

Quimioterapia do CPNPC: dados actuais para uma síntese do tema

RENATO SOTTO-MAYOR*

O CPNPC comporta-se actualmente como uma verdadeira epidemia, em especial nos países mais desenvolvidos, apresentando uma incidência global a crescer a uma taxa de 0.5%/ano com 50-100 novos casos anuais por 100.000 habitantes.

Cerca de 85-90% dos doentes são fumadores, processando-se a carcinogenese brônquica num contexto genético e epigenético de contornos ainda incompletamente conhecidos. A predisposição genética joga um importante papel pois menos de 20% dos fumadores desenvolvem cancro do pulmão.

Na altura do diagnóstico a maior parte dos doentes apresenta doença em estágio IV (50%) ou estágio IIIA/IIIB (30-40%) e menos de 10% em estágio precoce, sendo de 13% a sobrevida global aos 5 anos.

Menos de 1/3 dos doentes são submetidos a cirurgia, a única abordagem terapêutica com potencialidades curativas, mas 1/2 desses recidiva em determinada fase da história natural da doença, sendo esta mais frequentemente (75%) por metastização. Deste modo, a quimioterapia (Qt) citostática estará indicada em mais de 80% dos casos de CPNPC, havendo quem a defenda em estádios cada vez mais precoces, sempre numa abordagem multidisciplinar.

De facto, face aos resultados prometedores, alcançados com a Qt neoadjuvante (ou de indução) á cirurgia, no estágio IIIA (N₂), tem sido preconizada a Qt neoadjuvante/adjuvante á cirurgia na doença precoce (estádios IB / IIA-B), recomendando-se que os doentes sejam incluídos em protocolos clínicos no sentido de se avaliar o verdadeiro papel dessa abordagem terapêutica.

A terapêutica de indução á cirurgia tem sido motivo de grande debate baseando-se em pressupostos e em vantagens teóricas bem conhecidos: sabe-se que a cirurgia isoladamente se acompanha de sobrevidas aos 5 anos (estádios I a III) pobres; que a recidiva e a causa de morte se devem em geral por metastização a distância; que os esquemas á base de derivados platínicos e/ou de novos agentes citostáticos se têm mostrado de valor nos estádios IIIB/IV quer no que se refere a um aumento da resposta á terapêutica, assim como no aumento da sobrevida e da qualidade de vida (QV) dos doentes, sabendo-se, também, que a sua actividade é maior em estádios mais precoces; que esses esquemas poderão revelar-se de interesse na eliminação de micrometastases ocultas nesses estádios ditos cirúrgicos; que, teoricamente, nesses estádios mais precoces, existe maior *compliance* do doente a encarar terapêuticas mais agressivas, 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 eventuais micrometastases estará a contribuir para a prevenção da recidiva neoplásica á distância.

Se necessário (doença residual ou metastática), poderá ser acompanhada por Qt e radioterapia (Rt).

Dada a controvérsia que esta abordagem ainda acarreta, será de pesar sempre os riscos/benefícios de uma terapêutica multidisciplinar, no que se refere ao aumento da morbilidade e da mortalidade (complicações pós-operatórias, fibrose da Rt, imunossupressão da Qt, e outras).

A sua aplicação clínica poderá ser encarada na doença loco-regional avançada (IIIA N₂ macroscópica e casos IIIB seleccionados, T₄-N₃, sem derrame pleural) e na doença mais "precoce" (IB a IIIA, T₃ N₁ ou IIIA N₂ microscópica).

* Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia
(Unidade de Pneumologia Oncológica do H.S.M.)
Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

O seu valor nestes grupos de doentes ainda não é definitivo havendo "tendências" conforme as escolas.

A maior parte dos AA defende que a Rt isolada não está indicada como terapêutica de indução á cirurgia.

Nos EUA prescreve-se Qt+Rt como terapêutica de indução á cirurgia nos estádios IIIA e IIIB, mas a IASLC defende que ainda é prematuro tomar como consensual essa abordagem. Na doença avançada (IIIB) a terapêutica de eleição é a quimioradioterapia (QtRt), sequencial ou concorrente; a QtRt de indução á cirurgia poderá ser encarada a doença T₄ No-1 ou quando a doença N₂/N₃ é eliminada por aquela, mas também aqui são precisos mais estudos.

Na doença precoce há trabalhos, como os da escola francesa, que sugerem haver benefícios na Qt de indução á cirurgia. Fica por responder se também aqui haverá lugar para a Rt já que nas fases mais avançadas os estudos são favoráveis á sua inclusão. Tema de debate tem sido quando operar os doentes submetidos a Qt de indução. Se é certo que a cirurgia está indicada quando há resposta áquela terapêutica, questiona-se o seu lugar em face de estabilização da doença (avaliação por TC). Nestes casos, frequentemente, a peça operatória revela a ausência de tecido tumoral no exame anatomopatológico, ou a presença de doença mínima, sendo a imagem revelada na TC correspondente a tecido necrosado ou fibrótico pelo que somos de opinião que se deverá intervir também em caso de estabilização da doença.

A cirurgia deverá ser realizada até 3-6 semanas após completar-se a Qt de indução que, em geral, não vai para além dos 3 ciclos.

Não se encontra definido com rigor o protocolo de estadiamento pré cirurgico: Repetir a broncoscopia? Fazer mediastinoscopia? Incluir TC cranioencefálica, cintigrafia óssea ou, em caso de dúvida na interpretação da TC/RMN, uma avaliação por PET?

Muitos esquemas de Qt são eficazes na terapêutica de indução, sabendo-se (como já afirmámos) que são tanto mais activos quanto mais precocemente se actuar. Contudo, nenhum esquema é recomendado como melhor.

Incontestavelmente, os esquemas á base de sais *de platinum* trouxeram avanços e os novos farmacos citostáticos, com taxas de respostas superiores aos "clássicos" arrastam mais valias incontestáveis quando associados com aqueles (vinorelbina + CDDP, gemcitabina + CDDP, taxanos + CDDP) ou entre si, havendo taxas de respostas entre 45 e 55%, bem superiores ás encontradas com os "velhos" citostáticos. Contudo, são necessários estudos mais alargados (fase III) para se considerar definitiva esta constatação.

A terapêutica adjuvante poderá estar indicada em caso de doença residual, dificuldade em estabelecer margens cirúrgicas de segurança, esvaziamento ganglionar incompleto ou a presença de M₁ no pós-operatório.

Poderão ter importância clínica os "marcadores moleculares" estudados no material colhido, como a avaliação da p53 ou do oncogene *Kras*, cuja presença na peça tumoral indica mau prognóstico (maior capacidade de metastização), havendo quem defenda, nestes casos, a indicação da Qt adjuvante mesmo nas situações mais precoces em que a cirurgia seria curativa.

Novas abordagens terapêuticas estão em estudo neste contexto, como prescrição de agentes anti-angiogénese, de vacinas anti-tumoras geneticamente manipuladas, de anticorpos monoclonais, de terapêuticas génicas de substituição ou de inibidores das metaloproteinases, mas a maior parte ainda se encontra em estudos de fase I e II.

Na terapêutica de indução á cirurgia, apesar do optimismo com que é encarada, ainda existem questões não respondidas e que, quando forem ultrapassadas, nos poderão ajudar a estabelecer linhas de actuação mais rigorosas.

De facto como já apontámos, não está estabelecido como proceder ao estadiamento e re-estadiamento pós-Qt destes doentes (por exemplo, obrigatoriedade da mediastinoscopia, papel da PET), não sabemos quais os doentes que poderão beneficiar dessa abordagem multidisciplinar, qual o regime terapêutico com maiores potencialidades, se é suficiente a Qt isolada ou se existe vantagem na associação da Rt, qual o

papel da irradiação profilática cerebral quando em face da completa resolução da doença primitiva e na presença de grupos histológicos com alta capacidade metastizante como os adenocarcinomas e carcinomas de grandes células, se os marcadores moleculares poderão contribuir para uma melhor racionalização terapêutica e se a integração de novas vias terapêuticas (moleculares, génicas, ...) terão mais valias para os doentes.

Importante será fazer a prevenção de uma segunda neoplasia, nomeadamente com um programa rigoroso de cessação tabágica e, eventualmente, com quimio-prevenção.

Na altura do diagnóstico 35-40% dos CPNPC apresentam-se como doença localmente avançada, estágio IIIB.

Até à década de 80, esses doentes eram tratados com radioterapia torácica apresentando uma sobrevida aos 5 anos de 5-7%. Após essa altura passou a associar-se Qt à Rt, tendo-se constatado um aumento da sobrevida (entre 8 e 16% aos 5 anos) com os esquemas à base de *cisplatinum*. Com esquemas actuais, à base de novos fármacos, verifica-se um maior benefício, ainda que modesto.

A associação das duas modalidades tem por objectivo um maior controlo local da doença e a eliminação de eventuais micrometástases.

Tem sido debatido o melhor método de associação da QtRt sendo hoje aceite que a forma concorrente leva a maiores respostas (84% vs 66,4% na modalidade sequencial), a melhores sobrevidas medianas (16,5 meses vs 13,3 meses na sequencial) e a maior percentagem de sobrevidas aos 5 anos (15,8% vs 8-9% na sequencial), à custa de uma maior morbilidade local (esofagite, pneumonite).

Os esquemas recomendados deverão incluir fármacos radiosensibilizantes como os derivados platínicos, o etoposido, o paclitaxel ou a gemcitabina.

Um bom esquema terapêutico parece ser o *carboplatinum* + paclitaxel com Rt concorrente.

Para obviar os inconvenientes da toxicidade local da Rt dever-se-à proceder a um rigoroso planeamento, com definição rigorosa dos campos a irradiar, um

perfeito fraccionamento de doses, e se possível utilização de Rt tridimensional e de radioprotectores como a amifostina.

Neste estágio (IIIB) poder-se-à encarar a cirurgia adjuvante à QtRt na doença T₄ No-1 e na doença N₂/N₃ que descer de estadiamento após a terapêutica de indução.

Nos doentes em estágio IV, várias meta-análises e estudos clínicos de fase III demonstraram que a Qt é superior à melhor terapêutica de suporte (MTS) no que se refere à sobrevida (aumento de 10% de sobrevida a 1 ano; aumento de 10 semanas na sobrevida mediana) e à QV dos doentes, com mais baixos custos na Qt vs MTS. Todos estes estudos têm sido realizados fundamentalmente com esquemas terapêuticos à base de sais de platina.

Na década de 90, novos fármacos foram introduzidos na terapêutica do CPNPC que, quer isoladamente, quer associados com os "clássicos" e/ou entre si, se têm revelado com potencialidades neste grupo de neoplasias malignas.

A ASCO tomou como consensual que a Qt com *cisplatinum* prolonga a sua vida no CPNPC no estágio avançado e melhora a sintomatologia (QV) do doente. Com os novos fármacos, como a vinorelbina, a gemcitabina, o paclitaxel e o docetaxel, vários estudos têm revelado que são activos face a este tipo de neoplasia quer isoladamente, quer associados aos derivados platínicos ou entre si. Em relação aos taxoides, dada a neurotoxicidade, sugere-se associação com o *carboplatinum*.

Contudo, no estado actual dos nossos conhecimentos, não se pode indicar a melhor combinação de Qt.

Com a associação dos novos fármacos ao *cisplatinum* atingem-se respostas terapêuticas entre 40-55% (ou mesmo superiores), com aumentos na sobrevida, ganhos significativos em relação aos esquemas "clássicos", mas os estudo nem sempre são fáceis de interpretar e de comparar.

As presentes ilações aplicam-se mesmo para o doente idoso, desde que tenha um estado fisiológico compatível com a opção terapêutica proposta.

Quando a Qt está indicada, há quem evite o

cisplatinum dada a sua toxicidade, sendo realista uma associação, por exemplo, de ifosfamida + vindesina (respostas de 15%) ou de ifosfamida + vinorelbina (respostas de 30%).

Neste grupo etário, a monoterapia é uma alternativa que tem sido estudada (gemcitabina ou vinorelbina), havendo estudos que demonstram aumentos na sobrevida e melhoria da QV com esses agentes utilizados isoladamente vs a MTS. Os taxanos também poderão ser úteis.

Como é sabido, independentemente da idade, com baixo PS (PS \geq 2) a Qt não está recomendada pelo aumento de toxicidade e por não se acompanhar de benefícios clínicos quer na sobrevida como na QV.

Se até há alguns anos a Qt era contestada no CPNPC, nos nossos dias a sua indicação já se põe mesmo em segunda linha (ou terceira...).

Estudos de fase II demonstraram actividade consistente do docetaxel em 2ª linha, o que foi confirmado em estudos de fase III, em doentes com bom PS, tendo benefícios em relação a outros agentes, como a vinorelbina ou a ifosfamida, e á MTS, em itens como a resposta á terapêutica, tempo para a progressão, sobrevida ou QV.

A dose actualmente recomendada é de 75 mg/m², dia 1, de 3-3 semanas.

Com o paclitaxel e com a gemcitabina os resultados são contraditórios; com a vinorelbina e a CPT₁₁ são desanimadores.

Deste modo defende-se o docetaxel como fármaco 2ª linha no CPNPC, quando os doentes apresentam PS de 0 ou 1.

Contudo, falta avaliar os respectivos factores de prognóstico, como o valor da resposta á Qt de 1ª linha ou o tempo para a recidiva.

Pelo exposto constata-se que estamos bem longe do niilismo da década de 70-80 face á Qt no CPNPC em que muitos centros a contraindicavam na abordagem terapêutica destas neoplasias.

A sua indicação está hoje mais alargada, havendo quem a defenda em estádios cada vez mais precoces da doença sempre integrada numa perspectiva multidisciplinar do tratamento do CPNPC.

Apesar dos novos fármacos trazerem algum optimismo a esta problemática, ainda estamos longe de atingirmos sobrevidas *aceitáveis* nos doentes com cancro do pulmão.

Tenhamos esperança de que os nossos conhecimentos nas várias linhas de investigação em curso possibilitem um diagnóstico precoce da doença, um seu melhor estadiamento, uma definição rigorosa dos factores de prognóstico e novas armas terapêuticas.

Entretanto, é fundamental que não se dê tréguas á luta anti-tabágica, pois o tabagismo é o responsável *major* pela epidemia de cancro do pulmão com que nos debatemos nas últimas décadas deste século.