutica de + cirurgia

Dos estudos anteriores com quimioterapia de isolada nenhum incluiu doentes niB. Cinco estudos de quirnioradioterapia de induc;ao incluiram doentes lliB LCSG (11), SWOG (75), WGOC (42), Grunenwald (30) e Choi (25 doemes). Nestes estudos as sobrevidas apontan1 valores de 25% aos 3 anos. Comudo M autores que sugerem que dentro do estadio UIB, os T4NO terl:io uma melhor evo1U(;ao e sobrevida pe1o que devem ser retirados do est.adio IIIIJ, como aconteceu alias com os T3NO recentemente retirados ao estadio lllA e incluldos no DB (35).
Baseado nesta hip6tese (T4NO = melhor sobrevida dentro do estadio lllB), a SWOG desenhou urn estudo prospectivo procurando com quimio+radio+cirurgia ava1iar separadamente os T4 versus os N3. Constata-ram que os T4N0-1 tinham uma evolucrao identica aos Tl N2 com uma sobrevida aos 2 anos de 64%. Uma analise de sobrevida no subgrupo N3 (27 doen-tes) mostrou 0% de sobrevida aos 2 anos em N3 contralateral e de 35% em N3 homolateral (2). lntimamente relacionado com este estudo, a SWOG avan9ou procurando saber de quimio + ra-dioterapia sem cirurgia mas sim com radioterapia ate 61 Gy e mais dois ciclos adicionais de quimioterapia com etoposido e cisplatinio. Ap6s identica terapeutica de indu9ao a sobrevida aos dois anos no subgrupo T4N0-1 foi de 33% no bracro sem cirurgia e de 64% no bracro com cirurgia (3).
Em resumo, estes estudos apontam que no - CPNPC, estadio lliB, a cirurgia p6s terapia de indu-9lio tern beneffcio no subgrupo seleccionado T4NO-l. Sao necessarios mais estudos prospectivos randomizados para vaJidar esta hip6tese.

Novembro/Dezembro2000

2- Quais os factores de progn6stico ap6s a cirurgia?

Alguns estudos anteriores de quirnioterapia ou de quimioradioterapia de indu9ao possuemja urn Iongo follow-up. Sao estudos heterogeneos com diferentes cargas tumorais resultado da inclusao de doentes IIIB, sem uniforme documenta9ao patol6gica N2, com pontuais doentes T3N 1, associ ado a diferentes esque mas de quimio e radioterapia administrados como neoadjuvame ou indu9ao mas por vezes como terapia adjuvante. Como consequencia a grande disparidade nos val ores da sobrev ida em bora urn plateau de 17 a 34% esteja referenciado para os 5 anos (5). Embora com uma metodologia de analise estatlstica diversificada, desses estudos sao referenciados urn con junto de factores de progn6stico favoraveis, como:
- uma resposta completa patol6gica
- uma completa
- estadio T3NO-l ou T4NO-l
- uma diminui9ao no estadio ganglionar
Numa analise recente multivariavel este ultimo factor (diminui9a0 no estadio ganglionar) foi 0 unico que se mostrou com significativo interesse. A sobrevida aos 3 anos p6s-toracotomia era de 41% se

CURSO P6S-GRADUADOffEXTOS

os ganglios nao estavam envoJvidos versus 11 % se na toracotomia havia persistente doen9a mediastfnica. A confirmar-se estes resultados em estudos

posteriores, a doen9a ganglionar mediastinica pode constituir urn marcador traduzindo a data da cirurgia, quando negativo o controlo de micrometastases locais e a distancia versus quando positivo a presen9a de doencta resistente a distancia e a necessidade de uma quimioterapia adicional p6s-operat6ria (5) .

3 - Em doentes lliA N2, apos quimioterapia de sera a Cirorgia superior
a Radioterapia ?

Dos estudos ameriores a resse9ao completa nem sempre mostrou impacto progn6stico significativamente favoravel. Por exempJo, no estudo MSKCC e CALGB a resse9ao completa nao se associou a urn progn6stico significativamente favon\vel versus o estudo da SWOG e da Universidade de Toronto, em que a exerese completa
do tumor constitui factor progn6stico favoravel.
Sera entao a Cirurgia superior a Radioterapia ap6s
quimioterapia de indu9ao? Para responder a esta

QUADROVID
Sobrevida a Iongo prazo. Factores de progn6stico

Numero Longa Factores de
lnvestigadores Doentes Sobrevida progn6stico

MSKCC 136 17%-5 anos RC palol6gica
TORONTO 55 34%-5 anos Ressectl.io completa
SLMCC 83 31%-3 anos Ressectlio completa
QuimioRadio inductlio
SWOG 53 20%-6anos Abaixamento no estadio
CALGB 74 23%-3 anos ResseC(liO completa
DANA F. 41 31%-5 anos Abaixamento no estMio
QuimioRadio Hiperfracc.
MGH 42 37%-5 anos Abaixamento no
WGCC 94 28%-4 anos Ressectao completa
Abaixamento no estadio RC
LCSG 85 20%-3 anos patol6gica

Novembro/Dezembro 2000 Vol. VIW6 663

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlNCURSO P6S-GRADUADO

questao dois estudos foram planeados. Urn realizado
no National Cancer Institute do Canada e divulgado
por Payne e Shepherd em 1997 (n=31) (44) e outro
realizado pelo Radiation Therapy Oncology Group
Study (RTOG) e divulgado por Inculet e Scott (n= 7 I)
(31). Estes esrudos requeriam prova histol6gica N2 por mediastinoscopia/mediastinotomia e s6 doentes IliA N2 eram elegfveis. Ambos os estudos fecharam precocemente por diminuto recrutamento, mas jfi recentemente foram revistos para follow-up. As curvas de sobrevida sobrepoem-se em ambos os estudos. No escudo RTOG a sobrevida aos 4 anos foi

de 13% no brar;o cirurgia versus 20% no brar;o radioterapia. Estes resultados justificam novos estu-dos, em realizar;ao.

4- Qual a morbilidade destes tratamentos ?

Apesar de todos os tratamentos oncol6gicos se realizarem em doentes com born performance status e nuJa ou escassa comorbilidades (4), nao e desprezf-vel a morbilidade da quimioterapia ou da quimiora-dioterapia de indur;ao seguida por cirurgia. A mielo-supressao e a maior toxicidade nos estudos com quimioterapia isolada. Outra toxicidadecomo miuse-as, v6mitos, diarreia, mucosite sao pontualmente relatados. Esta toxicidade e controlavel mesmo em ambulat6rio com relata de escassas redur;oes e adia-mentos (4).
A mielosupressao e juntamente com a esofagite a principal toxicidade associada a quimioradioterapia. Esofagite grau 3-4 surge em 10% com radioterapia convencional e 6-14% com regimes biperfraccionados (14,21).

Ap6s quimioterapia de indur;ao + cirurgia as cornplicayoes precoces rnais frequentes incluem arritmias supraventriculares (16 a 18%), atelectasia (7%) e fistula bronco pleural (5%). Outras complica-r;oes e morte por causas pulmonares (ARDS, pneu-monia e pneumonite) estao descritas no p6s-operat6-ria, mais frequente p6s regimes de corn mitornicina (5.42).

664 Vol. VI N"6

Outra morbilidade major p6s terapia de indur;ao + cirurgia e 0 s(ndrome conslilucional p6s-tratamemo. Manifesta-se por toracalgia, anorexia e fadiga associ a-do a uma rna reserva pulmonar. Resolve habitualmen-te dentro de 1 ano.
Nem toda a mortalidade p6s terapia se deve ao cancra. Segundo urn estudo SWOG o cancro e res-ponsavel pela maioria das mortes mas 20% sao devidos a outras causas como pneumonia tardia, enfarte do miocardia, embolia pulmonar, traumatis-mo, doenr;a ulcerosa, acidente cerebrovascular ou nova neoplasia (2,5).
Recomenda-se que estes tratamentos sejam reali-zados dena·o de ensafos clfnicos corn urn rigoroso respeito pelos criterios de inclusao, exclusao, nonnas de seguimento e com estudos de avaJiar;ao da quaJida-de de vida (5).

Ouestao B:

Nos estadios T2NO -IB; T3NO- liB; Tl-3 Nl e Tl-3 N2 microsc6pico, isro e, sem nodulos aumenta-dos em TAC mas com envolvimento microsc6pico a terapeutica standart e a cirurgia. Apesar da resser;iio cirurgica completa da doenr;a conhecida a maioria destes doentes morre de doenr;a metastatica. Entiio sera que neste grupo, uma terapeutica com uma quimioterapia de indur;iio ou neoadjuvante, melhora a sobrevida comparado com a terapeutica standart? Ap6s alguns estudos de fase II, pontualmente ja corn recurso aos novos farrnacos (taxanos, gemcitabi-na, vlnorelbina), tres estudos randomizados merecem--nos uma especial atenr;ao.
Em 1994, Rothe col, publicararn os resultados de 60 doentes lliA N2 microsc6pico, randornizados para quimioterapia + cirurgia versus cirurgia isolada. Do esquema de quimioterapia faz parte ciclofosfamida 500 mg/m2 dia 1 + etoposido 100 mg/m2 dia 1-3 e cisplatinio 100 mg/m2 dia 1 seguido de toracotomia, resse9ao e 3 ciclos adicionais p6s-operat6rio. A taxa de resposta objectiva foi de 35%. Nao se registou qualquer resposta completa patol6gica. A mortalidade

Novembro/Dezem bro 2000

relacionada com o tratamcnto foi de 4% no bra9o

quimio+cirurgia e de 6% no bra9o cirurgia isolada. 0 tempo mediano de sobrevida foi de 64 meses versus 11 rneses. A sobrevida ao ano foi de 75% versus 45% e aos 3 anos de 56% no bra90 quimio + cirurgia versus 15% no bra90 cirurgia (p<0,05). Em 1997, Roth divulgou com 81 meses de follow-up os valores da sobrevida, com 32% no bra9o quimio + cirurgia versus J 6% no bra9o cirurgia iso1ada (p=0,06). 0 valor de p toma-se significativo se considerarmos a monalidade exclusiva devida ao tumor (40,41). Tambem em 1994, Rossell e col, publicam os resultados de 60 doentes, IliA microsc6pico, rando-mizados entre quimio + cirurgia versus cirurgia. 0 esquema de quimioterapia associou miromicina + ifosfamlda + cisplatinio. A taxa de resposta objectiva foi de 60%. A taxa de resse9ao foi de 77% no bra90 misto versus 90% no bra90 cirurgia isolada. A morta-lidade relacionada com o tratamento foi de 7% em

cada urn dos bra9os. 0 tempo mediano de sobrevida foi de 26 rneses versus 8 meses. Aos 3 anos a sobrevi-da foi de 30% no bra90 quimio + cirurgia versus Oo/o no bra9o cirurgia isolada. Em 1997, Rosell confirmou 16% de longas sobrevidas no bra9o misto (39).
Em 1999, Depierre divulga os resultados do French Thoracic Cooperative Group. DeJulho de 1991 a Abril de 1997, 373 doentes com CPNPC, estadio IB,ll A e B e ITIA N2 microsc6pico, foram randomizados para quimio + cirurgia versus cirurgia isolada. A quimiote-rapia com 2 ciclos de MIP (mitomicina 6 mg/m2 dia I + ifosfamida 1,5 glm2 dias 1-3 + cisplatinio 30 mg/m2 dias l-3) de 3/3 semanas. Quando resposta objectiva eram administrados 2 ciclos adicionais p6s-operat6rio. Ern ambos os bra9os a doentes com pT3 ou pN2 era

CURSO P6S-GRADUADOffEXTOS

administrado radioterapia p6s-operat6rio. Do total de doentes 355 foram elegfveis (188 em estadio m e llAB e 167 ern est:adio lliA). A cirurgia foi realizada em 174 doentes do bfa9o quimio/cirurgia e 169 do bra9o cirurgia. Foi registado uma resposta patol6gica comple-ta em 19 doentes (I 1 %) e uma resposta patol6gica parcial em 95 doentes (53%). Houve 2 mortes relacio-nadas com o tratamento durante a quimio de indu9ao. P6s--operat6rio houve 8 mortes (4,5%) (seis por pneumonia) no bra9o cirurgia e 14 no bra9o quimio + cirurgia (7 por pneumonia, 6 por fistula e 1 por empie-ma). A sobrevida mediana era de 36 meses no bra9o quimio + cirurgia versus 26 meses no bra9o cirurgia isolada. A sobrevida ao ano, dois e tees anos era de 77%, 59% e 49% versus 73%, 52% e 41 %. Uma am'iJise multi varia vel de Cox ajustado ao estadio revela urn p de 0,053 a favor da quimioterapia de indu9ao. 0 beneffcio da quimioterapia de era estatistica-mente significativo para os doentes NO e Nl mas nao para doentes N2. Tambem o bra9o com quimioterapia
+ cirurgia rnostra uma significativa das
recaidas a distancia versus o de cirurgia isolada
(p=0,009) mas sem diferen9a nas recaidas locais (19) (Quadro IX).
Comentarios: Desde a sua divulga9ao, os estudos de Roth e Rosell continuam a gerar discussao e debate. 0 numero de doentes por bra90 e pequeno pelo que sao necessanos estudos conftrmat6rios. Em ambos os estudos, algum desiquilfbrio entre os bra9os
pode ter influenciado os resultados. No estudo Roth constata-se no bra9o controle urn numero nao espera-
do de IIIBIIV no momento da cirurgia. No estudo
cspanhol no bra9o cirurgia isolada ha mais tumores
com muta9oes K-ras e aneuploidia ADN, factores

QUADROIX
Estudos randomizados de QT +Cf versus cr em CPNPC- IB.I1AeB,IIIAN2 microsc6pico

Numero Esquema Radioter. Sobrevida
Investigad. Doentes Estadios Quimiol. QT+CT CT valor p

Roth 60 lilA N2 mic. CEP Se pT3,pN2 56% 15% <0,05
Rosell 60 IliA N2 mic. MlP 30% 0% <0,05
PTCO 355 IB,U,liiAN2 MJP .. ,, 52% 41% p=0.053

Novembro/Dezembro 2000 Vol. VIW6 665

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

progn6sticos desfavoraveis capazes de intluenciar os
resultados.

Novos farmacos em quimioterapia de

Dos estudos anteriores niio ha nenhum esquema de
quimioterapia de que se realce e seja consen-
sual mente recomendado como superior. Praticamente todos os protocolos empregaram cisplatinio embora em doses diversificadas. As taxas de resposta com qualquer regime sao, em geral, superiores quando utilizados em estadios mais precoces que em estadio IV (5).
Escassos estudos estao publicados que incorporem novos farmacos em regimes de indw;ao. Taljustifica-
- se pelo aguardar dos resultados da e eticacia com estes farmacos em estadios mais
dos e em terapeuticas combinadas (51).
Das reunloes anuais da ASCO de 1998 a 2000, seleccionamos 4 estudos (fase II) de quimioterapia de inducrao com inclusiio de novos flirmacos (taxanos, gemcitabina, vinorelbina). Com os resultados disponf-veis nenhum destes estudos revelou, em eficacia ou sobrevida, ser superior aos esquemas anteriores (6,17,32) (Quadro X).
Tambem ensaios com radioterapia + quimioterapia inducrao com novos farmacos, por exemplo, paclita-xel+carboplatinio+ radioterapia mostram taxas de resposta de 73% a 77% e sobrevida aos 3 anos de 16% a 19% nao diferente dos resultados dos ensaios anteriores com quirnioradioterapia de inducrao. Aguar-damos resultados de follow-up mais longos. Na

e tolerabilidade estes regimes ni!o parecem superiores aos esquemas mais antigos (8,9).

CONCLUSOES

Registamos nos estudos anteriores uma variavel metodologia no estadiamento; diversificados esque-mas de quimioterapia e radioterapia; alguma indefi-nicriio no conceito de doencra ressecavel e irressecavel; heterogeneidade nos grupos e ausencia de fidedignos estudos randomizados.
Para muitos autores, estes faclores justificam a dificuldade nos consensos e nas recomendacroes de tratamenro para este grupo de doentes.
Voltemos as questoes:
Questao A- Sera que no CPNPC l/IA N2 ma-croscopico, uma cirurgia sequencia[a quimioterapia de indufiio niio melhora a sobrevida quando compa-rado com a terapeutica standart?
Questao B- Sera que no CPNPC !8, f!A e 8, IliA N2 microsc6pico, uma terapeutica com uma Quimio-terapia de indufiiO, melhora a sobrevida comparado com a terapeurica srandart?
Muitos oncologistas na Europa, EUA e Japao, tern conclufdo SIM para ambas as questoes e prescrevem por rolina tais Lratamentos, fora de ensaios clinicos. Contudo a International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), em 1997, sublinha nas suas orientacroes que com os dados disponfveis e prematu-
ro tirar conclusoes, reservando novas recomendacroes
p¢s conhecimento dos resultados dos estudos em
Se na questao A, as ultimas pub1icac;6es

QUADROX
Estudos c/ novos fannacos em QT induc;ao em CPNPC- lilA N2

Numero Esquema Taxa de Taxa de
lnvestigad. Doentes Quirnio resposta % Res.Comp. %

ECRTC 36 Gemc+Cisp 77 62
Sco11 e col. 22 Carb.f.Taxol 67
Beuidur e col. 34 Taxot+Cisp 67
Crin6 e col. 42 Gemc+Cis 62 56

666 Vol. V1 N°6 Novcmbro/Dezembro 2000

pouco esclareceram mantendo-se a recomenda9ao da quimioradioterapia como a terapeutica standart, para a quesHio B, ap6s os controversos resultados de Roth e Rosell, os resultados em 1999 e 2000 do estudo frances, no limiar do significado estatistico parecem anunciar as novas recomenda9oes para uma quimiote-rapia de indu9ao + cirurgia nos estadios precoces.

CURSO P6S-GRADUADOrrEXTOS

Para a questao A, estao em elabora9ao 3 estudos (Quadro XI).
Para a questao B, estao em elabora91io 5 estudos (Quadro XII).
Pensamos estar para breve a recomenda9ao da utiUzatyao da quimioterapil\ de indu9ao nos doentes
em estadio precoce e talvez mesmo nos localmente

QUADROXI

lnvestigadorcs

Nonh American
Intergroup
(RTOG)

EORTC Intergrupo

West Gennan Cons.

Cirurgia p6s quimioterapia em CPNPC lilA N2 patol6gico

N°docotes
projcctado

510

480

400

Descoho estudo

Cisp+Etop x 2 ciclos +RT(45Gy) concomitante

Completa RT ate 61 Gy

\

Cirurgia

/
Cisp+Etop (2 ciclos)

Platinio + 1 Farmaco x 3 ciclos

Cirurgia RT sequencia!

Cisp + Etop x 3 ciclos RT (45Gy) + Cisp+Etop

Cirurgia ConLinua RTatC 66-75 Gy

QUADROXll
Quimioterapia de pre cirurgia em CPNPC 18, IIA e B, UlA N0-2 patol6g.ico

Invcstigadores
Nonh American
lntergrupo (SWOG)
German Krebs.

Netherlands

Rei no Unido

EORTC

Novembro/Dczembro 2000

Estadios

IB,liA, ITB

T3NO-l
N2 microsc.

T2NO, Nl
T3NO

"precoces"

IB,IIA, ITB

Desenho cstudo

Carboffaxol x 3 »»Cirurgia
versus Cirurgia isolada

Cisp!Etop x 3 »>> RT hi perf rae + Cisp!Etop » Cirurg versus Cirurgia + RT hipetfrac.

Cisp!Etop x 2-4 (max.resp) >>» Cirurgia
versus Cirurgia isolada

QT c/ cisp x 3 »» Cirurgia
versus Cirurgia isolada

Carbo!Taxol ou Cisp/Gemc ou Cisp/Vinor » Cirurgia versus Cirurgia isolada

Vol. Vl N°6 667

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlNCURSO POS-GRADUADO

mais

Em com estes estudos, necessitamos

investigar e saber da qualidade de vida, como optimi-
zar a reserva funcionaJ, como minimizar a morbilida-

de e a mortalidade. Necessitamos saber do papel de abordagens de consolidafi:ao como terapeutica angio-

genka, anticorpos para os receptores dos factores de

BlBLJOGRAFIA

I. ALBAIN K. RUSCH V e col. ConcuJTent cisplalin (DDP), YP-16, and chest irradiation followed by surgery for stages UlA and UlB non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group (SWOG) Proc Am Soc Clin Oncol 1991;
10: 244.

2. ALBAlN KS, RUSCH VW, CRWLEY JJ et al. Concurrent cisplatinletoposide plus radiotherapy followed by surgery
for stages IIIA(N2) and IHB non small cell lung cancer: mature results of Southwest Group Phase 11 Study 8805. J Clin Oncol1995; 13: p.1880.
3. ALBAIN K, RUSCH V, CROWLEY J et al. Long term survi\0111 after concurrent cisplatin/etoposide plus radiolhe-rapy followed by surgery in bulky, stages 1JJAN2 and IIIB non small cell lung cancer- 6-year outcomes from Soulh-west Oncology Group Proc ASCO 1999; 18: p. 467a
4. ALBAIN KS. Induction Chemotherapy with or wiLhouL Radioterapy followed by surgery in Non-Small Cell Lung Cancer in Progress and Perspectives in the treaU11ent of Lung Cancer, edited by Van Houtte and Rocmansl999; p. 53-71.

5. ALBAIN KS, PASS HI. Induction Therapy for locally advanced non small cell IU11g cancer in Lung Cancer - Principles and Practice edit by Pass Hl, Mitchell JB ct al. 2000; 44: p. 798-820.
6. BETTICHER DC, SCHMITZ SF et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxcs and cisplatinin in patients wilh non small cell lung cancer, stage lilA N2 is highly active with few toxicities. Proc ASCO 1999; p. 473a.
7. BJTRAN JD, GOLOMB HM ct al. Protochemotherapy in non small ceil lung carcinoma. Na attempt to increase surgical resectability and survival. Cancer 1986; 57: p. 44.
8. BUNN PA, MAULT J, KELLY K. Adjuvant and Neoadju-vant Chemotherapy for Non Small Lung Cancer. Chest, 2000; 117: p. 119s-122s.
9. BUNN PA. A randomized trial of four chemolherapy regimens in advanced non small cell lung cancer. Proc ASCO 2000; p. 495.

668 Vol. VI N°6

crescimento, terapeutica genica e vacinas. E urgente
urn melhor controle das comorbilidades e uma estrate-

gia para a cerebral (111 causa de recidjva

nos doentes com sobrevidas longas). E mandat6rio a quimioprevenfi:aO para segundas neoplasi<L'>. Vale sempre deixar de fumar.

10. BULZEBRUCK JH, BOPP R, DRINGS P. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. Cancer 1992; 70, p. 1202-1210.
11. BURKES RL, SHEPHERD FA, GINSBERG RJ et al. Induction chemotherapy wiLh MVP in patients wilh stage IIIA(N2) unresectable non small cell lung cancer: the Toronto experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 327.
12. BURKES RL, SHEPHERD FA et al. Induction chemothe-rapy with MVP in patients wilh stage lilA (TI-3 N2MO) unrcsectablc non small cell lung cancer. The Toronto experience. Proc ASCO 2000; absL 1941.
13. CAMERON R, GINSBERG RJ. Induction therapy and surgery for locally advanced stage lrlA (N2) non small cell lung cancer in Lung Cancer edited by Desmond Carney 1995; p. 78-95.

14. CHOI NC. Management of stage rn Non small cell Lung Cancer: Progress in Preoperative Chemoradiotherapy. Am Society Clinical Oncology 1998.
15. CHOI NC, CAREY R. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preope-rative twice-daily radiation and concun·ent chernolherapy in stage IDA non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;
15: p. 712.
16. CHOJ NC, CAREY RW, MYOJIN Metal. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent boost radiation and resection for good responders in stage llLB (T4 or N3) non small cell lung cancer: A feasibility study. Lung Cancer 1997; sup! 1, abst 291.
17. CHOY H, AKERLEY W. SAFRAN H et aJ. Multiinstitutio-nal phase l1 trial of paclitaxel, calboplatin and concurrent radiation therapy fot locally advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1998; 16: p. 3316.
18. DARWISH S, M1NOTT1 V, CRlNO L. Neoadjuvanl cisplatin and etoposide for stage InA (clinical N2) non small cell lung cancer. AM J Clin Oncol 1994; 17: p. 64.
19. DEPlERRE A, MLLLERON B, LEBEAU Bet al. Phase 111

Novembro/Dezcm bro 2000

trial of ncoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except Tl NO), n, lilA non-small cell lung cancer. The French experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 465a.

20. EAGAN RT. RUUD C, LEE RE et al. Lung Cancer Study Group. Pilot study of induction therapy with cyclophospha-mide. doxorubicin and cisplatin (CAP) and chest
prior to thoracotomy in tnitially mopemble stage UJ MOnon small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 1987: 71: p. 895.
21. EBERI-IARTW, WILKEc col. Preoperatiwchemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hiperfractionatcd accelerated rndiotherdpy and definitive surgery in locally advanced non small cell lung cancer. Mature results of a II. J Clin Oncol 1999: 17: p 622-.
22. EDELMAN MJ, GANDARA DR. Multimodality therapy in stage Ill non small cell lung cancer. Ann Thorne Surg 19%; 61: p.l564-1574.
23. ELIAS AD. SKARIN AT. GONIN R. Ncoadjuvant t.rcat-ment of stage lilA non small lung cancer. Am J Clin Oncol 1994; 17: p. 26-36
2-1. ELIAS AD, SKARIN AT et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged lllAN2 non small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17: p. 147.
25. FABER LP, KITTLE CK. WARREN WHet al. Preoperati-ve chemotherapy and irradiation for stage ill non small cell lung cancer. Ann Thorne Surg 1989:47: p. 669.
26. FIGUEROA JA, JACKSON J, RINEHART J et at. Neoad-juvant pncluaxcl and carboplntin by definitive locoregional treatment in stage Ill non small cell lung cancer. Proc ASCO 1998; abst. 1857 ..
27. FLECKJ,CAMARGOJ,GODOY Detal. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvante treatment fonange Ill non small cell Lung cancer. Phase Ill prospective randomized trial. Proc Am Soc Cli Oncol 1994:
12: p. 333.
28 FOWLER WC, LANGER CJ et at. Post-operauve compli-cations after combtned neoadjuvant treatmem of lung cancer Ann Thorne Surg 1993:55: p. 986-989.
29 GOLDIE JH. Scientific bru;b for adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. Sernin Oncol 1987; 14: p. 1-7.
30. GRUENWALD D, LECfiEVALIER T, ARRJAGADA R et al Results of surg1cal resecuon in stage IJJB non small cell lung cancer (NSCLC) after concomitant tnduction chemoradiotherdpy. Lung cancer 1997; (sulp 1): abst280.
31. INCULET R, SCOTI C, DAR AR et al. Phase Ill study comparing chemotherapy and radiation therJpy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes: <l Radiation Therapy Oncology Group Study (RTOG). Lung Cancer 1997;, 18 (sup! l): p. 65.
32. LANGER CJ, MOVSAS B. IIUDES R et at. Induction

Novcmbro/Dezembro 2000

CURSO POS-GRADUADOffEXTOS

pnclitnxel and carboplatin followed by concurrent chemora-diotherapy in patients with unresectable, locally advanced non small cell lung cancer. Sem One 1997; 24: p. S12-S89.
33. MATTSON KV, TENVELDE G, K.ROFfA K et al. Taxotere as neoadjuvant therapy for radieally-t.reatable stage HI NSCLC. Preliminary results. Proc ASCO 2000; abst 1890.

34. MARTINI N, KRIS MG ct at. Preoperative chemotherapy for s1age IIJA(N2) lung cancer. The Sloan-Kettering experience with 136 patients. Ann. Thorne Surg 1993; 55:
p. 1365.
35. MOUNTAIN CF. Revisions in the intemational system for staging lung cancer. Chest 1997; Ill: p. 1710.
36. NARUKE T, GOYA T, TSUCHIYA Ret al. The imponan-ce of saugery to non small cell cnreinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorne Surg 1988;
46, p. 603-610.
37. PASS HI. POGREBNIAK H et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. Ann Thorne Surg 1992: 53: p. 993.
38. PISTERS KMW. KRIS MG, GRALLA RJ et al. Pathologic complete response in advanced non small cell lung cancer following pre-operative chemotJ1erapy: implications for the design of future non small cell lung cancer combined modality trials. J Clin Oncol; 1993; II: p. 1757-1762.
39. ROSELL R, GOMEZ CODINA J, CAMPS C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330: p. 153.
40. ROTH J, FOSSELLA F. KOMAKI R et al. A randomized trial comparing perlopcra1ivc chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage Lll non small cell lung cancer. J Nat! Cancer lnst 1994; 86: p. 673.
41. ROTH JA, ATKINSON EN. FOSS ELL F etal. Long.term follow.up of pa1icnts enrolled in a randomized trial compa-ring perioperativc chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage lilA non small cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 21: p. I.
42. RUSCH VW, ALBA INKS e col. Surgical resection of stage lila and stage Ill B non small cell lung cancer after concur-rem induction chemoradiotherapy: A Southwest Oncology Group trial. J. Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: p. 97-106.
43. SHEPHERD FA. CAMEY D. Treat.rnent of NSCLC: Chemotherapy in Textbook of Lung Cancer edited by H. Hansen 2000: p. 213-242.
44. SIIEPHERD FA, JOHNSTON MR, PAYNE D ct al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage lilA non small cell lung cancer: A Nmional Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. Br J Cnncer 1998; 78: p. 683.

Vol. VI N°6 669

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

45. SCHILDER RJ, GOLDBERG M et al. Phase IT trial of phase U trimodality trial for stage ITlA (N2) non small cell
induction high dose chemotherapy followed by surgical lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: p. 473-
resection and radiation therapy for patients with marginally 485.
resectable non smatl cell lung cancer. Lung Cancer 2000; 51. VOKES EE, LEOPOLD KA et al. A nmdomized phase ll
27: p. 37-45. study og gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with
46. SKARIN A, JOCHELSON M, SHELDON T. Neoadjuvant cisplatin as induction chemotherapy and concomitant
chemotherapy in marginally resectable stage Ill MO non chemoradiotherapy for unresectable stage [[I non small cell
small cell lung cancer: Long-term follow-up. J Surg Oncol lung cancer. Proc ASCO 1999; 18: p. 459a.
1989;40: p.266-274. 52. TAYLORSG, TRYBULA M, BONOMI PD. Simultaneous
47. SPLINTER TAW, KIRKPATRlCK A el al. Randomized cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by
trial of surgery versus radiotherapy in patients with stage surgical resection in regionally localizes stage Ill, non small
[LLA non small cell lung cancer after a response to induction cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1987; 43: p. 87-91.
chemotherapy. Intergroup study 08941. Lung Cancer 1997; 53. TEIXEJRA E. Quimioterapia do carcinoma pulmonar de
18 (supll): p. 62-63. niio pequenas celulas- Oncologia Pneumol6gica de Sollo-
48. SPLINTER TAW, SMITE, POSTMUS Petal. A nmdomi- Mayor R, Teixeira E, Mac;anita J (eds),1999; p. i45-152.
zes phase tl trial of neoadjuvant chemotherapy foil wed by 54. WElDEN PI, PlANT ADOSI S. Preoperative chemotherapy
surgery versus surgery alone in patients with stage l,fl and (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage W
InA NO non smatl cell lung cancer. Preliminary analysis. non small cell lung cancer. A phase n study of Lung Cancer
Lung Cancer 1997; 18 (sup\ I): p. 66. Study Group. J Nat Cancer Inst 1991; 83: p. 266-273.
49. STRAUSS GM, BALDINI EH. Multimodality therapy for 55. YASHARJ, WEITBERG AB ecol. Preoperativechemothe-
stage lllA and IIIB Non-small Cell Lung Cancer in Lung rapy and radion therapy for stage IDA carcinoma of the
Biology in Health and Disease- Multimodality Treatment of lung. Ann Thorac Surg 1992; 53: p. 445-448.
Lung Cancer, edited by Art.Skarin, vol 140, 2000; p. 207- 56. ZANDWUK NV, CRINO Let al. Phase II srudy ofgemcita-
223. bine plus cisplatin as induction regimen for patients with
50. SUGARBAKER DJ, BEMDON J cl a\. Results of Cancer stage J[lA non small cell lung cancer by EORTC (08958).
and Leukemia Group B Protoco\8935. A Multi-institutional Proc ASCO 1998; p. 468".

Quimioterapia na localmente

M.A. COSTA*

Texto oao fornecido

* Institute Nacional de Cancer
Oococuoiva. Rio de Janeiro, Brasil

670 Vol. VI N"6 Novembro/Dezembro 2000