

Câncer de Pulmão com Ênfase no Carcinoma de Pequenas Células

Mário Alberto Costa*

Introdução

O câncer de pulmão representa, nos dias de hoje, uma das maiores causas de morbidade e mortalidade por câncer em todo o mundo. Esse contexto também se aplica ao Brasil onde o câncer de pulmão é freqüente, tanto na população masculina quanto feminina. Na maioria dos casos, o câncer de pulmão é detectado em estádios avançados e a sobrevivência em 5 anos, em estatísticas americanas, gira em torno de 13%¹. Dentre os principais fatores de risco podemos citar o fumo, exposição secundária à fumaça do tabaco, a exposição ao asbesto, ao radônio e a outros agentes cancerígenos, bem como a predisposição genética².

Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas dependem da localização do primário (se é uma lesão central

ou periférica), da extensão da doença (presença de doença extra-pulmonar) e da associação com complicações clínicas como síndromes para-neoplásicas. Pacientes com tumores centrais podem apresentar tosse, hemoptise, sibilos, estridor, dispnéia obstrutiva, pnemonite por obstrução. Mais freqüentemente, o carcinoma de pequenas células de pulmão (CPC) se apresenta como um tumor central.

Como sintomas secundários ao crescimento periférico do tumor primário, encontramos a dor por envolvimento pleural ou da parede torácica, tosse, dispnéia de base restritiva e abscesso pulmonar por cavitação tumoral. Como sintomas relacionados à disseminação regional do tumor no tórax por contiguidade ou metástases para linfonodos regionais citamos obstrução traqueal, obstrução do esôfa-

go com disfagia, paralisia do laringe com rouquidão, paralisia do frênico com elevação do diafragma ipsilateral e dispnéia, síndrome de Horner, síndrome de Pancoast, síndrome de obstrução da veia cava superior, extensão para o pericárdio ou coração com tamponamento cardíaco, arritmia ou falência cardíaca, derrame pleural por obstrução linfática e linfangite com hipoxemia e dispnéia.

Os pacientes com câncer de pulmão também podem desenvolver complicações extra-torácicas relacionadas a metástases, mais freqüentemente para o sistema nervoso central, ossos, fígado, pele, linfonodos, e complicações não metastáticas relacionadas a síndromes para-neoplásicas como secreção ectópica hormonal, hipercalcemia, osteoartropatia hipertrófica e síndromes neurológicas².

* Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer, Instituto Nacional de Câncer.

Histopatologia

De um modo geral, o carcinoma de pulmão é dividido em *carcinoma de pulmão não-pequenas células* com os tipos epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células e *carcinoma de pequenas células* que pode ser do tipo "oat-cell", células intermediárias ou misto, isto é, CPC associado a outros tipos histológicos.

Atualmente, o tipo histológico mais freqüentemente observado é o adenocarcinoma, enquanto o CPC responde por cerca de 20% dos casos do câncer de pulmão².

O CPC é uma patologia de origem neuroendócrina, sendo possível a identificação de granulações características com o auxílio da microscopia eletrônica. Vale dizer, que há uma gama de neoplasias neuroendócrinas pulmonares. Num extremo se encontra o CPC, que é agressivo e tem um mau prognóstico, enquanto no outro extremo temos os carcinóides brônquicos, que têm um bom prognóstico após a excisão cirúrgica. Entre eles há uma entidade chamada câncer neuroendócrino de pulmão bem diferenciado, tipo que alguns autores denominam de carcinóide atípico ou pleomórfico⁴.

Avaliação dos Pacientes e Estadiamento

A avaliação inicial dos pacientes com suspeita de cân-

cer de pulmão é feita através da radiografia simples do tórax e da tomografia computadorizada (TC) do tórax. No caso de um tumor central lançamos mão da citologia do escarro, da broncoscopia com biópsia e/ou lavado brônquico, da aspiração por agulha fina, podendo chegar à toracotomia. No caso dos tumores periféricos as opções para diagnóstico histopatológico incluem a aspiração por agulha fina, broncoscopia com biópsia transbrônquica ou lavado, toracoscopia video-assistida e toracotomia.

Geralmente, os pacientes com CPC são submetidos a diversos exames para determinar a extensão da doença. Além do raio X de tórax e da TC do tórax, são importantes a cintilografia óssea e a avaliação do abdome com TC ou ultra-sonografia. Em pacientes com qualquer sintoma que possa ser indicativo de comprometimento do sistema nervoso central recomendamos TC ou ressonância magnética do crânio. Reservamos a biópsia de medula óssea para aqueles pacientes que estão sendo tratados dentro do contexto de um estudo clínico prospectivo. Também é importante que se proceda à avaliação com hemograma, contagem de plaquetas e bioquímica completa^{2,4}.

Os pacientes com CPC são estadiados de forma diferente daqueles com carcinoma não-pequenas células. Embora se

possa usar o sistema TNM, normalmente os pacientes são estadiados como doença limitada ou doença extensa^{2,4}.

Doença limitada: significa que o tumor está confinado ao hemi-tórax de origem, mediastino e linfonodos supraclaviculares, e que o tumor pode ser contido dentro de um campo de radioterapia tolerável.

Doença extensa: significa que a doença está disseminada, a ponto de não poder ser incluída na definição de doença limitada.

Prognóstico

O CPC possui o comportamento clínico mais agressivo dentre os tumores de pulmão e, sem tratamento, a sobrevida mediana varia de 2 a 4 meses. Comparado com outros tipos de câncer de pulmão existe maior tendência à disseminação já no momento do diagnóstico. Devido à propensão para metástase à distância, as formas localizadas de tratamento como cirurgia e radioterapia, raramente produzem sobreviventes à longo prazo. Entretanto, com a incorporação da quimioterapia no programa de tratamento, a sobrevida é, sem dúvida alguma, prolongada. Com a quimioterapia, de um modo geral, cerca de 10% da população de pacientes permanece livre de doença após 2 anos do início do tratamento, tempo em

que a maioria dos pacientes desenvolve recorrência. Mesmo nos pacientes sobreviventes à longo prazo, existe um risco aumentado de morte por câncer de pulmão (tanto por CPC quanto por não-pequenas células) e a sobrevida em 5 anos é menor que 5%⁴.

Cerca de 30% dos pacientes se apresentam com doença limitada e, com os programas atuais de tratamento, a sobrevida mediana nestes casos varia de 10 a 16 meses. Por outro lado, na doença extensa o prognóstico é pior e a sobrevida mediana se situa entre 6 e 12 meses, sendo raro a sobrevida livre de doença a longo termo⁴.

Pacientes em bom estado geral, com pouca perda de peso e do sexo feminino apresentam melhor prognóstico. Entretanto, mesmo pacientes em mau estado geral podem se beneficiar do tratamento⁴.

Tratamento do CPC

O tratamento do CPC baseia-se, sobretudo, na quimioterapia, que além de aumentar a sobrevida dos pacientes, também oferece uma redução da sintomatologia na grande maioria dos casos.

Vários agentes quimioterápicos são ativos no tratamento do CPC (tabela 1). De um modo geral considera-se que o resultado obtido com a combinação de quimioterápicos é superior ao resultado obtido com droga única. Por exem-

plo, em 753 pacientes tratados com agente único a resposta objetiva (RO) variou entre 15% e 20%, com resposta completa (RC) entre 2% e 3%. Com combinação, em 1236 pacientes a RO foi em torno de 70%, enquanto observamos resposta completa em cerca de 30% dos casos².

Na tabela 2 estão dispostos os resultados obtidos na doença extensa com algumas das combinações de quimioterápicos disponíveis. Atualmente, o esquema mais usado envolve a combinação de carboplatina ou cisplatina com etoposide num total de 6 ciclos, não havendo vantagem no tratamento de manutenção^{2,4}.

Na doença limitada, diversos trabalhos mostram vantagens com a combinação de quimioterapia com radioterapia. Pignon, através de uma metanálise, comparou os resultados do tratamento com e sem radioterapia⁵. A sobrevida em 2 anos sem radioterapia foi de 9,2%, enquanto que com radioterapia sobe para 17,4%. Ward, também mostrou vantagem no tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia, com sobrevida em 2 anos de 23% versus 17%⁶. Sempre que possível, a radioterapia deve ser iniciada precocemente, entre o primeiro e o segundo ciclo de quimioterapia. Komaki observou que a sobrevida em 2 anos com radi-

Tabela 1. Agentes quimioterápicos ativos no carcinoma de pequenas células de pulmão.

Droga	Resposta Objetiva (%)
Teniposide	65
Cisplatina	50
Etoposide	45
Ciclofosfamida	40
Vincristina	35
Methotrexate	30
Doxorrubicina	30
Carmustine	25

Tabela 2. Resultados com quimioterapia na doença extensa.

Esquema	Resp. objetiva	Resp. completa	Sobrevida mediana
Suporte			1,5-3 m
EP	61%	10%	8,6 m
CAV	51%	7%	8,3 m
CAV/EP	59%	7%	8,1 m
CarboE	58%	9%	8,3 m
CODE	94%	40%	15 m

EP: etoposide e cisplatina; CAV: ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina; CarboE: carboplatina e etoposide; CODE: cisplatina, vincristina, doxorrubicina e etoposide.

oterapia tardia foi de 39% versus 70% para radioterapia imediata¹⁰. Murray, num estudo do Instituto Nacional de Câncer do Canadá, em 308 pacientes mostra uma diferença estatisticamente significativa em favor dos pacientes tratados com radioterapia precoce, com sobrevida em 2 anos de 40% versus 33% e sobrevida mediana de 21.2 versus 16 meses ($p=0.008$)⁹.

Nos pacientes com doença inicial (estádios I e II) diagnosticada após cirurgia, é importante que após a ressecção, o tratamento seja complementado com quimioterapia e radioterapia. Em 364 pacientes onde foi feita apenas a ressecção cirúrgica a sobrevida em 5 anos foi de 21%, enquanto que em 167 pacientes aonde se ofereceu quimioterapia e radioterapia após a cirurgia, a sobrevida mediana foi acima de 28 meses com sobrevida em 5 anos de 54%. Enquanto estes resultados mostram que é possível que a cirurgia tenha algum lugar em pacientes com doença inicial, até hoje não se conseguiu demonstrar que esta tenha impacto na sobrevida de pacientes com doença mais avançada².

A radioterapia tem sido utilizada como profilaxia do sistema nervoso central para pacientes em resposta completa após tratamento quimioterápico. Este tratamento reduz a incidência de metástases ce-

rebrais, embora ainda se tenha dúvidas sobre seu impacto na sobrevida. Tendo em vista a possibilidade de déficit neurológico em sobreviventes à longo prazo, é importante que a dose diária seja menor que 300 cGy^{2,4}.

Nos pacientes com doença metastática, a radioterapia tem efeito benéfico como tratamento paliativo, podendo ser indicada para pacientes com metástase cerebral ou óssea. A radioterapia também é eficaz na palição de sintomas loco-regionais como síndrome de compressão da veia cava superior.

Dentre os quimioterápicos recentemente estudados, podemos citar principalmente os taxanes (paclitaxel e docetaxel) e os inibidores da topo-isomerase como CPT-11 e topotecan. Resultados com paclitaxel por exemplo, mostram que em 71 pacientes houve RO em 59% dos casos. Entretanto, não se observou RC nesse grupo de pacientes. Por outro lado, com topotecan, em 38 pacientes (pré-tratados na maioria dos casos) observamos RO em 37% dos casos com RC em 5%³.

Novas combinações também estão sendo utilizadas. Dentre elas, podemos citar a associação de etoposide com platina e paclitaxel. Em 45 pacientes tratados com estas drogas observamos RO em 91% dos casos com RC em 36%³.

Infelizmente, até hoje não se conseguiu demonstrar que tratamentos intensivos possam oferecer melhores resultados. Embora Johnson, utilizando altas doses de CAVE versus tratamento padrão com CAVE tenha demonstrado melhora na resposta, a sobrevida mediana não se alterou (8 vs. 7 meses)⁷. Outro autor, Crawford, utilizando CAE vs CAE + G-CFS demonstrou resposta em 72% vs 80% dos casos, com sobrevida mediana de 12 meses versus 11.4 meses⁸.

Uma forma de tratamento bastante promissora no resgate dos pacientes com CPC é o uso de etoposide oral por tempo prolongado. Johnson, tratando 22 pacientes, sendo que 18 destes já haviam recebido previamente etoposide venoso, observou RO 45% dos casos (2 pacientes com RC). A melhor taxa de resposta foi obtida em pacientes que estavam fora de tratamento quimioterápico há algum tempo (64% vs. 13%)¹¹.

Conclusão

Em resumo, a estratégia de tratamento de CPC doença limitada consiste em oferecermos quimioterapia, geralmente combinação de etoposide com platina, associada a radioterapia torácica precoce. Os pacientes em resposta completa devem ser considerados para profilaxia do sistema nervoso central. Nos pacientes

com progressão de doença ou resposta parcial podemos oferecer novos agentes ou novas formas de tratamento como o etoposide oral. Nos pacientes com doença extensa, o tratamento de um modo geral é com quimioterapia exclusiva. Nos pacientes com resposta completa também podemos avaliar quanto à profilaxia do sistema nervoso central. Naqueles com doença em progressão ou resposta parcial podemos oferecer novos agentes ou tentar novas formas de tratamento e lançar mão da radioterapia como tratamento paliativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WINGO, PA et al.-Cancer Statistics, 1995. CA Cancer J Clin 45: 8-30, 1995.
2. IHDE, D.C. et al.-Cancer of the lung; small cell lung cancer. In:DeVITA, Jr., V.T., HELLMANN, S e Rosenberg, S.A (eds.): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edition. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1993, pp 723-758.
3. BUNN, Jr., PA: New drug combinations in the treatment of advanced non-small cell and small cell lung cancer. In: American Society of Clinical Oncology (ed.): Educational Book, 32nd Annual Meeting, 1996, pp 195-207.
4. Small Cell Lung Cancer. In: National Cancer Institute's Physician Data Query System, March, 1996.
5. PIGNON, J.P et al.- A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N.Engl.J. Med., 327: 1618-1624,1992.
6. WARD, P. et al.- Does thoracic irradiation improves survival and local control in small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. Clin. Oncol., 10: 890-895, 1992.
7. JOHNSON, D.H et al.- A randomized comparison of high-dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J.Clin. Oncol., 5: 1731-1738, 1987.
8. CRAWFORD, J. et al.- Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 325: 164-170, 1991.
9. MURRAY, N. et al.- Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 11: 336-344, 1993.
10. KOMAKI, R. et al.- Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 807-811, 1995.
11. JOHNSON, D.H. et al.- Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 8: 1613-1617, 1990.