

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Director

Dr. Agostinho Costa

Corpo Redactorial

Dr. Agostinho Costa
Dr.^a Bárbara Parente
Dr.^a Carmen Calçada
Dr.^a Encarnação Teixeira
Dr. Fernando Barata

Conselho Científico

Dr. José Dinis
Oncologista/IPOFG, SA, Porto
Prof. Dr. Venceslau Hespagnol
Pneumologista/Hospital de S. João, Porto
Dr. Hernâni Lencastre
Cirurgião Torácico/IPOFG, SA, Porto
Dr.^a Paula Alves
Radioterapeuta/IPOFG, SA, Coimbra
Dr.^a Maria José Melo
Pneumologista/Hospital Pulido Valente, SA, Lisboa
Dr.^a Teresa Almodôvar
Pneumologista/IPOFG, SA, Lisboa
Dr. Jorge Melo
Presidente da Comissão de Ética, IPOFG, S A, Lisboa

Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata
Presidente
Dr.^a Encarnação Teixeira
Secretária
Dr. Agostinho Costa
Tesoureiro
Dr.^a Bárbara Parente
Vogal
Dr.^a Carmen Calçada
Vogal

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 1. Número 1, 2004

Editorial	
O Sonho	5
Página da Direcção	7
Artigo original	
Novos critérios de avaliação da resposta ao tratamento dos tumores sólidos (RECIST)	9
Artigo de opinião	
Rede de cuidados no cancro do pulmão	21
Practice of a molecular cellular medicine in the context of Pneumo-Oncology: fiction or reality?	27
Caso clinico	
Nódulo solitário do pulmão	35
Actividades do GECP	41
Estatutos do GECP	57
Critérios de publicação	63

O SONHO

*Pelo Sonho é que vamos,
comovidos e mudos.
Chegamos? Não chegamos?
Haja ou não haja frutos,
pelo Sonho é que vamos.*

*Basta a fé no que temos.
Basta a esperança naquilo
que talvez não teremos.
Basta que a alma demos,
com a mesma alegria,
ao que desconhecemos
e ao que é o dia-a-dia.*

Chegamos? Não chegamos?

- Partimos. Vamos. Somos.

Sebastião da Gama

Este poema, escrito há 50 anos por Sebastião da Gama (1925-1952), pode bem ser o lema de todos os que se dedicam à Oncologia, tanto na perspectiva individual da relação médico-doente, como do ponto de vista colectivo enquanto corpo de profissionais que se interessam por esta área científica.

Com efeito, na prática clínica individual, cada um de nós recorre às armas que tem ao seu dispor, com prudência e bom senso mas sem perder de vista as novidades que estão para chegar e nas quais depositamos esperanças, embora contidas.

Como grupo de profissionais tentamos também, de diferentes formas, utilizar e partilhar experiências mas ambicionamos ir mais longe, palmilhar novos caminhos, acreditar no futuro.

Foi este Sonho, ao mesmo tempo individual e colectivo, que nos levou a congregar esforços e a constituir o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão.

A publicação duma Revista faz parte desse Sonho. Pretendemos com ela divulgar as nossas actividades, partilhar conhecimentos, contribuir para uma prática clínica mais satisfatória para o doente e mais gratificante para os profissionais.

Este primeiro número espelha o tipo de Revista que imaginámos. Os temas são variados e os autores têm actividade profissional diversificada permitindo ver o cancro do pulmão de diferentes perspectivas.

Tal como qualquer recém-nascido, para crescer e atingir a maturidade desejada a Revista precisa dos comentários, das críticas, das sugestões e da colaboração de todos.

Partimos, Vamos em frente. Somos capazes de concretizar O Sonho.

Agostinho Costa

Página da Direcção

Com o primeiro número da Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão tomei a liberdade de partilhar, em breves linhas, as ideias e os projectos deste novo passo inscrito no desenvolvimento sustentado do Grupo de Estudos.

A Revista procurará ser uma publicação bianual dedicada à Oncologia Pneumológica. Em todos os números, para além do Editorial e da Página da Direcção, procuraremos incluir um artigo original – neste número os “Novos critérios de avaliação da resposta ao tratamento dos tumores sólidos (RECIST)”;

um artigo de opinião – no primeiro número sobre “Rede de cuidados no cancro do pulmão”; artigos de revisão; informações sobre os ensaios clínicos a decorrer no GECP; casos clínicos com prioridade para os de autores nacionais e outras rubricas ainda em estudo pelo Corpo Redactorial ou que nos sejam propostas pelos sócios.

A situação em Portugal caracteriza-se pela ausência de uma revista periódica dedicada à Oncologia Pneumológica. O nosso objectivo é preencher esse espaço. Para isso, necessitamos da colaboração de todos os sócios: oncologistas, cirurgiões, radioterapeutas, pneumologistas, imagiologistas, patologistas, etc.

A investigação médica e a sua divulgação é hoje um amplo espaço onde podem e devem coexistir a investigação universitária ou de institutos, a investigação clínica programada e desenvolvida pela indústria farmacêutica, a investigação de grupos cooperativos e a de grupos pequenos que se articulam e excedem na vocação, dedicação e colaboração.

Aquando da sua criação o GECP definiu entre outros objectivos:

- Dinamizar o desenvolvimento de unidades de oncologia com interesse no cancro do pulmão, estabelecendo a cooperação entre os vários especialistas que se dedicam a esta patologia.
- Realizar e/ou cooperar em cursos de preparação e aperfeiçoamento para médicos que se interessam pela prática de todas as técnicas associadas ao estudo e tratamento do doente com cancro do pulmão.
- Realizar e/ou cooperar em cursos de preparação, formação e aperfeiçoamento de outros profissionais que trabalhem na mesma área clínica.
- Desenvolver, coordenar e estimular a investigação clínica e experimental do cancro do pulmão através de acções conjuntas e articuladas envolvendo os vários especialistas, serviços e instituições.
- Promover a divulgação dos vários projectos realizados no âmbito do Grupo de Estudos.
- Promover e dignificar o exercício da Oncologia Pulmonar e a melhoria da qualidade dos serviços prestados aos doentes.

Com esta iniciativa procuramos também dar maior visibilidade pública ao excelente trabalho que já hoje é feito no âmbito da Oncologia Pulmonar em Portugal.

Continuaremos a procurar que este trabalho seja feito em parceria, envolvendo na equipa multidisciplinar todos os que se dedicam ao doente com cancro do pulmão.

Estaremos particularmente atentos às novas tecnologias de comunicação e à sua adaptação aos objectivos do Grupo e estamos abertos a todas as sugestões que nos queiram dirigir para melhorar o conteúdo e a qualidade da Revista.

Fernando Barata
Março de 2004

Novos critérios de avaliação da resposta ao tratamento dos tumores sólidos (RECIST)

Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)

Agostinho Costa
costa.agostinho@clix.pt

Unidade de Oncologia Pneumológica. Hospital Pulido Valente, SA - Lisboa

RESUMO

Em 1979 a OMS publicou o primeiro manual sobre critérios de avaliação da resposta ao tratamento dos tumores. Ao longo dos anos, foram-lhe reconhecidas limitações e introduzidas várias modificações, sendo a mais conhecida a do SWOG, datada de 1992. Em 1994 foi constituído um grupo de trabalho com o objectivo de produzir um documento que permitisse simplificar e uniformizar os procedimentos de avaliação da resposta dos tumores sólidos. É sobre esse documento, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), publicado no J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216, que se tecem alguns comentários, com o objectivo de clarificar o seu conteúdo e de facilitar a sua aplicação prática.

Palavras-chave – tumores sólidos, critérios de resposta, RECIST

SUMMARY

In 1979 WHO published the first handbook about tumor response evaluation. Some difficulties have developed with the use of WHO criteria, which led to a number of different modifications incorporated into the 1992 SWOG criteria. In 1994 a task force was formed with the main objective of reviewing the existing sets of criteria used to evaluate response to treatment in solid tumors. The task force produced new guidelines - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) - published in J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216. Aim of this paper is better understanding and clarifying practical use of RECIST criteria.

Key- words – solid tumors, response criteria, RECIST

1. INTRODUÇÃO

A aplicação da metodologia científica à patologia oncológica e o grande incremento dos protocolos de quimioterapia nas décadas de 50 e 60^{1,2} levaram ao reconhecimento da necessidade de serem definidas regras que facilitassem a comunicação, permitissem a comparação de resultados entre os vários centros e a sua integração em estudos multi-institucionais.

Os primeiros passos foram dados no final dos anos 50 com a adopção do sistema TNM para o estadiamento dos tumores sólidos e com tentativas de uniformizar os critérios de avaliação da resposta dos tumores aos agentes terapêuticos², mas foi só em 1979 que a Organização Mundial de Saúde publicou o primeiro manual sobre este tema^{3,4}.

No entanto, a aplicação prática destes critérios de avaliação da resposta trouxe ao de cima algumas limitações^{5,6} que foram ultrapassadas de formas diferentes pelos vários investigadores prejudicando assim um dos principais objectivos do manual que era a uniformização dos procedimentos.

Por outro lado, os progressos da imagiologia, que permitiram aumentar o grau de resolução das imagens e fazer a avaliação tridimensional das lesões, vieram tornar ainda mais confusa esta matéria⁵.

Em 1992, o Southwest Oncology Group (SWOG), reconhecendo as limitações dos critérios iniciais da OMS introduziu-lhes algumas modificações⁶. Contudo, a necessidade de uniformização e de simplificação destes critérios, de forma a que pudessem ter uma aplicação universal, conduziu à criação, em 1994, de um grupo de trabalho integrando representantes da European Organization for Research and Treatment of Cancer, do National Cancer Institute dos Es-

tados Unidos e do National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Este grupo de trabalho produziu um documento que foi posteriormente subscrito por um largo conjunto de personalidades e instituições e publicado no *J Natl Canc Inst* 2000;92:205-21665 com a sigla **RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors**.

Pretende-se com este trabalho facilitar a compreensão das definições e conceitos expressos no artigo de referência, recorrendo a uma leitura e organização diferentes da original, bem como à introdução de alguns comentários e de exemplos práticos e ao alargamento da bibliografia.

2. FUNDAMENTOS DO RECIST

Os critérios de resposta e de progressão foram fixados arbitrariamente, sendo as variações das medidas das lesões em que se baseiam esses critérios expressas em percentagem do valor de referência^{5,7}, de acordo, aliás, com o que se passa na realidade. Com efeito, sabe-se que o número de células que morrem em cada tratamento de quimioterapia é uma proporção constante do total de células que constituem o tumor nesse momento e assim a resposta deve ser definida como uma variação proporcionada da massa celular e não como valor absoluto⁷.

A medição correcta dum tumor é volumétrica. Na impossibilidade duma medição tridimensional optou-se pela avaliação bidimensional, calculando-se a área através do produto dos dois maiores diâmetros perpendiculares³, por ser a que se considera mais próxima da realidade e corresponder aos meios de avaliação clínica e imagiológica habituais.

Sabe-se actualmente, com base em modelos

tumorais humanos e animais, que o maior diâmetro numa lesão tem uma forte correlação com o diâmetro perpendicular, a sua área e o seu perímetro⁷. Modelos matemáticos, em que se considera que um tumor esférico com 1 cm de diâmetro contém 109 células, permitiram demonstrar que as variações no diâmetro máximo têm uma relação estreita com a proporção de células que morrem em cada tratamento^{7,8}. Calculando-se que cerca de 80% das lesões bidimensionais são esféricas⁷ - relação comprimento/largura $< 1.5/1$ - , o diâmetro máximo pode ser considerado um parâmetro bastante exacto na avaliação da maior parte das lesões mensuráveis^{5,7,8}. É nestes conhecimentos que se fundamenta a actual proposta para que seja medido apenas o diâmetro máximo de cada lesão para avaliar a resposta^{5,7,8}.

A aplicação dos critérios RECIST permite simplificar, facilitar e reduzir erros de medição e de cálculo do tamanho das lesões avaliadas; permite também alargar o recrutamento de doentes para ensaios clínicos com a nova definição de lesão mensurável^{5,7}. A manutenção das mesmas 4 categorias de resposta reflecte a preocupação de que haja continuidade com os critérios anteriores⁵, para que seja possível a comparação de ensaios recentes com os que vierem a desenvolver-se no futuro.

3. DEFINIÇÕES

3.1 Lesões mensuráveis

Têm que satisfazer duas condições:

1.^a – podem ser medidas com exactidão no sistema métrico, com régua ou craveira, em, pelo menos, uma dimensão;

2.^a – o seu maior diâmetro é ≥ 20 mm com as técnicas convencionais ou ≥ 10 mm na TAC espiral.

3.2 Lesões não mensuráveis

Lesões com as características referidas em 3.1 que tenham o maior diâmetro < 20 ou < 10 mm; verdadeiramente não mensuráveis – lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascite, derrame pleural ou pericárdico, atelectasia*, massas abdominais não confirmadas nem avaliadas por imagem, linfangite, lesões quísticas, doença inflamatória da mama, lesões previamente irradiadas*.

3.3 Doença mensurável

Em todos os estudos em que a taxa de respostas seja um dos objectivos principais é condição obrigatória para a inclusão do doente a existência de doença mensurável e a sua caracterização, de acordo com os pontos a seguir enunciados, para reduzir a ocorrência de erros de avaliação:

- a) considera-se uma doença mensurável quando existir **pelo menos uma lesão mensurável**; se existir apenas uma lesão mensurável a sua natureza maligna deve ser confirmada.
- b) todas as lesões mensuráveis, até um **máximo de 5 por órgão e de 10 no total**, representando todos os órgãos envolvidos, devem ser registadas como **lesões alvo** (*target lesions*).

* não estão referidos no texto original

- c) as **lesões alvo** devem ser **seleccionadas** com base no seu tamanho (maior diâmetro) e na possibilidade de medição exacta e repetida.
- d) **a soma dos maiores diâmetros** de todas as lesões alvo será considerado o valor de referência em cada avaliação.
- e) **todas as outras lesões**, mensuráveis e não mensuráveis, ou locais de doença devem ser identificadas e registadas como lesões não alvo (*non target lesions*).

Nestas definições é possível identificar alguns dos objectivos do RECIST: a simplificação levou à decisão de passar a haver apenas 2 categorias de lesões e, para identificar e medir as lesões mensuráveis, passa a ser suficiente um diâmetro. Por outro lado, a caracterização da doença mensurável fica mais clara e uniforme.

4. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Em cada momento, a avaliação da resposta será classificada de acordo com os seguintes critérios:

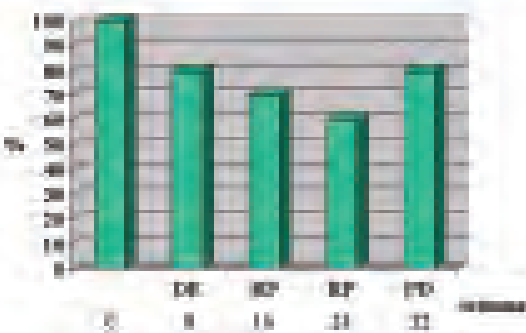
4.1 Lesões alvo

- a) **Resposta completa (RC)** – desaparecimento de todas as lesões alvo
- b) **Resposta parcial (RP)** – **redução** de, pelo menos, **30%** na soma dos maiores diâmetros de todas as lesões alvo, tendo como **referência o valor pré-tratamento**.
- c) **Progressão da doença (PD)** – **aumento** de, pelo menos, **20%** na soma dos maiores diâmetros de todas as lesões alvo, tendo como **referência o menor valor registado**

do anteriormente, ou aparecimento de novas lesões.

- d) **Doença estável (DE)** – **redução <30% ou aumento <20%** da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, tendo como **referência o menor valor registado desde o início do tratamento** (se na avaliação anterior foi considerada RP, a verificação de DE confirma a RP e é esta categoria que deve ser registada).

Figura 1
EXEMPLO PRÁTICO DE APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS RECIST



Na Figura 1. ilustram-se, de forma esquemática, estas definições aplicadas a um tumor mensurável, cuja soma dos diâmetros máximos é de 100 mm.

Note-se que é a variação percentual das dimensões, em relação ao valor de referência, que condiciona a avaliação da resposta e não o valor absoluto do diâmetro máximo. Daqui resulta que, no exemplo apresentado, a resposta seja categorizada como RP – redução de 30% em relação ao valor inicial – e PD – aumento de 20% em relação ao menor valor registado anteriormente – às 16 e 32 semanas, respectivamente,

apesar de o diâmetro ser igual nas duas ocasiões.

4.2 Lesões não alvo

- a) **Resposta completa (RC)** – desaparecimento de todas as lesões não alvo e normalização dos marcadores tumorais
- b) **Resposta incompleta/doença estável (DE)** – persistência de uma ou mais lesões não alvo e/ou manutenção de níveis séricos de marcadores acima do normal.
- c) **Progressão da doença (PD)** – aparecimento de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca de lesões não alvo preexistentes.
Quando coexistem lesões alvo e não alvo a resposta é definida, para o conjunto das lesões, como se mostra no Quadro 1.

Quadro 1

Resposta global relacionada com a evolução dos vários tipos de lesões

Lesões alvo	Lesões não alvo	Novas lesões	Resposta global
RC	RC	Não	RC
RC	DE	Não	RP
RP	Não PD	Não	RP
DE	Não PD	Não	DE
PD	Qualquer	Sim ou não	PD
Qualquer	PD	Sim ou não	PD
Qualquer	Qualquer	Sim	PD

RC- Resposta completa; RP- Resposta parcial; DE- Doença estável; PD- Progressão da doença. Therasse et al⁵

4.3 Melhor resposta global

É a melhor resposta registada desde o início do tratamento até à progressão ou recorrência da doença. A sua duração é contada desde a data em que foi documentada, pela primeira vez, uma resposta completa ou parcial até à progressão da doença. No exemplo apresentado na Figura 1 a melhor resposta é RP e a sua duração é de 16 semanas.

4.4 Confirmação e duração da resposta

A duração da resposta é influenciada pela frequência das avaliações o que põe algumas limitações à comparação dos resultados de estudos diferentes. No desenho de cada protocolo deve ficar, por isso, bem definida a periodicidade das avaliações. Se a taxa de respostas é um objectivo principal, a avaliação deverá ser efectuada com intervalos de 6 a 8 semanas durante o tratamento (cada 2 ciclos), duplicando o intervalo no *follow-up*.

- a) **Resposta completa** – para ser validada, uma resposta completa tem que ser **confirmada, pelo menos, 4 semanas depois da sua verificação**. Nalgumas situações pode ser difícil a distinção entre doença residual e tecido normal. Quando a avaliação da RC depender deste esclarecimento devem ser feitos exames que permitam a sua confirmação cito-histológica. A duração da RC é contada desde a sua primeira verificação até à comprovação da recidiva.
- b) **Resposta parcial** – para a validação dum resposta parcial esta tem que ser **confirmada, pelo menos, 4 semanas depois da sua verificação**.

A duração da RP é contada desde a data em que foi observada pela primeira vez

até à documentação objectiva de progressão, tendo como referência para esta as menores dimensões registadas desde o início do tratamento.

- c) **Doença estável** – para se considerar uma doença estável é necessário que os respectivos critérios se verifiquem, **pelo menos uma vez, num período a definir** no protocolo, mas em geral não inferior a 6-8 semanas, desde o início do tratamento. Considera-se também doença estável quando não seja possível a confirmação de RP ou RC verificada anteriormente. A duração da DE é contada desde o início do tratamento até à comprovação de progressão da doença, segundo os critérios já definidos.

Vejamos a aplicação prática dos critérios (Quadro 2) com um exemplo simulado, relativo a um doente com carcinoma de pequenas células do pulmão, metástases na supra-renal (**lesões alvo**) e em vários arcos costais e com valor inicial de NSE de 32 ng/mL (**lesões não alvo**).

Verifica-se que na avaliação efectuada à 8.^a semana a resposta é categorizada de forma diferente consoante os critérios utilizados e que, por outro lado, na semana 24 há resposta completa com os critérios OMS mas não com os RECIST (nem com os do SWOG) porque estes consideram ser necessária a normalização dos marcadores tumorais para se considerar uma RC, o que só se verifica na semana 32.

Neste modelo, a melhor resposta global com os critérios OMS é RC documentada e comprovada 4 semanas depois e a sua duração é de 12 semanas (36-24). Com os critérios RECIST a melhor resposta é RP, porque a resposta completa observada na semana 32 não foi confirmada na 36.^a, em que o aparecimento duma nova lesão

determinou a progressão da doença. A duração da resposta (RP) é de 20 semanas (36-16).

5. COMUNICAÇÃO DOS RESULTADOS

Na avaliação final dos resultados, a cada doente deve ser atribuída uma das seguintes categorias:

- 1 – Resposta completa
- 2 – Resposta parcial
- 3 – Doença estável
- 4 – Progressão da doença
- 5 – Morte precoce por doença oncológica
- 6 – Morte precoce por toxicidade
- 7 – Morte precoce por outra causa
- 9 – Desconhecido (dados insuficientes)

(Nota: por convenção o 9 designa as situações desconhecidas nas bases de dados clínicos)

Todos os doentes que satisfaçam os critérios de elegibilidade devem ser incluídos no cálculo da taxa de respostas, mesmo se tiver havido grandes violações do protocolo. Os pertencentes às categorias 4 a 9 serão considerados como falência do tratamento-progressão da doença.

6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DAS LESÕES

Para a identificação e caracterização das lesões mensuráveis é necessário respeitar algumas regras que melhorem a acuidade e a fiabilidade dos procedimentos e permitam estabelecer comparações entre as várias medições. A caracterização deve ser feita sempre com o mesmo método, seja clínico, imagiológico ou outro, e a mesma técnica nos vários momentos da avaliação.

Quadro 2
Melhor resposta global - exemplo prático

Semanas	0	8	16	24	32	36
Pulmão (mm)	30x20	20x10	15x10	0x0	0x0	0x0
Suprarrenal (mm)	20x20	20x10	10x5	0x0	0x0	0x0
Metástases ósseas	Não mensuráveis	Sem Alteração	Sem alteração	Sem lesões	Sem lesões	Nova lesão
NSE (6-18 ng/mL)	32	25	18	22	15	15
OMS (produtos)	1000	400	200	0	0	0
RECIST (diâmetros)	50	40	25	0	0	0
Resposta OMS	-	RP	RP	RC	RC	PD
Resposta RECIST	-	DE	RP	RP	RC	PD

6.1 Exame clínico

Só as lesões superficiais como os nódulos cutâneos ou gânglios podem ser considerados mensuráveis. As lesões cutâneas devem ser documentadas com fotografia onde se inclua uma régua para facilitar as medições.

6.2 Radiografia do tórax

As boas condições técnicas dos exames são indispensáveis para a correcta caracterização

das lesões. Para serem incluídas na categoria de lesões mensuráveis, estas têm que ser bem definidas e completamente rodeadas de parênquima arejado.

Na radiografia da Figura 2 o contorno interno da lesão confunde-se com o mediastino impedindo assim uma medição correcta.

6.3 Tomografia axial computadorizada

A TAC constitui actualmente o método mais



Figura 2

exacto e reproduzível para caracterizar as lesões mensuráveis. Para minimizar as possibilidades de subvalorização, o maior diâmetro das lesões não deve ser inferior ao dobro da espessura dos cortes, ou seja 20 mm para a TAC convencional e 10 mm para a TAC espiral em que os cortes têm espessura de 10 e 5 mm, respectivamente.

A leitura deve ser feita apenas nos cortes axiais e sempre nos mesmos cortes e na mesma janela.

6.4 Ultrassonografia

Dado que a fraca reprodutibilidade dos exames pode falsear os resultados, esta técnica só deve ser utilizada para medir lesões superficiais acessíveis ao exame clínico, em complemento deste.

6.5 Endoscopias

Não está validada a utilização destas técnicas na avaliação objectiva da resposta dos tumores. No entanto, porque possibilitam a obtenção de material para exame cito-histológico, podem ser úteis na confirmação duma possível RC – se forem identificadas células malignas a resposta será classificada como parcial, mesmo na ausência de lesões macroscópicas.

Estão descritos critérios de resposta para a terapêutica endoscópica que se baseiam na permeabilidade da árvore traqueobrônquica e na evolução dos sintomas e do *performance status*⁹.

6.6 Marcadores tumorais

Isoladamente não podem ser usados para avaliação da resposta porque não estão validados critérios de variação que se correlacionem com os vários tipos de resposta, apesar de alguns trabalhos que têm sido realizados com esse propósito^{10,11}.

No entanto, a evolução dos níveis séricos dos marcadores integra os critérios de avaliação da resposta das lesões não alvo e a normalização do seu valor é condição obrigatória para que uma resposta seja considerada completa, como foi referido anteriormente.

6.7 Citologia e histologia

Podem ser úteis na caracterização de lesões residuais contribuindo para classificar uma resposta como completa ou parcial. Nas situações em que surge ou se agrava um derrame no decurso do tratamento, o esclarecimento da sua etiologia, recorrendo aos exames cito-histológicos, é uma informação valiosa para avaliar a resposta, dado que o derrame pode ter várias causas.

Quadro 3
Relação entre variações do diâmetro, da área e do volume

	Diâmetro (2r)	Área (2r) ²	Volume (4/3πr ³)
	RECIST	OMS	
Resposta ↓	30 %	50 %	65 %
	50 %	75 %	87 %
Progressão ↑	12 %	25 %	40 %
	20 %	44 %	73 %
	25 %	56 %	95 %

Modificado de Therasse et al⁵

7. COMENTÁRIO FINAL

A validação destes critérios foi feita numa população de 4600 doentes, predominantemente com neoplasias da mama, do pulmão e do cólon, incluídos em 14 ensaios clínicos. Em cada doente a resposta foi avaliada pelos critérios OMS e RECIST tendo-se verificado uma elevada concordância^{5,7}.

A percentagem de redução (30%) do diâmetro máximo escolhida para definir a resposta parcial fundamenta-se no paralelismo entre a variação do diâmetro, da área e do volume (Quadro 3), sendo notória a equivalência entre os critérios OMS e RECIST, que é, aliás, um dos objectivos destes^{5,7}.

Relativamente à progressão, a aparente discrepância é justificada pela elevada probabilidade de erros com os critérios OMS^{5,7,8}. Calculou-se que num quarto das vezes em que é declarada PD, esta resulta de erros de medição

e não do efectivo aumento do tumor^{12,13}, visto que basta um aumento de 25% no produto dos diâmetros de uma única lesão para que seja considerada progressão^{3,4}.

A fixação do aumento de 20% no diâmetro, que corresponde ao aumento de 44% na área (Quadro 3.), aproxima-se mais dos critérios SWOG que definiram PD quando aquela tivesse um aumento de 50% e o aumento de volume correspondente (73%) aproxima-se da percentagem de redução de volume que corresponde à definição de resposta parcial (65%)⁵⁻⁷.

Num grupo de 234 doentes com PD, pelos critérios SWOG, a progressão relacionou-se com o aparecimento de novas lesões em 118 e com o aumento da doença mensurável preexistente em 116^{5,8}, o que confirma a importância duma medição correcta das lesões.

A declaração de PD, quando efectivamente se está perante uma doença estável, pode

determinar a opção por uma terapêutica de 2ª linha ou a passagem a tratamento de suporte, com as inerentes consequências para o doente.

Apesar dos benefícios que podem advir da adopção destes novos critérios, alguns autores questionam a validade dos fundamentos teóricos¹³ (haveria uma correlação mais estreita entre a área e o volume do que entre este e o diâmetro máximo), da metodologia utilizada para avaliar a concordância entre os critérios OMS e RECIST¹³ e das variações percentuais do diâmetro máximo propostas para definir as várias categorias de resposta^{7,13}. Ainda recentemente, foram publicados na revista Lung Cancer dois artigos^{14,15} relativos aos problemas resultantes da aplicação do RECIST à avaliação da resposta à terapêutica no mesotelioma pleural.

Concorde-se ou não com estas propostas o facto de elas serem subscritas por representantes de organismos internacionais de prestígio, determinará, por certo, num futuro próximo a sua adopção e aplicação nos protocolos terapêuticos, pelo que se torna indispensável o seu conhecimento.

Num trabalho publicado em 1960 por Zubrod et al², referente ao primeiro ensaio clínico randomizado de quimioterapia dos tumores sólidos, estão definidos os critérios de resposta adoptados nesse estudo:

“Definition of Responses.- Treatment was considered to give a positive response if either (1) the total measured tumor mass decreased, with no lesions increasing in size and no new lesions appearing ... or (2) the group of voting physicians considered that the treatment had been of benefit to the patient as a whole, considering subjective responses and untoward effects in addition to tumor measurements.”

De facto, quando pretendemos avaliar a eficácia dum determinado tratamento oncológico, o que avaliamos é a influência desse tratamento sobre o complexo binómio tumor – doente, medida através de um conjunto de parâmetros. Destes, alguns reflectem sobretudo a actividade biológica do tratamento sobre as células malignas – resposta objectiva, tempo até progressão¹⁶ – e devem ser considerados como objectivos principais dos estudos de fase II⁵.

Nos estudos de fase III e na prática clínica oncológica, a avaliação da resposta objectiva é também um parâmetro importante, quer na avaliação da eficácia, quer para a decisão, por parte do médico e do doente, quanto à manutenção do tratamento⁵. Mas, dado não haver um paralelismo entre a resposta e os outros parâmetros que reflectem melhor os efeitos do tratamento em relação ao doente, nomeadamente a sobrevivência e a qualidade de vida^{16,17}, **devem ser claramente identificados e definidos no desenho de cada estudo todos os parâmetros de avaliação da eficácia, bem como os respectivos tempos e critérios de avaliação.**

BIBLIOGRAFIA

1. GEHAN E, SCHNEIDERMAN M. Historical and Methodological Developments in Clinical Trials at the National Cancer Institute. Stat Med 1990;9:871-880
2. ZUBROD C, SCHNEIDERMAN M, FREI E, et al. Appraisal of Methods for the Study of Chemotherapy of Cancer in Man: Comparative Therapeutic Trial of Nitrogen Mustard and Triethylene Thiophosphoramidate. J Chronic Dis 1960;11:7-35
3. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva (Switzerland):World Health Organisation Offset Publication N°48;1979
4. MILLER A, HOOGSTATEN B, STAQUET M,

- WINKLER A. Reporting Results of Cancer Treatment. *Cancer* 1981;47:207-214
5. THERASSE P, ARBUCK S, EISENHAUER E, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216
 6. GREEN S, WEISS G. Southwest Oncology Group Standard Response Criteria, Endpoint Definitions and Toxicity Criteria. *Invest New Drugs* 1992;10:239--253
 7. JAMES K, EISENHAUER E, CHRISTIAN M, et al. Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:523-528
 8. GEHAN E, TEFFT M. Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)? *J Natl Cancer Inst* 2000;92:179-181
 9. UNGER M. Neodymium:YAG Laser Therapy for Malignant and Benign Endobronchial Obstructions. *Clin Chest Med* 1985;6:277-290
 10. RUSTIN G, NELSTROP A, McLEAN P, et al. Defining Response of Ovarian Carcinoma to Initial Chemotherapy According to Serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996;14:1545-51
 11. EBERT W, MULEY TH. Cyfra 21-1 in the Follow-up of Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Anticancer Research* 1999;19:2669-72
 12. LAVIN PT, FLOWERDEW G. Studies in Variation Associated with the Measurement of Solid Tumors. *Cancer* 1980;46:1286-1290
 13. HILSENBECK S, VON HOFF D. Measure Once or Twice – Does it Really Matter?. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:494-495
 14. KLAVEREN R, AERTS J, BRUIN H, et al. Inadequacy of the RECIST Criteria for Response Evaluation in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;43:63-9
 15. MONETTI F, CASANOVA S, GRASSO A, et al. Inadequacy of the New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Report of Four Cases. *Lung Cancer* 2004;43:71-4
 16. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Outcomes of Cancer Treatment for Technology Assessment and Cancer Treatment Guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:671-679
 17. BUYSE M, PIEDBOIS P. On the Relationship Between Response to Treatment and Survival Time. *Stat Med* 1996;15:2797-2812

Rede de cuidados no cancro do pulmão

Fernando Barata
fjbarata@clix.pt
Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Até ao início do século XX, o cancro do pulmão foi raramente referenciado. A partir dos anos 40 regista um aumento progressivo, acentuado e preocupante. A verdadeira responsabilidade foi e é atribuída à crescente exposição a factores de risco com especial relevo para o tabaco.

Globalmente a incidência do cancro do pulmão continua a aumentar drasticamente, em paralelo com o aumento do consumo de tabaco.

Corresponde a 13% de todos os novos casos de cancro. Em 1990, a nível mundial, registaram-se 1,04 milhões de novos casos de cancro do pulmão, dos quais 772.000 no homem e 265.000 nas mulheres, com uma incidência estandarizada de 37,5 por 100.000 no homem e de 10,8 na mulher.

Porque a prevalência dos hábitos tabágicos é maior nos países desenvolvidos, não surpreende que 58% dos novos casos ocorram nesses países. Em 1995, o tabaco causou 86% e 50% dos casos de cancro do pulmão no homem e na mulher, respectivamente.

Presentemente, a nível mundial, observamos uma discreta diminuição da incidência no sexo masculino em países como a Finlândia, Inglaterra e Estados Unidos, mas um rápido aumento da incidência no sexo feminino em países desenvolvidos e nos dois sexos na Europa Central e de Leste, bem como em áreas de grande densidade populacional como a China, Japão e Indonésia.

Em 2000, na União Europeia, ocorreram cerca de 210.000 novos casos. Em todos os países da União, o cancro do pulmão é o mais frequente sendo Portugal a única excepção.

A realidade epidemiológica nacional não é conhecida de forma exacta. Os registos oncológicos regionais e nacional têm permitido determinar com maior rigor a incidência nacional, mas os registos sofrem de um atraso superior a 7 anos. Outros registos como os da Comissão de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, embora de valor e actuais, representam uma parcela da totalidade.

Segundo o Registo Oncológico Nacional de 1993 o cancro do pulmão ocupa o quinto lugar

em incidência, atrás da mama feminina, próstata, cólon/recto e estômago. Já para o Registo Oncológico Regional do Centro de 1997, o cancro do pulmão ocupa o sexto lugar, depois da mama feminina, próstata, cólon/recto, estômago e ginecológico.

Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística de 1997, o cancro do pulmão foi a primeira causa de morte por cancro, sendo superior ao conjunto de mortes por cancro da mama, colo-rectal, próstata e pâncreas.

O controlo do cancro, possui características que justificam uma especificidade estratégica quanto à organização/prestação dos agentes envolvidos.

Para além da necessidade de as decisões terapêuticas serem tomadas em equipas multidisciplinares, é imprescindível que as unidades prestadoras de cuidados oncológicos se articulem entre si, de modo estruturado. Deste modo entre as múltiplas instituições envolvidas nos cuidados oncológicos é fundamental aproveitar o máximo das potencialidades de cada uma delas.

Assim surge o conceito de Rede de Referência em Oncologia, definida como um sistema através do qual se pretende regular as relações de complementaridade e apoio técnico entre todas as instituições hospitalares de modo a garantir o acesso de todos os doentes aos serviços e unidades prestadoras de cuidados de saúde na área da Oncologia, sustentado num sistema integrado de informação inter-institucional.

O sistema pressupõe:

- Articular em rede todos os agentes envolvidos no controlo da doença oncológica, tendo em conta os recursos disponíveis, as condicionantes regionais e nacionais.

- Explorar complementaridades de modo a aproveitar sinergias.
- Concentrar experiências permitindo o desenvolvimento do conhecimento e a especialização dos técnicos com a consequente melhoria da qualidade dos cuidados oncológicos.
- Definir funções, campos de intervenção e a responsabilidade de cada um dos agentes e instituições intervenientes no controlo da doença oncológica.

Dentro dos objectivos da Rede de Referência destacam-se:

- Melhorar a qualidade dos cuidados prestados aos doentes oncológicos.
- Desenvolver a investigação clínica e a formação em Oncologia.

Baseado em incidências e magnitudes populacionais foram criadas várias plataformas (C, B e A). Para a plataforma C foi definido, do ponto de vista técnico, existir uma unidade por 300.000 habitantes que deverá tratar toda a patologia oncológica com incidência superior a 10/100.000 habitantes.

Nesta plataforma cabe o cancro do pulmão. Segundo o documento da Direcção Geral da Saúde foram estabelecidos 11 serviços de tipo C na zona norte, 7 na zona centro e 13 na zona sul. Compete agora às Administrações Regionais de Saúde a definição das Unidades/Hospitais em cada zona.

Em Portugal, a história do diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão está intimamente relacionada com a Pneumologia. Uma justificação minimalista dirá que não havia ao tempo mais ninguém com formação e capacidade para o fazer.

Sem prejudicar a interdisciplinaridade que caracteriza a abordagem diagnóstica, terapêutica e o seguimento do doente com cancro do pulmão, eles devem ser tratados também pelo pneumologista com experiência nesta área. As razões podemos encontrá-las quando sabemos ser o pneumologista que domina as múltiplas técnicas que conduzem na maioria dos casos ao diagnóstico e estadiamento da doença, possui uma diferenciação técnica e experiência em endoscopia de intervenção, possui formação específica no tratamento e seguimento que se inicia no estágio obrigatório em Oncologia Pneumológica incluído no Programa de Formação do Internato de Pneumologia.

O reconhecimento do importante papel do Pneumologista, no âmbito da equipa multidisciplinar que aborda o cancro do pulmão, levou várias organizações internacionais a recomendarem dever ser ele o coordenador da equipa do doente com cancro do pulmão.

A Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia e mais recentemente também o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão têm em reuniões regulares e multidisciplinares abordado as várias problemáticas do diagnóstico, ao estadiamento, aos protocolos terapêuticos, às complicações, aos cuidados de suporte, ao doente terminal.

Não admira, portanto, que os centros que hoje são referência para o diagnóstico, tratamento e seguimento do cancro do pulmão coincidam com os vários serviços de Pneumologia criados e dispersos pelo país.

Mas não deve o Pneumologista arvorar-se como o único médico com conhecimento do cancro do pulmão e assumir toda a conduta do diagnóstico ao tratamento quer com intenção curativa ou paliativa. Se assim fosse admiti-

ríamos de forma absurda que o cirurgião, o radioterapeuta ou o oncologista seriam meros participantes pontuais. Nada mais errado.

A abordagem do cancro do pulmão deverá ser multidisciplinar, uma tarefa de equipa, com respeito mútuo, contando com a participação de todos. O maestro ou centralizador poderá ser um Pneumologista, um Oncologista, um Cirurgião ou um Radioterapeuta dependendo das circunstâncias e condicionalismos locais. Ninguém é o melhor. Todos são precisos no conceito pluridisciplinar contribuindo uns com o conhecimento molecular, outros epidemiológico, outros clínicos, outros diagnósticos, outros terapêuticos (cirurgia, radioterapia, quimioterapia). Recusamo-nos, citando o Prof. Carlos Oliveira, a aceitar o conceito de médico pluridisciplinar do cancro, seja ele proveniente de que especialidade for.

Hoje, em Portugal, em muitos destes centros ao lado da pneumologia encontramos já toda uma equipa multidisciplinar da qual fazem parte oncologistas, radioterapeutas, cirurgiões torácicos, anatomopatologistas, imagiologistas, etc. Noutros locais, carentes e bem distantes dos centros de decisão é ainda o pneumologista que quase em exclusividade diagnóstica, trata e apoia o doente com cancro do pulmão. Mas a evolução espera-se no sentido da multidisciplinaridade.

Nos dias que correm, estão referenciados em Portugal, cerca de 42 centros a diagnosticar e tratar o cancro do pulmão. Esses centros apresentam ainda níveis de recursos disponíveis muito díspares. Apenas cerca de 1/3 possuem, para além do pneumologista, oncologista, cirurgiões. Apenas cerca de 1/5 possuem anatomia patológica. Cerca de 70% possuem Hospital de Dia, habitualmente multidisciplinar. Apenas cerca de 1/3 têm Unidade de Dor. Em cerca de metade funciona consulta externa de oncologia pneumo-

lógica autónoma. De entre os que fazem tratamentos de quimioterapia, apenas 8 centros tratam mais de 100 doentes/ano, havendo cerca de 10 centros cujo número de doentes tratados com quimioterapia não ultrapassa os 20/ano.

Se em relação ao equipamento técnico de apoio diagnóstico como a tomografia axial computadorizada, existem aparelhos em praticamente todos os centros, já a Ressonância Magnética e a Medicina Nuclear existem apenas num número escasso de centros e a PET numa instituição privada do Norte e no IPOFG de Lisboa. Em relação à Radioterapia ela centraliza-se nas 3 principais cidades do litoral (Lisboa, Porto e Coimbra).

A solução não passa por um centro hiperequipado em cada local onde se diagnostica e trata cancro do pulmão. Também não passa pela existência apenas de meia dúzia de centros a nível nacional, classicamente no litoral, em grandes centros condicionando que alguns doentes com cancro, para o seu tratamento, tenham que percorrer longas distâncias.

A solução passará pela criação de vários centros tendo em conta para além da magnitude populacional, a capacidade instalada, recursos e condicionantes locais, senso clínico, vias de acesso. Um novo conceito de complementaridade protocolada permitirá a utilização integral dos recursos existentes, com rentabilização dos meios que cada um possui e consequente economia de custos. Se esses pressupostos forem respeitados pelas Administrações Regionais de Saúde e pelas Comissões Oncológicas Regionais, estaremos a evoluir para uma boa Rede de Referenciação Oncológica Nacional e para o Cancro do Pulmão em particular.

Em cada um desses centros a oncologia pneumológica, para ser exercida de forma multidisciplinar, deverá complementar-se com a

existência de um conjunto de especialidades que, não tendo obrigatoriamente de integrar toda a unidade oncológica, deverão fornecer em tempo útil o apoio indispensável. Em especial, o apoio da Radioterapia deve estar assegurado de modo claro e explícito.

A institucionalização de Consultas Multidisciplinares de Decisão Terapêutica, em que participem todas as especialidades envolvidas, permitirá uma abordagem integrada, a elaboração conjunta de estratégias terapêuticas, a avaliação dos resultados e constituirá um factor fundamental para a boa prática clínica.

Para além de definir os centros no Norte, Centro ou Sul, parece-me também importante:

- Padronizar os procedimentos de diagnóstico, tratamento e seguimentos dos doentes com cancro do pulmão.
- Implementar mecanismos facilitadores de comunicação entre as instituições que concorrem para os cuidados a nível local.
- Desenvolver mecanismos de avaliação de desempenho.
- Identificar necessidade de novos equipamentos e actualizar adequadamente os equipamentos existentes.
- Melhorar a acessibilidade e a eficácia.
- Melhorar a formação profissional de todos os intervenientes no processo.

Embora respeitando um direito fundamental do cidadão-doente – a liberdade de escolha da instituição onde quer ser tratado – podemos poupar o doente com cancro do pulmão fragilizado e os seus familiares perturbados, à penosa tarefa de percorrer centenas de quilómetros para chegar a um centro de tratamento e de circular entre as instituições sem a orientação correcta.

Mas quando os tratamentos específicos (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) dirigidos à doença deixam de ter lugar, as necessidades do doente e da família continuam a exigir um apoio humanizado e eficaz. Apesar dos avanços nas últimas décadas, a sobrevida mediana pouco ultrapassa o ano e cerca de 85% dos doentes vêm a morrer desta doença.

Ao longo de toda a doença oncológica devem coexistir as terapêuticas antineoplásicas e as paliativas predominando as primeiras no início da doença e intensificando-se as segundas, na sua fase terminal.

Assim estes centros de referência da pneumologia oncológica não devem restringir a sua intervenção à fase da terapêutica antineoplásica mais específica mas estendê-la à fase paliativa.

Todos sabemos como é desejável que o maior número de pessoas com necessidade de cuidados paliativos, permaneça em casa, no seu ambiente, na companhia dos seus familiares, sendo fundamental que nos certifiquemos se estão criadas no domicílio, as condições para uma vida digna e com qualidade. Este período da vida do doente com cancro do pulmão carece de intimidade, tranquilidade, ternura, amor e carinho.

Mas a manutenção do doente em fase paliativa no domicílio só é possível desde que se garanta um suporte efectivo, um apoio hospitalar e mesmo internamento em situações agudas (ex: derrame pleural, obstrução traqueal, hemoptises) ou quando estão esgotados os meios humanos e básicos de cuidados domiciliários.

O desenvolvimento dos cuidados paliativos nos Países Europeus tem privilegiado modelos diferentes, sem que se tenham atingido os níveis teóricos desejados e sem que se disponha hoje de elementos seguros para uma comparação valorativa.

Na verdade assistimos hoje por essa Europa

a uma quase duplicação das estruturas de apoio existentes e dos recursos procurando dar resposta às elevadas e crescentes necessidades.

Em Portugal os cuidados paliativos situam-se numa fase incipiente, abrangendo uma baixíssima percentagem da população carenciada. Também nos cuidados paliativos precisamos de evoluir numa ampla partilha de responsabilidades, aproveitando sinergias e complementando e articulando serviços e centros.

Assim nos Hospitais/Unidades de Referência de diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão, deverá ser criada uma Unidade de Cuidados Paliativos, igualmente estruturada de acordo com as características populacionais, recursos locais instalados e nível de proximidade. Para além das medidas preconizadas na Lei, estas Unidades articular-se-ão com as Unidades Domiciliárias de Cuidados Paliativos, com função de apoio à equipa de saúde do doente e à família.

O futuro, pela vastidão de conhecimentos e novas técnicas associadas, passa pela multidisciplinaridade e complementaridade de modo estruturado. Difícil se torna a uma instituição isolada intervir acertivamente e no tempo correcto na complexidade do doente com cancro do pulmão. Desde o nível dos cuidados no diagnóstico, ao estadiamento, terapêutica antineoplásica ou paliativa, procuremos, todos aqueles que dedicam parte do seu tempo ao doente oncológico pulmonar, criar em parceria as condições humanas, técnicas, orgânicas e funcionais para podermos dar a cada doente toda a qualidade que ele merece.

BIBLIOGRAFIA

1. Rede de Referência Hospitalar em Oncologia – Direcção Geral de Saúde, 2002.

2. Plano Oncológico Nacional – DR, I série, 17 Agosto de 2001
3. Direcção Geral de Saúde – Risco de morrer em Portugal, 2001
4. Doença Oncológica – Administração Regional de Saúde do Centro – Janeiro de 2002
5. Cuidados Paliativos – Perspectivas do Conselho Nacional de Oncologia – 2001
6. Cancro do Pulmão – M. Loureiro, F. Barata, E. Teixeira – 2000
7. Epidemiologia do Cancro do Pulmão em Portugal – F. Barata - 2001
8. Registo Oncológico Nacional – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – 1993
9. Registo Oncológico Regional – Região Centro, 1997
10. Programa do Internato de Pneumologia – Ordem dos Médicos, 1996