REV PORT PNEUMOL 11 (3): 209-222

ARTIGO DE REVISAO

Quimioterapia citostatica do carcinoma pulmonar de pequenas celulas*

RENA TO SOTTO-MA YOR .,.

RESUMO

No presente trabalho de revisiio, o autor discute as vantagens
incontestliveis da quimioterapia citostatica (Qt) no tratamento do
carcinoma pulmonar de pequenas celulas (CPPC), indicando OS farmacos mais activos e os esquemas com os quais se atingem as melhores respostas e as maiores sobrevidas dos doentes.
Na ultima decada atingiu-se urn nivel de resultados dificil de uJtrapassar com os agentes oncostaticos de que se dis poe, o que apesar deja ser satisfatorio, atendendo a aJta malignidade desta neoplasia, ainda esta muito Ionge dos objectivos desejados pois so uma minoria dos doentes sob revive aos 5 a nos apesar da terapeutica instituida. Varias modalidades terapeuticas tern sido testadas para ultrapas-sar os predrios resultados atingidos, mas a Qt mantem-se a placa girat6ria em que todas elas assentam.

Trabalho em pane apresentado na reuniao da Comissao de Pncumo-logia Oncol6gica da S.P.P., Lisboa, 25 de Maio de 1996, c que se baseou na palestra. com o mesmo tirulo, do Curso Te6rico- Prarico "Diagn6srico c Tratamcoto Aerual do Cancro do Pulmao". L1sboa. 3
de Abril de 1996.
•• Assistenle Hospitalar Graduado de Pneumologia do Hospital de
Santa Maria (Direct.or do Servico: Prof. M. Freitas e Costa). AsSIS-
Ienle Convidado da Faculdade de Medicma de Lisboa.

Recebido para 96.5.29

Maio/Junho 1996 Vol. ll N° 3 209

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

A principal causa de falencia da Qt e a emergencia de clones celulares resistentes aos farmacos pelo que tem sido preconizadas medidas como a Qt alternante ou a sequencia!, a de dose, a do intervalo entre os diferentes ciclos, e outras medidas, que o autor apresenta de um ponto de vista crftico. Outros problemas relacionados com a Qt do CPPC sao apresenta-dos, como os que dizem respeito as mortes precoces pela iatrogenia farmacologica, os factores de prognostico, a da terapeutica, os factores condicionantes do exito de uma Qt de 2" linha, a terapeuti-ca do doente idoso, o Iugar actual dos moduladores da resposta biol6gica, a terapeutica combinada com radioterapia e/ou cirurgia, e o eventual papel dos novos farmacos citostaticos.
Finalmente a sua recai sobre os raros casos de longas sobrevidas e conclui com uma nota de sobre as potencialida-
des terapeutica.s que estao a emergir com base nos conhecimentos que
se desenvolvem no campo da biologia celular e molecular destas
neoplasias broncopulmonares malignas.

Palavras-chave: Carcinoma pulmonar de pequenas celulas; Quimioterapia
citostfltica.

INTRODUc;::Ao Quadro I

Em 1969, num estudo randomizado com placebo
versus ciclofosfamida, foi demonstrada, pela primeira
vez, a eficacia da quimioterapia citostatica (Qt) no
carcinoma pulmonar de pequenas celulas (CPPC), ao
verificar-se que os doentes apresentavam uma sobrevi-
da duas vezes maior quando submetidos aquele fannaco alquilante {27.28,54).

Farmacos citostAticos activos • no carcinoma pulmonar de pequenas celulas (26)

Desde entao, a Qt tern sido largamente estudada nesta neoplasia broncopulmonar maligna, sendo hoje consensual que e o pilar da sua terapeutica (12,13,37,38.42,54,63,68.69).

Contudo, apesar dos avanC(os consideraveis que se alcan((aram no tratamento desta doen((a, os resultados ainda estao muito aquem do que seria de esperar, pois o CPPC continua a ser incuravel, na maior parte dos casas {8,33.54,68.69).

Com base em protocolos de investiga((ao clinica, foram identificados varios fannacos citostaticos com comprovada eficacia no CPPC (Quadro I) que se administrarn, geralmente, em associa((iio de 2 a 4 agentes (26. 33, 68).

210 Vol. II N° 3

Utilizaf;io

frequente prometedora rara

Ciclofosfamida lfosfamida Metotrexato
Doxorubicina Epirubicina CCNU,BCNU,
(Adriamicina) ACNU
Etoposido (VP 16) Teniposido Procarbazina
Cisplatinum Hexametilmelamina
Carboplatinum
Vincristina Vinblastlna

• Taxas de respostas (em monoterapia) dos doentes n3o tratados previamente com Qt ou I 0% se ja submetiqos a Ql (33,42)

Isoladamente, o carboplati'lum, a ifosfamida e o etoposido (Quadro II), sao dos que tern revelado maior de respostas (1,2,33,36), Alguns destes
agentes podem ser utilizados por via oral (Quadro ill), com as vantagens dai inerentes, a de poderem ser adrninistrados em ambulat6rio (60).

1996

QUlMIOTERAPIA CITOST ATICA DO CARCINOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

Quadro n
Agentes citostaticos com actividade no CPPC (I, 18)

Agente % de globai.s (Monoterapia)

Teniposido (VM-26) 75
Carboplatinum 60
Etoposido 50
lfosfamida 50
Ciclofosfamida 40
Mecloretamina 35
Vincristina 35
Vinblastina 35
Doxorubicina 30
Hexametilmelamina 30
Metotrexato 30
Vindesina 25
Cannustina 25
Semustina 25
Procarbazina 25
Lomustina 20
Cisplatinum 15

Quadro rn
Agentes citostaticos com actividade no CPPC (60)

oral

Ciclofosfamida
lfosfamida

Procarbazina *
Hexametilmelamina *
CCNU*
Metotrexato

Etoposido
• so por via oral

Endovenosa

Doxorubicina
Epirubicina
Vincristina
Vindesina
Cisp/atinum
Carboplatinum
Teniposido

Embora estudos recentes pareyam demonstrar que as epipodofilotoxinas, como o etoposido (29), utiliza-das em monoterapia, sao tao eficazes como alguns dos boos esquemas de poliquimjoterapia (41,52), continua a haver, com base em protocolos randomizados, uma geral aceitayao de que a associayao de varios ffumacos citostaticos comprovadamente activos no CPPC e prescritos em doses adequadas, devera ser a aborda-

Maio/Junho 1996

gem terapeutica a seguir nestas neoplasias malignas (38,68,69), sendo os esquemas mais vezes usados (Quadro IV) compostos por ciclofosfamida + adriami-cina + vincristina/vindesina (CAY), CAV + etoposido

Quadro IV
Esquemas de poliquimioterapia citostatica utilizados no CPPC

• Ciclofosfamida -r Adriamicina + Vmcristina!Vindesina (CA V)
• CAY + Etoposido (CAV-E)
• Etoposido + Ciclofosfamida + Adriamicina (ECA)
• Cisplatinum/Carboplatimon + Etoposido (P/Ca E)
• Ciclofosfamida + Carboplatinwn + Etoposido • (C Ca E)
• Ciclofosfamida + Etoposido + Vincristina (CEV)
• Cisplatimm1 + lfosfamida + Etoposido (PIE)
• ;\provado pela Comiss.'o de Pneumologia Oncol6gica d3 SPPR.t988 (14).

(CAVE), cisplatinum/carboplatinum + etoposido (P/CaE), etoposido + ciclofosfamida + adriamicina (ECA), ciclofosfamida + etoposido + vincristina (CEV), cisplatinum + ifosfamida + etoposido (PIE) ou ciclofosfamida + carboplatinum + etoposido (6,8,14, 32,54.68,69,70,76).
Urn dos esquemas actualmente mais utilizados e o PE, com ou sem agentes adicionais, especialmente quando se opta pel a forma de Qt + Rt concorrente, no estadio limitado da doenya (38). Dois estudos randomi-zados confirmaram que o esquema PE isoladamente, ou em regime alternante com o CAV, e mais eficaz e menos t6xico do que o CA V s6zinho (33,38,42,54). Muitas vezes, substitui-se o cisplatinum pelo carbo-platinum, especialmente na DE, pela menor incidencia de iatrogenia subjectiva, sem uma aparente diminuiyao da eficacia (54).
V arios estudos randomizados comprovaram que a inclusao do etoposido no esquema CAY (CAVE) levava a uma maior percentagem de respostas objecti-vas e a maiores sobrevidas aos dois anos na doen9a extensa (DE), a custa de maior toxicidade, mas esse facto nao e consensual (54,70), pelo que se consi-deraque o CAVE, apesar de ser urn born esquema no CPPC, as suas eventuais vantagens em rela9ao ao CAY sao pouco significativas, pelo que se aconselha antes o esquema PE, isoladamente ou altemadamente como CAY (38,54).

Vol. ll N" 3 2 11

kEVTSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Urn grande estudo randornizado estabeleceu que o etoposido podeni substituir a adriamicina no esquema CAY (- CEV) com urn aurnento na durac;:ao das respostas e na sobrevida, na DE (54) e que, na doenc;:a limitada (DL), tern a vantagem, quando associado a radioterapia (Rt) roracica na forma concorrente de olio se acompanhar da toxicidade das radiac;:oes descrita no regime CAY + Rt (54). Poden:l ser uma opcrao em doentes com compromisso cardiovascular, em que a adriamicina, ou a sobrecarga hidrica necessaria a infusao do cisplatinum sao urn risco a ponderar. Noutro estudo randomizado, a substituicrao da vincristinapelo etoposido no esquema CAY(- ECA), acompanhou-se de urn aumento do tempo de resposta e da sobrevida media na DE, com eficacia equivalente na DL, e uma marcada diminui9ao da neurotoxicidade (54). Seria urn esquema aceitavel em doentes com DE, especial mente se apresentam anteriormente neuropatia periferica, como neuropatia diabetica, artrite reuma-t6ide ou se a sua profissao requer destresa manual. a qual pode ser comprometida ou agravada por associa-croes que incluem cisplatinum ou vincristina (54). . Na generatidade. os beneficios encontrados sao muito semelhantes. independentemente dos esquemas utilizados e anteriormentc listados (Quadro V).

ton1cica), e > 7 meses na DE, raramente atingindo os 2 anos livres de doenc;:a neste estadio (8,32,33,42,68, 69), Na DL, 5-10% dos casos poderao ser curados (68). Dada a agressividade destes tumores, aceita-se como normal urn certo grau de toxicidade, nomeada-mente mielosupressao, sendo significativa em 25% dos doentes e responsavel por uma mortalidade devida a Qt entre 2-5% (19,69,74).
Quanto mais sensivel o tumor se revela aos agentes oncostftticos, maior sera a sobrevida dos doentes (10,69), Oeste modo, qualquer novo esquema a utilizar no tratamento do CPPC, devera ser responsavel, no minimo, pelos valores anteriormente apontados no que se refere as respostas e as sobrevidas (69,74), sabendo-se que, quanto maior for a percentagem de RC, maior probabilidade tern de atingir a cura da doen9a (68).
Contudo, apesar dos bons resultados (RC ou RP) com a Qt, 95% dos doentes vern a morrer pela sua neoplasia, sendo muito raros os que atingem os 5 anos (8.33,54.68.69), Na maior parte dos casos, a morte da-se por dissemina9ao da doencra (42).
Na ultima decada, atingiu-se urn nivel de resulta-
dos dificil de ultrapassar com os agentes terapeuticos
que temos ao nosso dispor, qucr no que se refere a
melhoria da qualidade de vida, quer em ganhos de

Quadro V
Quimioterapia citostatica do CPPC (Doen<;a Extensa). Eficacia e toxicidade de esquemas convencionais (42)

Esquema Resposta global Sobrevida media Toricidade (Graus 3 e 4, OMS)

(%) (meses) Nao hematologica Hematologica
(% incidencia)

PE 61 8.6 II 41
CAV 51 8.3 7 60
CaE 88 9.5 35 43
E• (oral) 79 9.5 0 8
r• 71 11.3 0 58
• Doentcs com > 70 anos
p. Cisplurinum; E· Etoposido. C·C•clofosfam•da: A·Adnamicma. V- Vmcnstma: Ca-Carbop/(11inum: T·Tempos•do

Com estes esquemas, atingem-se respostas (RC* +
RP**) de 80%*** na DL e 75%**** na DE (Quadro
VI), sendo 50% de RC na DL e 20-25% na DE, com
uma sobrevida media na DL > 14 meses (20-25%
livres de doenc;:a aos 2 anos, quando se associa a Rt

212 Vol. II W3

• RC Resposta completa
• • • Resposta parcial
• • • 80-95% segundo alguns auto res, com RC de 30-50%. sobrevida media de 12-18 meses. e I 0-30% vivos oos 3 anos (54,68)
• ••• 65·85% segundo alguns autores (68) e 50-70% segundo outros (54), com sobrevidas aos 3 anos de 1-5% (54)

Maio/Junho 1996

QU1MIOTERAPIA CITOST ATICA DO CARCINOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

sobrevida media que e, ainda, manifestamente pobre, atingindo s6 uma pequena percentagem dos doentes Ion gas sobrevidas (Quadros VIe VII), pelo que haveni que encarar novas estrategias, se queremos alterar o espectro negativo que o diagn6stico de urn CPPC arrasta (54).
QuadroVI
Respostas e sobrevidas a Qt, dos carcinomas pulmonares
de pequenas celulas

Respostas DL DE

RC 50% 20-25%
RP 30% 50%
RC + RP 80% 70-75%

Sobrevida 14M 7M
2 anos 20-25% raros
3 anos 15-20% 0
5 anos 5-10% 0

RC - Resposta completa Toxicidade grave: 25% dos doentes
RP-Resposta parcial (Mones: 2-5%) M-mescs
Quadro VIJ
Sobrevida media dos carcinomas pulmonares
de pequenas celulas

DL DE

Niio Lratados 3M 1,S M

SobQt±Rt I0-16M(±I4M) 6-11 M (±7M)

M-meses

Qt - Qumuoterapia cttostatica
Rt - Radiotcrapm

DL - lirnitada
DE - extensa

0 estadio da doenc;:a (DUDE) e o determmante mais irnportante na sobrevida destes doentes (33). Outros factores consistentemente associados a uma longa sobrevida incluem (Quadro VIII) born performance status (PS), o sexo feminino e o dosea-mento da desidrogenase lactica serica dentro da normalidade (33). Algumas vezes apontados como estando associados a uma longa sobrevida, incluem-se o valor serico do s6dio (Na) dentro da normalidade, ausencia de derrame pleural, idade mais jovem do doente, ausencia de metastases hepaticas ou cerebrais, testes de func;:ao hepatica normais e o menor numero

Maio/Junho 1996

QuadroYID
Factores de Progn6stico nos CPPC (33)

Consistentemente
associados a longas
sobrevidas

• Born Performance Status
• 1imitada
• Sexo feminino
• LDH serica nom1al

lnconslstentemente
assoclados a longas
sobrevidas

• Na serico normal
• Ausencia de derrame

pleural
• !dade mais jovem
• Ausencia de metflstases
cerebra is
• Testes de funt,:iio hepatica
normais
• Menor numero de locais
de mctastizat,:iio

de locais de metastizac;ao (20,33).
Para os doentes com pouca probabilidade de atingi-rem longas sobrevidas, o aJjvio sintomatico eo grande objectivo terapeutico, devendo ser evitado qualquer risco de mones pela toxicidade dos farmacos (72). Varios estudos (61,72) tern tido como metas identi-ficar o grupo de doentes susceptiveis de morrer preco-cemente pelo efeito da terapeutica, de modo a poder reduzir-se os riscos de tal evento.
Qualquer conclusao definitiva tern sido dificil de alcanc,:ar porque as series sao pequenas e as mones precoces raras (72). Num estudo alargado, foi constatado urn aumento de risco de mone na 2

3 sema-
na ap6s o inicio do I 0 ciclo de Qt, sugerindo que dos I 0% de doentes que morrem oas tres primeiras sema-nas ap6s o inicio daquela, metade dessas mones sao atribuidas a iatrogenia medicamentosa, frequentemen-te por sepsis, mas nao s6 (72). Nos ciclos seguintes, esse risco desce bastante, nao se constatando que ele seja maior quando o doente fez previamente cirurgia ou Rt (72).
Apesar de ser dificil de definir o grupo de doentes em risco de morte precoce pela Qt, alguns dados nao definitivos pod em ser avanc,:ados (61 ,72). Presentemen-te, os doentes com CPPC que apresentem 3 ou mais dos seguintes factores - idade superior a 70 anos, PS 2, ciclos com 3-4 ou mais farmacos gl6bulos, brancos I O.OOO/mm3 doenc;a extensa, fosfatase alcalioa elevada, ureia sanguinea elevada, albumina

Vol.ll W3 213

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

serica baixa -, devem ser considerados como perten-cendo ao grupo de risco e, neste caso, poderao ser alvo de terapeuticas profilacticas (antibioterapia, factores de crescimento hematopoietico), de esquemas de Qt menos agressivos, como o cisplatinum + etoposido, ou mesmo, de de dose (como para metade) no inicio da terapeutica, o que niio e aceite por alguns que referem que, neste caso, o ganho que se obtem em evitar mortes prematuras, nao e compensado ao diminuir a sobrevida media global deste grupo de doentes, como resultado da da dose dos farmacos administrados (72).

QUIMIOTERAPlA ALTERNANTE
OU SEQUENCIAL

A principal causa de falencia do tratamento no CPPC eo aparecimento de clones celulares resistentes aos farmacos que incluem os esquemas de poliquimio-terapia citostatica (68).
No sentido de impedir a resistencia cruzada entre farmacos e melhorar a sua eficacia terapeutica, varias estrategias tern sido utilizadas, como a Qt alternante, em que se prescrevem duas A e B, de citostaticos, por exemplo, CA V/PE, na forma ABA-BAB (54), ou a Qt sequencia I, em que aquelas combi-se administram na forma AAABBB (69). Teoricamente, os dois esquemas terapeuticos deverao apresentar indices de respostas comparaveis e serem isentos de resistencia cruzada (68).
A ausencia de resistencia cruzada entre os esque-mas A e B implica que a prescrita (B) deve induzir wna grande percentagem de respostas em doentes cuja esta a progredir sob o esquema A ou quando tal acontece nos tres primeiros meses ap6s a suspensao deste (68).
lnfelizmente, nenhuma destas estrategias terapeuti-cas se mostrou eficaz na terapeutica do CPPC (38), bavendo alguns trabalhos que demonstram unicamente minimas vantagens na sobrevida dos doentes com DL, nao havendo qualquer beneficio na DE (68). Estes estudos nao esclarecem, contudo, se tal se deve a maior sensibilidade da neoplasia em fases precoces da

214 Vol. n N" 2

(DL) ou a da Rt, que e costume incluii" neste estadio (33).
Sao apresentadas varias razoes para a falencia dessa estrategia terapeutica (37,38,68): provavelmente, as associar;oes de farmacos (A e B) nao sao equipoten-tes; com os farmacos actualmente ao nosso dispor, e questionavel se existe alguma que seja verdadeiramente isenta de resistencia cruzada; podera acontecer que nao se encontrem diferenr;as estatistica-mente significativas por os protocolos em estudo nao incluirem urn nfunero suficiente de doentes; finalmen-te, alguma pequena diferenr;a resultante do efeito terapeutico, podera ser ofus·cada pelo mau progn6stico global do CPPC.

INTENSIFlCACAO DE DOSE

Uma estrategia para ultrapassar o problema da resistencia dos farrnacos e a sua com uma de dose em a convencional ou a dos intervalos entre as diferentes admi-nistra<;oes, mantendo a dose total, o que e limitada pela toxicidade hemato16gica (54,74).
Actualmente, com o uso dos factores de crescimen-to hematopoieticos (G-CSF, GM-CSF, IL3) ou da re-infusao de celulas progenitoras do sangue periferico (PBPCs), esse facto pode ser grandemente minimizado (4,5,47,54,74) mas continuamos sem saber se esta abordagem terapeutica, com ou sem factores de crescimento hernatopoietico, e benefica no CPPC, bavendo autores que encontraram urn aumento de sobrevida na DL, mas nao na DE, quando se aumenta a dose convencional dos farmacos em 20-25%, o que nao e aceite por outros (5,31 ,33,54,68,74).
Foi comprovado que a administrar;ao profilactica de G-CSF (factor estimulante das col6nias de granu-16citos) reduz significativamente a de neutro-penia, a 'incidencia de epis6dios febris acompanhantes da neutropenia, o nUmero de dias de hospitaliza<;ao, a durar;ao de antibioterapia endovenosa e a incidencia de comprovadas nos doentes com CPPC
tratados com Qt convencional, mas nao se encontra-ram no que diz respeito as taxas de respos-

Maio/Junho 1996

QUTMIOTERAPIA CJTOST ATICA DO CARCTNOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

tas ou a sobrevida (54,75), pelo que o seu uso rotineiro nao e recomendado nestas neoplasias (60).
A prop6sito, pode referir-se que a prescric;:ao do GM-CSF (factor estimulante das col6nias de granulocitos-macr6fagos) num protocolo de Qt (PE) + Rt concorrente foi acompanhada de urn aumento de toxicidade (maior mimero de infecc;:oes. de dias de febre e de trombocitopenia), provavel111ente por uma interac<;ao adversa entre aquele factor estimulante e a Rt (54).
Enquanto nos esquemas de Qt convencionais continua por esclarecer o verdadeiro Iugar dos facto res estimulantes dos granulocitos, nao se devendo esque-cer, inclusive, os custos, ha esperan<;as razoaveis de que possam ter urn real interesse em caso de intensifi-ca<;ao de dose (ou de reduc;:ao dos intervalos entre os ciclos), se pensarrnos que devcra haver uma relac;:ao entre o aumento das doses dos farrnacos citostlilicos e a resposta a terapeutica, o que e podern reflectir na sobrevida dos doentes (54.62).
A utilizac;:ao de Qt em altas doses, associada a transplantac;:ao de medula 6ssea aut61oga *, foi estuda-da, quer na fase de induc;:ao da terapeutica, quer numa fase de intensificayao tardia (68).
Na fase de induc;:ao, nao se mostrou vantajosa no que se refere a melhoria progn6stica dos doentcs testados, revelando urna toxicidade importante (68). A intensifica<;ao tardia da dose, no sentido de eliminar uma eventual doenc;:a residual em doentes que demonstrararn uma boa resposta a terapeutica, tambem nao demonstrou urn aumento significative da sobrevida desses doentes aos 2 anos, quando comparada com a terapeutica convencional (54, 68).
Oeste modo, pode afim1ar-sc que. apesar de existir uma comprova<;ao experimental, in vitro, da existencia de uma curva dose-resposta no CPPC (12,38,62), nao temos uma evidencia clinica de que tal tenba significa-do in vivo, dentro dos lirnites das doses consideradas aceitaveis (54,68). Contudo, alguns autores tern espe-ran<;a de que a intensifica<;ao tardia da dose, nos

• A este prop6sito podemos chamar a pam o facto de o CPPC ser uma frequentemente disserrunada, pelo que a
aut61oga da medula poder ser veiculo de celulas neophisicas e, atendendo a idade de grande niimero de doentes. aquele procedimeruo olio ser isento de risco (38).

Maio/Junbo 1996

doentes com DL em remissao completa ap6s a Qt convencional, podera revelar-se util (17,38).
0 outro metodo, para aumentar a intensidade da dose, e o encurtamento do intervalo entre os tratamen-tos, mantendo as doses convencionais dos esquemas conhecidos (37,38,54).
A 16gica de tal abordagem baseia-se na constata<;ao de que no CPPC, a resposta maxima a terapeutica se cta frequentementc entre as 6 e as 9 semanas ap6s o inicio da Qt. De facto, nos tumores que nao respondem ou naqueles que s6 respondem parcialmente nesse pe'rio-do. raran1ente apresentam melhores respostas com ciclos adicionais do mesmo esquema ou com ciclos de outros esquemas altemativos (54,55), sugerindo-se que tal se deva a rapida selecyao de clones resistentes das celulas tumorais, ao serem eliminadas as sensiveis, ou que essa resistencia seja induzida pelos pr6prios farrnacos citostaticos, por intem1edio de mecanisme geneticos ou epigeneticos (24.25.55).
Nesta perspectiva, foram estudados varios esque-mas com 2-3 farrnacos prescritos semanalmente ou de 2-2 semanas (como o CA V ou oPE), ou a altemancia de esquemas nesses periodos (com o CAV e PE), com resultados controversos, descrevendo-se uma maior toxicidade, havendo autores que encontraram vanta-gens no que se refere as respostas e as sobrevidas medias, enquanto outros nao (54).

DURA<;:AO DA QUIMIOTERAPIA

Na decada de 70 era frequente prolongar-se a terapeutica dos doentes com CPPC que respondiam, por dais anos ou mais, tal como acontecia com as hemopatias malignas (68).
Contudo, varios estudos implementados na decada seguinte, levaram a concluir que, em termos de sabre-vida, nao ha vantagem em prolongar a terapeutica oncostatica para alem dos 4-6 ciclos de uma associar;iio de fannacos eficaz e com doses correctas (2,8.33.42, 71). Ap6s este periodo, os doentes devem ser sujeitos
a urn follow-up cada 4-6 semanas (71). Ern caso de progressiio ou recidiva da doent;:a eo estado geral do doente o permita, podera ser tratado com urn novo

Vol. 11 N• 3 215

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

esquema comprovadamente eficaz no CPPC- recidi-va precoce -, ou com o mesmo esquema - recidiva tardia (21,74).

De facto, o exito de uma Qt de 2" linha esta depen-dente de multiplos factores, entre os quais se contam o intervalo entre a suspensiio da terapeulica primaria e a de recorrencia, o tipo de resposta a terapeutica primaria e a composic;iio farrnacol6gica desta {39).
Os doentes que respondem bern a uma terapeutica de I" linha, tern maior probabilidade de respondercm a uma de 2" linha, enquanto, pelo contrnrio. aquelcs cuja doenya progride com deterrninado esquema de Qt, numa certa percentagem, tambem nao respondem a urn de 2

3 linha, independentemente da composic:,;iio
do primeiro (39.68).
Sabe-se que um intervalo livre de doenc;a de pelo menos 3 meses, indica que existe uma boa probabili-dade de resposta ao esquema terapeutico utilizado na induc;ao, atingindo-se respostas em mais de 50% dos casos, as quais sao, em geral, parciais e de curta duraryiio (39.68).
Na pratica, quanto maior o intervalo de tempo entre a suspensao da terapeutica primaria eo inicio da Qt de 2" linha, maior a probabilidade de resposta. Quando passaram mais de 12 meses, o retratamento com o esquema inicial pode levar a uma nova regressao rumoral (39).
Aqueles que progridem. ou que apresentam recidi-va nos tres primeiros meses ap6s a terapeutica inicial, sao considerados resistentes a uma re-induc;iio com o mesmo esquema. pelo que se devera optar por uma associac;iio de farrnacos de 2a linha, idealmente isentos de resistencia cruzada com os anteriores (39.68). Nestas situaryoes, com a associayiio cisplarinum + etoposido, foram encomradas respostas em 45-50% dos doentes que tin ham feito CAV, o mesmo aconte-cendo com a associac;iio carboplatinwn + ifosfamida -1 vincristina (68). Esse facto e interessante pois sabe-se que, isoladamente, o etoposido e, em especial, o cisplatinum, tern pouca actividade na recidiva tumoral do CPPC, sugerindo que a sua associac;ao tern um alto poder sinergico (3,37,38).

216 Vol. II N° 3

Com outras assoc1ayoes, as respostas tern sido menores, da ordem dos 20% (68).
Em caso de recidiva localizada ao t6rax ou que apresente sintomatologia pulmonar, e que niio tenha feito Rt toracica na fase de induc;iio, esta pode ser utilizada com fins paliativos, apresentando taxas de respostas objectivas acirna de 67% e sobrevidas medias de 6 meses (68).
Face a uma RCa Qt (± Rt) e perante uma recidiva unicamente localizada ao t6rax, onde se situava o tumor primitivo, ou em situayoes de tumor misto CPPC/CPNPC, em que persiste a componente niio pequenas celulas (comprovada histologicamente), ap6s a Qt de (± Rt), ha quem indique, nestes casos, a ressecc;iio cirurgica, descrevendo sobrcvidas medias de 74 semanas ap6s esta, estando vivos aos 5 anos 23% dos doentes (65).
Algum interesse tern sido dado a de modificadores da resposta biol6gica, nomeadamente do interferiio, na terapeutica de manutenr;iio dos doentes que respondem a Qt de induc;iio {68). Para alem de potenciarem in vitro o efeito citot6cico dos oncosu1ti-cos, tambem podem, eles pr6prios, exercer ac<;:oes citostaticas e, por via irnunol6gica (aumento da expres-siio de antigenios do complexo major de histocompati-bilidade declasse l, nas celulas tumorais) estimularem a act1vidade das celulas naturaL kiLler e dos macr6fagos contra as celulas neoplasicas (68).
Utilizando interferiio-tt (lFN-tt) encontrou-se uma maior percentagem de sobrevidas aos 5 anos (II% no grupo do rFN-tt. 0% no que fez Qt de e 2% no grupo de controlo sem tcrapeutica), mas sem qualquer diferen<;:a no que se refere a sobrevida media de cada grupo (68).
Com o lFN-y recombinante, em doentes com RC ap6s Qt e Rt, nao se encontraram diferenyas na sobre-vida, quando comparado com o grupo controlo sem qualquer terapeutica de manutenc;ao (68).
Os anticoagulantes tambem tem sido usados como potenciais modificadores da resposta dos CPPC, nomeadamente a varfarina em doses suficien-tes para prolongarem para o dobro o tempo de protrombina (68,79).
Contudo, os estudos sao controversos, havendo uns

Maio/Junho 1996

QUIMIOTERAPIA CITOST ATICA DO CARCINOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

que indicam que, apesar de nao existir diferen9a no que se refere as respostas, no grupo do anticoagulante, ha aqui urn beneficia real na sobrevida media dos doentes, enquanto outros concluem que apesar de haver maiores respostas nesse grupo, a sobrevida media niio e afectada (2,68).
Estudos recentes, com series de doentes mais alargadas, apontam para algum interesse da sua inclusao nos esquemas terapeuticos (Qt ± Rt), pelo seu potencial antimetastatico, que e mais evidente no estadio limitado da doen9a (68).

TERAPEUTICA COMBINADA

Dado que o CPPC e altamente sensivel a radiote-rapia (Rt) e que a recidiva locale frequente ap6s a Qt. e 16gico aceitar-se que aquela deva fazer parte da terapeutica destes tumores malignos (68,70).
No sentido de aumentar o controlo local da doenya, tem-se preconizado a associa9iio da Rt toracica a Qt sistemica, com urna diminuiyao da falencia local de 25-30%, levando a uma maior sobrevida media na DL, se administrada precocemente (concorrente), mas nao na DE, em que a Rt s6 tem indicayao como terapeutica paliativa (8,37). Mio esta provado sea Rt, em regime altemante com a Qt, tern vantagem em relayao ao regime sequencia! (33,56), Na forma concorrente (Qt + Rt simultanearnente), uma metana-lise recente revelou w11 aumento de sobrevida de cerca de 5% aos 2 e 3 anos na DL, quando comparada com a Qt isolada (33,57.68), havendo, nestes casos, uma maior iatrogenia e urn aumento do ntimero de mortes atribuidas a terapeutica (33,68), De facto, no grupo que realizou tambem a Rt, encontrou-se iatro-genia hematol6gica (mielosupressao) mars grave, esofagites e casos fatais de pneumonites (68).
A associayao cisp/atinum + etoposide (53, 68,77) quando combinada (concorrente) aRt na DL, parece ser especialmente uti I atendendo aos altos indices de respostas encontradas e a grande percentagem de doentes vivos aos 2 anos com esta modalidade tera-

peutica (54% aos 2 anos e 36% aos 4 anos), de tal modo que ha quem preconize que se tomara o trata-

Maio/Junho 1996

mento de indu9iio standard do CPPC em estadio limitado (6.31 37,54).
Em caso de metastases cerebrais, tern sido discuti-do o papel da Qt no seu controlo, atendendo a convic-yao antiga de que a barreira hematoencefalica era relativamente impenetravel a grande parte dos farma-cos citostaticos, conceito que tem vindo a ser ultra-passado ao demonstrar-se que, com algW1s dos esquemas ao nosso dispor, o seu controlo e possivel, respondendo aquelas metastases do mesmo modo que os outros depositos secundarios extracraneanos (68). E classica a sua abordagem com Qt sistemica +Rt craneoencef<:llica, constatando-se que 2/3 dos doentes apresentam melhoria objectiva e cerca de 40% RC, com uma toxicidade maior do que quando se utiliza Qt isoladamente, e com uma sobrevida semelhante a da DL, se esse fOro unico local de metastases extrato-racicas (49,59).
Actualmeme, aceita-se que a Qt e uma boa opyao terapeutica nos casos em que a doen9a se apresenta com metastases cerebra is*, revelando respostas semelhantes as observadas no regime Qt + Rt (16, 49), enquanto a Rt craneoencefalica e a terapeutica indica-da para os casos em que a doen9a recidiva a oivel do SNC (se nao fez previamente Rt), estando a ser investigado o papel desta, na sua terapeutica inicial, e o da Qt nas recidivas (59,68), Nestes casos, um estudo revelou 43% de resposras (incluindo 18% de RC) em recidivas p6s-Rt craneoencefalica (16). Aqui, a eficacia da Qt esta dependente dos mesmos pressu-postos que indicamos para a recidiva tumoral com localizac;:ao noutro ponto qualquer (39. 59, 68). Foram implementados estudos para saber se a cirurgia tinha interesse na DL que responde a Qt, referindo-se que a ressecyao do hunor nao melhora a sobrevida dos doentes nem influencia o modo como a neoplasia vai recidivar, pelo que em geral nao se defende esta estrategia (23. 32. 50. 66).
Mas, como vimos atras, outros autores, em caso de recidiva local de urn tumor que apresentou uma RC a Qt, ou quando se trata de urn tumor rnisto CPPC/ /CPNPC em que ap6s a Qt de induyao persiste a

• ... is to e,l 0% dos novos casos diagnosticados de CP PC (68) .

217

REVISTA PORTUGUESA DB PNEUMOLOGIA

componente CPNPC, preconizam a cirurgia, referindo bons resultados (65).
No estaruo precoce da a cirurgia pode ser importante, quando complementada por Qt (± Rt) adjuvante (22.33.36.44,45), conforrne foi observado em doentes em estadio T,,N0 Mo. em que 40-60% deles se encontravam livres de aos 5 anos (48.50. 67.68), Nestes casos, o objectivo da cirurgia e obter urn melhor controlo local da do que na modalidade Qt + Rt isolada, nao estando esclarecido se existe algum beneficia em fazer Qt neoadjuvante a cirurgia (66.78). Outros autores encontraram 78% de doentes vivos aos 2 anos, ap6s cirurgia seguida de Qt, sem doen¥a N (43).
Em situayoes mais evoluidas de T e de N, o progn6stico c pior (37,44,45.68,78).
Provavelmcnte, os excelentes resultados encontra-dos. por alguns autores, na cirurgia dos n6dulos solitarios "rotulados" como CPPC, referem-se a outro tipo de tumor neuroend6crino do pulmao (69), com uma biologia menos agressiva. nao constituindo, contrariamente ao que alguns defendem, uma entidade clinica pr6pria dentro do grupo dos CPPC (32,37, 48). A cirurgia deve ser sempre precedida da realiza9ao de uma mediastinoscopia, para negar a presenya de ganglios positivos para celulas neoplasicas que, quando existem, comprometem grandemente o resultado daquela (44).

QUIMIOTERAPIA NO DOENTE IDOSO

Aproximadamente 25-30% dos novos casos de CPPC sao diagnosticados em individuos com mai de 65 anos, nao sendo unanime se esse factor afecta a sobrevida dos doentes submetidos a Qt (9.33.46), sabendo-se que os factores de melhor progn6stico sao comuns a qualquer idade, con forme ja apontamos atras (Quadro VIII).
Assim, uns consideram que, quer na DL, quer na DE, a idade 65 ou < 65 anos) nao afecta a sobrevida dos doentes, apresentando, contudo, uma maior toxici-dade nos grupos etarios mais velhos (9,58). Noutro trabalho, em que se define o doente idoso como tendo

218 Vol. II N°3

mais de 70 anos, encontrou-se urna sobrevida media mais curta nos mais velhos (51).
Sao trabalhos contradit6rios, acrescentando outros que a idade mais velha tern urn impacto negativo na DE, ou que os individuos com menos de 70 anos sobrevivem mais tempo em caso de DL, mas nao na DE (46).
Estes dados nao consensuais, podem dever-se (46) a selecyao dos doentes estudados (doentes idosos com born performance status e predominantemente com DL) e pelo facto da definiyao de doente idoso nem sempre ser coincidente (> 60, > 65, > 70). Urn dado parece ser comum, que e a dificuldade que estes doentes tern em tolerar uma Qt sistemica intensiva, o que tern a ver com vanos factores (9) a que devemos dar atenyao neste grupo etario (Quadro TX), propondo--se que a terapeutica respeite a necessidade de preser-var a quatidade de vida do doente e que, idealmente, seja realizada em ambulat6rio (46).
Dado que no doente idoso existe maior toxicidade pela Qt e atendendo ao facto de os esquemas ao nosso dispor se acompanharem de longas sobrevidas em

QuadroiX
Factores a considerar na quimioterapia do doente idoso (9)

• Doen<;as concomitantes
• da fannacodinamica e da farmacocinetica dos produtos citostAticos
• renal elou hepatica
• fannacol6gicas multiplas

unicamente 5-1 0% dos doentes, compreende-se que seja 16gico optar por terapeuticas menos agressivas e que possam ter resultados semelhantes (9).
A este prop6sito sabe-se que o etoposido e urn dos agentes mais activos no CPPC, podendo isoladamente ser tao eficaz como alguns esquemas de poliquimiotera-pia (1,41). Demonstrou-se que a sua
prolongada produz maiores taxas de respostas que a mesma dose aplicada num curto periodo de tempo. Assim, urn estudo revelou maiores taxas de respostas e maiores sobrevidas dos doentes quando se administrou oetoposido via e.v. em cinco dias consecutivos, quando comparada com a administra9ao em urn s6 dia (46).

Maio/Junho 1996

QUIMIOTERAPIA CITOST A TICA DO CARCINOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

A sua administra9iio esta hoje em dia grandemente simplificada com a introdu9iio da forma oral, devendo ter em aten<;ao que por esta via a sua biodisponibilida-de e de 50%, havendo, contudo, alguma varia9ao entre os doentes (29,46), Por esta via, tambem foi encontrada uma actividade antineoplasica marcada, com uma toxicidade relativamente baixa, pelo que e apontada, por muitos, como a terapeutica ideal para o doente idoso com CPPC (41,46,64). Esta contudo por definir a frequencia, a dura<;iio e a dose optima da sua aplicac;ao (9.46).
Dada a semi-vida do etoposide, aceita-se que a sua ingestiio 2 x/dia seja fannacologicamente atractiva (38). A sua administra<;ao durante 3-5 dias, cada 3-4 sernanas (mas ha quem de durante 8, I 0 ou mesmo 21 dias seguidos), tambem parece ser urna boa op<;iio, com resultados semelhantes aos alcan9ados com esquemas mais "pesados" (46).
Nestes casos, pode incluir-se a Rt tonicica no esquema terapeutico, assirn como se podem associar outros farmacos citostaticos (como a ifosfamida*) em regime ambu1at6rio (9,46,60).
Oeste modo, a utiliza<;iio do etoposide em monote-rapia (administrado, por exemplo, na dose de 160 mg/m2

/dia, durante 5 dias, cada 3-4 semanas), apresen-
ta uma morbilidade e uma mortalidade minima, levan-' do a uma boa qualidade de vida no grupo de doentes mais idosos, pelo que podera ser aqui encarada como uma boa opc;ao terapeutica (38,46).
A este respeito pode apresentar-se um estudo (11) que referiu 76% de respostas e I 0% de sobrevidas aos 2 anos, num grupo de 63 doentes (Quadro X) com CPPC, com idades compreendidas entre os 70-95 anos (± 72 anos), tratados com 200 mg de etoposide P.O./dia durante 5 dias, e urn intervale de 3-4 semanas. Este grupo de doentes niio apresentou mortes, atribui-veis a Qt, nem uma mielosupressao sign'ificativa, referindo-se unicamente como toxicidade consistente

uma alopecia total ao fim de 6 ciclos (11).

• A ifosfamida 1ambem e passive! de utiliza9iio por via oral, com uma biodisponibilidade proxima dos I 00%, mas foi descrirn toxicidade a nivel do SNC(60).

Maio/Junho 1996

De realc;ar que, em caso de recidiva ap6s prolonga-da rernissao, o etoposide pode ser utilizado no retrata-mento destes doentes, com bons resultados, conforme foi demonstrado no referido estudo, assim como em alguns outros em que foi administrado em periodos mais prolongados, mas em mais ?aixas doses (9,11. 60).

NOVOS FARMACOS CITOSTATICOS

Apesar dos fannacos cit<;>staticos referidos e das estrategias terapeuticas enunciadas, na globalidade, a sobrevida media dos doentes com CPPC e ainda muito pequena, seodo raras as curas (8,32,33,54,68,69).
Para melhorar esta "carga" negativa que o diagn6s-tico do CPPC arrasta, urn passo importante sera a identifica9ao de novos farmacos com uma marcada actividade face a essa neoplasia maligna, de modo que possamos atingir melhores taxas de respostas, maiores tempos livres de doenya e maiores sobrevidas dos doeotes.
De entre os farmacos ao nosso dispor, nos quais se depositam grandes esperanc;:as, contarn-se o paclitaxel (taxol), o docetaxel (taxotere), o CPT-11 * (irinotecan), o topotecan*, a gemcitabina e a vinorelbina que, isoladamente, poderiio ter a mesma resposta (ou maior) que o etoposide (54).
Sao ainda necessaries estudos alargados para avaliar a eficacia destes fannacos, quando associados entre si

Quadro X
Terapeutica oral com etoposido • no doente idoso com CPPC (9, II)
• N" de doemes
• Espectro de idades
• EstAdio da
- limitado
- extenso

• Resposta global
• Resposta completa
• Sobrevida media
• Sobrevida aos 2 anos
• 200 mg P.O./dia, 5 dias, cada 3-4 semanas.

• Derivados da camptoiecina (18,54).

Vol. 11 N° 3

63
70-95 (± 72 anos)

45%
55%
76%
20%
38 semanas
10%

219

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

elou com outros agentes activos no CPPC, como os derivados platinicos, o etoposido ou a ifosfamida {18).

LONGAS SOBREVIDAS

Nos raros casos de sobrevidas prolongadas que, quando avaliadas aos 5 anos, correspondem, segundo varias series, a 4-8% dos doentes tratados, podem apresentar recidiva tumoral, cuja probabilidade vai diminuindo sucessivarnente a partir dos 2 anos, sendo minima aos 5 anos (33).
A grande maioria dos doentes com longas sobre-vidas, ap6s terapeutica com sucesso do CPPC, vern a ter uma segunda neoplasia relacionada, em geral, com a inalac;ao do tabaco e localizada as vias aero-digestivas {33).
No pulmao trata-se, mais frequentemente, de urn carcinoma nao de pequenas cclulas (CPNPC), com uma probabilidade de ocorrer, a partir dos 2 anos, de 3--So/o/doentelano (33,34,35,73), isto e, I 0 yezes superior a de urn individuo fumador que nunca sofreu de cancro do pulmao, e com urn risco de 50% aos 8 anos (33). Contudo, embora os criterios definidores de uma segunda neoplasia estejarn bern estabelecidos, nem sempre e facil distingui-la de uma recidiva tardia de urn CPPC (7.15,30.73).
Dado que, em geral, o doente esta sob vigilancia

BIBLIOGRAFIA

I. AISNER J. - Chemotherapy for small cell carcinoma. In Bitran JD. Golomb HM. Lmle AG. Weichselbaum RR (eds). Lung Cancer: a comprehensive treatise. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1988, pp. 307-327.
2. AISNER J. - Treatment of limited-disease small cell lung cancer. Semin Oncol 1992; 19 (6, suppl13): 51-58.
3. AlSNER J, ABRAMS J,- Cisplatin for small cell lung cancer. Semin Oncol1989; 16 (suppl 6). 2-29.
4. BISHOP JF,-The role of colony-stimulating factors in small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 9 (suppll): S 75 - S 83.
5. BISHOP JF,- Cytokines in lung cancer. In Carney ON (ed). Lung Cancer. Arnold, London,1995, pp.l36-145.

220 Vol. II N° 3

medica peri6dica, e muito provavel que 0 tumor seja detectado em fase cinirgica, pelo que o seu djagn6s-tico histopatol6gico e estadiamento devem ser rigorosos (33,34, 73),

CONCLUSQES

Apesar dos avanc;os consideraveis que se alcanc;a-ram na terapeutica do CPPC, a grande maioria dos doentes ainda morre como resultado da sua doenc;a e mesmo os longos sobreviventes tern urna grande probabilidade de desenvolverem uma 2

3 neoplasia,
pelo que e fundamental serem implementadas novas estrategias terapeuticas (40.54).
Preve-se que novas opc;oes estarao ao nosso dispor, como resultado das inves6gac;Oes que estao a decorrer a varios niveis, como seja, no campo de novos fam1a-cos activos no CPPC, especialmente aqueles com mecanismos de acc;ao diferentes, na modulac;ao da resistencia aos farmacos, na explorac;ao de novas estrategias terapeuticas com base nos oncosu\ticos chissicos ou nos novos, nas terapeuticas biol6gicas e genicas, e na preven93o dos tumores secundarios com agentes farmacol6gicos como os acidos retinoicos {40). E urn desatio para a proxima decada que, tenhamos esperan<;:a, dara resultados positivos para o controlo desta doenya maligna.

6. BON! C, COCCONI G. BISAGNI G. CECl G, PERAC-CHlA G. - Cisplatin and etoposide (VP-16) as a single regimen for small cell lung cancer. A phase U trial. Cancer 1989; 63: 634-642.
7. BRAMBILLA E et at. -Cytotoxic chemotherapy induced cell differentiation in small cell lung cancer. J Clin Oncol 1991; 9: 50-61.
8 .. BUNN PA, et al.- Chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus repon. Lung Cancer 1989; 5: 127-134.
9. BYRNE A, CARNEY ON, - Lung cancer in the elderly. ln Carney ON, (ed). Lung Cancer, Arnold, London,l995, pp. 267-273.

Maio/Junho 1996

QUIMIOTERAPIA CITOST ATICA DO CARCINOMA PULMONAR DE PEQUENAS CELULAS

10. CARNEY ON.- Lung cancer biology. Eur I Cancer 1991; 27: 366-369.

II. CARNEY DN, et al. - Single-agent oral etoposide for elderly small cell cancer patients. Semin Oncol 1990; 17 (suppl 2): 49-53.

12. COMlS RL,- Developments in therapy for extensive-disease smaJI cell lung cancer. Semin Oncol 1992:19 (6, suppl 13): 45-50.

13. COMIS RL, - Extensive small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 9 (suppl I): 827-539.
14. COMISSAO DE PNEUMOLOGIA ONCOL6GICA (SPPR). Plano de abordagem terapeutica do carcinoma pulmonar de pequenas celulas. Boletim da S P P R, 1988-89: 8:3-9.

15. CRAIG J, et al.- Second primary bronchogenic carcmoma after small cell lung carcinoma. Am J Med 1984; 76: I 013-- i020.

16. EINHORN LH, - The case against prophylactic cranial irradiation in limited small cell lung cancer. Semin Radiat Oncolt995; 5 (I): 57-60.
17. ELiAS AD, et al.- High dose combination alkitaung agents supponed by autologues bone marrow (ABMD with chest radiotherapy for responding limited stage (LD) small cell lung cancer (SCLC). Proc ASCO 1992: II: 991 (Abstract).
18. ETTINGER OS, - New drugs for treating small cell lung cancer. Lung Cancer 1995; 12 (suppl3): S53-561.
19. FELD R, - Complications associated with the treatment of small cell lung cancer. Lung Cancer 1994; I 0 (suppl I): 8307-5317.

20. FELD R, SAGMAN U. - Prognosuc factors in small cell lung cancer. Semin Radial Oncol 1995; 5 (1): 27-32.
21. GIACCONE G.- Second line chemotherapy in small cell lung cancer. Lung Cancer 1989; 5: 207-213.
22. GINSBERG RJ. Surgery and small cell lung cancer - an overview. Lung Cancer 1989; 5: 232-236.
23. GINSBERG RJ, SHEPHERD FA,- Surgery for small cell lung cancer. Semin Radiat Oncol 1995: 5 (1): 40-43.
24. GOLDTE JH, COLDMAN AJ,- A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1727-1733
25. GOLDIE JH, COLDMAN AJ, - Genetic origm of drug resistance in neoplasms. Cancer Res 1984:44: 3643-3653.
26. GRANT CS, GRALLA RJ, KRIS MG, ORAZEM J, KITS IS EA, - Single agent chemotherapy trials in small-cell lung cancer, 1970-1990: The case for studies in previously treated patients. J Clin Oncol 1992; I 0: 484-493.
27. GREEN RA. HUMPHREY E. CLOSE H. PATNO ME. -

Alkilating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med 1969; 40:360-367.

28. GREEN RA, HUMPHREY E, CLOSE H, et al. - Alkilating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med 1969; 46: 516-525.

Maio/Junho 1996

29. HANDE KR, - Etoposide pharmacology. Semin Oncol 1992; 19(suppll3):3-9.
30. HEYNE KH et al. -The incidence of second primary rumors in long-tenn survivors of small-cell lung cancer. J Clin Oncoll992; 10(10): 1519-1524.
31. IHDE DC, - Chemotherapy of lung cancer. N Eng! J Med.t992; 327:1 434-1441.
32. JETT JR., -Current treatment of unresectable lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 603-611.
33. JOHNSON BE,- Management of small-cell lung cancer. In Matthay RA (ed). Lung Cancer. Clin Chest Med 1993;14 (I): 173-187.

34. JOHNSON BE.- Second cancers after successful treatment of small cell lung cancer. Educational Book, ASCO. Los Angeles,1995, pp.l6-19.
35. JOHNSON BE, et al. - Non-small cell lung cancer: major cause of late monality in patients with small cell lung cancer. Am J Med 1986; 80: 1103- 11 10.

36. JOHNSON DH.- New drugs in the management of small cell lung cancer. Lung Cancer 1989; 5· 22 1-231.
37. JOHNSON DH,- Treatment of limited-stage small cell lung cancer: recent progress and future directions. Lung Cancer 1993; 9 (suppl I): S I - S 19.

38. JOf-INSON DH, - Recent developments in chemotherapy treatment of small-celllung cancer. Semin Oncol 1993; 20 (4): 315-325.
39. JOHNSON DH, - Treatment of relapsed small cell lung cancer. Cancer 1994; II (suppl2): 142-143.
40. JOHNSON DH, - Future directions in the management of small cell lung cancer. Lung Cancer 1995; 12 (suppl 3): S71-S75.

41. JOHSON DH. HAINSWORTH JD. HANDE KR, el al. - Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. Cancer 1991; 67: 23 I -244.
42. JOHNSON DH, De YORE OJ RF,-Chemotherapy of small cell lung cancer. In Pass HI. Mitchell JB, Johnson DH. Turrisi AT (eds). Lung Cancer. Principles and Practice, Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1996, pp. 825-835.

43. KARRER K. et al. - Multi-modality treatment after surgery for cure of small cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer 1988;4: A 153.
44. KARRER K, et al.- The imponance of surgical and multi-modality treatment for small cell bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1989: 97: 168-176.
45. KARRER K, ULSPERGER E,- Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. Acta Oncologica 1995:34 (7): 899-906.
46. KEANE M, CARNEY DN, - Treatment of elderly patients with small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 9 (sup! I): S91-S98.

Vol. 11 W3 221

REVTST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

47. KLATERSKY JA, SECULlER J-P, - Intensive chemothe-rapy of small cell lung cancer. Lung Cancer 1989; 5: 196-206.

48. KREISMAN H. WOLKOVE N. QUOIX E.-Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. Chest 1992:101:225-232.

49. KRISTENSEN CA, KRIST JANSEN PEG. HANSEN HH,- Systemic chemotherapy ofbram metastases from small cell lung cancer: a review. J Clin Oncol 1992: I 0: 1488-1502.
50. LAO T, et al. -A prospective randomized trial to detennine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemothe-rapy. Chest 1994: I 06 (6): 320S-323S.
51 MAURER LH. PAJAK TF,- Prognostic factors in small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group Study. Cancer Treat Rep 1981:65:767-774.
52 McLLLMURRAY MB. BIBBY RJ. TAYLOR BE.- Etopo-Side compared with combmauon of vincristine. doxorub1cm and cyclophosphamide m the treatment of small cell lung cancer. Thorax 1989: 44. 215-219.

53. MURRAY N. COY P. PATER JL. et al. Importance of timmg for thorac1c trradmtion in the combined modalny treatment of limited-stage small-cell lung cancer. J. Clin Oncol 1993: II: 336-344.

54. NATALE RB. - Chemotherapy m small cell lung cancer: the current state of the art. Semin Ra.diat Oncol 1995; 5 (I): 33-39.
55. NATALE RB, WITTES RE, - Alternating combination chemotherapy regimens in small-cell lung cancer. Semin Oncol1985:12 (suppl2): 7-13.
56. PAYNE DG. et al. -The role of thoracic radiation therapy in small cell carcinoma of the lung: A consensus report. Lung Cancer 1989; 5: 135-138.
57. PIGNON JP, ARRIAGADA R. IHDE DC. et al.- A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.
N Engl J Med 1992:327: 1618- 1624.
58. POPLIN E. THOMPSON B, WHITACRE M. A ISNER J.- Small cell carcinoma of the lung: mnuence of age on treatment outcome. Cancer Treat Rep 1987: 71: 291-296.
59. POSTMUS PE. Bram metastases from small cell lung cancer: chemotherapy. radiotherapy, or both?. Semin Radial Oncol 1995: 5 (I): 69-73.
60. POSTMUS PE. SMIT EF.- Oral therapy for small cell lung cancer. Lung Cancer 1995: 12 (suppl 3): S63-S70.
61. QUOIX E et al. Can we predict very short term surv1val1n small cell lung cancer? Lung Cancer 1993: I 0: 229-238.
62. SADLER JG. NATALE RB, - Basis for experimental chemotherapy in lung cancer. Semm Oncol 1988; 15 (suppl
7): 32-36.

63. SEIFTER EJ. IHDE DC.- Therapy of small cell lung cancer:

222

A perspective on two decades of clinical research. Semin Oncol 1988; 15: 278-299.

Vol. II W3

64. SHEPHERD F, et at. -Treatment of small cell lung cancer in the elderly. Proc ASCO 1991; I 0: 241 (Abstr).

65. SHEPH:ERD FA, et al. - Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer ? J Thorac Cardiovasc Surg 1991; I 0 I: 196-200.
66. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, FELD D, EVANS WK JOHNSON E, -Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1991: I 0 I: 385-393.
67. SHIELDS TW. HlGGINGS GA. MATTHEWS MJ, KEEHN RJ. - Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 481-488.

68. SMIT EF, POSTMUS PE,- Chemotherapy of small cell lung cancer. In Carney DN (ed). Lung Cancer. Arnold. Lon-don,l995, pp.l56-172.
69. SOTTO-MAYOR R. - Clin1ca e terapeutica dos tumores neuroend6crinosdopulmao. Rev. Port Pneumol1995;1 (6): 519-539.
70. SOTI'O-MAYORR, VALEN<;A J, TEIXEIRA E, MACA-NITA J, FREITAS E COSTA M,-Ciclofosfamida. adrian1ici-
m1 e vincristina (CA V) versus oiclofosfam1da, adriamicina, vincristina e etoposido (CAV-E) no tratamento do carcmoma pulmonarde pequenas celulas. Arq. SPPR 1990:7 (I): 63-71.
71. SPLINTER TAW, - Chemotherapy of SCLC: duration of treatmenL Lung Cancer 1989: 5:186-195.
72. STEPHENS RJ et al. - Treatment-related deaths in small cell lung cancer trials: can patients at risk be identified ? Lung Cancer 1994: II: 259-274.
73. SZCZEPEK B et al. - Risk of late recurrence and/or second

lung cancer after treatment of patients with small cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer 1994; II: 93-104.
74. TEIXEIRA E. Avanyos na terapeutica do caocro do pulmiio. In em Pneumologia. Monografia do 28° Curso de Pneurnologia para P6s-Graduados, Lisboa, 1995, pp.l99-217.
75. TEIXEiRA E. BORGES M, MANlQUE A, SOTTO-MA-YOR R, MA<;ANITA J, FREITAS E COSTA M, - The value of human granulocyte stimulating factor (G-CSF) in patients receiving chemotherapy for small cell lung cancer. Arq Med 1993: 7 (suppl2): 5 (Abstr).
76. THONGPRASERT S. JIAMSRIPONGES K,- Ifosfamide, cpirubicin and cisplatin (lEP): another active combination for small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 10:91-94.
77. TURRISI AT. GLOVER OJ. MASON BA,- A prelimi-nary report: concurrent twice-daily radiotherapy for limited small cell lung cancer. lnt J Radiat Oncol Bioi Phys.l988: 5:183-187.
78. WADA H et al.- Surgical treatment of small cell carcino-ma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. Lung Cancer 1995; 13: 45-56.
79. ZACHARSKY LR et al.- Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma ofthe lung. JAMA 1981:245: 831-835.

Maio/Junho 1996