

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

# Terapêutica do carcinoma pulmonar não de pequenas células

## Non-small-cell lung cancer treatment

RENATO SOTTO-MAYOR\*

### RESUMO

No presente artigo de revisão o autor aborda a terapêutica do carcinoma pulmonar não de pequenas células em função do estágio de apresentação da doença, dando especial relevo à sua abordagem multidisciplinar, no sentido de ultrapassarmos o mau prognóstico que o seu diagnóstico ainda acarreta.

Discute o lugar das diferentes modalidades terapêuticas, a terapêutica da recidiva e da progressão tumorais, a do cancro do pulmão no doente idoso, o papel dos novos fármacos e as potencialidades dos novos alvos terapêuticos a nível da biologia celular e molecular.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3): 237-259

**Palavras-chave:** carcinoma do pulmão; terapêutica.

### ABSTRACT

In the present paper, the author reviews the non-small-cell lung cancer treatment by stages of disease.

He states about the therapeutic strategies involving surgery, radiation therapy and chemotherapy, the important role of the multimodality approach of the patients, the relapsing and refractory tumor, the elderly patient, the new drugs, and the potential role of new gene and cell-based therapies.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (3): 237-259

**Key-words:** Lung cancer; therapeutic.

\* Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia  
(Unidade de Pneumologia Oncológica. Serviço de Pneumologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa)  
Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação: 02.02.14

## INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão, uma entidade rara no princípio do século XX, é hoje um problema de saúde pública, comportando-se como uma verdadeira epidemia, ao ser a neoplasia maligna mais frequente no Mundo.

Relacionado, em geral, com a exposição activa ou passiva ao fumo do tabaco<sup>134</sup>, é uma das neoplasias humanas mais letais, revelando uma incidência praticamente igual à mortalidade.

Mais de 80% dos doentes apresentam carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC)<sup>5</sup>, nas suas variedades de adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células.

No CPNPC, a doença precoce é detectada só numa pequena percentagem de doentes, como achado radiológico<sup>136</sup>. Na maior parte, os doentes estão sintomáticos e apresentam doença avançada. Mais de 50% revelam invasão locorregional ou à distância (Quadro I), estádios geralmente não passíveis de cirurgia, a única modalidade terapêutica com potencialidades curativas no cancro do pulmão, desde que o risco operatório seja tolerável.

### QUADRO I

Estádio de apresentação do CPNPC<sup>18</sup>

Estádio Clínico	% de Doentes
I	14
II	10
IIIA	22
IIIB	22
IV	32

Apesar dos avanços terapêuticos alcançados<sup>6,19,21,52,60,72,96,107,130,132,133,135,139</sup>, a sobrevivência dos doentes com CPNPC continua pobre (Quadro II), sendo, em média, de 13% aos 5 anos, o que reflecte o estágio avançado em que a doença é geralmente diagnosticada e a dificuldade que temos em controlar

o processo de disseminação metastática, vindo a maior parte deles a falecer com depósitos secundários à distância.

No sentido de ultrapassar o mau prognóstico que o diagnóstico do cancro do pulmão costuma arrastar, têm-se alcançado alguns avanços com a abordagem multidisciplinar da terapêutica destas neoplasias, como corolário das várias opções que temos actualmente à nossa disposição.

A *equipa multidisciplinar*<sup>5,24</sup> deve integrar um pneumologista oncológico, um radioterapeuta, um cirurgião torácico, um broncologista, um radiologista e um anatomopatologista. Se, na prática, tal não for possível, a instituição encarregue do tratamento destes doentes deve implementar uma boa *comunicação* entre os intervenientes na decisão terapêutica, o que se torna especialmente importante em situações em que aquela é objecto de controvérsia.

Apesar das preferências dos doentes acerca da informação sobre a sua doença oncológica e sobre o seu envolvimento na decisão terapêutica sejam variáveis, e estejam dependentes, entre outros, de factores como o sexo, a idade e o nível educacional ou cultural, é importante que eles tenham a percepção de que, de algum modo, estão a ser envolvidos nessa decisão, num *modelo deliberativo*, cada vez mais defendido na Oncologia moderna<sup>41,83</sup>.

## TERAPÊUTICA POR ESTÁDIOS DE DOENÇA

### • Estádio 0 (Tis N0 M0)

Nos carcinomas *in situ* (T<sub>is</sub>), carcinomas epidermóides microscópicos, diagnosticados geralmente na sequência de um exame broncoscópico, a terapêutica de eleição (Quadro III) é a cirurgia<sup>22,50,69,71</sup> que, em geral, é curativa, pois os tumores não são invasivos e não metastizam ou só muito raramente o fazem. Contudo, existe uma grande incidência (45%) de segundas neoplasias do pulmão, muitas das quais se revelam irremediáveis, daí a necessidade de utilização de

**QUADRO II**  
CPNPC/Sobrevidas: Estadiamento Anatómico (cTNM/ pTNM)<sup>94</sup>

	Meses após o tratamento (% de sobrevida cumulativa)				
	12	24	36	48	60
<b>Estádio Clínico (cTNM)</b>					
IA	91	79	71	67	61
IB	72	54	46	41	38
IIA	79	49	38	34	34
IIB	59	41	33	26	24
IIIA	50	25	18	14	13
IIIB	34	13	7	6	5
IV	19	6	2	2	1
<b>Estádio Cirúrgico (pTNM)</b>					
IA	94	86	80	73	67
IB	87	76	67	62	57
IIA	89	70	66	61	55
IIB	73	56	46	42	39
IIIA	64	40	32	26	23

**QUADRO III**  
Terapêutica do CPNPC: Estádio 0 (Tis N0 M0)<sup>135</sup>

- **Cirurgia (curativa)**
  - 45% de segundas neoplasias
  - *Follow-up* rigoroso
  - Evicção tabágica
- **Em investigação (protocolos clínicos)**
  - Quimioprevenção adjuvante (Eterinato, N-acetilcisteína, 13cRA, β-carotenos/retinois, folatos/vitamina B12, vitamina E)
  - Terapêutica fotodinâmica *laserterapia*

técnicas de diagnóstico precoce (broncológicas, de estudo da expectoração/secções brônquicas, da resposta imune do hospedeiro, nomeadamente pela detecção de anticorpos anti-p53, e outras)<sup>63,95,142</sup> e de um rigoroso *follow-up* destes doentes, sendo mandatório que deixem de fumar<sup>71</sup>.

Alguns protocolos de investigação clínica incluem estes casos em quimioprevenção adjuvante,

com produtos como etretinato, N-acetilcisteína (NAC), ácido 13-cis-retinóico (13cRA), beta-carotenos/retinois, folatos/vitamina B12 ou vitamina E, alguns dos quais em associação, para poderem inibir diferentes fases do processo de carcinogénese brônquica<sup>69,71,124</sup>.

Interessante poderá ser a aplicação da terapêutica génica em situações pré-malignas, como a dis-

plasia brônquica ou o epitélio da Barrett, que ainda não são invasivas, mas já apresentam mutações nos seus genes<sup>95,113</sup>.

Também está em estudo o papel da terapêutica fotodinâmica/laserterapia<sup>40,69,71,100,105,144</sup> neste estágio de doença (carcinomas epidermóides superficiais), podendo estar indicada, eventualmente, em situações de contra-indicação cirúrgica por questões médicas, ou por os doentes a recusarem. Tem a vantagem de preservar tecido pulmonar em doentes com compromisso da função respiratória e que tenham um grande risco de tumores múltiplos.

• **Estádio I (IA, T1 N0 M0; IB, T2 N0 M0)**

A cirurgia (lobectomia/bilobectomia/pneumectomia) é o tratamento de escolha neste estágio do

CPNPC (Quadro IV)<sup>22,30,50,68,76,107,115</sup>. O denominador comum é o componente N0 (estadiamento clínico, pré-terapêutico, cTNM), que deve ser confirmado (estadiamento cirúrgico, pTNM) pelo estudo histopatológico dos gânglios hilares e mediastínicos obtidos no acto operatório<sup>68</sup>. Aos 5 anos (Quadros II e V), estão vivos cerca de 57-67% dos doentes pl<sup>94</sup>.

Atendendo que a TC (Tomografia Axial Computorizada) do tórax apresenta uma taxa de 10-25% de falsos negativos, no diagnóstico de gânglios patológicos do mediastino, a mediastinoscopia pré-cirúrgica é defendida em todos os doentes, excepto no caso de pequenas lesões (T1, particularmente, carcinomas epidermóides), em que aquele exame imagiológico não revela qualquer envolvimento mediastínico suspeito<sup>22</sup>. Nesta mesma situação, outros autores defendem que a mediastinoscopia também deverá ser realizada, alegando

**QUADRO IV**

Terapêutica do CPNPC: Estádio I (IA, T1 N0 M0; IB, T2 N0 M0)<sup>135</sup>

- ✓ Cirurgia
- ✓ Radioterapia radical
- ✓ Em investigação (protocolos clínicos)
  - Qt neoadjuvante à cirurgia (IB)
  - Qt (± Rt) adjuvante à cirurgia (IB)
  - Quimioprevenção adjuvante à cirurgia

**QUADRO V**

CPNPC: Sobrevida de acordo com o estágio cirúrgico (pI/pII)<sup>94</sup>

Estádio	Ptnm	Sobrevida em meses (%)				
		12	24	36	48	60
pIA	pT1N0M0	94	86	80	73	67
pIB	pT2N0M0	87	76	67	62	57
pIIA	pT1N1M0	89	70	64	61	55
pIIB	pT2N1M0	78	56	47	42	39
	pT3N0M0	76	55	47	40	38



que os tumores periféricos, com diâmetros iguais ou inferiores a 3 cms (T1), apresentam metástases nos gânglios mediastínicos em 16% dos casos<sup>76</sup>.

A maioria dos CPNPC são detectáveis radiologicamente, na altura do diagnóstico. Contudo, existem situações de citologias da expectoração ou das secreções brônquicas persistentemente positivas para células neoplásicas, estando o tumor pulmonar sem tradução radiológica (tumor oculto, Tx), o que implica uma metodologia de investigação própria, que não abordaremos aqui por não ter lugar na presente revisão.

Costuma tratar-se de um carcinoma epidermóide, correspondendo a maioria a lesões pT1N0M0, incluindo carcinomas *in situ*, e só uma minoria tem envolvimento N1, ou estadiamento mais elevado<sup>68</sup>. Em cerca de 10% dos casos existem tumores pulmonares síncronos, tendo-se constatado que existe uma probabilidade de ocorrerem tumores pulmonares secundários metacrónos, à razão de 2-5% por ano, pelo que, aos 5 anos, 11-32% dos doentes com carcinoma pulmonar oculto, apresentam um segundo cancro do pulmão que, em 50% das situações, se comportam como ocultos<sup>68</sup>. Serão a população-alvo ideal para a aplicação do sistema LIFE (*light-induced fluorescence endoscopy*) que tem alta sensibilidade para detectar áreas de moderada/grave displasia e de carcinoma *in situ*<sup>79,146</sup>.

A abordagem terapêutica está dependente do estágio de doença em que o carcinoma é diagnosticado, sendo cirúrgica, na maioria dos casos.

Os doentes, em estágio I, que recusam a cirurgia, ou naqueles em que esta é uma contra-indicação por questões médicas, podem ter como alternativa válida a Rt radical/curativa (6000-6500 cGy)<sup>37,48,67,117</sup>. O controlo local da doença, pela Rt, tem sucessivamente menor impacto na sobrevivência dos doentes à medida que o tumor aumenta de dimensões e a sua extensão se alarga<sup>117</sup>.

Em situações de reserva respiratória escassa, que não toleram Rt curativa, ou na ocorrência de lesões síncronas, com indicação de mais que uma ressecção, poder-se-á encarar a intervenção cirúr-

gica limitada, nomeadamente por toracoscopia videoassistida<sup>62,68,80</sup>. Excepto nestas situações, a cirurgia mínima recomendada é a lobectomia, pois naquela existe uma alta percentagem de recidivas locais e de uma evolução desfavorável pela existência de tumor residual<sup>30,68,76,87,89,107</sup>.

Nas situações de contra-indicação cirúrgica ou de radioterapia radical, poder-se-á encarar a braquiterapia endobrônquica com carácter curativo, para pequenos tumores limitados à parede brônquica, mas os resultados ainda são preliminares<sup>138</sup>.

A Qt adjuvante, para ser eficaz, deverá apresentar taxas de respostas, na doença avançada, da ordem dos 50%, com uma percentagem significativa de doentes com respostas clínicas completas<sup>122</sup>. Com os esquemas terapêuticos actualmente ao nosso dispor, as taxas de respostas, na doença avançada, ocorrem entre 35-50% dos casos, sendo raras as respostas completas, o que é verdade mesmo quando se incluem os novos fármacos, pelo que não espanta que a maior parte dos protocolos de investigação não demostrem benefícios na Qt adjuvante à cirurgia, nos estádios mais precoces<sup>122,128</sup>.

Não existe, actualmente, qualquer recomendação no sentido de se fazer terapêutica adjuvante à cirurgia nestes doentes<sup>76,122,128</sup> mas, em protocolos de investigação, estuda-se o papel da Qt neoadjuvante/adjuvante ( $\pm$ Rt) à cirurgia (estádio IB)<sup>34,107</sup> e da quimioprevenção<sup>124</sup>.

Um melhor estadiamento pré-operatório (clínico, cTNM), nomeadamente, com o recurso à PET (tomografia de emissão de positrões), e intra-operatório (patológico, pTNM), por exemplo, com uma linfadenectomia radical, e a análise dos factores de prognóstico (tamanho do T, envolvimento da pleura visceral, invasão vascular, tipo histológico da neoplasia, o seu grau de diferenciação, presença de micrometástases, ploidia do ADN, p53, *erb-b2*, CD44, oncogenes Rb, K-*ras*,)<sup>8,26,58,68</sup>, serão factores a ter em conta para seleccionar os doentes que poderão beneficiar de terapêuticas complementares.

Efectivamente, sabe-se que existem diferenças

prognósticas entre o estadiamento clínico da doença (cTNM) que, em geral, determina a opção terapêutica inicial, e o estadiamento cirúrgico/patológico (pTNM), havendo 30% de discrepância (Quadro II), com o grau de diferenciação tumoral, quando se trata de adenocarcinomas, em especial, se marcam o oncogene *K-ras*, se o tumor tem maiores dimensões (T2), ou se invade a pleura visceral ou os vasos<sup>30,51,68,115</sup>.

Após a ressecção completa (R0)<sup>3</sup>, cerca de 1/3 dos doentes apresenta recidiva da sua doença, sendo a metastização à distância 2-4 vezes superior que a recidiva local, predominando as metástases cerebrais (estádios I ou II)<sup>68,76</sup>.

Tal facto não é de estranhar, pois os estudos clínicos mostram-nos que a metastização pode ocorrer com tumores de quaisquer dimensões, sabendo-se que cerca de 30% dos carcinomas brônquicos de pequenas dimensões apresentam metástases regionais ou à distância, logo na avaliação inicial da doença<sup>57,70,92</sup>. Por outro lado, podem ser encontradas células neoplásicas no sangue periférico e na medula óssea dos doentes com cancro do pulmão, independentemente do estágio da doença, inclusive quando o tumor apresenta dimensões milimétricas, pelo que a presença de um pequeno nódulo pulmonar não reflecte, necessariamente, o seu comportamento biológico<sup>25,78,99,101,125</sup>.

Será mais um argumento para a necessidade de se otimizar o controlo sistémico da doença e para aqueles que defendem a Qt adjuvante à cirurgia, no sentido de se eliminar eventuais micrometástases não detectáveis no estadiamento pré-operatório<sup>20,34,128,148</sup>.

A probabilidade de recidiva, local ou à distância, decresce com o tempo após a ressecção, enquanto a da ocorrência de uma segunda neoplasia no pulmão aumenta anualmente à razão de 1-3%, até pelo menos 10 anos após aquela, pelo que devemos estar atentos a essa eventualidade no *follow-up* destes doentes, constituindo o grupo ideal para investigar novas tecnologias na área da imagiologia, da broncologia, da imunologia e da biologia molecular, para

a sua detecção precoce<sup>9,30,63,68,87,95,105,148</sup>.

As segundas neoplasias do pulmão, tal como acontece nos estádios 0 e II, são uma hipótese a considerar na evolução destes doentes, o que também pode justificar a sua inclusão em protocolos de estudo de quimioprevenção adjuvante, por exemplo, com retinóides ou altas doses de vitamina A<sup>69,71,98,145</sup>. A probabilidade de aparecimento de segundas neoplasias noutros órgãos, como a mama, a próstata ou o cólon, também não deve ser descurada<sup>50,68</sup>.

## • Estádio II

### (IIA, T1 N1 M0; IIB, T2 N1 M0, T3 N0 M0)

Também aqui, a terapêutica de escolha é a cirurgia<sup>22,30,31,50,76,115</sup> (lobectomia/bilobectomia/pneumectomia) com estadiamento intra-operatório rigoroso dos gânglios hilares e linfadenectomia mediastínica completa, para excluir doença N2 oculta, cuja incidência é relativamente alta.

Dados disponíveis fazem-nos crer que existe uma discrepância entre o estadiamento clínico (cTNM) e o patológico (pTNM) da ordem dos 30-40%, pelo que se recomenda a mediastinoscopia antes da toracotomia<sup>31</sup>.

Aos 5 anos (Quadros II e V), estão vivos cerca de 38-55% dos doentes pII<sup>94</sup>.

O carcinoma epidermóide acompanha-se de melhor prognóstico que os restantes grupos histológicos<sup>30,31,59</sup>. Neste grupo histológico a recidiva é mais frequentemente local ou regional, enquanto nos adenocarcinomas e nos carcinomas de grandes células predomina a metastização à distância, em especial no cérebro<sup>30,115</sup>.

Nos estádios I e II, o carcinoma bronquiolo-alveolar, um subtipo histológico dos adenocarcinomas, é o que apresenta melhor prognóstico pós-cirurgia, enquanto os adenocarcinomas sólidos, com formação de muco, são os que revelam sobrevidas mais curtas<sup>38,115</sup>.

No estágio II (T1-T2,N1), o tamanho do tumor

(T1 *versus* T2), o envolvimento da pleura visceral, assim como o número (um *versus* mais que um gânglio comprometido), localização (lobar *versus* hilar), tipo de compromisso (microscópico *versus* macroscópico) e extensão do compromisso N1 (directa *versus* separada, em relação ao T), também são factores de prognóstico a considerar<sup>30,31,76,115,149</sup>.

Metade dos doentes operados em estágio II vêm a recidivar<sup>10</sup>. Em cerca de 75% dos doentes, a recidiva faz-se por metastização à distância, especialmente quando estamos em presença de adenocarcinomas<sup>31,34</sup>.

A incidência de segundas neoplasias no pulmão é menos frequente que no estágio I, provavelmente porque no II os doentes apresentam menores sobrevidas, mas também aqui é mandatório um *follow-up* regular no sentido de se alcançar o seu diagnóstico precoce e de se proporcionar ao doente a hipótese cirúrgica<sup>9,31</sup>.

Em caso de recusa ou de contra-indicação médica para a cirurgia, a Rt radical<sup>37,48,67,117</sup> (6000-6500 cGy) é uma boa alternativa (Quadro VI).

A doença N1 patológica (pN1), quando intralobar, tem uma sobrevida semelhante à pN0, enquanto a extralobar revela uma sobrevida sobreponível à doença pN2 mínima.

A cirurgia seguida de Rt adjuvante em doentes N1 leva a menores recidivas locais, mas globalmente não melhora a sobrevida em relação ao doente que é submetido unicamente à cirurgia<sup>20,67,76,117,128,148</sup>. Na doença N0 poderá, mesmo,

ter um efeito negativo na sobrevida, não havendo benefícios quando se compara a baixa probabilidade de recidiva local com a toxicidade da Rt<sup>128</sup>.

A Rt pré-operatória nos doentes T3N0M0 pode melhorar a ressecabilidade do tumor (envolvimento da parede torácica) e diminuir o risco de disseminação tumoral intra-operatória, mas dado o pequeno número de doentes incluídos neste grupo, a eficácia desta abordagem não está comprovada<sup>33</sup>.

Nos doentes em que exista uma ressecção incompleta do tumor (doença residual macroscópica: R2; doença residual microscópica: R1)<sup>3</sup>, ou quando se constata envolvimento metastático, hilar ou mediastínico, poderá estar indicada a Rt pós-operatória, para diminuir a incidência da recidiva local, procedimento que ainda não revelou benefícios em termos de sobrevida<sup>76,117,128</sup>. Nos que têm uma ressecção incompleta, a implantação intra-operatória de radioisótopos poderá acompanhar-se de alguns benefícios<sup>76</sup>. Nestes casos, outras áreas em investigação incluem a Qt e/ou a imunoterapia (IL-2, por exemplo)<sup>128</sup>.

A ressecção cirúrgica é uma boa opção terapêutica para os doentes com tumores T3N0M0 periféricos, tendo melhor prognóstico as situações em que aqueles só invadem a pleura parietal, poupando os músculos e as costelas<sup>33,76</sup>.

Nos tumores mais centrais e que são considerados T3N0M0, o prognóstico pós-operatório é pior, mas a hipótese cirúrgica deve ser-lhes dada, caso as condições do doente o permita<sup>33,76,85</sup>. O estadia-

#### QUADRO VI

Terapêutica do CPNPC: Estádio II (IIA, T1 N1 M0; IIB, T2 N1 M0/N0 M0)<sup>135</sup>

- Cirurgia
- Radioterapia radical
- Em investigação (protocolos clínicos)
  - Rt adjuvante à cirurgia
  - Rt neoadjuvante à cirurgia (T3)
  - Qt neoadjuvante à cirurgia (± Rt)
  - Qt (± Rt) adjuvante à cirurgia

mento pré e intra-operatório deverá excluir doença N ou T4, situações em que a abordagem terapêutica será diferente<sup>33,76</sup>. Contrariamente ao que acontece com os T3 periféricos, em que alguns dispensam a mediastinoscopia na avaliação pré-operatória, quando não existe suspeita de envolvimento ganglionar pelos exames imagiológicos, nos tumores centrais aquela é mandatória, em qualquer circunstância, dada a maior facilidade com que metastizam para as estruturas ganglionares<sup>33</sup>.

O respectivo padrão de recidiva não está completamente esclarecido, mas alguns estudos apontam a metastização à distância como a forma mais frequente de ela se dar<sup>33,34</sup>.

Quando existem dúvidas pertinentes de que a ressecção cirúrgica completa seja possível, é de encarar a associação quimioterapia/radioterapia (QtRt), não se submetendo o doente ao acto operatório<sup>33</sup>.

No estágio II, em geral, estratégias que incluem Qt neoadjuvante/adjuvante à cirurgia±Rt estão a ser estudadas, mas ainda não existem dados que nos permitam concluir peremptoriamente pelo seu interesse<sup>20,30,31,33,34,76,103,107,117,128,148</sup>.

Tal como comentámos, em relação ao estágio I, o avanço dos nossos conhecimentos, no que se refere a um melhor estadiamento pré e intra-operatório, assim como uma melhor compreensão dos factores de prognóstico clínicos e biológicos, permitirão, no futuro, tomar as melhores opções terapêuticas indicadas a cada caso.

#### • Estádio IIIA (T1-T2 N2 M0, T3 N1-N2 M0)

Os doentes em estágio IIIA ressecável têm uma baixa sobrevida após cirurgia (cTNM=13% aos 5 anos; pTNM=23% aos 5 anos), pela existência de micrometástases<sup>34</sup> (Quadro II).

São factores preditivos de pior prognóstico a ressecção incompleta da neoplasia, a presença de doença "N2 clínica" (doença ganglionar suficientemente

extensa para ser detectável por exame imagiológico ou broncoscópico), adenopatias positivas na mediastinoscopia *versus* negativas por esse método ou *versus* doença ganglionar microscópica dos andares inferiores detectada na toracotomia, existência de compromisso ganglionar a vários níveis do mediastino, adenopatias subcarinais, extensão extra-capsular e tumores de grandes dimensões<sup>32,114,115</sup>.

Deste modo, têm melhores possibilidades cirúrgicas os tumores T1/T2, com envolvimento ganglionar situado num único nível e doença N2 microscópica intra-nodal (ambas as situações, incluídas na chamada "doença N2 mínima"), especialmente se esta é detectada na toracotomia, após uma mediastinoscopia negativa<sup>34,114,115</sup>.

O papel da histologia não está bem esclarecido, havendo autores que referem um melhor prognóstico para os carcinomas epidermóides, enquanto outros o negam<sup>32,115</sup>.

A terapêutica de indução ou neoadjuvante à cirurgia tem sido motivo de grande debate baseando-se em pressupostos e em vantagens bem conhecidos<sup>34,133</sup>; sabe-se que a cirurgia isoladamente se acompanha de sobrevidas aos 5 anos pobres (estádios I a III); que a recidiva e a causa de morte devem-se, em geral, a metastização à distância; que, nos estádios mais precoces de doença, a massa tumoral é menor, havendo menor probabilidade de alojar clones celulares resistentes; que antes da cirurgia o fluxo sanguíneo local é maior do que após aquela; que os esquemas à base de derivados platínicos e/ou de novos agentes citostáticos têm-se revelado de valor nos estádios IIIB/IV, quer no que se refere a um aumento na resposta à terapêutica, quer no aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos doentes, constatando-se, também, que a sua actividade é maior em estádios mais precoces; que esses esquemas poderão revelar-se de interesse na eliminação de micrometástases ocultas nos estádios ditos cirúrgicos; que, teoricamente, nesses estádios mais precoces, existe maior *compliance* do doente a encarar terapêuticas mais agressivas; que a Qt poderá prevenir a dissemina-



ção tumoral aquando da cirurgia, que poderá reduzir a massa neoplásica, fazendo descer o estágio da doença, tornando a cirurgia mais fácil e que, pela sua acção nas eventuais micrometástases, estará a contribuir para a prevenção da recidiva neoplásica à distância; que a ressecção cirúrgica após a Qt de indução fornece uma avaliação histopatológica real da resposta àquela, podendo comportar-se como um verdadeiro teste de sensibilidade *in vivo*, o qual poderá justificar a inclusão de Qt adjuvante à cirurgia, nos doentes que responderam<sup>122</sup>.

Dada a controvérsia que essa abordagem ainda acarreta, será sempre de ponderar os riscos/benefícios de uma terapêutica multidisciplinar no que se refere ao aumento da morbilidade e da mortalidade, nomeadamente por complicações pós-operatórias, fibrose da Rt, ou imunossupressão da Qt<sup>114,133</sup>.

Estudos que incluem Qt de indução à cirurgia<sup>1,13,34,43,46,54,88,97,107,108,109,111,112,114,115,122,139</sup> sugerem que, neste estágio, a sobrevida a longo prazo e a sobrevida mediana dos doentes, podem ser prolongadas, por uma alteração favorável da história natural da neoplasia maligna, determinada pela acção da terapêutica oncostática. A sua aplicação clínica pode encarar-se, em protocolos de investigação, na doença loco-regional avançada (IIIA-N2 macroscópica, e casos IIIB seleccionados, T4-N3, sem derrame pleural) e na doença mais "precoce" (IB a IIIA-T3 N1 ou IIIA N2 microscópica).

As respostas terapêuticas à Qt de indução rondam os 65% (entre 50 e 70%), não se tendo provado que a inclusão da Rt melhore aqueles valores, embora alguns autores refiram maior percentagem de respostas histopatológicas e maiores sobrevidas com essa abordagem<sup>34,46,114</sup>. Com a Rt hiperfracionada, as respostas à Qt de indução obtêm-se mais precocemente, isto é, antes de se atingirem as doses máximas programadas de Qt<sup>34</sup>.

A progressão de doença, na fase de terapêutica de indução, é pouco frequente, estimando-se, na maior parte das séries, que não ultrapasse os 7% dos casos<sup>34</sup>.

Apesar dos estudos já implementados sugerirem que a cirurgia isoladamente é uma terapêutica incompleta nos tumores IIIA potencialmente ressecáveis, não nos dizem se a Qt de indução é o *melhor* tratamento para estes doentes<sup>34,102,107,122</sup>. Será que a cirurgia é necessária ou a Rt isolada ou combinada à Qt<sup>93,117</sup> será equivalente à Qt neoadjuvante à cirurgia? A escola americana inclui a Qt+Rt no pré-operatório destes doentes, mas a IASLC\* não considerou consensual esta abordagem<sup>102</sup>. Vários protocolos de estudo, a decorrer nos EUA e na Europa, poderão dar resposta a essas perguntas (Quadro VII).

É incontestável que os esquemas de Qt são eficazes na terapêutica de indução<sup>109,111</sup>, sabendo-se, como já afirmámos, que são tanto mais activos quanto mais precocemente se actuar, levando a um número significativo de respostas observadas pelos exames imagiológicos, a uma descida no estadiamento mediastínico e a uma percentagem apreciável de respostas completas no estudo histopatológico das peças ressecadas<sup>34</sup>.

Contudo, nenhum esquema é actualmente recomendado como o melhor, estando a decorrer vários estudos no sentido de tentar esclarecer essa questão, nomeadamente com os novos fármacos, que são potencialmente mais activos, apresentam baixa toxicidade e costumam acompanhar-se de excelente tolerância, o que os torna prometedores nesta estratégia terapêutica<sup>122</sup>.

Tema de debate tem sido em que circunstâncias operar os doentes submetidos a Qt de indução que, em geral, não ultrapassa os 3 ciclos, devendo o acto operatório, em caso de indicado, realizar-se, no máximo, 3-6 semanas após o termo daquela, período que deve incluir o reestadiamento rigoroso da doença<sup>114</sup>. O mesmo intervalo de tempo, pode considerar-se para uma eventual terapêutica adjuvante à cirurgia<sup>114</sup>.

Se é certo que a cirurgia está indicada quando há resposta à Qt de indução, questiona-se o seu

\* International Association for the Study of Lung Cancer



## QUADRO VII

Terapêutica do CPNPC: Estádio IIIA (T1-T2 N2 M0, T3 N1-N2 M0)<sup>135</sup>

- Cirurgia
- Qt (± Rt) neoadjuvante à cirurgia (± Qt/Rt)
- Qt + Rt
- Rt (± braquiterapia endobrônquica)
- Em investigação (protocolos clínicos)
  - Qt (± Rt) neoadjuvante à cirurgia (± Qt/Rt adjuvante)
  - Novos fármacos/novos alvos terapêuticos

lugar em face da estabilização da doença, avaliada por TC. Nestes casos, frequentemente, existe discrepância entre a anatomia patológica e a imagiologia, isto é, a peça operatória mostra ausência de tecido tumoral no exame histopatológico, ou a presença de doença mínima, sendo a imagem revelada na TC correspondente a tecido necrosado ou fibrótico (a ressecabilidade não acompanha necessariamente a resposta clínica), pelo que somos de opinião que se deverá intervir, também, quando estamos na presença de estabilização da doença. Alguns estudos preliminares levam a afirmar que a tomografia de emissão de positrões (PET) poderá ser superior à TC, na correlação com os dados anatomopatológicos<sup>46</sup>.

Não se encontra definido, com rigor, o protocolo de estadiamento pré-cirúrgico<sup>34,114</sup>. Repetir a broncoscopia? Fazer sempre mediastinoscopia? Incluir TC/RMN (Ressonância Magnética Nuclear) craneoencefálica, cintigrafia óssea ou, em caso de dúvida na interpretação da TC/RMN, uma avaliação por PET?

A terapêutica adjuvante (após Qt+cirurgia)<sup>20,76,133,148</sup> poderá estar indicada (Rt) em caso de doença residual, dificuldade em estabelecer margens cirúrgicas de segurança, esvaziamento ganglionar incompleto, doença N2 ou (Qt) a presença de M1 no pós-operatório.

Discute-se o eventual papel da irradiação profilática cerebral (IPC), nos doentes com CPNPC, que têm alta probabilidade de recidivarem a nível

do SNC, nomeadamente os que apresentam adenocarcinomas, carcinomas de grandes células e/ou doença N2 ressecada<sup>46,148</sup>.

As metástases à distância são o local mais frequente de recidiva pós-operatória, o que indica a necessidade de se atingir um maior controlo sistémico da doença<sup>114,122</sup>.

Os "marcadores moleculares", estudados no material colhido (p53, oncogene K-ras), poderão ter um papel preditivo da necessidade de terapêuticas adjuvantes<sup>26</sup>.

Neste contexto, novas abordagens terapêuticas estão em estudo, como a prescrição de novos fármacos, de agentes anti-angiogénese, de vacinas antitumorais geneticamente manipuladas, de anticorpos monoclonais, de terapêuticas génicas de substituição ou de inibidores das metaloproteinases (*vide* adiante), mas a maior parte ainda se encontra em estudos de fase I e II.

Em caso de impedimento para a cirurgia, deverá tratar-se como no estágio IIIB, usando quimiorradioterapia ou, como alternativa, Rt radical (±braquiterapia endobrônquica), se aquela associação estiver contra-indicada<sup>12,37,56,74,107,117</sup>.

- **Estádio IIIB (T4 ou N3 M0)**

O estágio IIIB é classicamente considerado não cirúrgico, compreendendo os tumores T4, que podem invadir as estruturas mediastínicas (carina,

traqueia, coração, grandes vasos, esôfago ou corpos vertebrais) e/ou causar derrame pleural maligno, ou a doença N3 que inclui metástases nos gânglios hilares ou mediastínicos contralaterais, ou nos gânglios supraclaviculares ipsi ou contralaterais.<sup>94</sup>

Actualmente (Quadro VIII), nos doentes com bom *performance Status* (PS), considera-se vantajosa a associação de quimiorradioterapia

(16,5 meses *versus* 13,3 meses) e a maior percentagem de sobrevividas aos 5 anos (15,8% *versus* 8,9%), à custa de uma maior morbilidade local (esofagite, pneumonite)<sup>56,64,65</sup>.

A administração concorrente da Qt e da Rt oferece todos os benefícios da instituição precoce da terapêutica sistémica, a que se soma a eventual potenciação do efeito sinérgico da QtRt no controlo local da doença<sup>56,122</sup>.

#### QUADRO VIII

Terapêutica do CPNPC: Estádio IIIB (T4 ou N3 M0)<sup>135</sup>

- Quimioterapia+Radioterapia (Qt Rt)
- Radioterapia (Rt)
- Quimioterapia (Qt)
- Em investigação (protocolos clínicos)
  - Optimização/modo de administração da QtRt (concorrente, sequencial, alternante)
  - Terapêuticas adjuvantes/neoadjuvantes (novos fármacos/tirapazamina/novos alvos terapêuticos)
  - Qt±Rt neoadjuvante à cirurgia
  - Qt neoadjuvante à QtRt

(QtRt)<sup>4,6,13,22,47,56,64,65,74,93,117,129,135,139</sup> para um maior controlo local da doença macroscópica (Rt/potenciação da Rt pela Qt) e a eliminação de micrometástases (Qt), cuja probabilidade é de ocorrerem em mais de 50% dos casos, na altura do diagnóstico do CPNPC localmente avançado.

Com esta associação comprovou-se um aumento de sobrevida dos doentes aos 5 anos em relação à Rt isolada (17% *versus* 6%)<sup>35,36,96,117,129</sup>, e à Qt isolada<sup>93</sup>.

A maior parte destes doentes não revela uma resposta completa à terapêutica, mas costuma ocorrer uma significativa melhoria do ponto de vista paliativo.

Tem sido debatido o melhor método de associação da QtRt (sequencial *versus* alternante *versus* concorrente)<sup>49,122,129</sup>, sendo hoje aceite (apesar de não ser definitivo) que a forma concorrente leva a maiores respostas em relação à sequencial (84% *versus* 66%), a melhores sobrevividas medianas

Para uma maior rentabilização dessa associação terapêutica, os esquemas de Qt deverão incluir fármacos radiosensibilizantes como os derivados platínicos, o etoposido, o paclitaxel, a vinorelbina ou a gemcitabina<sup>64</sup>.

A Rt optimizada, hiperfraccionada, ao promover um maior controlo local da doença, também parece reduzir a incidência da disseminação metastática, podendo revelar resultados semelhantes aos da QtRt<sup>56</sup>.

Ainda não foi definida a associação ideal de Qt, mas um bom esquema poderá ser o paclitaxel (que para as células na fase G2/M do ciclo celular, as quais são especialmente sensíveis à Rt nessa fase) associado ao *carboplatinum*, com Rt concorrente<sup>12,13</sup>.

A inclusão da tirapazamina, citoxina hipóxica radiosensibilizante, também se poderá revelar de grande utilidade<sup>81</sup>.

Para obviar os inconvenientes da toxicidade

local da Rt, dever-se-á proceder a um correcto planeamento, com definição rigorosa dos campos a irradiar, um perfeito fraccionamento das doses e, se possível, utilizar Rt tridimensional e radioprotectores como a amifostina<sup>65</sup>.

A radioterapia isolada poderá ser uma opção em caso de contra-indicação à Qt, levando a sobrevidas aos 5 anos de 10%<sup>117</sup>. Na síndrome da veia cava superior, os doentes devem iniciar Rt com urgência, dado que a resposta à Qt é mais lenta e pode ser problemática.

Poderá ser complementada por braquiterapia endobrônquica (Quadro IX), em caso de tumor endoluminal persistente e/ou biópsias positivas no ponto de origem daquele, após radioterapia externa com carácter curativo, com a finalidade de levar a uma resposta completa e a um controlo local da neoplasia maligna<sup>75,138</sup>.

A quimioterapia isolada poderá estar indicada em situações com compromisso respiratório marcado por doença subjacente, ou na presença de derrame pleural neoplásico<sup>127</sup>.

As duas modalidades terapêuticas, quando prescritas isoladamente, não revelam diferenças prognósticas significativas, diferindo no local em

que se dá a progressão, sendo mais frequentemente à distância com a Rt e local com a Qt.

Em casos seleccionados (doença T4 N0-N1 ou quando a doença N2-N3 é eliminada, isto é, quando se constata uma descida no estadiamento, pela acção da QtRt, na ausência de derrame pleural neoplásico), poder-se-á encarar, integrada em protocolos de investigação, como terapêutica neoadjuvante à cirurgia<sup>2,34,76,129</sup>. Contudo, são precisos mais estudos para se avaliar o real valor desta abordagem terapêutica em termos de aumento da sobrevida e da melhoria da qualidade de vida dos doentes pois, até à data, tal só foi confirmado nos tumores do sulco superior (tumores de Pancoast)<sup>115</sup>.

Em estudo também se encontra o papel de vários ciclos de Qt seguidos de QtRt concorrente, sendo precoce a sua aceitação, embora alguns estudos de fase II refiram altas taxas de respostas e aumentos na sobrevida<sup>7,84,104,107</sup>.

A nova geração de fármacos citostáticos ou outros agentes com novos mecanismos de acção ( $\beta$ -interferão, por exemplo), a optimização da combinação QtRt, o uso de radiosensibilizantes como a tirapazamina, e a terapêutica génica local,

#### QUADRO IX

##### Indicações da Braquiterapia Endobrônquica

- Um componente endobrônquico ou endotraqueal significativo, comprovado por broncoscopia, de etiologia neoplásica maligna e que seja sintomático
- Doentes com contra-indicação cirúrgica por reserva funcional respiratória deficiente ou pela presença de metástases à distância
- Doentes anteriormente submetidos a uma dose de Rt impeditiva de terapêutica complementar desse tipo
- Doentes impedidos de fazerem Qt pela presença de hemorragia ou de pneumonia obstrutiva por lesões endoluminais, incluindo carcinoma brônquico ou metástases endobrônquicas de tumores extrapulmonares
- Doentes capazes de tolerarem broncoscopia
- Doentes sem capacidade funcional respiratória para tolerarem Rt externa
- Ausência de discrasia hemorrágica
- Atelectasia com evolução de poucos meses
- Terapêutica de indução a cirurgia/Rt externa e/ou Qt ou adjuvante a Rt e/ou Qt
- Adjuvante a *laserterapia* ( $\pm$  próteses endobrônquicas)

são áreas prometedoras e que requerem estudos alargados<sup>117</sup>.

Embora a qualidade de vida e o estudo dos custos-benefícios precisem ser melhor avaliados, nos estádios IIIA e IIIB, na ausência de cirurgia possível, mas com bom estado geral, a QtRt é a terapêutica actualmente aceite como consensual com esquemas à base de derivados platínicos e, apesar de estar em investigação a melhor maneira de integrar a associação de ambas as modalidades, parece que existem benefícios quando ela é realizada de forma concorrente<sup>4,56,129</sup>.

#### • Estádio IV (M1)

Numa percentagem significativa de doentes (Quadro I) o diagnóstico de CPNPC é feito em fase avançada de doença, apresentando derrame pleural maligno (T4) ou metástases (M1), o que implica uma baixa probabilidade de longas sobrevidas (Quadro II).

Cerca de 85-90% dos doentes com CPNPC apresentam metástases na altura do diagnóstico ou nalguma fase da sua evolução clínica, sendo teoricamente candidatos a terapêutica sistémica<sup>15,122,127</sup>.

No estágio IV (Quadro X), o alívio sintomático foi tradicionalmente o objectivo principal do tratamento destes doentes, sendo a sobrevida considerada um benefício secundário. Contudo, recentemente, várias meta-análises e estudos clínicos de fase III demonstraram que a poliquimioterapia citostática é superior à melhor terapêutica de suporte (MTS) no que se refere à sobrevida dos doentes, acompanhando-se esta de um aumento de 10% aos 12 meses e de 10 semanas de sobrevida mediana, em relação à MTS, e à qualidade de vida (QV) dos doentes, com mais baixos custos na Qt *versus* MTS<sup>15,19,29,42,44,96,106,107,112,119,127,130,131</sup>.

Todos estes estudos têm sido realizados, fundamentalmente, com esquemas terapêuticos à base de sais de platina (*cisplatinum* ou *carboplatinum*), o que levou a ASCO\* a tomar como consensual que a Qt com *cisplatinum* prolonga a sobrevida no CPNPC em estágio avançado e melhora a sintomatologia (QV) do doente, incluindo queixas como a dor, tosse, hemoptises, mal-estar, anorexia e dispneia, melhorando o *performance status* (PS) e promovendo a recuperação do peso do doente (W)<sup>4</sup>. Em cerca de 75% dos doentes, que referiam queixas marcadas antes do tratamento, essa melho-

\* American Society of Clinical Oncology

### QUADRO X Terapêutica do CPNPC: Estádio IV (M1)<sup>135</sup>

#### Quimioterapia *versus* MTS

- Sobrevida
  - Meta-análises/estudos de fase III revelaram benefícios na sobrevida (↑ 10% a um ano; ↑ 10 semanas na sobrevida mediana)
- Alívio sintomático (↑ QV)
  - ↓ dor, tosse, hemoptises, mal-estar, anorexia, dispneia
  - ↑ PS, peso (W)
- Melhoria da QV
  - 75% dos doentes revelam ↑ QV
- Mais baixos custos



ria na sintomatologia foi demonstrada, constatando-se que, em mais de 90% dos casos, ela se dava após os dois primeiros ciclos de Qt, sugerindo um efeito paliativo eficaz e precoce<sup>106,122</sup>.

Correlacionam-se com pior prognóstico um baixo PS, o qual também se acompanha de um alto risco de toxicidade secundária à terapêutica, a perda de peso (W), o sexo masculino, a idade, a extensão da doença, o número e localização das metástases, e o nível sérico da desidrogenase láctica<sup>106,119,127</sup>.

Os doentes com um baixo PS (ECOG 2-4) são excluídos dos protocolos de investigação clínica com Qt, por apresentarem maior toxicidade secundária àquela, piores sobrevidas e não mostrarem benefícios clínicos, pelo que devem ser tratados com a MTS<sup>106,119</sup>. Por esses motivos, na prática clínica, é questionável a Qt nos doentes com PS de 2<sup>66</sup>, havendo quem a defenda, nestes casos, com esquemas que incluam os novos fármacos ou o *carboplatinum* (mas não o *cisplatinum* que, frequentemente, se associa à toxicidade marcada como náuseas, vômitos, compromisso renal, neuropatia e mielossupressão, requerendo uma pré-hidratação vigorosa e a utilização de antieméticos, pelo que a selecção dos doentes deve ser cuidada), mas contra-indicando-a, de todo, nos que apresentam PS de 3 e 4<sup>127</sup>.

Na década de 1990, novos fármacos (agentes de “terceira geração”) foram introduzidos na terapêutica do CPNPC, como a vinorelbina (alcalóide da vinca), a gemcitabina (antimetabólito), os taxanos, paclitaxel e docetaxel, o irinotecan/CPT-11 (camptotecina, inibidor das topo-isomerasas) ou a tirapazamina (benzotriamina), tendo vários estudos de fase III demonstrado que, associados entre si ou aos “clássicos”, como os sais platínicos, levam a respostas entre 40-55% (ou mesmo superiores) e a sobrevidas a um ano de 35-40% em doentes com bom PS (0 a I na escala de ECOG ou 80-100% na de Karnofsky)<sup>19,106,118,119,122</sup>. Em relação aos taxóides, dada a neurotoxicidade que induzem, a sua associação deve ser feita com o *carboplatinum* e não com o *cisplatinum*,

No estado actual dos nossos conhecimentos, nenhuma daquelas associações (sais de platina/novos fármacos, novos fármacos entre si) se mostrou marcadamente vantajosa, quando comparada, no que se refere a eficácia terapêutica, a aumento da sobrevida ou a toxicidade, estando por definir o esquema ideal e a duração óptima do tratamento (em geral, empiricamente, fazem-se 4-6 ciclos, tendo sido recomendado, pela ASCO, não ultrapassar os 8 ciclos na terapêutica de 1.ª linha do CPNPC em fase avançada, mas tal posição não pode ser encarada como definitiva)<sup>4,15,19,27,106,119,122,126,127,133</sup>.

Até ao momento, não se demonstrou que os esquemas com três fármacos (*triplets*) sejam superiores àquelas que integram dois (*doublets*), contrariamente ao que acontecera com estes, em relação à monoterapia. Temos esperanças que a utilização de (novos) agentes menos tóxicos, com igual ou maior eficácia, possa alterar a relação risco-benefício dos esquemas triplos<sup>55</sup>.

Actualmente, a Qt é suficientemente activa para justificar a sua utilização nos doentes, de qualquer idade, que tendo um CPNPC, em estágio avançado (estádio IIIB com derrame pleural ou estágio IV), desejam ser tratados e compreendem as limitações do tratamento<sup>122</sup>. Este deve ser individualizado e dirigido aos doentes com um bom PS, que são aqueles que têm maiores hipóteses de beneficiar do tratamento e menores riscos de desenvolverem toxicidade secundária aos agentes citostáticos<sup>66,122,127</sup>.

Sempre que possível, devem ser integrados em protocolos de investigação clínica, com novos agentes, ou com novas combinações de fármacos<sup>118,122</sup>.

Se, até há alguns anos, a Qt era contestada no CPNPC<sup>130</sup>, nos nossos dias, face às potencialidades demonstradas pelos novos fármacos, a sua indicação já se põe, mesmo, em segunda linha, na doença refractária, ou que recidiva<sup>4,16,29,45,119,122,127</sup>.

Estudos de fase II demonstraram actividade consistente do docetaxel em 2.ª linha, o que foi confirmado em estudos de fase III em doentes com



bom PS, tendo benefícios em relação a outros agentes, como a vinorelbina, a ifosfamida, ou a MTS, em itens como a resposta à terapêutica, tempo para a progressão, sobrevida ou QV<sup>45,82,123</sup>.

Com o paclitaxel, ou com a gemcitabina, os resultados são contraditórios; com a vinorelbina, a ifosfamida ou o irinotecan (CPT-11) são desanimadores<sup>45,127</sup>.

Deste modo, actualmente, defende-se o docetaxel, na dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, de 3-3 semanas, como fármaco de 2.ª linha no CPNPC em doentes com PS de 0 ou 1 na escala de ECOG<sup>45,123,141</sup>.

Contudo, falta avaliar os respectivos factores de prognóstico, como o valor da resposta à Qt de 1.ª linha, isto é, informação clínica sobre a sensibilidade tumoral àquela, ou o tempo para a recidiva<sup>45,60,119,127,133</sup>.

No doente idoso, a Qt também poderá estar indicada, desde que tenha estado fisiológico compatível (PS 0-1)<sup>39</sup>. Nestes casos, há quem evite o *cisplatinum* dada a sua toxicidade, sendo realista uma associação, por exemplo, de ifosfamida e vindesina (respostas de 15%) ou de ifosfamida e vinorelbina (respostas de 30%)<sup>133</sup>. Neste grupo etário (ou nos doentes com PS 2), a monoterapia é uma alternativa que tem sido estudada, com gemcitabina, vinorelbina ou taxanos, havendo estudos que demonstram aumentos na sobrevida e na QV com esses agentes utilizados isoladamente *versus* a MTS<sup>14,53,133</sup>.

No estágio IV (Quadro XI), a radioterapia, com carácter paliativo<sup>4,22,28,117</sup>, está reservada para a dor

óssea, hemoptises, metástases cerebrais, compressão medular, síndrome da veia cava superior ou obstrução brônquica localizada devida ao crescimento/invasão brônquica do tumor.

Nas lesões obstrutivas pode recorrer-se, ainda, à *laserterapia* endobrônquica, eventualmente associada à braquiterapia ou colocação de próteses endobrônquicas (Quadro IX)<sup>40,75,76,105,138,144</sup>.

As metástases cerebrais ocorrem em cerca de 1/3 dos doentes com CPNPC<sup>73</sup>.

Em caso de metástase única cerebral, caso o tumor primitivo do pulmão esteja sob controlo (com cirurgia, Q±Rt) e o doente apresente um bom PS, poder-se-á encarar a cirurgia daquela, complementada por Rt cranioencefálica<sup>4,23,73,76</sup>. Como alternativa, pode recorrer-se a radioneurocirurgia estereotáxica, seguida de Rt cranioencefálica, com bons resultados em lesões com ≤3,5 cm de diâmetro e únicas, mas há quem a defenda em caso de 2-3 metástases e de maiores dimensões. Contudo, nesta situação, a referida abordagem não é defendida por todos, que prescrevem Qt sistémica seguida de Rt cranioencefálica, caso o PS do doente o permita e o compromisso neurológica seja mínimo ou não exista<sup>73,140</sup>. Naqueles com deterioração neurológica evidente, a opção mais indicada será Rt cranioencefálica, complementada por Qt sistémica<sup>73</sup>. Nos doentes que não respondem à Qt e/ou que não toleram aquela, por baixo PS ou por outra razão, fazer unicamente Rt cranioencefálica<sup>73</sup>.

Em face de doença neoplásica torácica controlada, a ressecção de metástase única na glândula

#### QUADRO XI

Terapêutica do CPNPC: Estádio IV (M1)<sup>135</sup>

- Quimioterapia
- Radioterapia (paliativa)
- *Laserterapia* endobrônquica ± braquiterapia/próteses (lesões obstrutivas)
- Cirurgia de M1 única com tumor primitivo controlado (cirurgia/ Qt ± Rt)
- Em investigação (protocolos clínicos)
  - Esquemas com novos fármacos
  - Novas abordagens terapêuticas

suprarrenal (adrenalectomia), associada a Qt pré ou pós-operatória, também tem sido referida, mas as vantagens dessa abordagem terapêutica ainda não são consensuais<sup>4,17,23,76</sup>.

Como alternativa, foi referida, com bons resultados, no que se refere à sobrevida a longo prazo, a utilização de Qt intra-arterial associada a Rt curativa, mas os casos avaliados foram em número escasso<sup>91</sup>.

Em relação a metástases únicas localizadas no fígado ou nos ossos não existem referências à sua ressecção<sup>23</sup>.

A recente revisão do Sistema Internacional de Estadiamento do CP<sup>86,94</sup> considera metastático qualquer nódulo pulmonar situado para além do lobo em que se localiza o tumor primitivo (M1), enquanto o(s) nódulo(s) satélite(s), situado(s) no mesmo lobo classifica(m) a doença como T4.

Em caso de nódulo único (sincrone) localizado no mesmo lobo do tumor primitivo, a cirurgia (lobectomia/pneumectomia) é a terapêutica indicada; se a metástase estiver localizada ipsi-lateral ao tumor, mas em lobo diferente, a terapêutica (cirurgia ou Qt) ficará condicionada pelo estado cardiovascular e funcional respiratório do doente, optando-se pela Qt se a cirurgia estiver contra-indicada; a cirurgia também poderá ser encarada em caso de M1 isolada no pulmão contra-lateral, com os mesmos pressupostos que acabámos de enunciar. Em todos os casos, o tamanho do tumor (T) e o envolvimento ganglionar (N) são parâmetros que irão influenciar fortemente a decisão terapêutica<sup>23</sup>.

Ter em atenção que, após a cirurgia do CPNPC, os pulmões restantes podem ser sede de metástases metacrónicas<sup>23</sup>.

Apesar de os novos fármacos (gemcitabina, vinorelbina, taxanos como o docetaxel ou o paclitaxel, ou inibidores da topoisomerase I, como o irinotecam/CPT-11 ou o topotecam) trazerem algumas mais-valias à terapêutica do CPNPC, ainda estamos longe de atingirmos sobrevidas aceitáveis nos doentes com esta neoplasia.

À luz dos nossos conhecimentos sobre a biologia

celular e molecular do CP, novos alvos terapêuticos (Quadro XII) têm sido investigados, utilizando agentes de “quarta geração”, estando a decorrer vários protocolos clínicos em todo o Mundo, muitos deles ainda em estudos de fase I e II.

Podem citar-se como exemplos de linhas de investigação<sup>11,21,72,90</sup>, fármacos como a tirapazamina<sup>81,118</sup>, citoxina que tem especial apetência pelas células hipóxicas (menos de 0.2% de oxigénio), as quais compreendem até 35% da massa tumoral e que só dificilmente são eliminadas pela Qt tradicional, antifolatos de largo espectro (MTA)<sup>116</sup>, a oxaliplatina, composto alquilante platínico de 3.<sup>a</sup> geração, que pode actuar sobre células neoplásicas resistentes ao *cisplatinum*, produto UFT (combinação tegafur e uracil, em que o tegafur, uma vez absorvido por via oral, aumenta a citotoxicidade do 5-FU), a amifostina, que tem propriedades químio e rádio-protectoras, agentes como o flavopiridol, que, ao interferirem com o ciclo celular, potenciam a acção antitumoral de fármacos ciclo-dependentes como é o caso do paclitaxel, ou da apoptose induzida pela mitomicina, anticorpos monoclonais para receptores dos factores de crescimento tumorais (herceptina/trastuzumab) ou, mais especificamente, produtos como iressa, OSI-774 ou imclone 225, dirigidos para os receptores dos factores de crescimento epidérmicos, moduladores do sinal de transdução (briostatina, dolostatina), inibidores das metaloproteínases da matriz (marimastat, batismastat, AG3340) e agentes anti-angiogénese (marimastat, AE-941, endostatina, talidomida), factores de crescimento endotelial antivascular, terapêutica génica de substituição (injecção intratumoral de Ad-p53, por via endoscópica ou percutânea)<sup>137</sup>, inibição de oncogenes dominantes (*K-ras*, *erb B1*, *erb B2*), ou outras terapêuticas génicas<sup>11,113,132</sup>, como a utilização de genes resistentes aos fármacos citostáticos (MDR1), com a finalidade de diminuir a iatrogenia nas células normais do organismo hospedeiro, como as do sistema hematópoético.

Curiosamente, também estão em investigação

QUADRO XII

Terapêutica do CPNPC: Novos agentes terapêuticos<sup>11,21,72,77,81,110,135</sup>

- Novos fármacos
  - Tirapazamina
  - Antifolatos de largo espectro (MTA)
  - Oxaliplatina
  - UFT (tegafur + uracil)
  - Amifostina
  - Flavopiridol
  
- Novos alvos
  - Ac monoclonais para receptores dos factores de crescimento tumorais (herceptina/trastuzumab)
  - Moduladores do sinal de transdução (briostatina, dolostatina)
  - Inibidores das metaloproteinases da matriz (marimastat, batimastat, AG3340)
  - Agentes anti-angiogénese (marimastat, AE-941, endostatina, talidomida)
  - Factor de crescimento endotelial antivascular
  - Terapêutica génica de substituição (Ad-p53)
  - Inibição de oncogenes dominantes (*K-ras*, *c-erb B1*, *c-erb B2*)
  - Genes resistentes aos fármacos citostáticos (MDR1)
  
- Novas vias
  - Via inalatória (budesonide, retinóides, citostáticos, vectores de terapêutica génica, interleucina 2, interferão factores de crescimento das colónias de macrófagos-granulócitos)

novas vias de aplicação dos fármacos, como a via inalatória, para veicular produtos quimiopreventivos como o budesonide ou os retinóides, citostáticos como o fluoracilo ou a doxorubicina, vectores de terapêuticas génicas, interleucina 2, interferão, factores de crescimento das colónias dos macrófagos-granulócitos, ou outros com potencial importância na terapêutica do cancro do pulmão<sup>121</sup>.

Um objectivo para investigação futura é integrar aquelas novas modalidades terapêuticas (Quadro XII) com as consideradas convencionais, em associações híbridas que levem a uma complementaridade e/ou potenciação dos efeitos antitumorais<sup>11,77,120,127,143</sup>.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBAIN KS, PASS HI. Induction Therapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): Lung Cancer. Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 798-820.
2. ALBAIN K, RUSCH V, CROWLEY J et al. Long-Term Survival after Concurrent Cisplatin/Etoposide (PE) plus Chest Radiotherapy (RT) followed by Surgery in Bulky, Stages IIIA (N2) and IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): 6-Year Outcomes from Southwear Oncology Group Study 8805. Proc ASCO 1999; 18: 467a.
3. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC Cancer Staging Handbook, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998.
4. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 1997; 15 (8): 2996-3018.
5. AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Pretreatment Evaluation of Non-Small-Cell Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320-332.
6. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer J Clin Oncol 1997; 15: 2996-3018.

7. Ardizzone A, Grossi F, Scolaro T et al. Induction Chemotherapy followed by Concurrent Standard Radiotherapy and Daily Low-Dose Cisplatin in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 310-315.
8. ASAMURA H, ANDO M, MATSUNO Y et al. Histopathologic Prognostic Factors in Resected Adenocarcinomas. Is Nuclear DNA Content Prognostic? *Chest* 1999; 115: 1018-1024.
9. ASAPH JW, KEPPEL JF, HANDY JR et al. Surgery for Second Lung Cancers. *Chest* 2000; 118: 1621-1625.
10. BALDINI EH, DECAMP MM, KATZ MS et al. Patterns of Recurrence and Outcome for Patients with Clinical Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 8-14.
11. BATRA RK, SHARMA S, DUBINETT S. New Gene and Cell-Based Therapies for Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (5): 463-472.
12. BELANI CP. Combined Modality Therapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Chemotherapy Combinations*. *Chest* 2000; 117 (4): 127S-132S.
13. BELANI CP, RAMANATHAN RK. Combined-Modality Treatment of Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Incorporation of Novel Chemotherapeutic Agents. *Chest* 1998; 113: 53S-60S.
14. BLACKWELL S, CRAWFORD J. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly Patient. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): *Lung Cancer. Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 1071-1080.
15. BONOMI PD. Treatment of Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. In Schiller JH (ed): *Updates in Advances in Lung Cancer*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger 1997; vol 29; pp 56-72.
16. BORGES M, TEIXEIRA E, SOTTO-MAYOR R et al. Docetaxel como Quimioterapia de Segunda Linha no Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células. *Rev Port Pneumol* 2000; VI (5): 551.
17. BRETCHA-BOIX P, RAMI-PORTA R, MATEU-NAVARRA M et al. Surgical Treatment of Lung Cancer with Adrenal Metastasis. *Lung Cancer* 2000; 27: 101-105.
18. BÜLZEBRUCK H, BOPP R, DRINGS P et al. New Aspects in Staging of Lung Cancer: Prospective Validation of the International Union Against Cancer TNM Classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-1111.
19. BUNN PA, KELLY K. New Combinations in the Treatment of Lung Cancer. A Time for Optimism. *Chest* 2000; 117 (4): 138S-143S.
20. BUNN PA, MAULT J, KELLY K. Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. A Time for Reassessment? *Chest* 2000; 117 (4): 119S-122S.
21. BUNN PA, SORIANO A, JOHNSON G et al. New Therapeutic Strategies for Lung Cancer. *Biology and Molecular Biology Come of Age*. *Chest* 2000; 117 (4): 163S-168S.
22. CAMERON R, FRINGER J, TAYLOR C, GILDEN R et al. Practice Guidelines for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Journ* 1996; 2 (3A): S 61-S 68.
23. CAPPUZZO F, ZAPPALA A, LE CHEVALIER T. Should all Stage IV Non-Small Cell-Lung Cancer Be Treated Palliatively? In Van Houtte P, Klastersky J, Rocmans P (eds): *Progress and Perspectives in the Treatment of Lung Cancer*. Berlin, Springer-Verlag, 1999; pp183-189.
24. CHANG AE. Multidisciplinary Cancer Clinics: Their Time has Come. *J Surg Oncol* 1998; 69: 203-205.
25. COTE RJ, BEATTIE EJ, CHAIWUN B et al. Detection of Occult Bone Marrow Micrometastases in Patients with Operable Lung Carcinoma. *Ann Surg* 1995; 222: 415-425.
26. COX G, JONES LJ, ANDI A et al. Molecular Staging for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Proc ASCO* 2000; 19: 482a.
27. CULLEN G, BILLINGHAM LJ, WOODROFFE CM et al. Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Effects on Survival and Quality of Life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-3194.
28. CURRAN JR W. New Therapeutic Strategies Involving Radiation Therapy for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Chest* 1995; 107 (suppl 6): 302S-305S.
29. DEPIERRE A. Progress in Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. In Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker, Inc 1999; pp 567-581.
30. DESLAURIERS J, GRÉGOIRE J. Surgical Therapy of Early Non-Small-Cell Lung Cancer. *Chest* 2000; 117 (4): 104S-109S.
31. DETTERBECK FC, EAGAN TM. Surgery for Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 191-197.
32. DETTERBECK FC, JONES DR. Surgical Treatment of Stage IIIA (N2) Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evi-*



- dence Based Guide for the Practicing Clinician. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 244-256.
33. DETTERBECK FC, KISER AC. T3 Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIB-III A). In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 223-232.
  34. DETTERBECK FC, SOCINSKI MA. Induction Therapy and Surgery for I-III A,B Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 267-282.
  35. DILLMANN RO, SEAGREN SL, PROPERT KJ et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation *Versus* Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-945.
  36. DILMANN RO, SEAGREN SL, HERNDON J et al. Improved Survival in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Seven Year Follow-up of CALGB 8433. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1215.
  37. DOSORETZ DE, KATIN MJ, BLITZER PH et al. Medically Inoperable Lung Carcinoma: The Role of Radiation Therapy. *Semin Radiation Oncol* 1996; 6 (2): 98-104.
  38. DUMONT P, GASSER B, ROUGE C et al. Bronchoalveolar Carcinoma. Histopathologic Study of Evolution in a Series of 105 Surgically Treated Patients. *Chest* 1998; 113: 391-395.
  39. EARLE CC, TSAI JS, GELBER RD et al. Effectiveness of Chemotherapy for Advanced Lung Cancer in the Elderly: Instrumental Variable and Propensity Analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1064-1070.
  40. EDELL ES, CORTESE DA. Photodynamic Therapy for Lung Cancer. In Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker, Inc 1999; pp 523-535.
  41. EMANNUEL EJ, EMANNUEL LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA* 1992; 267: 2221-2226.
  42. EVANS WK. Chemotherapy benefit and cost-effectiveness of treatment for advanced lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18 (suppl 2): 68-69.
  43. FELIP E, ROSELL R. Is the Evidence in Favour of Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IIIA (N2) Non-Small-Cell Lung Cancer Solid Enough? *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 305-310.
  44. FERNANDEZ C, ROSELL R, ABAD-ESTEVE A et al. Quality of Life During Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Acta Oncol* 1989; 28: 29-33.
  45. FOSSELLA FV. Second-Line Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): *Lung Cancer. Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 903-909.
  46. GANDARA DR, LEIGH B, VALLIERES E et al. Preoperative Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 1-6.
  47. GASPAR L, TEIXEIRA E, SOTTO-MAYOR R et al. Combined Chemoradiation Treatment in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43 (suppl 2): S199.
  48. GASPAR L, TEIXEIRA E, SOTTO-MAYOR R et al. Radioterapia Radical no Cancro do Pulmão Medicamente Inoperável. *Rev Port Pneumol* 2000; VI (5): 539.
  49. GASPAR LFL, SUSANO RMC, ORTIZ M et al. Sequential Chemotherapy and Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 2000; 29 (suppl 1): 101.
  50. GINSBERG RJ, PORT JL. Surgical Therapy of Stage I and Non-T3No Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): *Lung Cancer. Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 682-693.
  51. GRAZIANO SL, GAMBLE GP, NEWMAN NB et al. Prognostic Significance of K-ras Codon 12 Mutations in Patients Resected Stage I and II Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 668-675.
  52. GRECO FA, HAINSWORTH JD. Multidisciplinary Approach to Potentially Curable Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung. *Oncology* 1997; 11: 27-36.
  53. GRIDELLI C. The ELVIS Trial: A Phase III Study of Single-Agent Vinorelbine as First-Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2001; 6 (suppl 1): 4-7.
  54. GROSS G, PASZAT L, NEWMAN TE et al. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Cancer Prevent Control* 1996; 2: 32-39.
  55. HANSEN HH, BUNN JR PA (eds). *Lung Cancer Therapy: Annual 2000*. London, Martin Dunitz 2000; pp 91-104.
  56. Hensing TA, Halle JS, Socinski MA. Chemoradiotherapy for Stage IIIA,B Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evi-*



- dence Based Guide for the Practicing Clinician. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 291-303.
57. HENSCHKE CI, MCCAULEY DI, YANKELEVITZ DF et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall Design and Findings from Baseline Screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
  58. HERBEST RS, FIDLER IJ. Prognostic Markers of Metastasis and Angiogenesis in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. ASCO 2000; Educational Book, pp 13-22.
  59. HOLMES EC. Treatment of Stage II Lung Cancer (T1N1 and T2N1). *Surg Clin North Am* 1987; 67: 945-949.
  60. HUISMAN C, GIACCONE G, POSTMUS PE. Second-Line Chemotherapy in Relapsing or Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3722-3730.
  61. JAAKKIMAINEN L, GOODWIN PJ, PATER J et al. Counting the Costs of Chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada Randomized Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1301-1309.
  62. JAKLITSCH MT, BUENO R, SWANSON SJ et al. New Surgical Options for Elderly Lung Cancer Patients. *Chest* 1999; 116: 480S-485S.
  63. JETT JR. Screening for Lung Cancer in High-Risk Groups: Current Status of Low-Dose Spiral CT Scanning and Sputum Markers. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (5): 385-392.
  64. JOHNSON DH. Locally Advanced Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Treatment Strategies*. *Chest* 2000; 117 (4): 123S-126S.
  65. JOHNSON DH, TURRISI AT. Combined Modality Treatment for Locally Advanced, Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): *Lung Cancer. Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 910-920.
  66. JOHNSON DH, ZHU J, SCHILLER J et al. E1594—A Randomized Phase III Trial in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)—Outcome of PS 2 Patients (pts): An Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Proc ASCO* 1999; 18: 461a.
  67. JOHNSON H, HALLE JS. Radiotherapy for Stage I, II Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 198-205.
  68. JONES DR, DETTERBECK FC. Surgery for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 177-190.
  69. KARP DD. Lung Cancer Chemoprevention and Management of Carcinoma in Situ. *Semin Oncol* 1997; 24 (4): 402-410.
  70. KANEKO M, EGUCHI K, OHMATSU H et al. Peripheral Lung Cancer: Screening and Detection with Low-Dose Spiral CT versus Radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
  71. KARP DD, LAW A. Lung Cancer Chemoprevention and Management of Carcinoma in Situ. In Schiller JH (ed): *Updates in Advances in Lung Cancer*. *Prog Respir Res* Basel, Karger 1997; vol 29; pp 1-20.
  72. KELLY K. Future Directions for New Cytotoxic Agents in the Treatment of Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. ASCO 2000; Educational Book, pp 357-367.
  73. KELLY K, BUNN JR PA. Is it Time to Reevaluate our Approach to the Treatment of Brain Metastases in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer? *Lung Cancer* 1998; 20: 85-91.
  74. KOMAKI R. Combined Chemotherapy and Radiation Therapy in Surgically Unresectable Regionally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Semin Radiation Oncol* 1996; 6 (2): 86-91.
  75. KOMAKI R, MORICE RC, WALSH GL. High-Dose-Rate After loading Endobronchial Brachytherapy. In Roth JA, Cox JD, Hong WK (eds). *Lung Cancer*, Second Edition. Malden 1998; pp 163-179.
  76. KORST RJ, TSUCHIYA R. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: Surgery. In Hansen HH (ed): *Textbook of Lung Cancer*. London, Martin Dunitz 2000; pp 185-200.
  77. KRIS MG, LAURIE SA, MILLER VA. Integrating New Agents and Approaches Into Chemotherapy Regimens for Non-Small-Cell Lung Cancer. ASCO 2000; Educational Book, pp 368-374.
  78. KUBUSCHOK B, PASSLICK B, IZBICKI JR et al. Disseminated Tumor Cells in Lymph Nodes as a Determinant for Survival in Surgically Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 19-24.
  79. LAM S, KENNEDY T, UNGER M et al. Localization of Bronchial Intraepithelial Neoplastic Lesions by Fluorescence Bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696-702.
  80. LANDRENEAU RJ, MACK MJ, DOWLING RD et al. The Role of Thoracoscopy in Lung Cancer Management. *Chest* 1998; 113: 6S-12S.
  81. LARTIGAU E. Hypoxic Cell Radiosensitizers: Past, Present and Future. In Mornex F, Mazon JJ, Droz JP, Marty M (eds): *Concomitant Chemoradiation. Current Status and Future*. Amsterdam, Elsevier 1999; pp 250-257.

82. LAURIE AS, KRIS MG. Single-Agent Docetaxel (Taxotere®) in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Concepts and Commentary. *Clinical Lung Cancer* 2000; 1 (suppl 1): S5-S9.
83. LEIGHL N, GATTELLARI M, BUTOW P et al. Discussing Adjuvant Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1768-1778.
84. LOPEZ-PICAZO JM, AZINOVIC I, ARISTU JJ et al. Induction Platinum-Based Chemotherapy followed by Radical Hyperfractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 203-208.
85. MACCHIARINI P, DARTEWVELLE P. Extended Resections for Lung Cancer. In Roth JA, Cox JD, Hong WK (eds). *Lung Cancer, Second Edition*. Malden, Blackwell Science, Inc 1998; pp 135-161.
86. MAÇANITA J. Atualização do Sistema Internacional de Estadiamento do Câncer do Pulmão. In Sotto-Myor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Pneumologia Oncológica. Temas de Atualização*. Lisboa, Permanyer Portugal 1999; pp 101-105.
87. MARTINI N, BAINS M, BURT M et al. Incidence of Local Recurrence and Second Primary Tumors in Resected Stage I Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120-129.
88. MARTINI N, KRIS MG, GINSBERG RJ. The role of multimodality therapy in locoregional non-small-cell lung cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1997; 6: 769-791.
89. MCKENNA RJ JR, WOLF RK, BRENNER M et al. Is Lobectomy by Video-assisted Thoracic Surgery an Adequate Cancer Operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1903-1908.
90. MILLER KD, SWEENEY CJ, SLEDGE GW. Redefining the Target: Chemotherapeutics as Antiangiogenics. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1195-1206.
91. MIYAGI N, MIKI T, ITOH Y et al. Radiotherapy for Adrenal Gland Metastasis from Lung Cancer: Report of Three Cases. *Radiat Med* 1999; 17: 71-75.
92. MORI K, TOMINAGU K, HIROSE T et al. Utility of Low-Dose Helical CT as a Second Step after Plain Chest Radiography for Mass Screening for Lung Cancer. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 178-180.
93. MORNEX F, VAN HOUTTE P, CHAPET O. Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Role of Neoadjuvant or Definitive Chemoradiation. In Mornex F, Mazon JJ, Droz JP, Marty M (eds); *Concomitant Chemoradiation. Current Status and Future*. Amsterdam, Elsevier 1999; pp 106-120.
94. MOUNTAIN CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
95. MULSHINE JL, SCOTT F, ZHOU J et al. Development of Molecular Approaches to Early Lung Cancer Detection. *Semin Radiation Oncol* 1996; 6 (2):72-75.
96. NON-SMALL-CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis using Updated Data on Individual Patients from 52 Randomised Clinical Trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
97. OKADA M, TSUBOTA N, YOSHIMURA M et al. Induction Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Involved Mediastinal Nodes in Multiple Stations. *Chest* 2000; 118: 123-128.
98. PASTORINO U, INFANTE M, MAIOLI M et al. Adjuvant Treatment of Stage I Lung Cancer With High-Dose Vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1216-1222.
99. PATEL K, IZBICKI J, PSSLICK B et al. Frequency and Prognostic Significance of Isolated Tumour Cells in Bone Marrow of Patients with Non-Small Lung Cancer Without Overt Metastases. *Lancet* 1996; 347: 649-653.
100. PATELLI M, AGLI L, POLETTI V et al. Photodynamic Laser Therapy for the Treatment of Early-Stage Bronchogenic Carcinoma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 315-318.
101. PECK K, SHER Y-P, SHIH J-Y et al. Detection and Quantification of Circulating Cancer Cells in the Peripheral Blood of Lung Cancer Patients. *Cancer Res* 1998; 58: 2761-2765.
102. PERRY MC, DESLAURIES J, ALBAIN KS et al. Induction Treatment for Resectable Non-Small Lung Cancer. A Consensus Report. *Lung Cancer* 1997; 17 (suppl 1): 15-18.
103. PISTERS KM, GINSBERG RJ, GIROUX DJ et al. Induction Chemotherapy before Surgery for Early-Stage Lung Cancer: A Novel Approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:429-439.
104. PUJOL JL, LAFONTAINE T, QUANTIN X et al. Neoadjuvant Etoposide, Ifosfamide, and Cisplatin Followed by Concomitant Thoracic Radiotherapy and Continuous Cisplatin Infusion in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer. *Chest* 1999; 115: 144-149.
105. RAFANON AL, MEHETA AC. Role of Bronchoscopy in Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (5): 405-420.
106. REIF MS, RIVERA P. Evidence-Based Outcomes for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (5): 443-449.
107. REIF MS, SOCINSKI MA, RIVERA MP. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Non-Small-Cell

- Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2000; 21 (1): 107-120.
108. ROSELL R, GOMEZ-CODINA J, CAMPS C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
109. ROSELL R, GOMEZ-CODINA J, CAMPS C et al. Pre-resectional Chemotherapy in Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: a 7-Year Assessment of a Randomized Controlled Trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
110. ROTH JA. Genetic Manipulations for Treatment of Lung Cancer. In Roth JA, Cox JD, Hong WK (eds). *Lung Cancer, Second Edition*. Malden, Blackwell Science, Inc 1998; pp 369-381.
111. ROTH JA, ATKINSON EN, FOSSELA F et al. Long-Term Follow-Up of Patients Enrolled in a Randomized Trial Comparing Perioperative Chemotherapy and Surgery with Surgery Alone in Resectable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
112. ROTH JA, FOSSELLA F, KOMAKI R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
113. ROTH JA, MUKHOPADHYAY T, ZHANG W-W et al. Gene Replacement Strategies for Lung Cancer. *Semin Radiation Oncol* 1996; 6 (2): 105-109.
114. RUSCH VW. Surgical Treatment of Patients with N2 Disease. *Semin Radiation Oncol* 1996; 6 (2): 76-85.
115. RUSCH VW. Evidence-Based Outcomes for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Resection. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (5): 433-441.
116. RUSTHOVEN JJ, EISENHAEUER E, BUTTS C et al. Multitargeted Antifolate LY231514 as First-Line Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1194-1199.
117. SAUSE WT, GREGOR A. Treatment of NSCLC: Radiotherapy. In Hansen HH (ed): *Textbook of Lung Cancer*. London, Martin Dunitz 2000; pp 201-212.
118. SCAGLIOTTI G, NOVELLO S. New Drugs for New Chemotherapy Standards. In Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors, Fundamental Biology and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker, Inc 1999; pp 657-678.
119. SCHILLER JH. Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): *Lung Cancer, Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp 889-502.
120. SCHULER M, HERRMAN R, DE GREVE J et al. Adenovirus-Mediated Wild-Type p53 Gene Transfer in Patients Receiving Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1750-1758.
121. SHARMA S, WHITE D, IMANDI R et al. Development of Inhalational Agents for Oncologic Use. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1839-1847.
122. SHEPHERD FA, CARNEY DN. Treatment of NSCLC: Chemotherapy. In Hansen HH (ed): *Textbook of Lung Cancer*. London, Martin Dunitz 2000; pp 213-242.
123. SHEPHERD FA, DANCEY J, RAMLIAU R et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
124. SIEGFRIED JM. Biology and Chemoprevention of Lung Cancer. *Chest* 1998; 113: 40S-45S.
125. SLOVIN SF, SCHER HI. Detectable Tumor Cells in the Blood and Bone Marrow: Smoke or Fire? *Cancer* 1998; 83: 394-398.
126. SMITH IE, O'BRIEN MER, TALBOT DC et al. Duration of Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Trial of Three Versus Six Courses of Mitomycin, Vinblastine, and Cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-1343.
127. SOCINSKI MA. Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 307-325.
128. SOCINSKI MA, DETTERBECK FC, ROSENMAN JG. Adjuvant Therapy of Resected Non-Small Cell Lung Cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, WB Saunders Company 2001; pp 206-219.
129. SORIA J-C, LE CHEVALIER T, LE PÉCHOUX C, ARRIAGADA R. Multimodality Therapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC Stage IIIB). In Brambilla C, Brambilla E (eds): *Lung Tumors, Fundamental Biology and Clinical Management*, New York, Marcel Dekker, Inc 1999; pp 553-565.
130. SOTTO-MAYOR R. A Terapêutica no Carcinoma Brônquico de não Pequenas Células. *Arq SPPR* 1994; 11 (4): 259-274.
131. SOTTO-MAYOR R. Argumentos a Favor da Prescrição da Quimioterapia (Qt) no Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (CPNPC). *Rev Port Pneumol* 1997; III (3): 265-282.



132. SOTTO-MAYOR R. Terapêutica Génica do Cancro do Pulmão. In Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (Eds) *Pneumologia Oncológica. Temas de Actualização*. Lisboa, Permanyer Portugal, 1999, pp. 227-236.
133. SOTTO-MAYOR R. Quimioterapia do CPNPC: Dados Actuais para uma Síntese do Tema. *Rev Port Pneumol* 2000; VI (6): 687-690.
134. SOTTO-MAYOR R. Poluição e Cancro do Pulmão. In A Teles de Araújo (Ed). *Ambiente Urbano e Saúde (IV) – A Cidade, o Clima e as Cidades*. Lisboa, SPP 2000; pp 111-131.
135. SOTTO-MAYOR R. Progressos Terapêuticos no Cancro do Pulmão. Perspectiva Actual e Futura. In *Monografia do 34.º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados*. Lisboa, FML/HSM 2001; pp 23-46.
136. SOTTO-MAYOR R, NASCIMENTO R, DUARTE J et al. Cancro do Pulmão: Revisão de 230 Casos. Livro de Resumos (Comunicações Orais). Lisboa, IV Jornadas Pneumológicas de Lisboa, 1985.
137. SWISHER SG, ROTH JA, NEMUNAITIS J et al. Adenovirus-Mediated p53 Gene Transfer in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 763-771.
138. TAULELLE M, VINCENT P, GARCIA R et al. Endobronchial Brachytherapy. In Brambilla C, Brambilla E (eds), *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker, Inc 1999; pp 537-552.
139. TEIXEIRA E. Controvérsias no Cancro do Pulmão (II). Terapêutica. In *Monografia do 32.º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados*. Lisboa, FML/HSM 1999, pp 115-131.
140. TEIXEIRA E, SOTTO-MAYOR R, BORGES M et al. Combination Chemotherapy with Cisplatin, Ifosfamid and Etoposide (PIE) and Whole Brain Radiotherapy (WBR) for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Brain Metastases. *Eur-Resp J* 1998; 12 (suppl 28): 414S.
141. TEIXEIRA E, SOTTO-MAYOR R, BORGES M et al. Docetaxel in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Relapsed or Progressed after First-Line Chemotherapy. *Eur Resp J* 2000; (suppl 31) 16: 338s.
142. TOCKMAN MS, GUPTA PK, MYARS JD et al. Sensitive and Specific Monoclonal Antibody Recognition of Human Lung Cancer Antigen on Preserved Sputum Cells: A New Approach to Early Lung Cancer Detection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1685-1693.
143. TSAI CM, CHANG KT, CHEN JY et al. Cytotoxic Effects of Gemcitabine-Containing Regimens Against Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Lines Which Express Different Levels of p185<sup>neu</sup>. *Cancer Res* 1996; 56: 794-801.
144. TURNER JF, WANG K-P. Endobronchial Laser Therapy. *Clin Chest Med* 1999; 20 (1): 107-122.
145. VAN ZANDWIJK U, PASTORINO N, DE VRIES O et al. Randomized Trial of Chemoprevention with Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients with Cancer of the Upper and Lower Airways: the Euroscan Study. *Proc ASCO* 1999; 18: 464a.
146. VIEIRA JR. Broncoscopia de Intervenção no Cancro do Pulmão. In Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Pneumologia Oncológica. Temas de Actualização*. Lisboa, Permanyer Portugal 1999; pp 245-277.
147. VOKES EE, LEOPOLD KA, HERNDON JE et al. A Randomized Phase II Study of Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine with Cisplatin as Induction Chemotherapy (Ind CT) and Concomitant Chemoradiotherapy (XRT) for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (CALGB Study 9431). *Proc ASCO* 1999; 18: 459a.
148. WAGNER H. Postoperative Adjuvant Therapy for Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Still Controversial After all These Years. *Chest* 2000; 117 (4): 110S-118S.
149. YOSHINO I, NAKANISHI R, OSAKI T et al. Unfavorable Prognosis of Patients with Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer Associated with Macroscopic Nodal Metastases. *Chest* 1999; 116: 144-149.