

DATE RECENTE PRIVIND TERAPIA CANCERULUI BRONHOPULMONAR (C.B.P.) AVANSAT

A. Grigorescu*

REZUMAT

Cancerul bronhopulmonar reprezintă o importantă problemă în patologia multor țări.

În acest articol sunt prezentate date recente privind chimioterapia, terapia genică și chirurgia endoscopică în neoplasmul bronhopulmonar avansat, precum și o variantă de strategie terapeutică în cancerul bronhopulmonar non-microcelular avansat.

Cuvinte cheie: neoplasm bronhopulmonar, cancer bronhopulmonar non-microcelular, chimioterapie, terapie genică, chirurgie endoscopică, strategie terapeutică.

Cancerul bronhopulmonar reprezintă o importantă problemă de sănătate în Franța, Anglia, Statele Unite, unde reprezintă a doua cauză de deces prin cancer (the New England Journal of Medicine - Nov. 12. 1992, p. 1434). Aceeași situație existând și în România unde cancerul bronhopulmonar reprezintă prima cauză de deces prin cancer la bărbat.

Rezultatele obținute până în prezent nu sunt nici pe departe satisfăcătoare în ceea ce privește prelungirea duratei de supraviețuire a acestor bolnavi. Se explică astfel multitudinea de studii care au ca subiect tratamentul cancerului bronhopulmonar prin chimioterapie citostatică, chirurgie, terapie genică în cele ce urmează doresc să fac un rezumat al principalelor metode terapeutice utilizate în prezent în cancerul bronhopulmonar avansat.

Chimioterapia cancerului bronhopulmonar

A) Cancerul bronhopulmonar cu celule mici prezintă o sensibilitate crescută la tratamentul citostatic, cei mai activi compuși fiind: Etoposidul, Cisplatinul, Vincristina, Ifosfamida.

Combinățiile incluzând vincristină - ciclofosfamidă și doxorubicină s-au dovedit active.

De asemenea, noile citostatice cum sunt: topotecanul, vinorelbina gemcitadina, docetaxelul și paclitaxelul s-au dovedit active.

Pentru stadiile limitate (std. I-III) și cele extinse (IV) rata de răspuns a ajuns la 80%.

b) Cancerul bronhopulmonar fără celule mici este unul din cele mai rezistente tumori solide la chimioterapie cu o rată de răspuns de 15-25% pentru monochimioterapie și de 20-40% pentru polichimioterapie.

Drogurile care s-au dovedit a fi cele mai active în cancerul bronhopulmonar fără celule mici sunt: vinblastina,

ABSTRACT

Recent Data in Advanced Bronchopulmonar Cancer Therapy

Bronchopulmonar cancer is an essential problem in the pathology of many countries.

This article presents recent data concerning the chemotherapy, gene therapy and endoscopic surgery in advanced bronchopulmonar cancer, also a therapeutical stratagem in advanced non-microcellular bronchopulmonar cancer.

Key words: bronchopulmonar neoplasm, non-microcellular bronchopulmonar cancer, chemotherapy, gene therapy, endoscopic surgery, therapeutical stratagem.

ifosfamida, cisplatinul, vindezina, mitomicina. Noile citostatice utilizate după 1990 s-au dovedit promițătoare și în această formă de cancer.

Deoarece chimioterapia în cancerul bronhopulmonar fără celule mici nu a fost standardizată ca tratament se consideră că toți pacienții care sunt supuși unei chimioterapii trebuie introduși într-un studiu clinic.

Când se decide la aplicarea polichimioterapiei citostatice în cancerul bronhopulmonar fără celule mici trebuie să se aibă în vedere aprecierea rezultatelor, calitatea vieții și satisfacția pacienților, noțiuni care sunt din ce în ce mai frecvent utilizate în cadrul metaanalizelor studiilor clinice controlate.

Modificări moleculare în cancerul bronhopulmonar

Observațiile asupra faptului că genele contribuie la transformarea malignă sunt legate de faptul că modificările genetice în celulele inițiale s-au dovedit a fi legate de procesul de cancinogeneză la nivel molecular.

Familiiile de gene implicate în carcinogeneză includ oncogenele dominante și genele supresoare. Protooncogenele participă la funcțiile celulare critice incluzând semnalul transducției și transcripția.

O singură alelă mutată este necesară pentru transformarea malignă.

Modificările care conferă transformarea funcțională a oncogenelor dominante sunt: mutația punctuală, amplificarea, translocația rearanjamentele.

Genele supresoare tumorale reclamă pierderea homozigotă a funcției prin mutație, deleție sau combinația lor. Unele gene supresoare par a juca un rol în coordonarea proliferării prin reglarea transcripției.

Identificarea genelor specifice care contribuie la

Dr. Alexandru Grigorescu, medic primar, Departamentul de Oncologie medicală, Institutul Oncologic București

dezvoltarea celulelor canceroase reprezintă o ocazie de a utiliza aceste gene și produsele lor ca ținte ale tratamentului.

Predispoziția familială la apariția cancerului pulmonar

Faptul că unii din marii fumători nu fac cancer ridică suspiciunea unei predispoziții sau cofactori cum ar fi carcinogeni adiționali.

Date de observație sugerează existența unei variații moștenite în răspunsul la cancerigeni.

Au fost studiate familiile cu neoplasm bronhopulmonar. Dezvoltarea acestui cancer la indivizii sub 50 de ani a fost compatibilă cu transmiterea Mendeliană codominantă sau ca o genă autosomală rară. Această genă nu a fost incriminată la persoane în vârstă reflectând că nu există o legătură cu expunerea îndelungată la tutun.

Oncogenele

Familia MYC: Una din primele modificări genetice specifice asociate cu neoplasmul bronhopulmonar a fost observația că gena C-MYC a fost amplificată în subgrupul cancerului bronhopulmonar microcelular.

Liniile celulare de cancer bronhopulmonar microcelular având o C-MYC amplificată sunt biologic și morfologic variante ale cancerului bronhopulmonar microcelular cu un timp de dublare rapid, tumorigenicitatea crescută și rezistență crescută la raze X.

Familia Ras - are trei membri principali: H-ras, K-ras, N-ras și este printre cele mai comune oncogene activate găsite în cancerul uman. Genele Ras codează o proteină care este localizată pe interiorul suprafeței membranei plasmactice are activitate GTP-azică și poate participa la transducție.

Oncogena Ras este activată de o mutație punctiformă a unui nucleotid care alterează o secvență de aminoacizi a p²¹. Mutațiile Ras pot influența diferențierea celulelor tumorale.

Genele supresoare tumorale

În general ambele alele ale genelor supresoare trebuie eliminate sau inactivate pentru a eradică funcția supresivă genică. Din această cauză gena supresoare este recesivă. Una din cele mai precoce deleții apare în cancerul pulmonar microcelular la nivelul cromozomului 3. (p.14 - p23).

II. PRINCIPALII MARKERI GENETICI utilizați în delecția leziunilor precanceroase, a cancerului în situ pulmonar pentru o eventuală chemoprevenție sunt: 3 p deleția, gena P₅₃, EGFR (receptorii pentru factorul de creștere epidermal), K-ras.

Actualmente materialul de analiză genetică se recoltează cu ocazia bronhoscopiei, prin biopsie sau prin citologia sputei, utilizându-se ulterior reacției de hibridizare (FISH) reacția de policlonare PCR, imuno citochimie, reacția de fluorescență in vitro.

TERAPIA GENICĂ

În strânsă legătură cu modificările genetice și datorită faptului că este încă în stadiu experimental, am considerat oportun de a expune în continuare încercările de terapie genică.

Genele p53, K-ras și receptorii pentru factorul epidermal de creștere (EGFR) au fost găsite sub formă mutată în cancerul bronhopulmonar nonmicrocelular.

Genă supresoare p53 este prezentă într-o formă mutată la mulți pacienți cu diagnosticul de cancer bronhopulmonar nonmicrocelular, mai ales aceia care au fumat țigarete timp îndelungat.

Genă K-ras mutată a fost descoperită frecvent mai ales în adenocarcinomul bronhopulmonar și s-a stabilit o strânsă corelație între prezența acestei gene mutate și fumatul de țigarete. Supraviețuirea este mai mică la pacienții la care este prezentă gena K-ras mutată.

Genă EGFR (erb-B1) face parte din familia de oncogene erb care include și gena erb-B2, care codează o proteină similară cu EGFR (53). Mutații ale genei erb-B1 au fost demonstrate la 40% din pacienții cu cancer pulmonar nonmicrocelular.

Ca mijloc terapeutic s-a încercat, folosindu-se transfectori virali, transfectarea genei sălbatice p53 într-o celulă care posedă gena p53 mutată. Rezultatul a fost inhibarea creșterii și a potențialului malign in vitro și in vivo a celulelor tumorale. Genă p53 transfectată nu a rezistat decât 15 zile, fiind un factor limitant al acestei metode de tratament.

Suprimarea genei K-ras activate în cancerul bronhopulmonar nonmicrocelular prin introducerea de DNA antisens în celulele care prezentau gene K-ras mutate a dus la inhibarea creșterii adenocarcinomului pulmonar.

O altă metodă de terapie genică studiată constă în facilitarea răspunsului gazdei utilizând infiltrat limfocitar tumoral obținut prin biopsie și activat cu interleukine, metodă care a dat rezultate doar în metastaze pulmonare.

CHIRURGIA ENDOSCOPICĂ ASISTATĂ VIDEO ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR

Datorită dezvoltării tehnice a aparatului medical, în ultimii ani s-a impus ca alternativă la chirurgia clasică, sau ca o completare a acesteia, chirurgia endoscopică video asistată. Acest tip de chirurgie este posibil datorită sistemului optic modern de tehnologie laser, a camerelor video de înaltă rezoluție și a instrumentarului chirurgical adecvat.

Acest tip de intervenție chirurgicală este indicată pentru excizia tumorilor benigne, biopsii, tratamentul paleativ al tumorilor maligne.

Lobectomia și pneumectomia au fost practicate la pacienții cu leziuni a căror localizare a fost favorabilă abordării prin această tehnică. Intervențiile paleative mai frecvent folosite au fost aplicate în rezolvarea fuziunilor pleurale sau a invaziei pericardice.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN CBNMC AVANSAT

Deoarece cancerul bronhopulmonar non-microcelular nu are o terapie standard, strategia pe care am utilizat-o în Institutul Oncologic București și pe care o enunțăm mai jos ar putea constitui un reper terapeutic pentru studiile clinice ulterioare (fig. 1).

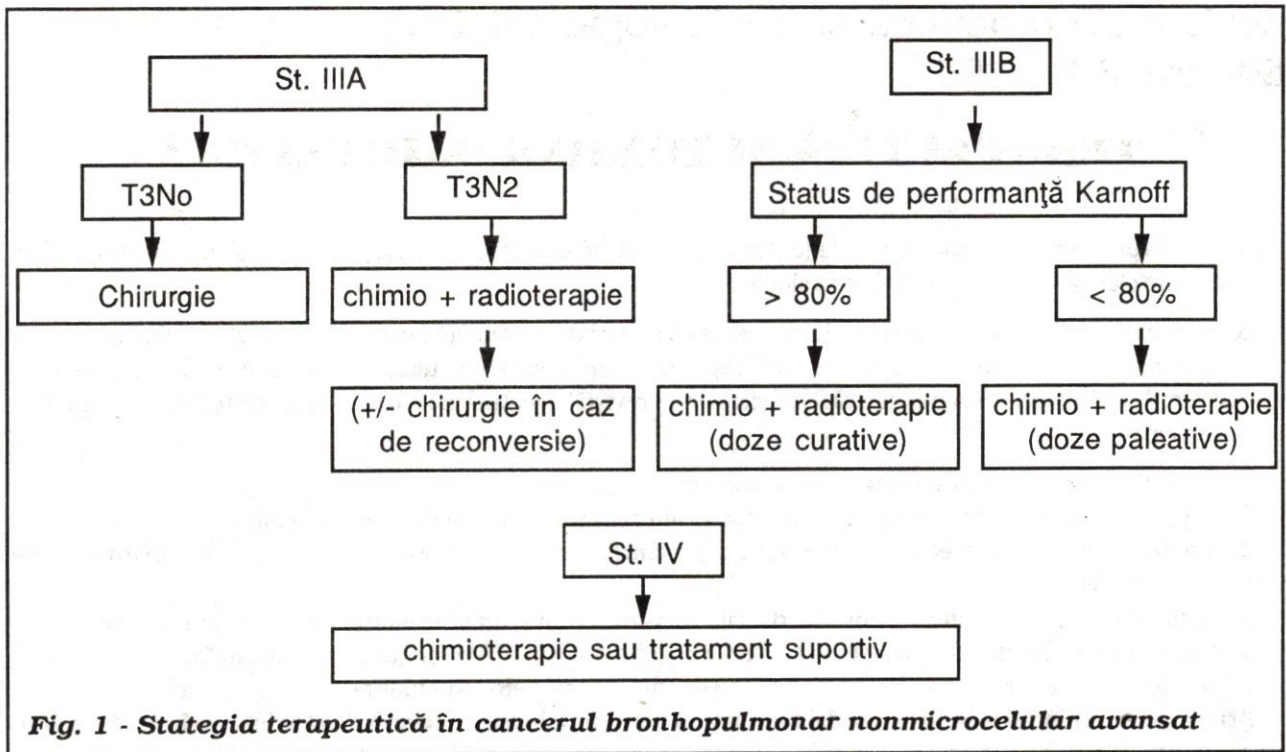


Fig. 1 - Strategia terapeutică în cancerul bronhopulmonar nonmicrocelular avansat

Stadiul III (IIIA + IIIB) reprezintă aproximativ 40% din ansamblul cancerelor bronhopulmonare nonmicrocelulare (CBNMC) și constituie un grup foarte heterogen. Stadiul IIIA cu T3No are un prognostic mai bun decât stadiul IIIA cu T1-3N2, care la rândul său are un prognostic mai bun decât stadiul IIIB. În general, stadiul IIIA T3No este operabil, în timp ce stadiul IIIA T1-3N2 poate deveni operabil după reconversie prin chimioterapie și radioterapie.

Stadiul IIIB este imoperabil iar strategia terapeutică în acest stadiu constă în încercarea unui control local prin radioterapie și un control la distanță asupra micrometastazelor infraclinice, realizat prin chimioterapie.

În stadiul IV, chimioterapia s-a dovedit a aduce un beneficiu modest dar indiscutabil.

Procentul de raspunsuri obiective la chimioterapie nu depășește 30% în general în formele diseminate, dar are valori de peste 50% în formele localizate. Pe plan teoretic, dar și practic o chimioterapie secvențială care precede radioterapia poate, în caz că determină un răspuns obiectiv, să reducă masa tumorală și deci câmpul de iradiere, ameliorând în acest caz controlul local.

Chimioterapia acționează de asemenea la distanță asupra micrometastazelor și trebuie să rezulte în final o ameliorare a supraviețuirii.

În concluzie, ceea ce a marcat sfârșitul anilor '80 în strategia terapeutică a CBNMC a fost chimioterapia. S-au obținut rezultate încurajatoare cu scheme conținând săruri de platină (cisplatin, carboplatin).

BIBLIOGRAFIE

1. ABBRUZZESE I., GRANWALD R., WEEKS E. ET AL. - A phase I clinical, plasma & cellular pharmacology study of gemcitabine, *J. clin. Oncol.*, 1991, 10:491-498
2. ABRATT R.P., BEZWODA W.R., FALKSON G. ET AL. - Efficacy and safety profile of gemcitabine in

NSCLC, a phase II study, *J. clin. Oncol.*, 1994, 12:1535-1540

3. ANDERSON H., THATCHER N., WALING J. ET AL. - Symptomatic benefit in patients with advanced NSCLC experience with gemcitabine, *Lung Cancer*, 1994, 11, suppl. 1; 120 (abstr. 459)

4. BONOMI P., CALE M., FABER L.P., REDDY S.G., KEPLAN E., PURL S., TAYLOR S.G., ET AL. - Is clinical Stage III NSCLC a homogeneous group?, *Proc. ASCO*, 1992, 11, Absr 976

5. BISHOP J.M. - Molecular themes in oncogenesis, *Cell*, 1991; 64:235-248

6. CELLERINO R., TUMARRELO D., PIGA A. - Chemotherapy or not in advanced NSCLC, *Lung Cancer*, 1990, 6:99-109

7. CHANG A.Y., KIM K., GLICK J. ET AL. - Phase II study of taxol; Merbarone and piroxantrone in stage IV NSCLC, *J. Natl. Cancer inst.*, 1993, 85:388-394

8. CORNIER Y., BERGERON D., LA FORGE I. ET AL. - Benefits of polychemotherapy in advanced NSCLC bronchogenic carcinoma, *Cancer*, 1982, 50:845-849

9. CARETTE F.M., CHOPIER J., RICHAU D., AMARAMI S. - *Oncologia* no. 8 1994 p.5

10. COX J.D., AZAMIA N., BYHARDT R.W., SHIN K.H., PEREZ C.A. - N2 (clinical) NSCLC carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Therapy oncology Group, *J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 20:7-12

11. MC CAUGHAN B.C., MARTINI N., BAINS H.S., MC CORMACH P.M. - Chest wall invasion in carcinoma of the lung cancer. Therapeutic and prognostic implications, *J. Thorac Cardiovasc. surg.*, 1995, 89, 836-4

12. CHIBA I., TAKANASCKI T., NAN M. ET AL. - Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected NSCLC, *Oncogene*, 1990, 5: 1603-1610

13. DEPIERRE A., LEMARIE E., DABOUIS G. ET AL. - A phase II study of navelbine in the treatment of NSCLC, *Am. j. clin. oncol.*, 1991; 14, 115-119