

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

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.

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.

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

mão é o rápido "doubling-time", a elevada fracção de crescimento e a metastização precoce (7).

Numa tentativa de compreender a dinâmica desta neoplasia têm-se realizado estudos imunocitoquímicos, de quantificação de ADN, citogenéticos e de genética molecular, que poderão definir novas estratégias terapêuticas e melhorar o prognóstico. Efectivamente, esta é uma área em que há muito que progredir já que, em doentes com doença limitada, a sobrevida média é de 14-18 meses e aos dois anos apenas estão vivos 10-20% dos doentes; nas situações de doença extensa, aos dois anos estão vivos 0-5% dos doentes (7).

A aneuploidia determinada por citometria é um conhecido marcador de malignidade em tumores sólidos, ocorrendo entre 80-96% dos casos de cancro do pulmão, consoante as séries, o que depende, entre outros motivos, da representatividade da amostra (8).

Bunn et al (9) demonstraram que no carcinoma do pulmão a aneuploidia é detectada por citometria em 85% dos casos e, que em 10% dos casos há multiclonalidade. Os restantes 15% serão populações celulares quase-diplóides uma vez que se puderam demonstra alterações citogenéticas mínimas em quase todas as linhas tumorais.

Levanta-se a hipótese da monoclonalidade poder representar o desenvolvimento de resistência aos citostáticos.

Nos carcinomas epidermóides observou-se ainda associação da sobrevida à expressão de diferenciação escamosa (positividade para as citoqueratinas *kk8.60*) sem que tal se observasse nos carcinomas de células pequenas (10). Na série de 289 carcinomas de células pequenas estudada por Bunn et al (9) não se comprovou relação óbvia entre o grau de aneuploidia e a sobrevida, ao contrário do que se passa nos carcinomas de células não-pequenas, em que a diploidia se associa à maior sobrevida (10).

Em termos citogenéticos o ccpp envolve pelo menos duas alterações cromossómicas distintas. A deleção da sequência de ADN no braço curto do cromossoma 3. A alteração é na banda 3p21 que, não sendo específica, é uma constante (11). Pode ajudar no diagnóstico diferencial entre carcinóide e carcinoma neuroendócrino já que o primeiro não a apresenta. Não ajuda, no entanto, no diagnóstico entre carcinoma de células pequenas e os outros tipos de carcinomas do pulmão (incluindo o carcinóide atípico) porque

todos apresentam frequentemente essa deleção do braço curto do cromossoma 3. A pesquisa de deleção do braço curto do cromossoma 3 não se faz obviamente com métodos citogenéticos — que necessitam de estudos de profases em culturas de células — mas sim com métodos de genética molecular através da pesquisa de perda de material genético na zona de deleção. Esta pesquisa só se pode fazer nos casos de heterozigotia, isto é, nos doentes em que o gene herdado da mãe é diferente do gene herdado do pai.

A pesquisa da perda de heterozigotia de 3p21 tem duas aplicações: a) em situações de metastase de neoplasia de células pequenas, a conservação de heterozigotia em 3p21 é um indicador de que não se trata de um carcinoma de células pequenas do pulmão.

b) na previsão da resposta à terapêutica, a perda de heterozigotia em 3p21 num carcinoma de células não-pequenas do pulmão é frequentemente um indicador de sensibilidade à quimioterapia.

Outra alteração genética frequentemente observada em ccpp é a amplificação de membros da família do gene *myc* que foi observada em 11% de linhas celulares de doentes não tratados e em 44% de linhas de doentes tratados. Este facto leva a pensar que, em termos de evolução genética, a perda de ADN em 3p precede a amplificação do gene *myc*. Por outro lado Hirsch et al (12), em 1988 observaram uma maior frequência de amplificação do gene *c-myc* em linhas celulares de variantes de carcinoma de células pequenas (células pequenas/células grandes), associadas a uma evolução clínica mais agressiva, má resposta à terapêutica e menor sobrevida. Esta diferença de agressividade não tem, no entanto, pelo menos por ora, qualquer aplicação prática.

Deliberadamente omitimos uma importante área de investigação imunocitoquímica e molecular nos ccpp que é a que diz respeito à produção, por estas neoplasias, de peptídeos e de hormonas. A intensidade desta investigação está bem expressa na quantidade de artigos que mensalmente saem sobre estes assuntos em revistas da especialidade. Os resultados obtidos até hoje são interessantíssimos do ponto de vista patogénico por permitirem explicar síndromas paraneoplásicas e outras manifestações associadas ao ccpp, mas não fornecem elementos com significado diagnóstico, prognóstico e/ou terapêutico.

Em resumo, poderíamos concluir que os modernos métodos de estudo celular e tecidual têm permitido enormes avanços no domínio da etiopatogenia do ccpp e das neoplasias que com ele se relacionam mas não têm fornecido elementos cruciais para a clínica e terapêutica dos doentes. Isto mesmo se encontra reflectido no desapontamento com que Rosti (13) refere, em 1993, no *Journal of the National Cancer Institute*, que

cerca de 70% dos médicos acham que a investigação sobre o ccpp é inadequada e que a terapêutica actual é decepcionante.

No entanto, e dado o péssimo prognóstico dos carcinomas de células pequenas do pulmão, não será disparatado defender a necessidade de continuar o estudo minucioso de cada ccpp com o objectivo de procurar identificar subgrupos susceptíveis de tratamento (e/ou avaliação prognóstica) diferenciado.

REFERÊNCIAS

- HAMMAR SP. Common Tumors. In: Pulmonary Pathology, Dail DH, Hammar SP (eds) Springer-Verlag New York Inc, 1988.
- BERNARD WG. The nature of "oat-celled sarcoma" of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29: 241-244 (citado por Hammar SP).
- YESNER R. Classification of lung-cancer histology. *N Engl J Med* 1985; 312: 652-653.
- YESNER R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg* 1983; 7: 775-785.
- KEEHN R., AUERBACH O., NAMBU S. Reproducibility of major diagnosis in a binational study of the lung cancer in uranium miners and atomic bomb survivors. *Am J Clin Pathol*, 1994; 101:478-482.
- MEMOLI VA, JORDAN AG, BALL ED. A novel monoclonal antibody, SCCL 175, with specificity for small cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988; 48: 7319-7322.
- ELIAS AD, AYASH L, FREI E III et al. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 559-566.
- TIRINDELLI-DANESI D, TEODORI L, MAURO F, et al. Prognostic significance of flow cytometry in lung cancer — A 5-year study. *Cancer* 1987; 60: 844-851.
- BUNN PA, CARNEY DN, GAZDAR AF, et al. Diagnostic and biological implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 5026-5032.
- GUBER A, COHEN R, RONAH R. Flow cytometric analysis and cytokeratin typing of human lung tumors — A preliminary study. *Chest* 1994; 105:138-143.
- BRAUCH H, JOHSON B, HOVIS J, et al. Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in small-cell an non-small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 317:1109-113.
- HIRSH FR. The clinical value of recent developments in pathology and biology of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4:30-33.
- ROSTI G. Treatment advances for small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:938.

Perspectivas actuais da quimioterapia

MÁRIO LOUREIRO*

INTRODUÇÃO

As esperanças e os receios do uso da quimioterapia (Q.T.) no tratamento do Carcinoma Pulmo-

nar de pequenas células (C.P.P.C.) têm evoluído em sentido contrário, atendendo não só à eficácia terapêutica relativa de alguns fármacos mas, também, à redução, ou possibilidade de controlo, da toxicidade mais comum.

Esta realidade inclinou a determinação médica no sentido do seu emprego crescente, como arma terapêutica.

* S. Pneumologia. H.U.C.

Recebido para publicação em 94.12.7