

MESA REDONDA*

Avanços na terapêutica do carcinoma de pequenas células do pulmão

INTRODUÇÃO

JOSÉ MACANITA (Moderador)**

Cumprimento agradecer à S.P.P. e em especial ao seu Presidente o honroso convite para presidir a esta mesa redonda que vai abordar o tema "Avanços na Terapêutica do Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão". Sinto-me por outro lado lisonjeado por nesta mesa colaborarem colegas altamente categorizados a quem agradeço a sua disponibilidade.

O carcinoma de pequenas células do pulmão constitui cerca de 20% de todos os câncros do pulmão. A sua terapêutica tem alguns aspectos, digamos entusiasmantes, outros e na grande maioria dos casos, infelizmente desanimadores e por fim algumas perspectivas que se podem considerar aliantes.

Entusiasmantes, porque por se tratar dum tipo de tumor com uma história natural muito especial de proliferação muito rápida, responde muito

bem às terapêuticas actualmente utilizadas, com realce para a quimioterapia. As respostas atingem 70 a 90% dos casos, das quais 40-50% são completas.

Reveste-se por outro lado de aspectos altamente desanimadores porque mesmo nos casos de resposta completa, a cura é ilusória. Algum tempo depois o tumor recidiva a partir de fenótipos atípicos progressivamente mais resistentes. Desenvolvem-se mecanismos celulares de resistência e todas as tentativas para ultrapassar esta situação têm falhado. Algo no entanto tem sido conseguido porquanto de uma sobrevida média de 3-4 meses, após o diagnóstico, passou-se para uma média de 12 meses, atingindo-se uma média de 2 anos nos casos de doença dita limitada.

Para contornar esta situação paradoxal, boas respostas — recidivas relativamente precoces — escassa sobrevida, intensificam-se as investigações e propõem-se outras estratégias terapêuticas ou novas vias de actuação das quais realço:

— a utilização de novos fármacos porventura mais eficazes — infelizmente somente um pequeno número de produtos é eficaz no carcinoma de pequenas células. Dentro destes sobressaem os derivados de platínum e o etoposido. A aprovação de novos fármacos deverá basear-se em termos de benefício/sobrevida, qualidade de vida e resposta antitumoral. Estes novos produtos terão de ser mais activos que os já comprovadamente eficazes. Dos agentes em investigação sobressaem

* Integrada no X Congresso de Pneumologia (Lisboa, 11 de Novembro de 1994)

** Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa, Responsável pelo Núcleo de Oncologia Pneumológica do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria.

Recebido para publicação em 95.01.16

os inibidores da topoisomerase I como o Topotecan, os taxóides como o paclitaxel e o docetaxel que interferem com a estrutura dos microtúbulos e alguns antimetabolitos como a gencitabina.

— a intensificação das doses dos produtos já comprovadamente eficazes — isto é aumentar a dose e a intensidade até ao limite da toxicidade mesmo com o risco de ter de utilizar enxertos de medula. A utilização de factores de crescimento hematopoiéticos se são capazes de melhorar a mielosupressão pela quimioterapia e a neutropénia febril, não têm permitido aumentar as doses em escala significativa. De qualquer modo os benefícios não parecem justificar os riscos. Muitos autores afirmam mesmo que os regimens clássicos têm uma eficácia semelhante à dos regimens intensivos, com menor toxicidade e mais fácil administração. Outros autores, ainda preconizam aumentar o número de fármacos em doses convencionais em detrimento das doses intensivas, baseando-se no facto de a diversidade poder teoricamente superar mais a heterogeneidade tumoral.

— a possibilidade de enfrentar os fenómenos de resistência celular que se desenvolvem após a quimioterapia e cujos mecanismos não estão totalmente esclarecidos. Citam-se a superexpressão da glicoproteína P, conduzindo à redução da acumulação do fármaco intracelular, a modificação da actividade das topoisomerases por mutação, com conseqüente resistência aos seus inibidores, ligação ao glutatião plasmático (protector da célula), amplificação ou mutação de genes, reparação do DNA, etc. Uma das ideias preconizadas, seria a modulação da resistência, por exemplo baixando os níveis de glutatião mediante a administração de produtos eficazes.

— a melhoria da conjugação dos métodos terapêuticos clássicos — cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isto é, uma actuação multidisciplinar mais eficaz. Muitos ensaios controlados parecem comprovar um benefício da radioterapia quando associada à quimioterapia na doença limitada, não só quanto a resposta como também quanto a sobrevida, muito embora esta não seja muito significativa. Parece comprovado que os mecanismos de resistência celular à quimioterapia e à radioterapia parecem diferir em certos aspectos, o que poderá conduzir à melhoria do controlo local da doença. Este aspecto é uma das bases biológicas para a terapêutica multidisciplinar. O que não parece é haver muito consenso no volume,

nos fraccionamentos e principalmente no "timing" da radioterapia com a quimioterapia. E aqui poderão perspectivar-se avanços na terapêutica deste tipo de tumor. Quanto ao papel da cirurgia existe no momento actual um certo descrédito. Há mais de 30 anos a cirurgia era a terapêutica utilizada nos estadios I e II. Mas um estudo randomizado feito entre 1962 e 1964 pelo *British Medical Research Council Lung Cancer Working Party* revelou que com a radioterapia radical se obtinham nestes estadios sobrevidas superiores às da cirurgia, mas sem que qualquer destes meios alterasse o curso da doença metastática. Foi algum tempo depois que surgiu a quimioterapia como terapêutica de primeira linha e com esquemas parecidos aos preconizados nos linfomas.

Apesar do descrédito da cirurgia neste tipo de tumor, têm sido relatados trabalhos em séries altamente seleccionadas nos estadios I e II com resultados iguais aos obtidos no carcinoma de não pequenas células com o mesmo tipo de terapêutica.

Na verdade muitos autores pensam que haverá efectivamente um grupo restrito de doentes com carcinoma de pequenas células com NO que beneficiam com a ressecção cirúrgica não estando provado o benefício da terapêutica adjuvante. Mas não existem estudos prospectivos randomizados credíveis sobre o papel da cirurgia em terapêutica multidisciplinar.

Por fim, os pontos que considero aliciantes prendem-se com os novos conhecimentos a nível de biologia celular, que têm permitido conhecer melhor a organização genómica, a expressão génica da célula maligna e os fenómenos da oncogénese. No caso particular do carcinoma de pequenas células existem conhecimentos interessantes que poderão constituir pontos de partida para opções terapêuticas diferentes das até agora utilizadas, particularmente correcção de defeitos moleculares que condicionaram o cancro.

Cito neste tipo de tumor a frequência das mutações e amplificações de oncogénese, da inactivação de genes supressores da proliferação, particularmente de p53, o papel dos neuropéptidos que se ligam a receptores e implicados na proliferação celular, etc. Estes aspectos poderão constituir alguns pontos de partida para actuações terapêuticas — intervenção a nível de receptores bloqueando-os com anticorpos monoclonais específicos, interac-

ção a nível de factores de crescimento, modificações da função das proteínas G, inibição da função dos factores de transcrição específicos, correcção da inactivação do p53, etc.

São estes alguns dos pontos que penso irão ser falados ou debatidos pelos participantes desta mesa, a Professora Brites Patrício do Serviço de Radioterapia do I.P.O., a Dr.^a Isabel Amendoeira

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS DO PULMÃO — PERFIL BIOPATOLÓGICO

ISABEL AMENDOEIRA*

O carcinoma de células pequenas do pulmão (ccpp) ocorre principalmente em fumadores e compreende cerca de 25% das neoplasias comuns do pulmão. Inicialmente pensava-se que era um sarcoma ou um linfoma e, só em 1926, foi reconhecido como uma neoplasia epitelial (1,2).

Inicialmente classificado como "carcinoma anaplástico" é actualmente e, segundo a Organização Mundial de Saúde, dividido em três categorias:

a) Carcinoma de células em "grão de aveia", composto por células uniformes, pequenas e redondas, cujas dimensões são as de 1,5 a 3 vezes as de um linfócito; o núcleo é denso, oval e o citoplasma escasso.

b) Carcinoma de tipo intermediário composto por células fusiformes ou poligonais, com mais citoplasma do que no tipo em "grão de aveia".

c) Carcinoma combinado caracterizado pela presença simultânea de um carcinoma de células pequenas e um adenocarcinoma ou um carcinoma epidermóide.

Uma vez que não há comportamento biológico diferente nos três sub-tipos, já em 1985, Yesner (3) sugeriu que se designassem apenas por "carcinoma de células pequenas" todos os carcinomas que não evidenciassem elementos significativos para além das células pequenas, criando duas va-

riantes — Carcinoma de células pequenas/células grandes (com pior prognóstico) e Carcinoma combinado.

do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João do Porto, o Dr. Rami Porta cirurgião torácico do Hospital Mútua de Terrassa de Barcelona e o Dr. Mário Loureiro pneumologista e oncologista pneumológico do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra a quem agradeço mais uma vez a valiosa colaboração.

riantes — Carcinoma de células pequenas/células grandes (com pior prognóstico) e Carcinoma combinado.

Os carcinomas do pulmão são neoplasias heterogéneas; Yesner (4) verificou que numa série de 205 biópsias com o diagnóstico histológico de carcinoma de células pequenas, 20% dos tumores, na autópsia, evidenciaram a coexistência de um carcinoma de outro tipo.

A maior parte dos ccpp têm diferenciação neuroendócrina; no entanto, algumas neoplasias com as mesmas características histológicas correspondem ultrastructuralmente a carcinomas epidermóides ou, menos frequentemente, a adenocarcinomas muito pouco diferenciados.

Apesar de o ccpp ser o grupo histológico em que há maior concordância de diagnóstico entre patologistas (5), esta não ultrapassa os 75%. A discordância depende do diferente conceito de "células pequenas" e da diferente valorização de focos esboçando características sugestivas de adenocarcinoma ou de carcinoma epidermóide.

O aparecimento de anticorpos específicos para o ccpp como por exemplo o MoAb SCCL 175, pode contribuir para o diagnóstico deste tipo de carcinoma do pulmão bem como vir a ser útil no tratamento desta neoplasia (6). Estes anticorpos podem ser usados como veículos de agentes citotóxicos, genes e sondas de oligonucleotídeos "anti-sense".

Em termos de comportamento biológico o que distingue o ccpp de outros carcinomas do pul-

* IPATIMUP — Faculdade de Medicina do Porto, Lab. Anatomia Patológica — H.S. João

Recebido para publicação em 94.11.25