

in small cell lung cancer

J.F. BISHOP. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S75, August 1993. Treatment options for patients with relapsed small cell lung cancer

F.A. GRESO. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S85, August 1993. Treatment of elderly patients with small cell lung cancer

M. KEANE and D.N. CARNEY. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S91, August 1993. Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer

A.T. TURRISI, III. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S109, August 1993. Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer. First Panel Discussion

Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S119, August 1993. Can we predict very short term survival in small cell lung cancer?

E. QUOIX and ALL. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 229, December 1993. The prognostic significance of bone marrow metastases in small cell lung cancer patients

J. ZYCH and ALL. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 239, December 1993. Repallo Conference: New Frontiers in Lung Cancer

G. MOTTA. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 257, December 1993. Surgical resection in the management of small — cell carcinoma of the lung

STEVEN J. MENTZER, JOHN J. REILLY, JR., DAVID J. SUGARBAKER. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S349, April 1993, supplement. Solitary brain metastases: radiation, resection, or radiosurgery?

PETER McL. BLACK. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S367, April 1993, supplement. Investigation of new agents in small — cell lung cancer

DAVID H. JOHNSON. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S423, April 1993, supplement. Impact of hematopoietic growth factors on the management of small — cell lung cancer

GEORGE D. DEMETRI. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S427, April 1993, supplement. High — dose combined alkylating agent therapy with autologous stem cell support and chest radiotherapy for limited small — cell lung cancer

ANTONY ELIAS and ALL. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S433, April 1993, supplement. Immunotoxin therapy for small — cell lung cancer: N901 — Blocked ricin for relapsed small — cell cancer

THOMAS J. LYNCH. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S436, April 1993, supplement. Analysis of long — term survivors with small — cell lung cancer

ARTHUR T. SKARIN. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S440, April 1993, supplement. Prophylactic cranial irradiation in the treatment of small — cell carcinoma of the lung Anthony Abner

Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S445, April 1993, supplement. Innovations in multimodality therapy for lung cancer, combined modality management of limited small — cell lung cancer

ANDREW T. TURRISI, III. Chest, volume 103, n.º 1, p.p. S56, January 1993, supplement. Treatment of the elderly patient with small — cell lung cancer

DAVID H. JOHNSON. Chest, volume 103, n.º 1, p.p. S72, January 1993, supplement

## Avanços na Radioterapia do Carcinoma de pequenas células do pulmão

M. BRITES PATRÍCIO, LEONOR JORGE, JUDITE RAMOS E ANA VIDEIRA

Em primeiro lugar desejava agradecer à Comissão Organizadora do X Congresso de Patologia Respiratória a honra do convite para participar nesta Sessão sobre Avanços na Terapêutica do

Carcinoma de Pequenas Células, abordando o tema "Avanços na Radioterapia".

O comportamento biológico do carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) tem implicações importantes na respectiva terapêutica devido à alta fracção de crescimento e à rápida disseminação sistémica além da boa resposta a diferentes drogas e sua vulnerabilidade às radiações ionizantes.

Departamento de Radioterapia (Director: Dr. Mário Vilhena)  
IPOFG — Centro de Lisboa

Recebido para publicação em 94.12.2

Assim, a Quimioterapia é considerada como o tratamento primário do CPCP, sendo a Radioterapia considerada útil como tratamento adjuvante tendo em vista aumentar o controle local.

Deste modo, o racional para a terapêutica combinada na doença limitada, baseia-se na alta frequência de recidivas locais após a quimioterapia somente, e sua potencial redução pela associação da radioterapia torácica.

Pois, foi já demonstrado que o respectivo controle local está associado a uma melhoria do prognóstico da doença localizada conforme uma recente meta-análise efectuada por investigadores do PMH de Toronto, relativamente aos 13 ensaios randomizados já publicados.

Na verdade, os ensaios clínicos pioneiros da terapêutica combinada tiveram início há mais de 20 anos no NCI, com 81% de RC e 40% de sobrevida aos 2 anos na doença limitada, baixando no entanto para 7% na doença extensa do CPCP.

Desde então, muita investigação tem sido feita procurando dar resposta a várias questões relativas à identificação da melhor estratégia terapêutica do CPCP.

Assim, um factor importante é o "timing" da Quimioradioterapia que pode ser sequencial, alternante ou concorrente, estando ainda por esclarecer qual a melhor integração da RT relativamente à QT.

*Se sequencial* em que a RT é administrada quer após a totalidade da QT, quer segundo um esquema em sandwich (QT → RT → QT); *se concorrente* em que ambas as modalidades são administradas ao mesmo tempo, daí a designação de simultânea ou concomitante; *se alternante*, em que QT e a RT são próximas no tempo mas suficientemente afastadas para reduzir a toxicidade conjunta (RT em "split course" e QT em doses intensivas, 1 semana antes ou depois da RT). Na experiência do NCI, o tratamento simultâneo deu valores mais altos de controle local e de sobrevida do que o tratamento sequencial mas à custa de maior morbidade, necessitando por isso dum planeamento mais cuidadoso. O alto efeito local, obtido com o tratamento simultâneo da QT e RT pode ser atribuído à redução da intensa repopulação das células clonogénicas neste tipo de tumor, repopulação que tem lugar entre os ciclos de QT conforme demonstrado pelo alto "labelling

index" observado nos estudos experimentais com timidina tritiada.

Além do "timing" das modalidades de tratamento e da selecção dos agentes quimioterapêuticos, tem sido também importante no que diz respeito à RT torácica da doença localizada, a determinação das melhores técnicas e dos esquemas de fraccionamento mais adequados.

Na verdade, entre os factores da RT, existem ainda muitas variáveis que requerem mais investigação, nomeadamente:

— *o volume de irradiação que ainda não está bem estabelecido* — Que volume tratar? O volume inicial ou residual após QT? A este respeito, os cinco ensaios randomizados já publicados não foram concordantes;

— *a dose diária* — a adaptar ao volume de irradiação, ao próprio fraccionamento e ao respectivo regime de QT;

— *a dose total para o controle tumoral* — Vários estudos sugerem que a dose total óptima está entre 50 e 55 Gy; isto com base em ensaios retrospectivos, necessitando no entanto de mais investigação na determinação da verdadeira relação dose/resposta havendo apenas um estudo randomizado efectuada no Canadá mas apenas para níveis de dose baixas e moderadas (25Gy em 10 fracções/2 sem. vs 37,5Gy em 15 fracções/3 semanas) em que os autores concluem que as doses altas apenas atrasam o aparecimento das recidivas, havendo ainda muita indefinição na dose mais adequada;

— *além da dose biológica na modalidade combinada*, necessitando de estudos prospectivos randomizados.

A seguir à introdução das unidades de megavoltagem, o maior avanço da RT nos últimos anos tem sido relacionado com o constante refinamento do planeamento, desde a introdução da TAC de planeamento, a dosimetria computadorizada cada vez mais precisa, hoje já tridimensional, até ao desenvolvimento de programas de controle de qualidade, ao longo de todo o tratamento, por meio da dosimetria "in vivo" de termoluminescência, além da verificação periódica dos campos por meio de filme, de centragem com a própria fonte de tratamento.

Todo este conjunto de operações tem em vista alcançar a optimização da Radioterapia, aumentando o controle tumoral mas evitando ultrapassar

sar a tolerância dos tecidos normais cujos factores radioterapêuticos mais importantes estão relacionados com: a qualidade do feixe, a extensão da área irradiada, o tipo de fraccionamento e o débito da dose, além dos factores genéticos.

No que diz respeito à escolha do fraccionamento de dose, é de referir que, além do fraccionamento convencional (1 fracção por dia de 1,5 a 2,5Gy), têm sido ultimamente muito usados no CPCP fraccionamentos *não convencionais* nomeadamente o fraccionamento acelerado para fazer face à elevada fracção de crescimento.

Esta radioterapia acelerada, em combinação com QT simultânea, tem proporcionado resultados prometedores usando Platinum e Estoposido (PE) além do CAV (ciclofosfamida, Adriamicina e Vincristina) com melhoria do valor da sobrevida aos 2 anos para 50%.

Além de que nem o CDDP nem o VP-16 (PE) produzem toxicidade significativa a nível cardíaco, esofágico ou pulmonar.

Por outro lado, o CDDP pela sua acção radiosensibilizadora, leva a um ganho terapêutico desde que o efeito tumoral seja superior aos efeitos nos tecidos normais.

Deste modo, os resultados dos regimes combinados têm aumentado significativamente o prognóstico do CPCP.

Vejamos agora o papel da irradiação encefálica profiláctica, ponto importante mas um tanto controverso.

Tem sido constatado que o carcinoma de pequenas células do pulmão leva a 55% de metástases cerebrais. Este facto levou a estudos para avaliar os benefícios terapêuticos da RT preventiva do SNC após QT, atendendo não só ao impacto na sobrevivência como também à qualidade de vida desencadeada pela neurotoxicidade.

Aroney et al, num pequeno estudo randomizado, mostraram que a irradiação craneana profiláctica administrada 14 dias após RC, atrazava significativamente o tempo livre de metástases no SNC.

Contudo, neste ensaio foi constatado que não houve melhoria significativa da sobrevida total, havendo necessidade de mais estudos prospectivos.

Parece no entanto que a irradiação preventiva do SNC poderá justificar-se apenas nos casos em RC.

Na verdade, a limitação da RT deriva do facto de as curvas da resposta tumoral e da resposta dos tecidos normais, ambas curvas sigmoidais,

serem quasi paralelas e por vezes muito próximas, isto tanto para a RT encefálica como para a irradiação locoregional torácica.

Quanto às complicações da terapêutica combinada, os ensaios já efectuados apresentam maior incidência de toxicidade do que quando uma das modalidades quer a QT quer a RT são administradas como tratamento único, sendo de mencionar o aparecimento de mielosupressão, esofagite, constrição esofágica, e pneumonite.

Quanto à cardite e à dermatite são menos comuns.

Apenas algumas palavras sobre a RT paliativa na doença avançada cujos objectivos consistem em aliviar os sintomas causados pelo tumor primitivo extenso e/ou pelas suas metástases, procurando deste modo melhorar a qualidade de vida do doente (aliviar a dor, parar hemoptises ou tosse intratáveis, melhorar a obstrução brônquica grave, SVCS, compressão medular, metástases do SNC, metástases ósseas dolorosas etc.). Nestas situações usamos geralmente esquemas rápidos de RT paliativa com eficácia entre 60 e 80% dos casos tratados com esta finalidade.

Mas a RT é sobretudo muito útil em 3 situações consideradas de urgência nomeadamente: no SVCS, na compressão da medula espinhal e também na obstrução das vias aéreas principais em que a aplicação de laser seguida quer de braquiterapia endoluminal quer de RTE, ou por meio da sua combinação, produz eficácia em 75%.

A este respeito, desejo realçar que a braquiterapia endobrônquica é um método prático bem tolerado, atractivo e presentemente já disponível no nosso país, podendo ser usado não só como tratamento radial em combinação com a RTE como também como paliativo no cancro avançado e nas recidivas do CPCP, recidivas que geralmente transgridem para CNPCP.

Assim, após inserção do cateter de tratamento sob anestesia local, usando um broncoscópio flexível, é administrada a RT intraluminal com Iridio-192 conectando o cateter a um sistema de *remote afterloading* de que é exemplo o microselectrao.

Segundo os dados recentemente publicados por R. Stout, já com 77 doentes tratados, o alívio sintomático obtido às 6 semanas com este método terapêutico é considerável pois 86% dos casos melhoram da hemoptise; 61% apresentam-se com alívio da dispneia e 51% manifestam melhoria da

tosse.

Os autores constataram também que em 46% houve re-expansão da atelectasia pulmonar.

E para terminar, achamos que os avanços terapêuticos correntes do CPCP se podem resumir nos seguintes pontos de desenvolvimento corrente:

- Novos agentes quimioterapêuticos
- Moduladores da resistência às drogas
- Integração adequada da RT e QT
- RT acelerada hiperfraccionada
- Factores de crescimento hematopoiético
- Suporte de transplante de medula óssea ou de células estaminais do sangue periférico

## Carcinoma de células pequenas: perspectiva actual de la cirugía

RAMÓN RAMI PORTA

### I — INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células pequeñas (CCP) constituye entre el 20% y el 25% de los carcinomas de pulmón y conlleva un mal pronóstico. En una población no seleccionada de 1.538 casos de CCP, la supervivencia mediana fue de 7 meses y solamente el 7% de todos los pacientes estaba vivo a los 24 meses del diagnóstico (1). El análisis de la supervivencia por estadios arrojó diferencias significativas entre la enfermedad localizada, regional y a distancia, con supervivencias medianas de 15, 10 y 4 meses, respectivamente (1). En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con CCP tienen enfermedad extratorácica. Las metástasis se localizan, por orden de frecuencia, en las glándulas suprarrenales, hueso, médula ósea y cerebro (2).

La diseminación precoz del CCP ha hecho que la cirugía quedara relegada de las pautas de tratamiento rutinario de este tumor. Globalmente, po-

- Quimioprevención pela utilização de retinoides.

Quanto a perspectivas futuras, serão resultantes do papel importante da biologia molecular conforme tem sido demonstrado "in vivo" na regulação do crescimento das células tumorais por meio de determinados europeptidos e ainda os estudos, efectuados no ratinho, das interacções entre a radiação, citocinas e factores de crescimento e sua inibição pela descodificação das mensagens moleculares, intervindo assim na radioprotecção da fibrose intersticial pulmonar e ainda na modulação epigenética da radiosensibilidade tumoral.

cos pacientes llegan a ser intervenidos. Entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 1993, el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR) llevó a cabo el Estudio Piloto del Proyecto de Factores Pronósticos Múltiples en el Carcinoma Broncogénico. En él, participaron 25 hospitales españoles y se registraron 222 pacientes tratados quirúrgicamente por carcinoma broncogénico. De los 196 casos analizados inicialmente (192 varones y 14 mujeres, de 61,7 ± 0,17 años de edad media), sólo 5 (2,5%) fueron CCP. Hubo, además, otro caso de celularidad mixta (Tabla 1).

Por otra parte, en una serie de 874 pacientes con CCP, 52 fueron resecaos, pero solamente en 36 (4,1% del total de la serie) la resección fue completa (3).

No obstante, en los últimos diez años se han publicado numerosos artículos sobre el papel de la cirugía en el tratamiento del CCP. La mayoría son estudios retrospectivos o en fase II y su análisis es difícil debido a notables diferencias que existen entre ellos: algunos son prospectivos y otros, retrospectivos; suelen ser series con pocos casos; no existe uniformidad en la utilización de la

Sección de Cirugía Torácica. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa (Barcelona), España

Recebido para publicação em 94.11.25