

Quimioterapia (QT) no estadio IV do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC)

BÁRBARA PARENTE*

1. INTRODUÇÃO

O CPNPC é um grave problema de Saúde em todo o mundo e nos últimos 30 anos os avanços terapêuticos não melhoraram senão modestamente a sua sobrevivência global. Na altura do diagnóstico cerca de 70% dos doentes apresentam-se com doença localmente avançada ou metastática, e já sem possibilidade de cura.

Embora os doentes com derrame pleural maligno sejam classificados no estadio IIIb eles são muitas vezes tratados da mesma forma que os estadios IV, dado não apresentarem habitualmente condições para Radioterapia (RT). A história natural da doença metastática da CPNPC é pobre, com sobrevivências médias de 5-6 meses e 10% de sobrevivências ao ano; neste estadio a melhor terapêutica é sempre paliativa, com os melhores resultados raramente ultrapassando uma sobrevivência média de 10 meses.

A QT é a mais frequente opção terapêutica usada, mas a Cirurgia, RT ou o melhor suporte, podem ser usados. Mesmo sendo considerada tradicionalmente uma doença Quimiorresistente, vários fármacos citotóxicos têm demonstrado actividade nestes doentes e nesta perspectiva a QT é administrada não para curar, mas para paliar sintomas, tendo em conta uma melhor qualidade de vida com aumento da sobrevivência, embora mesmo nos doentes quimiossensíveis o aumento de sobrevivência seja modesto.

Durante as décadas de 70/80 os resultados da QT no estadio IV foram controversos. Numerosos ensaios de fase III compararam diferentes esquemas com a associação de *Cisplatinum* (CDDP) a outros citostáti-

cos sem se ter identificado um esquema "standard". Mais tarde compararam-se estes esquemas com a melhor terapêutica de suporte.

Durante a última década vários novos agentes foram avaliados no CPNPC com comprovada melhoria relativamente aos esquemas clássicos. O primeiro fármaco foi a Vinorelbina desenvolvida em França por Chevalier e outros e mais tarde estudada pelo SWOG (*Southwest Oncology Group*) com taxas de resposta em monoterapia de (15 -20 %) e em associação aos derivados do *Platinum* 20 -45 %.

Os Taxanos (Paclitaxel e Docetaxel) têm demonstrado boas resposta em monoterapia (20- 25%) com melhoria também estatisticamente significativa em associação nomeadamente aos derivados do CDDP. Dados preliminares da associação de Paclitaxel e *Carboplatinum* parecem ser promissores.

Gemcitabina é um dos mais extensivamente avaliados agentes em monoterapia, com taxas de resposta em associação com derivados do *Platinum* de 30-50 % e sobrevivências ao ano de 40%.

Outros grandes ensaios randomizados comparando estes novos fármacos entre si estão em curso na Europa.

Não há evidência actualmente de que a Terapêutica de segunda linha no CPNPC doença metastática, melhore a sobrevivência nos doentes que não responderam ao primeiro esquema de QT ou que estejam em doença progressiva. Alguns trabalhos apontam para o seu uso apenas em doentes com bom *performance status* ou então naqueles que respondendo à QT inicial, tiveram um período livre de doença alargado.

Sendo a sobrevivência o principal objectivo na avaliação do doente, não existem grandes dúvidas sobre o benefício da QT tendo em conta as suas limitações e toxicidade. O controle de sintomas/qualidade de vida

* Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia/Professora Auxiliar Convidada do ICBAS. Unidade de Pneumologia Oncológica Departamento de Pneumologia CHVN Gaia

também são questões importantes no doente metastático e a Qt pode ainda ser nessa perspectiva uma razoável opção, embora que não apoiada actualmente em tão grande número de estudos.

II. FACTORES DE PROGNÓSTICO NO TRATAMENTO DOS DOENTES COM CPNPC DOENÇA AVANÇADA

Nenhuma revisão da QT do CPNPC poderá ser completa sem a discussão dos factores de prognóstico, estando a sua importância hoje claramente demonstrada nos numerosos estudos efectuados. Zelen em 1970 foi o primeiro a demonstrar que a extensão da doença e o Karnofsky - *performance status* eram os mais importantes indicadores de sobrevida. Desde então muitos investigadores registaram a importância de variados factores associados com o prognóstico do CPNPC.

Stanley avaliou 77 factores de prognóstico em mais de 5000 doentes com CPNPC doença avançada, e neste estudo os factores com mais influência na sobrevida foram: extensão da doença e o Karnofsky *performance status* associado à perda de peso.

O'Connell e outros identificaram como mais importantes factores de prognóstico: Karnofsky PS <70%; metastases ósseas; metastases em 2 outros locais; LDH aumentada e sexo masculino.

Feld e outros em 1991 escreveram os consensos tendo identificado: Karnofsky PS, extensão da doença com perda de peso como os mais importantes.

O Quadro I mostra um estudo publicado por Finkelstein em 1986 referente a doença metastática de 1979/83, sendo apenas referenciados os factores com significado estatístico.

Em 1993, H. Queiroga (19) na análise multifactorial que efectuou na sua tese de doutoramento revelou como determinantes significativas da sobrevida dos doentes 11 factores de prognóstico - Clínicos 4 (PS; perda de peso; duração dos sintomas e primeiro sintoma); Anatómicos 2 (estadio TNM e localização radiológica periférica); Laboratoriais 5 (albumina,

QUADRO I

Significado dos factores de prognóstico por grupos, em 893 doentes em ensaios randomizados do ECOG de 1979/83*

Características local, sintoma	Sobrevida > 1 ano %	Valor P
<i>Performance status</i>		
0	64/177 (36%)	< .001
1	89/544 (16%)	
2	15/172 (9%)	
Sexo		
Masculino	67/244 (26%)	.0005
Feminino	101/638 (16%)	
Perda de Peso		
nenhum	103/391 (26%)	.001
< 5%	23/200 (12%)	
5-10%	24/169 (14%)	
> 10%	14/122 (11%)	
Histologia		
Epidermóide	63/322 (20%)	.001
Adenocarcinoma	80/383 (21%)	
Grandes células	30/172 (17%)	
Outros	5/16 (31%)	
Metastases Hepáticas		
Sim	17/157 (11%)	.046
Não	151/736 (21%)	
Metastases Ósseas		
Sim	36/358 (10%)	< .0001
Não	132/535 (25%)	
Metastases cutâneas		
Sim	8/105 (8%)	.006
Não	160/788 (20%)	
Metastases ombro/braço		
Sim	14/141 (10%)	.029
Não	154/751 (21%)	

* - só são mostrados os factores com significado estatístico
Fonte - Finkelstein e outros, 1986

proteínas totais, sódio, LDH e neutrófilos). Mais recentemente em 1998, Vescelau Hespagnol (24) avaliou o contributo da ploidia do ADN e % de células neoplásicas na fase de síntese do ADN em associação aos parâmetros clínicos, tendo verificado que a associação das características clínicas aos dois marcadores biológicos (presença de aneuploidia e valores elevados de % de células em fase S) foi associada a melhor prognóstico.

III. MONOTERAPIA/POLIQUIMIOTERAPIA

Desde os anos 60 que a actividade de vários fármacos tem sido avaliada no CPNPC; mas até 1985 só 5 fármacos foram capazes de demonstrar actividade em monoterapia (entendendo-se por actividade quando a taxa de resposta global é de pelo menos 15%) a saber – cisplatinum (CDDP), ifosfamida (IFO) mitomicina (MMC), vinblastina (VBL) e vindesina (VDS) com sobrevidas médias de 4- 8 meses. (9).

rapia, que foi associada a piores taxas de resposta, (9%) mas melhores sobrevidas (32 semanas) (2.).

Nos anos 80 a maior parte dos esquemas de QT incluíam CDDP. As combinações mais frequentemente usadas, demonstradas no Quadro III, mostraram excepcionalmente taxas de resposta de 50%, com respostas medianas de 25-35% com sobrevidas médias de 6-8 meses e grande toxicidade.

Nos últimos 25 anos nos EUA trinta e três estudos de fase III randomizados, foram efectuados, (1) envol-

QUADRO II

Agentes em Monoterapia com actividade significativa no CPNPC

Fármaco	Taxa de resposta	Referência
<i>Cisplatinum</i>	15-20%	Bunn 1986
<i>Carboplatinum</i>	9-20%	Bononi 1991; Bononi 1989
Ifosfamida	20%	Ettinger 1989; Johnson 1990
Ectoposide	5-15%	Ruckdeschel, 1991
Mitom c	20%	Kris et al, 1985, 1990
Vindesina	16-25%	Sorensen, et al. 1987
Vinblastina	16-25%	Sorensen, et al. 1987

(Multimodality treatment of lung cancer 2000)

O CDDP foi considerado o mais activo agente no CPNPC com taxas de resposta de 20% (meta-análise de 10 ensaios de fase II).

Ao mesmo tempo a Poliquimioterapia também foi investigada, na perspectiva de aumento de duração da resposta, melhoria da sobrevida e melhor qualidade de vida. Até recentemente nenhuma vantagem significativa tinha sido demonstrada dum esquema de QT sobre outro e estudos randomizados não mostraram melhores resultados com um dos primeiros esquemas que foi avaliado: CAMP – ciclofosfamida/doxirrubicina/metotrexato/procarbamida, (taxas de resposta de 26%, curta duração da resposta e sem impacto na sobrevida) versus MVP – mitomicina/vinblastina/cisplatinum.

Também, num estudo de 1ª linha MVP teve uma significativa melhor taxa de resposta, mas pior prognóstico, comparada com *Carboplatinum* em monote-

QUADRO III

Esquemas de QT para CPNPC Doença Avançada

Esquema	Taxa de resposta (%)
CTX-ADM-CDDP	15 - 25
CDDP- VBL	15 - 30
CBDCA - VP 16	10 - 30
MMC - VBL - CDDP	30 - 60
IFO - MMC	25 - 50
IFO - VP 16	27
IFO - CDDP	18 - 35
MMC - IFO - CDDP	35 - 50
IFO - CBDCA - VP 16	43
IFO - CBDCA - VP 16	25 - 40

(F. Cappuzzo and Chevalier)

vendo 8.436 doentes no CPNPC doença avançada.

O número médio de doentes que participaram em cada braço do estudo randomizado aumentou de 77 em 1983 para 121 em 1994 mas apenas 5 (15%) destes ensaios mostraram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida. A sobrevida média aumentou nesses 5 ensaios em média de 2 meses, com alterações de 0.7 – 2.7 meses (Quadro IV).

IV. QUIMIOTERAPIA NO ESTADIO IV *VERSUS* MELHOR TERAPÊUTICA DE SUPORTE

Por estas razões o balanço poderia parecer negativo aos olhos dos vários investigadores e um número de estudos randomizados foram então iniciados para comparar a melhor terapêutica de suporte *versus* QT.

As diferenças de benefício (20) causadas pela QT podiam estar relacionadas com a dimensão do estudo,

selecção dos doentes, regimens de QT (alguns esquemas com maior uso de Alcalóides do que derivados do *Platinum*). Entre 1985/88 Quoix e outros (1991) conduziram um estudo prospectivo, comparando o melhor suporte *versus* VDS-CDDP (Quadro V).

As meta-análises efectuadas destes estudos demonstraram melhor sobrevida com os esquemas antigos de QT do que com melhor terapêutica de Suporte (MTS) embora inicialmente este benefício fosse modesto. O ganho inicial foi de 6 semanas ou 10 % de sobrevida ao ano. O primeiro estudo foi efectuado por Cormier e outros em 1982, mas o número de doentes envolvidos foi insuficiente para tirar conclusões definitivas

No início dos anos 90 seis novos agentes quimioterápicos com actividade no CPNPC foram descobertos. Esses agentes incluem os Taxanos (paclitaxel e Docetaxel), Vinorelbina, gemcitabina e os inibidores da Topoisomerase I (Irinotecam e Topotecam). Nos

QUADRO IV
Estudos de fase III efectuados nos EUA nos últimos 25 anos no CPNPC doença avançada

Histologia	Nº ensaios	Nº médio doentes por ensaio	Nº ensaios com dif. Sobrevida
CPNPC – Era precoce	24	77	
CPNPC – Era tardia	9	121	
Total	33		5

Era precoce – 1973 – 1983

Era tardia – 1984 – 1994

(Bruce E. Johnson, ASCO 2000)

QUADRO V
Ensaio randomizados de QT *versus* melhor terapêutica de suporte(MTS) no CPNPC doença avançada

Referência	Doentes	Taxa resposta%	Sobrevida mediana (meses)		1 ano Sobrevida %		P
			QT	MTS	QT	MTS	
Rapp e al.1988	150	15-25	6.1	4.2	21-22	10	0.01
Quoix e al 1991	49	42	7.1	2.6	NR	NR	<0.001
Woods e al 1990	201	48	6.8	4.3	NR	NR	NS
Kaasa e al 1991	87	11	5.0	3.8	NR	NR	NS
Cartei e al 1993	102	25	8.5	4.0	39	12	0.0001
Cellerino 1991	128	21	8.5	5.0	32	23	NS

QUADRO VI
Quimioterapia versus Melhor Terapêutica de Suporte-Meta-análises

Autores	Souquet 1993	Grilli 1993	Marino 1994	Stewart 1995	Sculier 1999
Cormier et al	S	S	S	NS	S
Rapp et al.	NS	S	S	NS	NS
Ganz et al.	NS	NS	NS	-	NS
Woods et al.	S	NS	NS	NS	NS
Cellerino et al	NS	NS	NS	NS	NS
Quoix et al.	S	-	S	S	S
Kaasa et al.	NS	NS	NS	NS	-
Cartei et al.	S	-	-	-	S

10 anos que se lhe seguiram e até à presente data vários ensaios clínicos com esses agentes em monoterapia ou em combinação com um derivado do *Platinum* (*Carboplatinum/CDDP*) têm sido efectuados com o objectivo de demonstrar a sua superioridade sobre os agentes correntemente usados.

O *carboplatinum* um análogo do CDDP com menos propensão para os vômitos, nefrotoxicidade e neuropatia sem necessidade de prévia hidratação mas com mais efeitos mielossupressores é hoje correntemente usado, existindo particularmente na Europa onde foi utilizada mais precocemente resultados positivos.

Estudos randomizados que comparam os novos agentes (vinorelbina, paclitaxel ou gemcitabina) com CDDP, vs apenas CDDP também confirmam a superioridade dos novos agentes em associação (Quadro VII).

Todos estes ensaios mostraram uma melhoria na taxas de resposta em regime de combinação vs mono-

terapia (16,20) e três dos quatro ensaios mesmo um aumento de sobrevida.

Em curso um ensaio de fase II com paclitaxel e *carboplatinum* como um dos braços de estudo em três ensaios de grupos cooperativos (Quadro VIII)

Baseado nos resultados das meta-análises que demonstram melhoria da sobrevida com QT sobre o melhor suporte e nos estudos randomizados que mostram melhoria na associação vs monoterapia a *American Society of Clinical Oncology* reconheceu que a QT prolonga a sobrevida dos doentes com CPNPC doença avançada.

V. QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA NO ESTADIO IV DE DOENÇA

Dada a actividade de alguns novos fármacos como

QUADRO VII
CDDP em Monoterapia vs. em associação com Novos Fármacos

	<i>Cisplatinum</i> Sobrev. Média Sobrev./ano	QT combinada Com <i>cisplatinum</i>	QT combinada Sobrev. Média Sobrev./ano	p
Wozniak	6 meses (20%)	+ Vinorelbina	8 meses (36%)	0,0018
Sandler	32 semanas (28%)	+ Gemcitabina	39 semanas (29%)	0,008
Gatzemeier	35 semanas	+ Paclitaxel	37 semanas	> 0,05
Von Pawel	28 semanas (21%)	+ Tiripazamine	35 semanas (33%)	0,008

(Lung Cancer - Joan H. Schiller)

QUADRO VIII

Estudos randomizados de Grupos Cooperativos no CPNPC doença avançada

Grupo	Braços
ECOG	Paclitaxel (135 mg/m ² IV em 24h)/ <i>Cisplatinium</i> (75 mg/m ² IV) Vs. Gemcitabina (1000 mg/m ² IV dias 1, 8 e 15, ciclos de 28/28 dias) <i>Cisplatinium</i> (100mg/m ² IV) Vs. Docetaxel (75 mg/m ² IV) / <i>Cisplatinium</i> (75 mg/m ² IV) Vs. Paclitaxel (225 mg/m ² em 3h)/ <i>Carboplatinium</i> (AUC=6)
SWOG	Vinorelbina (25 mg/m ² semanal)/ <i>Cisplatinium</i> (100 mg/m ²) Vs. Paclitaxel (225 mg/m ² em 3h)/ <i>Carboplatinium</i> (AUC=6)
CALGB	Paclitaxel (225 mg/m ² em 3h) Vs. Paclitaxel (225 mg/m ² em 3h)/ <i>Carboplatinium</i> (AUC=6)

primeira linha é razoável supor que alguns deles possam ter actividade em segunda linha.

Surpreendentemente, contudo relativamente poucos ensaios têm sido efectuados, e com a agravante de, em geral não terem levado em conta o *Performance Status*, tempo de recidiva bem como sensibilidade inicial ou refractariedade do doente ao 1º esquema de QT.

A maior experiência com QT de 2ª linha é com o Docetaxel; dois estudos idênticos conduzidos pelo MD Anderson Cancer Center e Universidade de Sto. António no Texas, nos quais os doentes com doença localmente avançada ou metastática, refractária pelo menos a um esquema prévio contendo *platinum*, efectuaram 100 mg/m² de Docetaxel de 3/3 semanas.

Outros estudos, nomeadamente quatro estudos de fase II avaliaram a eficácia do Docetaxel em segunda linha com demonstrada actividade. Num total de 166 doentes a maior parte deles com bom PS (0 ou 1) apesar de doença avançada e QT prévia e a maioria dos doentes no estadio IV com predominio do Adenocarcinoma; taxas de resposta entre 15- 22%; sobrevidas médias entre 5.8 e 11 meses e sobrevida estimada ao ano de 25% -40% (Quadro IX).

As sobrevidas destes ensaios são comparadas favoravelmente com o control histórico da revisão retrospectiva já referida de M.D. Anderson Cancer Center (11).

Recentemente foram efectuados ensaios randomizados de fase III que compararam docetaxel com

QUADRO IX

Ensaio de fase II do Docetaxel em monoterapia em segunda linha no CPNPC

Ensaio	Docetaxel Dose (mg/m ²)	Nº de doentes	Taxa de resposta	Sobrevida Média	Sobrevida ao 1 ano
Fossella	100	37	22%	42 semanas	44%
Burrís	100	35	17%	42 semanas	-
Gandara	100	77	16%	30 semanas	25%
Robinet	100	18	22%	-	-

Fonte: in *Lung Cancer*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000

outro esquema de Qt ou com melhor terapêutica de suporte (21) (Quadro X).

O primeiro desses ensaios foi multicentrico da U.S.. Foram elegíveis para tratamento, doentes com doença avançada ou metastática (quase 90% estadio IV) e que tinham progredido durante ou após um esquema de QT com o uso de derivados do *Platinum* em particular doentes previamente tratados com paclitaxel.

Entende-se como resistente ao *platinum* o doente que mostrou Doença Estacionária ou Remissão Parcial a esquemas contendo derivados do *platinum* mas depois progrediu: como refractário se a progressão se efectuou durante um tratamento com *Platinum*.

Não houve restrição ao número prévio de ciclos com QT; os doentes tinham quase todos um PS de 0-2 e mesmo doentes com metastases cerebrais tratados foram incluídos. As análises de sobrevida efectuadas não mostraram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida média de aproximadamente 5.6 meses nos três grupos, mas a sobrevida ao ano foi favorável para o docetaxel 75 mg/ m2. Análise de

qualidade de vida foi efectuada prospectivamente usando o LCSS com vantagem para o docetaxel 100mg/m2 em todos os parâmetros sobre o braço controle. O segundo dos ensaios foi efectuado por Shepherd. Neste ensaio multicêntrico internacional os doentes que progrediram durante ou após pelo menos um ciclo de Qt com derivados do *Platinum* foram randomizados a receber ou docetaxel ou melhor terapêutica de suporte; a dose inicial foi 100mg/m2 mas alterada para 75 mg/ m2 pela toxicidade.

Em conclusão estes dois ensaios de fase III de segunda linha mostraram diferenças significativas favorecendo o docetaxel nas taxas de resposta e sobrevida ao ano comparados com o esquema de Qt alternativo ou MTS. Análise de qualidade de vida também favoreceu o docetaxel e mesmo os doentes previamente tratados com paclitaxel não diminuíram a resposta ao docetaxel.

Paclitaxel também foi avaliado como segunda linha em monoterapia. Num estudo de fase II de 40 doentes com doença metastática após doença progressiva com uma primeira linha de QT, apenas um

QUADRO X

Ensaio de fase III do Docetaxel em segunda linha no CPNPC

	Fossella (x) Doc 100*	Fossella Doc 75*	Fossella VNR / IFOS	Shepherd Doc 100* / 75*	Shepherd MTS
<i>Caract. doentes</i>					
Nº	125	125	123	49/55	100
PS 2	17%	18%	15%	24%	24%
Adenocarc.	41%	56%	52%	55%	57%
Estadio IV	86%	90%	91%	77%	81%
<i>Actividade</i>					
Tx resposta	12% ⁺⁺	8% ⁺⁺	1%	6%	—
Duração resposta - 26 s.	19% ⁺⁺	17% ⁺⁺	8%	—	—
Sobrev. média	5.5 meses	5.7 meses	5.6 meses	7.2 meses ⁺⁺	4.2 meses
Sobrev. 1 ano					
• falecidos	21%	32% ⁺⁺	19%	40% ⁺⁺	16%
• vivos	32% ⁺⁺	32% ⁺⁺	10%	—	—

+ Doses de Docetaxel em mg/m² IV 3/3 semanas

++ Indicam diferenças estatisticamente significativas entre Docetaxel e o braço de comparação

Fonte: in *Lung Cancer*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000

doente teve uma resposta parcial à QT. Um segundo ensaio efectuado mostrou só 2 respostas em 14 doentes.

Apesar de ensaios de fase II mostrarem actividade do Paclitaxel e *carboplatinum* como primeira linha em doença metastática, nenhuma resposta foi observada (14,15) em 17 doentes que tinham previamente efectuado paclitaxel/*carboplatinum* mas 7/18 respostas foram obtidas em doentes antes não tratados com *platinum*.

A Vinorelbina tem mostrado muito modesta actividade em doentes pré-tratados. Sem respostas em 2 ensaios de 15 e 18 doentes. Em associação com Paclitaxel 3/17 doentes com doença refractária obtiveram resposta.

A gemcitabina tem sido avaliada em vários ensaios de fase II em doentes previamente tratados; um estudo com 86 doentes com terapêutica anterior com derivados do *platinum* mostrou resposta parcial em 16 casos (19%).

O grupo cooperativo grego coordenou um ensaio de fase II de gemcitabina e paclitaxel com G-CSF. Com taxas de resposta global de 18%.

Em suma os resultados destes estudos sugerem que o docetaxel e a gemcitabina em monoterapia têm actividade em segunda linha. Todos estes resultados têm de ser interpretados com cuidado até serem confirmados em grandes, multi institucionais estudos randomizados.

VI. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante muito tempo o tratamento do CPNPC doença metastática foi controverso, devido á ausência de dados que suportassem fortemente o papel da QT.

Estudos randomizados e recentes meta-análises efectuadas mostram que terapêuticas sistêmicas são activas no CPNPC doença avançada e que a melhoria de ambos sobrevida e qualidade de vida são significativos embora que modestos.

QT com derivados do *Platinum* são considerados *standard* em combinação e vários ensaios encon-

tram-se actualmente em curso para identificar quais os novos fármacos a associar. Fármacos recentes como a Vinorelbina, Docetaxel, Paclitaxel e Gemcitabina em combinação com derivados do *Platinum* têm demonstrado clara actividade e são recomendados como terapêutica *standard*. No entanto o uso destes fármacos não é curativo e a QT fica um processo paliativo para o CPNPC doença incurável.

O melhor esquema de tratamento, no entanto, ainda está por determinar.

Se a sobrevida é o principal objectivo para o doente não existem grandes dúvidas sobre o benefício da QT tendo em conta as suas limitações e toxicidade. Se o controle de sintomas/qualidade de vida também são questões importantes para o doente mesmo assim a QT pode ainda ser uma razoável opção, embora esteja apoiada actualmente em menor numero de estudos.

Uma alternativa ainda em estudo será o uso de biterapia "alternada", isto é situações em que dois ciclos de QT são alternados com outros dois ciclos de QT com outros dois fármacos sem resistência cruzada; ainda outra opção será o uso de 4 ciclos de uma combinação de QT seguida de 2 ou 4 ciclos com outro esquema.

Uma das mais atractivas áreas em investigação diz respeito a **angiogénese** e inibição do processo metastático. O crescimento continuo e dessiminação tumoral envolve vários e diferentes processos celulares desde regulação da matriz extracelular, invasão das células tumorais, migração e neovascularização tumoral.

A angiogénese é regulada por factores de crescimento como os factores de crescimento endotelial vascular e factores de crescimento básicos fibroblásticos e pode ser inibida pelo factores de crescimento endógeno como as angiotensina ou factor beta de transformação do crescimento. Todos estes processos parecem pois ter um papel critico no crescimento e dessiminação das células tumorais motivo porque estão a ser objecto de investigação na terapêutica do Cancro do Pulmão.

Outra área major de investigação é o **tratamento**

biológico do CPNPC que envolve manipulação da biologia molecular da doença. O p53 é o gene supressor do tumor mais comumente mutado nas neoplasias humanas encontrando-se mutado em cerca de 50% dos tumores do pulmão de não pequenas células. Vectores retrovíricos e adenovíricos contendo estirpes do gene p53 têm sido injectados directamente nas pessoas com carcinomas escamosos de pulmão cabeça e pescoço e um aumento da apoptose tumoral tem sido observada nas biópsias tumorais pós tratamento. O ECOG tem em curso um estudo nos Carcinomas bronquíolo-alveolares pulmonares em combinação com RT.

Na verdade os novos tratamentos com probabilidade de serem usados **no virar do século** incluirão

provavelmente outros agentes para além dos tradicionais agentes citotóxicos que destroem em simultâneo as células doentes e normais. Assim estão a ser desenvolvidos agentes que especificamente atinjam as células neoplásicas, na perspectiva de maior especificidade e menor toxicidade, pensando-se ser possível futuramente associar esses novos agentes biológicos com esquemas de QT "standard". A altura óptima de efectuar esta terapêutica também tem de ser equacionada. Por estas e outras razões continua a manter-se a necessidade de desenvolver novas formas de tratamento do CPNPC doença avançada ou metastática que em última análise resulte em melhor terapêutica para o doente e consequentemente melhores sobrevidas e qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

- BELANI C, NATALE R, LEE J et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/Ectoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced et metastatic NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 455a (abstrat 1751).
- BONOMI PD, FINKELSTAEIN D, RUCKDESCHER J, et al. Combination Chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non small cell lung cancer: a study of Eastern Cooperative Oncology Group J Clinical Oncology 1989; 7: 1602.
- BONOMI P, KIM K, CHANG A et al. A randomized phase III trial comparing ectoposide + cisplatin versus taxol com cisplatinum in advanced non small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 382, (abstrat 1145).
- BONOMI P. Non-small-cell Lung Cancer Chemotherapy. Lung Cancer/Principles and Practice Lippincott-Raven 1998; 811.
- BRANISLAV JEREMIC, YUTA SHIBAMOTO et al. Short-term chemotherapy and palliative radiotherapy for elderly patients with stage IV non-small cell lung cancer. A phase II study. Lung Cancer 1999; 24: 1-9.
- BRUCE E, JOHNSON MD. Integration of New Agents Into the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung cancer. ASCO 2000 Educacional Book 353-375.
- BUNN PAUL A JR, KAREN KELLY. New Combinations in the treatment of Lung cancer: A time for optimism: Chest April 2000; vol. 117/number 4 Supplement 1,138ASCO 2000 Educacional Book. 353-375.
- ELLIS PA, SMITH IE, HARDY JR et al. Symptom Relief with MVC (mitomycin c, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1995; 71 (2): 366.
- F CAPPUZZO, A ZAPPALA, T LE CHEVALIER. Should all Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer be treated palliatively?
- PROGRESS AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER. Springer 1999; 183-190.
- FOSELLA FRANK V. Second Line Chemotherapy for Non Small Cell Lung Cancer: Lung Cancer (second edition 2000) part VII; 903.
- FOSELLA FV, DE VORE, KERR R et al. Phase III trial of docetaxel 1000mg/m² or 75 mg/m² versus Vinorelbinae/ Ifosfamide for Non Small Cell Lung Cancer previously treated with platinum based QT. abstract Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 460a.
- JP SCULIER, T BERGHMANS et al. Best Supportive Care or Chemotherapy for Stage IV Non Small Cell Lung Cancer: Progress and Perspectives in the Treatment of Lung Cancer-Springer 1999; 199-208.
- JOHNSON D, PAUL D, HANDE K et al. Paclitaxel plus Carboplatinum in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 1996; 14 (7):2054.

15. LANGER C, LEIGHTON J, COMIS R et al. Paclitaxel and Carboplatinum in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13 (8): 1860.
16. LOPEZ PG, STEWART DJ et al. Chemotherapy in Stage IV (Metastatic) Non Small Cell Lung Cancer. *Cancer Prevention & Control* 1997; 1 (1): 18-27.
17. NAM H DANG, ROY S HERBST. Chemotherapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. *Lung Biology in Health and Disease* 2000; Volume 140: 235-271.
18. PAUL A, BUNN JR, KAREN KELLY et al. New Combinations in the treatment of Lung Cancer. *Chest* 2000; 117: 138S-138S.
19. QUEIROGA H. Estudo dos factores de prognóstico nos estádios avançados do Cancro do Pulmão, Porto, 1993.
20. SCHILLER JOAN H. Chemotherapy for Advanced Non Small Cell Lung Cancer: *Lung Cancer*, second edition 2000; part VII: 888.
21. SHEPHERD F, RAMLAU R, MATTSON K et al. Randomized study of Taxotere versus best supportive care in non-small cell lung cancer. Patients previously treated with platinum-based chemotherapy. abstract *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 463a.
22. WILLEM W, TEN BOKKER HUININK et al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26: 85-89.
23. YUKIO SAITOH, TAKEHIKO FUJISAWA et al. Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non small cell lung cancer: *Lung Cancer* 1999; 24: 99-106.
24. V PINTO ESPANHOL. Prognóstico do Cancro do Pulmão. *Da Clínica à Biologia* 1998; pág. 139-140, Porto.

Novas drogas no tratamento do carcinoma do pulmão não pequenas células

MAURO ZAMBONI*

RESUMO

A quimioterapia, tem hoje, um papel significativo no tratamento do carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado e no estágio IV. Os novos agentes quimioterápicos – a vinorelbina, as taxanas, a gemcitabina e o irinotecan – e as suas associações com a cisplatina tem demonstrado melhores índices de resposta e de sobrevida que os esquemas até então utilizados. O aumento da sobrevida é o principal motivo que justifica plenamente a utilização

dessas novas drogas e desses novos esquemas no tratamento do CNPCP. Entre elas, o docetaxel é a mais promissora como ficou demonstrado em estudos comparativos com tratamento de suporte nos quais evidenciou-se um índice de resposta de 7,6%, uma sobrevida mediana maior (31 x 21 semanas) e uma melhor qualidade de vida. Outros estudos obtiveram índice de resposta de 20% e sobrevida em 1 ano de 40% usando o docetaxel. Por sua vez, estudo utilizando a gemcitabina mostrou um índice de resposta de 19%, sobrevida mediana de 34 semanas e sobrevida em 1 ano de 45%. Os estudos utilizando o paclitaxel, bem como a vinorelbina e o irinotecan, mostraram resultados não tão eficazes como os conseguidos com o docetaxel e com a gemcitabina e portanto estas drogas necessitam de maiores investigações. Portanto necessitamos de mais estudos randomizados com um

* Pneumologista do Serviço de Tórax do Hospital do Câncer- INCA/MS - Rio de Janeiro - Brasil
 Director de Assuntos Científicos da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
 Vice Director do Departamento de Endoscopia Respiratória da "Asociación Latino Americana del Torax" (ALAT)