CURSO P6S-GRADUADOrrEXTOS

Quimioterapia do CPNPC: dados actuais para uma sintese do tema

RENA TO SOTTO-MAYOR*

0 CPNPC comporta-se actualmente como uma
verdadeira epidemia, em especial nos pafses mais
desenvolvidos ,apresentando urna incidencia global a
crescer a uma taxa de 0.5%/ano com 50-100 novas
casas anuais por 100.000 habitantes.
Cerca de 85-90% dos doentes sao furnadores, processando-se a carcinogenese bronquica num contexto genetico e epigenetico de contomos ainda incompletamente conhecidos. A geneti-ca joga urn importante papel pois menos de 20% dos fumadores desenvolvem cancra do pulmao.
Na altura do diagn6stico a maior parte dos doentes apresenta em estadio IV (50%) ou estadio TilAJlilB (30-40%) e menos de 10% em estadio precoce, sendo de 13% a sobrevida global aos 5 anos. Menos de l/3 dos doentes sao submetidos a cirurgia, a unica abordagem terapeutica com potencia-lidades curativas, mas 1/2 desses recidiva em determi-nada fase da hist6ria natural da doen9a, sendo esta mais frequentemente (75%) por metastizac;ao. Oeste modo, a quintioterapia (Qt) citostatica estara indica-da em mais de 80% dos casos de CPNPC, havendo quem a defenda em estadios cada vez mais precoces, sempre numa abordagem mullidisciplinar.
De facto, face aos resultados prometedores, alcan-yados com a Qt neoadjuvante (ou de induc;ao) a cirurgia, no estadio illA (N2

), tern sido preconizada a
Qt neoadjuvante/adjuvante a cirurgia na doenya precoce (estadios IB I llA-B), recomendando-se que os doentes sejam inclufdos em protocolos clinicos no sentido de se avaliar o verdadeiro papet dessa a borda-gem terapeutica.

• Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia
(Unidade de Pneumologia Oncol6gica do H.S.M.)
Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de
1

Lisboa

Novembro/Dezembro 2000

A terapeutica de induc;ao a cirurgia tern sido motivo de grande debate baseando-se em pressupos-tos e em vantagens te6ricas bern conhecidos: sabe-se que a cirurgia isoladamente se acompanha de sobrevi-das aos 5 anos (estadios 1 a III) pobres; que a recidiva e a causa de morte se devem em geral por metastiza-c;ao a distancia; que OS esquemas a base de derivados platlnicos e/ou de novos agentes citostaticos se tern mostrado de valor nos estadios lliB/IV quer no que se refere a urn aumento da resposta a terapeutica, assim como no aumento da sobrevida e da qualidade de vida (QV) dos doentes, sabendo-se, tambem, que a sua actividade e maior em estadios mais precoces; que esses esquemas poderao revelar-se de interesse na eliminac;ao de nticrometastases ocultas nesses estadi-os ditos cirUrgicos; que, teoricamente, nesses estadios mais precoces, existe maior compliance do doente a encarar terapeuticas mais agressivas, que a Qt podera prevenir a disserninac;ao tumoral aquando da cirlirgia, que podera reduzir a massa neophisica, fazendo descer o estadio da doenc;a, tomando a cirUrgia mais facile que, pela sua ac9ao nas eventuais nticrometas-tases estara a contribuir para a prevenc;ao da recidiva neoplasica a distancia.
Se necessaria ou metastatica), poden'i ser acompanhada por Qt e radioterapia (Rt). Dada a controversia que esta abordagem ainda acarreta, sera de pesar sempre os riscoslbeneffcios de uma terapeutica multidisciplinar, no que se refere ao aumento da morbilidade e da mortalidade (complica-y6es p6s-operat6rias, fibrose daRt, imunossupressao da Qt, e outras).
A sua aplicac;ao cJinjca podera ser encarada na loco-regional avanc;ada (IDA N2 macrosc6pica
e casos IIIB seleccionados, T4

-N3

, sem derrame
pleural) e na doenc;a mais "precoce" (IB a lilA, T3 N1 ou lilA N2 microsc6pica).

Vol. VI W6 687

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

0 seu valor nestes grupos de doentes ainda nao e
defmitivo havendo "tendencias" confonne as escolas.

A maior parte dos AA defende que a Rt isolada
nao esta indicada como terapeutica de induc;:ao a
cirurgia.
Nos EUA prescreve-se Qt+Rt como terapeutica de induc;:ao a cirurgia nos estadios IliA e nm, mas a IASLC defende que ainda e prematuro tamar como consensual essa abordagem. Na doenc;:a avan9ada (IllB) a terapeutica de eleic;:ao e a quimioradioterapia (QtRt), sequencia! ou concorrente; a QtRt de indu<rao a cirurgia poder::i ser encarada a doenc;:a T4 No- J ou quando a doen¥a N/N3 e eUminada por aquela, mas tambem aqui sao precisos mais estudos.
Na doen9a precoce ha trabalhos, como os da escola francesa, que sugerem haver beneficios na Qt de induc;:ao a cirurgia. Fica por responder se tambem aqui haven1 Iugar para a Rt ja que nas fases mais avan¥adas os estudos sao favoniveis a sua inclusao. Tema de debate tem sido quando operar os doentes submetidos a Qt de induc;:ao. Se e certo que a cirurgia esta indicada quando ha resposta aquela terapeutica, questiona-se o seu Iugar em face de estabilizac;:ao da doen9a (avaliac;:ao por TC). Nestes casas, frequente-mente, a pec;:a operat6ria revela a ausencia de tecido tumoral no exame anatomopatol6gico, ou a presen9a de doen9a minima, sendo a imagem revelada na TC correspondente a tecido necrosado ou fibr6tico pelo que somas de opiniao que se deven1 iJltervir tam bern em caso de estabiliza9ao da doen9a.
A cirurgia devera ser realizada ate 3-6 semanas ap6s completar-se a Qt de induc;:ao que, em geral, nao vai para alem dos 3 ciclos.
Mio se encontra definido com rigor o protocol a de estadiamento pre cirurgico: Repetir a broncoscopia? Fazer mediastinoscopia? lncluir TC cranioencefalica, cintigrafia 6ssea ou, em caso de _duvida na interpre-tac;:ao da TCIRMN, uma avaliac;:ao por PET? Muitos esquemas de Qt sao eficazes na terapeutica de indu9ao, sabendo-se (como ja afinnamos) que sao tanto mais activos quanta mais precocemente se actuar. Contudo, nenhum esquema e recomendado como melhor.

688 Vol. VI W6

lncontestaveJmente, OS esquemas a base de sais de platinum trouxeram avanc;:os e os novas farmacos citostaticos, com taxas de respostas superiores aos "classicos" arrastam mais vaUas incontestaveis quando associados com aqueles(vinorelbina + CDDP, gemci-tabina + CDDP, taxanos + CDDP) ou entre si, haven-do taxas de respostas entre 45 e 55%, bern superiores as encontradas com os "velhos" citostaticos.Contudo,

sao necessarios estudos mais alargados (fase m) para
se considerar definitiva esta constata9ao.
A terapeutica adjuvante estar indicada em caso de residual,dificuldade em estabelecer margens cin1rgicas de seguranc;:a, esvaziamento ganglionar incompleto ou a presen9a de M1 no p6s--operat6rio.
Poderao ter importancia clinica os "marcadores moleculares" estudados no material colhido, como a ava1ia9ao da p53 ou do oncogene Kras, cuja presen93 na pe9a tumoral indica mau progn6stico (maior capacidade de metastizac;:ao), havendo quem defenda, nestes casas, a indicac;:ao da Qt adjuvante mesmo nas situac;:oes mais precoces em que a cirurgia seria curativa.

Novas abordagens terapeuticas estao em estudo neste contexto, como prescri9ao de agentes anli--angiogenese, de vacinas anti-tumoras geneticamente manipuladas, de anticorpos monoclonais, de terapeuti-cas genicas de substitui9ao ou de inibidores das metaloproteinases, mas a maior parte ainda se encon-tra em estudos de fase I e II.

Na terapeutica de induc;:ao a cirurgia, apesar do optimismo com que e encarada, aindaexistem questaes nao respondidas e que, quando forem ulLrapassa,das, nos poderao ajudar a estabelecer linhas de actua9ao mais rigorosas.
De facto como ja apontamos, nao esta estabelecido como proceder ao estadiamento e re-estadiamento p6s-Qt destes doentes (por exemplo, obrigatoriedade da mediastinoscopia, papel da PET), nao sabemos quais os doentes que podedio beneficiar dessa aborda-gem multidisciplinar, qual o regime terapeutico com maiores potencialidades, se e suficiente a Qt iso1ada ou se existe vantagem na associa9ao da Rt, qual o

Novembro/Dezcmbro 2000

papel da irradiacrao profilatica cerebral quando em face da completa da doen9a primitiva e na presencra de grupos histol6gicos com alta capacidade metastizante como os adenocarcinomas e carcinomas de grandes celulas, se os marcadores moleculares podedio contribuir para uma melhor
terapeutica e se a integracrao de novas vias terapeuti-cas (moleculares, genicas, ...) terao mais valias para os doentes.
lmportante sera fazer a prevencrao de uma segunda neoplasia, nomeadamente com um prograrna rigoroso de cessacrao tabagica e, eventua1mente, com quimio--preven9ao.
Na altura do diagn6stico 35-40% dos CPNPC apresentam-se como localmente avan9ada, esuidio IIIB.

Ate a decada de 80, esses doenres eram tratados com radioterapia tonicica apresentando uma sobrevi-da aos 5 anos de 5-7%.Ap6s essa altura passou a associar-se Qt a Rt, tendo-se constatado urn au men to da sobrevida (entre 8 e 16% aos 5 anos) com os esquemas a base de cisplatinum. Com esquemas actuais, a base de novas farmacos, verifica-se urn maior beneffcio, ainda que modesto.
A associacrao das duas modalidades tem por objective urn maior controlo local da e a elimina9ao de eventuais micrometastases.
Tern sido debatido o melhor metoda de associayao da QLRt sendo hoje aceite que a forma concorrente leva a maiores respostas (84% vs 66,4% na modalida-de sequencial), a melhores sobrevidas median as (16,5 meses vs 13,3 meses na sequcncial) e a maior percen-tngem de sobrevidas aos 5 anos (15,8% vs 8-9% na sequencial), a custa de uma maior morbilidade local (esofagite, pneumonite).
Os esquemas recomendados deverao incluir far-maces radiosensibilizantes como os derivados platini-cos. o etoposido, o paclitaxe1 ou a gerncitabina. Urn bam esquema tcrapeutico parece ser o carbo-platinum + paclitaxel com Rt concorrente.
Para obviar os inconvenientes da toxicidade local daRt dever-se- a proceder a um rigoroso planeamen-to, com defmicrao l'igorosa dos campos a irradiar, um

Novcmbro/Dczcmbro 2000

CURSO POS-GRADUADOfl'EXTOS

perfeito fraccionamento de doses, e se passive! utili-zacrao de Rt tridimensional e de radioprotectores como a arnifostina.
Neste estadio (IllB) poder-se-a encarar a cirurgia adjuvante a QtRt na T4 No-1 e na doen93 N/N3 que descer de estadiamento ap6s a terapeutica de indu9ao.
Nos doentes em estadio TV, varias meta-amilises e estudos clfnicos de fase HI demonstraram que a Qt e superior melhor terapeutica de suporte (MTS) no que se ref ere a sobrevida (au men to de 10% de sabre-vida a I a no; au men to de I 0 semanas na sobrevida mediana) e QV dos doentes, com mais baixos custos na Qt vs MTS. Todos estes estudos tern sido realizados fundamental mente com esquemas terapeu-ticos a base de sais de platina.
Na decada de 90, novas firmacos foram introduzi-dos na terapeutica do CPNPC que, quer isoladamente, quer associados com os "classicos" e/ou entre si. se tern revelado com potencialidades oeste grupo de neoplasias rnalignas.
A ASCO tomou como consensual que a Qt com cisplatinum prolonga a sua vida no CPNPC no estadio avan9ado e melhora a sintomatologia (QV) do doente. Com os novas farmacos, como a vinorelbina, a gemcitabina, o paclitaxel eo docetaxel, varios estudos tern revelado que sao activos face a este tipo de neoplasia quer isoladamente, quer associados aos derivados platinicos ou entre si. Em relacrao aos taxoides, dada a neurotoxicidade, sugere-se associa-yao com o carboplatinum.
Contudo, no estado actual dos nossos conhecimen-tos, nao se pode indicar a melhor combinayao de Qt. Com a associacrao dos novos farmacos ao cisplati-num atingem-se respostas terapeuticas entre 40-55% (ou mesmo superiores), com aumentos oa sobrevida, ganhos significativos em relacrao aos esquemas "classicos", mas os estudo nem sempre sao faceis de interpretar e de comparar.
As preseotes ila9oes aplicam-se mesmo para o doente idoso, desde que tenha urn estado fisiol6gico compativel com a opyao terapeutica proposta. Quando a Qt esta indicada, ha quem evite o

Voi.VIW6 689

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

cisplatinum dada a sua toxicidade, sendo reaUsta uma
por exemplo, de iJosfamida + vindesina (respostas de 15%) ou de ifosfamida + vinorelbina
(respostas de 30%).
Neste grupo etario, a monoterapia e uma altemati-
va que tern sido estudada (gemcitabina ou vinorelbi-na), havendo estudos que demonstram aumentos na sobrevida e melhoria da QV com esses agentes utilizados isoladamente vs a MTS. Os taxanos tam-bern poderao ser uteis.
Como e sabido, independentemente da idade, com baixo PS a Qt nao esta recomendada pelo aumento de toxicidade e por nao se acompanhar de beneficios clfnicos quer na sobr.evida como na QV. Se ate ha alguns anos a Qt era contestada no CPNPC, nos nossos dias a sua ja se poe mesmo em segunda linha (ou terceira ...).
Estudos de fase II demonstraram actividade consistente do docetaxel em 2" Jinha, o que foi contir-mado em estudos de fase m,em doentes com born PS, tendo beneffcios em a outros agentes, como a vinorelbina ou a ifosfarnida, e a MTS, em itens como a resposta a terapeutica, tempo para a progressao, sobrevida ou QV.
A dose actual mente recomendada e de 75 mg/m2

,

dia l, de 3-3 semanas.
Como paclitaxel e com a gemcitabina os resulta-dos sao contradit6rios; com a vinorelbina e a CPT11 sao desanimadores.

690 Vol. vr w 6

Deste modo defende-se o docetaxel como farmaco 2"linha no CPNPC, quando os doentes apresentam PS de 0 ou 1.
Contudo, faJta avaJiar os respectivos factores de progn6stico, como o valor da resposta a Qt de lu linha ou o tempo para a recidiva.
Pelo exposto constata-se que estamos bern Ionge do niilismo da decada de 70-80 face a Qt no CPNPC em que muitos centros a contraindicavam na aborda-gem terapeutica destas neoplasias.
A sua esta hoje mais alargada, bavendo quem a defenda em estadios cada vez mais precoces da sempre integrada numa perspectiva multi-disciplinar do tratamento do CPNPC.
Apesar dos novos farmacos trazerem algum optimismo a esta problematica, ainda estamos Ionge de atingirmos sobrevidas aceitaveis nos doentes com cancro do pulmao.
Tenhamos de que os nossos conheci-mentos nas vanas linhas de em curso possibilitem urn diagn6stico precoce da urn seu melhor estadiamento, uma rigorosa dos factores de progn6stico e novas armas terapeuticas. Entretanto, e fundamental que nao se de treguas a luta anti-tabagica, pois 0 tabagismo e 0 responsavel major pela epidernia de cancro do pulmao com que nos debatemos nas ultimas decadas deste seculo.

Novembro/Dezembro 2000