REYfSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

Quimioterapia (QT) no estadio IV do cancro do pulmao de nao pequenas celulas (CPNPC)

BARBARA PARENTE*

1.

0 CPNPC e urn grave problema de Saude em todo
o mundo e nos ultimos 30 anos os avant;os terapeuticos
nao melhoraram senao modestamente a sua sobrevida

global. Na altura do diagn6stico cerca de 70% dos doentes apresentam-se com doent;a local mente
da ou metastatica, e ja sem possi bilidade de cura. Embora os doenres com deJTame pleura] maligno sejam classificados no estadio IIJb eles sao muitas vezes tratados da mesma forma que os estadios IV, dado oao apresentaram habitualmente condi9oes para Radioterapia (RT). A hist6ria natural da doent;a metastatica da CPNPC e pobre, com sobrevidas medias de 5-6 meses e 10% de sobrevidas ao ano; oeste estadio a melhor terapeutica e sempre paliativa, com os melhores resultados raramente ultrapassando uma sobrevida media de 10 meses.
A QT e a mais frequente O!J9ao terapeutica usada, mas a Cirurgia, RT ou o melhor suporte, podem ser usados. Mesmo sendo considerada tradicionalmente uma doenr;a Quimiorresistente, vanos farmacos citot6xicos tern demonstrado actividade nestes doen-tes e nesta perspectiva a QT e administrada nao para curar, mas para paliar sintomas, tendo em conta uma melhor qualidade de vida com aumento da sobrevida, embora mesmo nos doentes quimiossensfveis o aumento de sobrevida seja modesto.
Durante as decadas de 70/80 os resultados da QT no estadjo N foram controversos. Nurnerosos ensaios de fase ill compararam djferentes esquemas com a associar;ao de Cisplatinum (COOP) a outros chostati-

• Assistente Hospitalar Grnduada de Pneumologia!Professot'tl Auxiliar Convidada do ICBAS. Unidade de Pneumologln Oncol6gica Departrunento de Pncumologia CHVN Ouln

672 Vol. VI W6

cos sem se ter identificado wn esquema "standard". Mais tarde compararam-se estes esquemas com a me1hor terapeutica de suporte.
Durante a ultima decada varios novas agentes foram avaliados no CPNPC com comprovada melho-ria relativamente aos esquemas classicos. 0 primeiro farmaco foi a Vinorelbina desenvolvida em Frant;a por Chevalier e outros e mais tarde estudada pelo SWOG (Southwest Oncology Group) com taxas de resposta em monoterapia de (15 -20 %) e em associ-at;ao aos derivados do Platinum 20-45 %.
Os Taxanos (Paclitaxel e Docetaxel) tern demons-trado boas resposta em monoterapia (20- 25%) com melboria tambem estatisticamente significativa em associa<tao nomeadamente aos derivados do COOP. Dados preliminares da associar;ao de PacHtaxel e Carboplatinum parecem ser promjssores. Gemcitabina e urn dos mais extensivamente avaliados agentes em monoterapia, com taxas de resposta em associar;ao com derivados do Platinum de 30-50% e sobrevidas ao anode 40%.
Outros grandes ensaios randomizados comparando estes novas farmacos entre si esUi.o em curso na Europa.
Nao ha evidencia actualmente de que a Terapeuti-ca de segunda linha no CPNPC doent;a metastatica, melhore a sobrevida nos doentes que nao responde-ram ao primeiro esquema de QT ou que estejam em doenrra progressiva. Alguns trabalhos apontam para o seu uso apenas em doentes com born performance status ou entao naqueles que respondendo a QT inicial, ti veram um perfodo livre de doen9a alargado. Sendo a sobrevida o priJ1cipal objective na a:valia-do doenle , nao existem grandes duvidas sobre o beneficia da QT tendo em conta as suas limitarroes e toxicidade. 0 controle de sintomas/qualidade de vida

Novembro/Dezembro 2000

tambem sao questoes importantes no doente metasu1-tico e a Qt pode ainda ser nessa perspectiva uma razoavel embora que nao apoiada actualmente em tao grande numero de estudos.

U. FACTORES DE PROGNOSTICO
NO TRA TAMENTO DOS DOENTES
COM CPNPC DOEN<;A A V AN<;ADA

Nenhuma revisao da QT do CPNPC podeni ser completa sem a discussao dos factores de progn6stico, estando a sua importfincia hoje claramente demonstra-da nos numerosos estudos efectuados. Zelen em 1970 foi o primeiro a demonstrar que a extensao da doen9a e o Karnosfky - perfomwnce status eram os mais importantes indicadores de sobrevida. Desde entao muitos investigadores registaram a importancia de variados factores associados com o progn6stico do CPNPC.

Stanley avaliou 77 factores de progn6stico em mais de 5000 doentes com CPNPC
e neste estudo os factores com mais influencia na sobrevida foram : extensao da e o Kamofsky performance status associado a perda de peso. OConell e outros identificaram como mais impor-tantes factorcs de prog6stico: Karnosfky PS <70%; metastases 6sseas; metastases em 2 outros locais; LDH aumentadf\ e sexo masculino.
Feld e outros em 1991 escreveram os consensos tendo identificadQ: Kamofsky PS, extensao da com perda de como os mais importantes.
0 Quadro I mostra urn estudo publicado por Finkelstein em 1986 referente a metasuitica de 1979/83, sendo apenas referenciados os factores com significado estatfstico.
Em 1993, H. Queiroga (19) na analise multifacto-rial que efectuou na sua tese de doutoramento revelou como determinantes significativas da sobrevida dos doentes 11 factores de progn6stico- CHnicos 4 (PS; perda de peso; dos sintomas e primeiro sintoma); Anat6micos 2 (es[adio TNM e radiol6gica periferica); Laboratoriais 5 (albumina,

Novembro/Dczembro 2000

CURSO POS-GRADUADOffEXTOS

QUADROI
Significado dos factores de progn6stico por grupos, em 893 doemes em ensaios randomizados do ECOG de 1979/83"

Caracteristicas Sobrevida Valor P
local, sintoma >I ano %

Perfomlance
status 0 641177 (36%
1 89/544 (16%) <.001
2 151172(9%)

Sexo
Masculino 67(}.44 (26%) .0005
Feminino 101/638 (16%)
Perdn de Peso
nenhum 103/391 (26%) .001
<5% 231200 (12%)
5-10% 24/169 (14%)
>10% 14/122(11%)

Histologia
Epiderm6ide 63/322 (20%)
Adenocarcinoma 80/383 (21 %) .001
Grandes celulas 30/172 1(2%)
Outros 5116 (31%)

Metastases Hepl\ticas
Sim 17/157 (II %) .046
Nao 1511736 (21 %)

Metastases 6sscas
Sim 36/358 (10%) <.0001
Nao 132/535 (25%)

Metastases cutilneas
Sim 81105 (8%) .006
Nao 1601788 (20%)

Metastases
ombrolbrat;o
Sim 14/141 (10%) .029
Nao 154n51 (21%)
•-s6 sllo mostrados os fnctores com srgmficado estatfsuco
Fonte- Finkel$tcin e outros, 1986

protelnas totais, s6dio,LDH e neutr6filos). Mais recentemente em 1998, Vesceslau Hespanhol (24) avaliou o contributo da ploidia do ADN e % de celulas neopl:isicas na fase de sfntese do ADN em aos para.r:netros clinicos, tendo verificado
que a das caracteristicas clinicas aos dois marcadores biol6gicos de aneuploidia e valores elevados de % de celulas em fase S) foi associada a melhor progn6stico.

Vol. VI N"6 673

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGINCURSO P6S-GRADUADO

ill. MONOTERAPIA/POLIQUJMIOTERAPIA

Desde os anos 60 que a actividade de varios
farmacos tern sido avaliada no CPNPC; mas ate 1985
s6 5 farmacos foram capazes de demonstrar activida-
de em monoterapia (entendendo-se por actividade
quando a taxa de resposta global e de pelo menos 15%) a saber- cisplatioum (CDDP), ifosfamida (IFO) mitomicina (MMC), vinblastina (VBL) e vindesina (VDS) com sobrevidas medias 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 inclufam COOP. As mais frequentemen-te usadas, demonstradas no Quadro m, mostraram excepcionalmente taxas de resposta de 50%, com respostas medianas de 25-35% com sobrevidas medias de 6-8 meses e grande toxicidade.
Nos ultimos 25 anos nos EUA trinta e tres estudos
de fase lli randonuzados, foram efectuados, (I) envoi-

QUAOROU
Agcntcs em Monoterapia corn nctividade signifieativa no CPNPC

Farmaco Taxa de resposta Refercncia

Cisplatinum 15-20% Bunn 1986

Carboplatinum 9-20% Benoni 1991;Bononi 1989

lfosfamida 20% Ellinger 1989; Jonhnson 1990

Ectoposidc 5-15% Ruckdeschel,1991

Mitom e 20% Kris et al, 1985,1990

Vindesina 16-25% Sorensen, et al.l987

Vinblastina 16-25% Sorensen, et al.J987
(Muluml)dclllly trl!fllme/11 of lung mncer 2000)

0 CDDP foi considerado o mais activo agente no
CPNPC com taxas de resposta de 20% (meta-analise

QUADROJU
Esquernas de QT para CPNPC Doenya A vanyada

de 10 ensaios de fase II).
Ao mesmo tempo a Poliquimioterapia tambem foi investigada, na perspectiva de aumento de da resposta, melhoria da sobrevida e melhor qualidade de vida Ate recentemente nenhuma vantagem significati-va tinha sido demostrada dum esquema de QT sobre outro e estudos randomizados nao mostraram melho-res resultados com urn dos primeiros esquemas que foi avaJiado: CAMP - ciclofosfarnida/doxirrubicina/

metotrexato/procarbamida, (tax as de resposta de 26%, curta da resposta e sem impacto na sobrevida) versus MVP- mitomicina/vinblastinalcisplatinum. Tambem, num estudo de I" linha MVP teve uma significativa melhor taxa de resposta, mas pior pro-

Esquema
CfX-ADM-CODP

CDDP-VBL

CBOCA- VP 16

MMC - VBL - COOP

IFO -MMC

lFO - VP 16

fFO-CDOP

MMC- lFO - COOP

IFO - CBDCA - VP 16

lFO- CBDCA - VP 16

gn6stico, compamda com Carboplatinum em monote- (F. Cappuzzo and Chevalier)

674 Vol. VI N°6

Taxa de resposta (%)
15-25

15-30

10 -30

30-60

25-50

27

18-35

35-50

43

25-40

Novembro!Dezembro 2000

vendo 8.436 doentes no CPNPC doen¥3 avan¥3da. 0 numero media de doentes que participaram em cada brayo do estudo randomizado aumencou de 77 em 1983 para 121 em 1994 mas apenas 5 (15%) destes ensaios moslraram diferenyas estatisticamente significativas na sobrevida. A sobrevida media aumentou nesses 5 ensaios em media de 2 meses, com alterayoes de 0. 7 - 2. 7 meses (Quadro IV).

IV. QUIMIOTERAPIA NO ESTADIO IV VERSUS MELHOR TERAPEUTICA DE SUPORTE

Por estas razoes o balanyo poderia parecer negati-vo aos olhos dos vcirios invemigadores e urn numero de estudos randomizados foram entao iniciados para comparar a melhor terapeutica de suporte versus QT. As diferenyas de beneficia (20) causadas pela QT podiam estar relacionadas com a dimensao do estudo,

CURSO POS-GRADUADOffEXTOS

selecyao dos doentes, regimens de QT (alguns esque-mas com maior uso de Alcal6ides do que derivados do Platinum). Entre 1985/88 Quoix e outros (1991) conduziram urn estudo prospectivo, comparando o melhor suporte versus VDS-CDDP (Quadro V). As meta-aoalises efectuadas destes estudos de-

monstraram melhor sobrevida com os esquemas antigos de QT do que com melhor terapeutica de Suporte (MTS) embora inicialmente este beneficia fosse modesto. 0 ganho inicial foi de 6 semanas ou 10 % de sobrevida ao ano. 0 primeiro estudo foi efectua-do por Cormier e outros em 1982, mas o nlimero de doentes envolvidos fol insuficiente para tirar conclu-s6es definitivas
No infcio dos anos 90 seis novas agentes quirnio-terapicos com actividade no CPNPC foram descober-
ros. Esses agentes incluem os Taxanos (paclitaxel e Docetaxel), Vinorelbina, gemcitabina e os inibidores
da Topoisomerase I (Irinotecam e Topotecam). Nos

QUADROlV
Estudos de fuse ill efectuados nos EUA nos ullimos 25 nnos no CPNPC

Histologia

CPNPC- Era prccoce
CPNPC- Era tnrdia

Total
Ern pn:coce- 1973 - 1983
Ern tardia- 1984- 1994
(Bruce E. Johnson. ASCO 2000)

N°ensaios

24

9

33

N° medio doentes W ensaios com dif.
por ensaio Sobrevidn
77

121

5

QUADROV
Ensaios randomizados de QT versus melhor terapeutica de suponc(MTS) no CPNPC
Referencia Doemes Taxa Sobrcvida mediann I ano Sobrevidn

resposta% (mcscs) % p
QT MTS QT MTS
Rnpp e al.1988 150 15-25 6.1 4.2 21-22 10 0.01
Quoix c nl 1991 49 42 7.1 2.6 NR NR <0.001
Woods eat 1990 201 48 6.8 4.3 NR NR NS
Kaasaeall991 87 11 5.0 3.8 NR NR NS
Cartei e al 1993 102 25 8.5 4.0 39 12 0.0001
Cellcrino 1991 128 21 8.5 5.0 32 23 NS

Novcmbro/Dc7.cmbro 2000 Vol. VI N°6 675

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

QUAORO VI
Quimiotcrapia versus Melhor Tcrapeutica de Suporte:Mela-an5liscs Aut ores Souquct Grillil993
1993
Cormier et aJ s s
Rappel al. NS s
Ganzet al. NS NS
Woodset al. s NS
Cellerino eta! NS NS
Quoix et al. s -
Kaasa et aJ. NS NS
Canei et al. s -

I 0 a nos que se I he seguiram e ate a presente data varios ensaios clfnicos com esses agemes em monOLe-rapia ou em combinayao com um derivado do Plati-tmm (Carboplatinum/CODP) tern sido efectuados com o objectivo de demonstrar a sua superioridadc sobre os agentes correntcmente usados.
0 carboplatinum urn anaJogo do CDDP com menos propensao para os v6mitos, nefrotoxicidade e neuropa-tia sem necessidade de previa mas com mais efeitos mielossupressores e hoje correntemente usado, exislindo particularmente na Europa onde foi utilizada mais precocemente resultados positivos.
Estudos randomizados que comparam os novos agentes (vinorelbina, paclitaxel ou gerncitabina) com COOP, vs apenas COOP tambem confionam a superio-ridade dos novos agentes em associa9ao (Quadro VTI). Todos estes ensaios mostraram uma melhoria na taxas de resposta em regime de combinayao vs mono-

Marino 1994 Stwean Sculier
1995 1999
s NS s
s NS NS
NS - NS
NS NS NS
NS NS NS
s s s
NS NS -
- - s

terapia (16,20) e tres dos quatro ensaios mesmo urn au memo de sobrcvida.
Em curso urn ensaio de fase lT com paclitaxel e carboplatinum como um dos bra9os de estudo em trcs ensaios de grupos cooperativos (Quadro VIIT) Baseado nos resultados das meta-analises que demonstram melhoria da sobrevida com QT sobre o melhor suporte e nos estudos randomizados que mostram melhoria na associa9ao vs monoterapia a American Society of Clinical Oncology reconheccu que a QT prolonga a sobrevida dos doentes com CPNPC

V. QUJMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINHA
NO ESTADIO IV DE DOEN<;A

Dada a actividade de alguns novos farmacos como

QUAORO VIJ
CDDP em Monoterapia vs. em com Novos Farmacos

Cispltuinum QT combinada QT combinado p
Sobrcv. Media Com cisplatinum Sobrev. Media
Sobrev./ano Sobrev./ano

Wozniak 6 meses (20%) + Yinorelbina 8 meses (36%) 0,0018

Sandler 32 scmanas (28%) + Gemcitabina 39 semanas (29%) 0,008

Gatzemeier 35 semanns + Paclitaxel 37 semanas >0,05

Yon Pawel 28 scmanas (21%) + Tiripazaminc 35 semanas (33%) 0.008
(Lung Cancer- Joan H. Sch11lcr)

676 Vol. VI W6 Novembro/Dezembro 2000

CURSO P6S-GRADUADOffEXTOS

QUADROVIIJ
Estudos randomizados de Grupos CoopcraHvos no CPNPC

Grupo

ECOG Paclitaxel (135 mg/m2 IV em 24h)/Cisplatinium (75 mg/m2 fV)
Vs.

Gemcitabina (1000 mglm7

1V dias I, 8 e 15. ciclos de 28128 dias) Cisplatinium (100mg/m2 IV)
Vs.

Docetaxel (75 mglm1 IV) /Cisplatinium (75 mglm1 fV)
Vs.

Paclitaxel (225 mg/m2 em 3h)/Carbop/atinium (AUC=6)

SWOG Vinorelbina (25 mg/m2 scmanai)!Cisplatinium (100 mg/m2

)
Vs.

Paclitaxel (225 mglm1 em (AUC=6)

CALGB Paclitaxel (225 mg/m2 em 3h)
Vs.

Paclitaxel (225 mg/m2 em 3h)/ Carbop/atinium (AUC=6)

primeira linha e razoavel supor que alguns deles possam ter actividade em segunda tinha. Surpreendentemente, contudo relarivamenre poucos ensaios tern sido efectuados, e com a agravan-te de, em geral nao terem levado em conta o PeJfor-mance Status, tempo de recidiva bern como sensibili-dade inicial ou refractariedade do doente ao 1 o esque-ma de QT.
A maior experiencia com QT de 2" linha e com o Docetaxel; dais escudos idenlicos conduzidos pelo MD Anderson Cancer Center e U niversidade de Sto. Antonio no Texas, nos quais os doentes com doenr;a localmeme avan9ada ou metastatica, refractaria pelo menos a urn esquema previa contendo platinum, efecluaram 100 mg/m2 de Docetaxel de 3/3 semanas.

Outros estudos, nomeadamente quatro estudos de fase II avatiaram a eficacia do Docetaxel em segunda linha com demonstrada actividade. Num total de 166 doentes a maior parte deJes com born PS (0 ou 1) apesar de doenr;a avanr;ada e QT previa e a maioria dos doentes no estadio IV com predominio do Adeno-carcinoma ; taxas de resposta entre 15- 22 %; sobrevi-das medias entre 5.8 e I 1 meses e sobrevida estimada ao anode 25% -40% (Quadro IX).
As sobrevidas destes ensajos sao comparadas favoravetmente com o control hist6rico da revisao rectrospectjva ja referida de M.D. Anderson Cancer
Center (11).
Recentemente foram efectuados ensaios randorni-

zados de fase Ill que compararam docetaxel com

QUADROIX
Ensaio de fasc II do Docetaxcl em monoterapia em segunda linha no CPNPC

Ensaio Docetaxel N° de doenles Taxa de resposta Sobrevida Sobrevida ao J
Dose (mg/m2

) Media a no

Fosse II a 100 37 22% 42 scmanas 44%
Burris 100 35 17% 42 semanas
Gandara 100 77 16% 30 semanas 25%
Robinet 100 J8 22%
Fonte: in Lung Cancer. Lipplncou Williams & Wilkins, 2000

Novcmbro/Dczcmbro 2000 Vol. VIW6 677

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

outro esquema de Qt ou com melhor terapeutica de
suporte (21) (Quadro X).
0 primeiro desses ensaios foi multicentrico da
U.S .. Foram eleglveis para tratamento, doentes com
avan9ada ou metastatica(quase 90% estadio
IV) e que tinham progredido durante ou ap6s urn 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 Estacionana ou Remissao
Parcial a esquemas contendo derivados do platinum mas depois progrediu: como refractario sea progres-sao se efectuou durante urn tratamento com Platinum.

Nao houve ao numero previa de ciclos
com QT; os doentes tinham quase todos urn PS de 0-2 e mesmo doentes com metastases cerebrais tratados foram incluidos. As analises de sobrevida efectuadas nao mostraram diferen¥as estatisticamente signi ficati-vas na sobrevida media de aproximadarnente 5.6 meses nos tres grupos, mas a sobrevida ao ano foi favoravel para o docetaxel 75 mg/ m2. Analise de

qualidade de vida foi efectuada prospectivamente usando o LCSS com vantagem para o docetaxel 1 00mg/m2 em todos os parametros sobre o bra90 controle. 0 segundo dos ensaios foi efectuado par Shepherd. Neste ensaio multicentrico intemacional os doentes que progrediram durante ou ap6s pelo menos urn ciclo de Qt com derivados do Platinum foram randomizados a receber ou docetaxel ou melhor

terapeutica de suporte; a dose inicial foi 100mg/m2 mas alterada para 75 mg/m2 pela toxkidade.
Em conclusao estes dois ensaios de fase m de segunda linha mostraram diferen9as significativas favorecendo o docetaxel nas taxas de resposta e sobrevida ao ano comparados com o esquema de Qt altemativo ou MTS. Analise de qualidade de vida tambem favoreceu o docetaxel e mesmo os doentes previarnente tratados com paclitaxel nao dirninuiram a resposta ao docetaxe1.
Paclitaxel tambem foi avaliado como segunda
linha em monoterapia. Num estudo de fase II de 40
doentes com doen9a metastatica ap6s doen9a pro-
gressiva com uma primeira linba de QT ,apenas urn

QUADROX
Ensaios de fase lil do Docetaxel em segunda linha no CPNPC

Fossella (x) Posse II a Fosse II a Shepherd Shepherd
Doc wo· Doc 75• VNR/fFOS Doc HX>+ 17 s+ MTS

Caract.
doemes
No J25 125 123 49155 100
PS2 17% 18% 15% 24% 24% Adenocarc. 41% 56% 52% 55% 57%
Estadlo lV 86% 90% 91% 17% 81%

Actividade

Tx resposta 12%++ 8% .. 1% 6%
Durayao 19% .. 17%•· 8%
resposta - 26 s.
Sobrev. media 5.5 meses 5.7 meses 5.6 meses 7.2 mescs "'" 4.2 meses Sobrcv. I ano
• falecidos 21% 32%++ 19% 4Q%H 16%
• vivos 32%•+ 32% 10%
+ Doses de Docelaxel em mglm1 1V J/3 semanas
++ lndicam estalislicamenle signilicativas enlre Docetaxd eo de
Fonte: in Llmg Cancer, Lippincou Williams & Wilkins,2000

678 Vol. VI N°6 Novembro/Dczcmbro2000

doente teve uma resposta parcial a QT. Urn segundo ensaio efectuado mostrou s6 2 respostas em 14 doentes.

Apesar de ensaios de fase n mostrarem actividade do Paclitaxel e carboplatinum como primeira Jinha em metast:!itica, nenhuma resposta foi obser-vada (14,15) em 17 doentes que tinham previamente efectuado paclitaxel/carboplatinum mas 7/18 respos-tas foram obtidas em doentes antes nao tratados com platinum.
A Vinorelbina tern mostrado muito modesta

actividade em doentes pre-tratados. Sem respostas em 2 ensaios de 15 e 18 doentes. Em com Paclitaxel 3/17 doentes com refractaria obtive-ram resposta.
A gemcitabina tern sido avaliada em vanos ensaios de fase D em doentes previamente tratados; urn estudo com 86 doentes com terapeutica anterior com deriva-dos do platinum mostrou resposta parcial em 16 casas (19%).
0 grupo cooperativo grego coordenou urn ensaio de fase D de gemcitabina e paclitaxel com G-CSF. Com taxas de resposta global de 18%.
Em suma as resultados destes estudos sugerem que o docetaxel e a gemcitabina em monoterapia tern actividade em segunda linha. Todos estes resultados tern de ser interpretados com cuidado ate serem confmnados em grandes, multi institucionais estudos randornizados.

VI. CONCLUSOES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante muito tempo o tratamento do CPNPC doen9a metastatica foi controverso, devido a ausencia de dados que suportassem fortemente o papel da QT. Estudos randomizados e recentes meta-analises

efectuadas mostram que terapeuticas sistemicas sao activas no CPNPC avan9ada e que a melhoria de ambos sobrevida e qualidade de vida sao significa-tivos embora que modestos.
QT com derivados do Platinum sao considerados standard em e varios ensaios encon-

NovembrofDezembro 2000

CURSO P6S-GRADUADO/TEXTOS

tram-se actualmente em curso para ideotificar quais os novas farmacos a associar. Farmacos recentes como a Vinorelbina, Docetaxel, Paclitaxel e Gemcita-bina em comblnaylio com derivados do Platinum tern demonstrado clara actividade e sao recomendados

como terapeutica standard. No entanto o usa destes farmacos nlio e curativo e a QT fica urn processo paliativo para o CPNPC incuravel
0 melhor esquema de tratamento, no entanto, ainda esta par determinar.
Se a sobrevida e o principal objectivo para o doente nlio existem grandes duvidas sabre o beneficia da QT tendo em conta as suas limita9oes e toxicidade. Se o controle de sintomas/qualidade de vida tamb6m sao questoes importantes para o doente mesmo assim a QT pode ainda ser uma razoavel opyao, embora esteja apoiada actualmente em menor nurnero de estudos.
Uma altemativa ainda em estudo sera o uso de

biterapia "altemada", isto e situayoes em que dais ciclos de QT sao altemados com outros dais ciclos de QT com outros dais farmacos sem resistencia cruza-da; ainda outra op9lio sera o uso de 4 ciclos de uma combina9ao de QT seguida de 2 ou 4 ciclos com outro esquema.

Uma das mais atractivas areas em investiga9ao diz respeito a angiogenese e do processo metas-tatico. 0 crescimento continuo e dessiminaylio tumo-ral envolve vanos e diferentes processos celulares desde da matriz extracelular, invasao das celulas tumorais, rnigra9lio e neovascularizaylio tumoral.

A angiogenese e regulada por factores de Cresci-mento como os factores de crescimento endotelial vascular e factores de crescimento basicos fibroblasti-cos e pode ser inibida pelo factores de crescimento end6geno como as angiotensina ou factor beta de do cresclmento.Todos estes processos
parecem pais ter urn papel critico no crescimento e dessiminayaO das celulas tumorais motivo porque estao a ser objecto de jnvestir;ao na terapeutica do Cancro do Pulmao'.

Outra area major de investigayliO e 0 tratamento

Vol. VTW6 679

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGWCURSO P6S-ORADUADO

biol6gico do CPNPC que envolve manipula9ao da biologia molecular da doen9a. 0 p53 eo gene supres-
sor do tumor mais comumente mutado nas neoplasias
humanas encontrando-se mutado em cerca de 50%

dos tumores do pulmao de nao pequenas celulas.
Vectores reclroviricos e adenoviricos contendo

estirpes do gene p53 tern sido injectados directamente nas pessoas com carcinomas escamosos de pulmao cabe9a e pesco9o e urn aumento da apoptose tumoral tern sido observada nas bi6psias tumorais p6s trata-mento. 0 ECOG tern em curso urn estudo nos Carci-

nomas bronqulolo-alveolares pulmonares em combi-na9ao com RT.

Na verdade os novos tralarnentos com probabilida-de de serem usados no virar do seculo incluirao

BmLIOGRAFIA

I. BELANI C, NATALE R, LEEJ et nl. Randomized phase Ill trial comparing cisplatin/Ectoposide versus carboplatinu/ paclitaxel in advanced et metastatic NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncoll998; 455a (abstrat 1751).
2. BONOMI PO, FINKELSTAEIN 0, RUCK.DESCHEL J, et al. Combination Chemotherapy versus single agents follewed by combination chemotherapy in stage IV non small cell lung cancer: a study of Eastern Cooperative Oncology Group
J Clinical Oncology 1989; 7: 1602.
3. BONONl P, KlM K, CIIANG A et at. A randomized phase 01 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).
4. BONONI P. Non-small-cell Lung Cancer Chemotherapy. Lung Cancer/Principles and Practice Lippincott-Raven 1998;811.
5. BRANISLA V JEREMIC, YUT A SHIBAMOTO et al. Shon -term chemotherapy and palliative radiotherapy for elderly patients with stage IV non-small cell lung cancer. A phase 11 study. Lung Cancer 1999: 24: 1-9.
6. BRUCE E, JOHNSON MD. Integration of New Agents lnto the Treatement of Advanced Non -Small Cell Lung cancer. ASCO 2000 Educacional Book 353-375.
7. BUNN PAUL A JR. KAREN KELLY. New Combinations in the treatemcnt of Lung cancer: A time for optimism: Chest

680 Vol. VI N°6

provavelmente outros agentcs para uJem dos tradicio-nais agentes citot6xicos que destroem em simultaneo as celulas doentes e nom1ais. Assim estao a ser

desenvolvidos agentes que especificamente atinjam as celulas neoplasicas, na perspectiva de maior especifi-cidade e menor toxicidade, pensando-se ser possfvel futuramente associar esses novos agentes biol6gicos com esquemas de QT "standard". A altura 6ptima de efectuar esta terapeutica tam bern tern de ser equacio-nada. Por estas e outras razoes continua a man ter-se a necessidade de desenvolvcr novas formas de trata-mento do CPNPC doen9a avan9ada ou metastatica

que em ultima analise resulte em melhor tempeutica para o doente e consequentemente melhores sobrevi-das e quaUdade de vida.

Abril 2000; vol. 117/numbcr 4 Supplement 1,138ASCO 2000 Educacional Book. 353-375.

8. ELLIS PA, SMITH IE, HARDY JR et at. Symptom Relief with MVC (mitomycin c, vinblastine and cisplatin) chemot-herapy in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1995; 71 (2): 366.
9. FCAPPUZZO, A ZAPPALA. T LE CHEV ALlER. Should all Stage rv Non-Small Cell Lung Cancer be treated palliat.i-vely?
10. PROGRESS AND PERSPECTIVES IN THE TREATE-MENT OF LUNG CANCER. Spnnger 1999; 183-190.
II. FOSS ELLA FRANK V. Second Line Chemotherapy for Non Small Cell Lung Cancer: Lung Cancer (second edition 2000) part 903.
12. FOSSELLA FV, DE YORE, KERR Ret ai.Phase Ill trial of docetaxel J 000mg/m2 or 75 mg/m2 versus Vinorclbinoe/ Ifosfamide for Non Small Cell Lung Cancer previously treated with platinum based QT. abstract Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 460a.
13. 1P SCUU ER, T BERGH MANSet al. Best Suponive Care or Chemotherapy for Stage IV Non Small Cell Lung Cancer: Progress and Perspectives in the Treatement of Lung Cancer-Springer 1999; 199-208.
14. JOHNSON D. PAUL 0, HANDE Ketal. Paclitaxel plus Carboplatinum in advanced non-small-cell lung cancer: a phnsc H lrial. J Clin Oncol 1996: 14 (7):2054.

Novembro/Dezembro2000

15. LANGER C, LEIGHTON J, COMIS Ret al. Paclitaxel and Carboplatinum in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase]] toxicity, response ,and survival analysis. J Clin Oncol 1995; 13 (8): 1860.
16. LOPEZ PG, STEW ART DJ et al. Chemotherapy in Stage JV (Metastatic) Non Small Cell Lung Cancer. Cancer Preventi-ons&Contro1 1997; I (1): 18-27.
17. NAM H DANG, ROY S HERBST. ChemoU1erapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. Lung Biology in Heallh and Disease 2000; Volume 140: 235-271.
18. PAUL A, BUNN JR. KAREN KELLYet al. New Combina-tions in lhe treatement of Lung Cancer. Chest 2000; 117: 138S-138S.

19. QUEffiOGA H. Estudo dos factores de progn6stico nos estadios avan9ados do Cancro do Pulmao, Porto, 1993.
20. SCHlLLER JOAN H. Chemotherapy for Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Lung Cancer, second edition 2000; part Vll: 888.

CURSO P6S-GRADUADO!fEXTOS

21. SHEPHERD F, RAMLAU R, MA TISON Ketal. Randomi-zed study of Taxotere versus best suportive care in moo-small cell lung carle. Patients previousry treated with platinum-based chemotherapy. abstract Proc AJU Soc Clin Oncol 1999; 18: 463a.
22. WTLLEM W, TEN BOKK.ER HUININK ct al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisp1atinum-based chemotherapy in locally advan-ced or metastatic non small cell lung cancer. Lung Cancer
J 999; 26: 85-89.
23. YUKJO SAITOH, TAKEHJKOFUJ!SAWAetai.Prognos-tic 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. Progn6stico do Cancro do Pulmao. Da Clinica Biologia 1998; pag, 139-140, Porto.

Novas drogas no tratamento do carcinoma do pulmao nao pequenas celulas

MAURO ZAMBONl*

RESUMO

A quimioter:apia, tern hoje, urn papel significativo
no tratamento do carcinoma do pulmao nao pequenas
celulas (CPNPC) localmente e no estadio TV. Os novas agentes quimiotenipicos- a vinorelbina, as Lax.anas, a gemcitabina eo irinotecan - e as suas associa96es com a cisplatina tern demonstrado melho-res (ndices de resposta e de sobrevida que os esque-mas ate entao utilizados. 0 aumento da sobrevida eo

principal motivo que justifca plenamente a utiliza9ao

• Pneumologista do de T6rax do Rospiral do Cancer- INCNMS ·Rio de Janeiro- Brasil
Direcror de Assunros CienLrticos da Sociedade Brasileira
de Pneumologia e Tsiologia
Vice Direcror do Departamenro de Endoscopia Respirar6ria
da "Asociaci6n Laiino Americana del Torax'' (ALAT)

Novembro/Dezembro 2000

dessas novas drogas e desses novos esquemas no tratamento do CNPCP. Entre elas, o docetaxel e a mais promissora como ficou dernonstrado em estudos comparativos com tratamento de suporte nos quais evidenciou-se wn (ndice de resposta de 7 ,6%, uma sobrevida rnediana rnaior (31 x 21 semanas) e uma melhor qualidade de vida. Outros estudos obtiverarn indice de resposta de 20% e sobrevida em l ano de 40% usando o docetaxel. Por sua vez, estudo utilizan-

do a gemcitabina mostrou urn fndice de resposta de 19%, sobrevida medlana de 34 semanas e sobrevida em 1 ano de 45%. Os estudos utilizando o paclitaxel, bern como a vlnorelbina e o irinotecan, mostrararn resultados nao tao eficazes como os conseguidos com o docetaxel e com a gemcitabina e portanto estas drogas necessitam de maiores Portanto necessitamos de mais estudos randomizados com urn

Vol. VI N°6 681