15. LANGER C, LEIGHTON J, COMIS Ret al. Paclitaxel and Carboplatinum in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase]] toxicity, response ,and survival analysis. J Clin Oncol 1995; 13 (8): 1860.
16. LOPEZ PG, STEW ART DJ et al. Chemotherapy in Stage JV (Metastatic) Non Small Cell Lung Cancer. Cancer Preventi-ons&Contro1 1997; I (1): 18-27.
17. NAM H DANG, ROY S HERBST. ChemoU1erapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. Lung Biology in Heallh and Disease 2000; Volume 140: 235-271.
18. PAUL A, BUNN JR. KAREN KELLYet al. New Combina-tions in lhe treatement of Lung Cancer. Chest 2000; 117: 138S-138S.

19. QUEffiOGA H. Estudo dos factores de progn6stico nos estadios avan9ados do Cancro do Pulmao, Porto, 1993.
20. SCHlLLER JOAN H. Chemotherapy for Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Lung Cancer, second edition 2000; part Vll: 888.

CURSO P6S-GRADUADO!fEXTOS

21. SHEPHERD F, RAMLAU R, MA TISON Ketal. Randomi-zed study of Taxotere versus best suportive care in moo-small cell lung carle. Patients previousry treated with platinum-based chemotherapy. abstract Proc AJU Soc Clin Oncol 1999; 18: 463a.
22. WTLLEM W, TEN BOKK.ER HUININK ct al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisp1atinum-based chemotherapy in locally advan-ced or metastatic non small cell lung cancer. Lung Cancer
J 999; 26: 85-89.
23. YUKJO SAITOH, TAKEHJKOFUJ!SAWAetai.Prognos-tic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non small cell lung cancer: Lung Cancer 1999; 24:99-106.
24. V PINTO ESPANHOL. Progn6stico do Cancro do Pulmao. Da Clinica Biologia 1998; pag, 139-140, Porto.

Novas drogas no tratamento do carcinoma do pulmao nao pequenas celulas

MAURO ZAMBONl*

RESUMO

A quimioter:apia, tern hoje, urn papel significativo
no tratamento do carcinoma do pulmao nao pequenas
celulas (CPNPC) localmente e no estadio TV. Os novas agentes quimiotenipicos- a vinorelbina, as Lax.anas, a gemcitabina eo irinotecan - e as suas associa96es com a cisplatina tern demonstrado melho-res (ndices de resposta e de sobrevida que os esque-mas ate entao utilizados. 0 aumento da sobrevida eo

principal motivo que justifca plenamente a utiliza9ao

• Pneumologista do de T6rax do Rospiral do Cancer- INCNMS ·Rio de Janeiro- Brasil
Direcror de Assunros CienLrticos da Sociedade Brasileira
de Pneumologia e Tsiologia
Vice Direcror do Departamenro de Endoscopia Respirar6ria
da "Asociaci6n Laiino Americana del Torax'' (ALAT)

Novembro/Dezembro 2000

dessas novas drogas e desses novos esquemas no tratamento do CNPCP. Entre elas, o docetaxel e a mais promissora como ficou dernonstrado em estudos comparativos com tratamento de suporte nos quais evidenciou-se wn (ndice de resposta de 7 ,6%, uma sobrevida rnediana rnaior (31 x 21 semanas) e uma melhor qualidade de vida. Outros estudos obtiverarn indice de resposta de 20% e sobrevida em l ano de 40% usando o docetaxel. Por sua vez, estudo utilizan-

do a gemcitabina mostrou urn fndice de resposta de 19%, sobrevida medlana de 34 semanas e sobrevida em 1 ano de 45%. Os estudos utilizando o paclitaxel, bern como a vlnorelbina e o irinotecan, mostrararn resultados nao tao eficazes como os conseguidos com o docetaxel e com a gemcitabina e portanto estas drogas necessitam de maiores Portanto necessitamos de mais estudos randomizados com urn

Vol. VI N°6 681

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

maior numero de pacientes utilizando essas drogas e
uma analise mai·s detalhada do custo-beneffcio no
intuito de tornar mais claro oreal papeJ da quimiote-
rapia com essas drogas no tratamento do CPNPC.

Descritores: Carcinoma de pulmao nao pequenas
ceh.llas; Quimioterapia.

ABSTRACT

Chemotherapy has become the standard treatment for advanced and metastatic non-smal cell Lung cancer (NSCLC). The news drugs - vinorelbine, taxanes, gemcitabine, and irinotecan - and their association with cisplatin have shown better response rates and survival in comparison with the standard regimens. This increase of survival is the main motive of the possible consideration in using that drugs in NSCLC patients. Among those, the most promising drug may be docetaxel that, in randomized trial comprising a best supportive care arm (BSC), documented a response rate of 7,6%, a longer median survival (31 weeks x 21 of BSC), and a statistically better quality of life. Other studies obtained a response rate of 20 % and 1-year survival of 40% using docetaxel. Gemci-tabine has shown interesting results in this setting, with a 19 % response rate, a median of 34 weeks and 1-year survival rate of 45°%. The activity of paclita-xel is not well defined and deserves more investigati-ons. The efficacy of vinorelbine and irinotecan has been disappointed. More and largers randomized studies comparing chemotherapy with this drugs with best supportive care and carefully analysis of quality of life and cost-effectiveness will be needed to clarifi-ed the role of chemotherapy in NSCLC.

Key-words: Non-small cell lung cancer; Chemotherapy

0 carcinoma do pulmao nao pequenas celulas representa 75- 80°% de todos os tipos de neoplasias do pulmao. A maioria dos pacientes com CPNPC, no

682

momento do diagn6stico, encontra-se nas fases avans;adas da e sua sobrevida em 5 anos nao uU:rapassa os 12% (I ,2).
De acordo com o novo estadiamento, os pacientes no estadio IA, IB, IlA e liB sao os candidatos ideais para o tratamento cirurgico, mas infelizmente repre-sentam somente 20% dos casos de CPNPC. A sobre-

vida em 5 anos, nesse grupo de pacientes quando operados, varia entre 50-80 % (3-6). Aproximadamen-te 40% dos pacientes com CPNPC, no momenta do diagn6stio, estao incluldos nos esu1dios IDA-B. com doenya locatmente extensa mas sem evidencia clara de metastases a distancia. A cirurgia tern papel distin-to nesses dois grupos de pacientes. Os pacientes portadores de tumores no estadio IliA possuem potencialmente ressecavel, entretanto os indices de recorrencia sao elevados e a sobrevida em 5 anos e modesta: 10-30% (7). Os pacientes no estadio lllB sao considerados irressecaveis.
0 tratamento dos pacientes portadores de CPNPC no estiidio III inclui a cirurgia, a radioterapia, a e as diversas entre essas
modalidades terapeuticas (8). Os doentes no estadio IV sao inoperaveis por possuirem metastases a distan-cia. A quimioterapia paUativa, quando indicada, continua sendo o melhor tratamento para os pacientes nos estadios liiB e IV; possui uma relaviio custo--beneffcio positiva e comprovadamente melhora a qualidade de vida (9,1 1).
No perlodo compreendido entre 1970 e 1980, as drogas antineoplasicas, com fndice de resposta de pelo menos 15% quando utilizadas isoladamente, eram a cisplatina, a carboplatina, a ifosfarnida, a vinblastina, o etoposide e a rnitomicina (1,12,13). A as·sociayao dessas drogas com a cisplatina elevou o fndice de resposta para 30% e aumentou o indice de sobrevida em 1 ano em aproxirnadamente 12% tl4). ' Recentemente, varios novos agentes quimiot<;r.ipi-cos, incluindo o paclitaxel, o docetaxel, a gemcitabi-na, o irinotecan e a vinorelbina, demonstraram fn.dices de resposta em torno de 20-30% (J.12.13). Quando essas novas drogas foram associadas a cisplatina, o fndice de resposta aumentou para 30-40%, a sobrevi-

Novembro/Dezembro 2000

da mediana foi acrescida em 8-10 meses eo fndice de sobrevida em 1 ano foi de 35% (13). Estudos randorni-zados comparando as novas drogas aos esquemas padronizados ate entao (vindesina/cisplatina, etoposi-de/cisplatina, mitomicina/vinblastina/cisplatina, e rnicomicina/ifosfamida/cisplatina) deixaram evidentes a significativa melhora no fndice de resposta, na so-brevida e na sobrevida em 1 ano (13,15,16,17). Baseado no resultados desses estudos, o esquema paclita-xel/cisplatina foi o escolhido como o novo esquema de referenda para os estudos em CPNPC (18).
Em seguida faremos urn breve resumo de cada uma das novas drogas citadas.

1. VINORELBINE

0 vinorelbine e urn derivado semi-slntetico da

vinca rosea, a Madagascar perinwinkle_, que inibe a mitose celular actuando ao nfvel dos microtubulos. Estudos de Pronzato e col., Rinaldi e col., Santoro e col., Barre col. e de Gian e col. mostraram resultados pouco animadores no que diz respeito ao fndice de resposta e de modificarrao na sobrevida mediana e com toxicidade nfvel 3-4. Por isso, a utilidade do vinorelbine no tratamento dos pacientes com CPNPC, no momento, pennanece questionavel (19,20,21.22,23).

2. PACLITAXEL

0 paclitaxel e uma droga natural isolada, inicial-mente da casca do teixo do Pacifico, o Taxus brevi folia, e agora produzida atraves de urn processo serni-
- sintetico. Ela tern urn novo mecanisme de atraves do qual, ao contrario dos outros agentes anti--mit6ticos, promove a deposirrao da tubulina nos microtUbulos e os tomam resistentes ao processo de que ocorre na mitose.
Varios trabalbos utilizando o paclitaxel isolada-mente ou em com omras drogas mostra-ram resultados positives (24,25,26,27). Estes trabalhos

Novembro/Dezembro 2000

CURSO P6S-GRADUADO!TEXTOS

ubiizararn o paclitaxel com doses diversas bern como associarroes com diferentes drogas em diferentes doses e talvez por causa disso, alguns deles tenham apresentado resultados conflitantes. Apesar disso, demonstrou-se nestes trabalhos, fodices de reposta objectives e toxicidade aceitavel, tomando claro que o paclitaxel e uma droga eficaz no tratamento dos pacientes com CPNPC. Entretanto novos estudos - padronizando-se a dose mais eficaz e qual a melhor associarrao - sao necessaries com o objective de clarificar o papel do paclitaxel no tratamento do CPNPC.

3.DOCETAXEL

0 docetaxel e urn produto semi-sintetico derivado do teixo europeu, o Ta.xus baccata, e que tern o mesmo mecanisme de e actividade similar ao paclitaxel. Trabalhos de Fossella e col (28,29,30), Bums e col. (31), Fossella e col. (32) e Shepherd e col. (33), utilizando o docetaxel, demonstraram melhoria nos Indices de resposta, de sobrevida em 1 ano, na sobrevida mediana e na qualidade de vida. com pequena toxicidade. Estes resultados sugerem que o docetaxel tern Iugar dentre o armamentaria quimiote-rapico utilizado no tratamento do CPNPC.

4. GEMCITABINA

A gemcitabine e uma nova droga estruturalmente semelhante a citosina arabinoside. Ela inibe a slntese do ADN e tambem induz a apoptose. Diversos traba-lhos utilizando essa nova droga mostraram indices de resposta objectiva que variaram de 7-20%; sobrevida mediana que oscilou entre 22 e 47 semanas e i'ndice de sobrevida em 1 anode 37-45% (34,35,36,37,38). Sao resultados promissores que demonstrarn a possivel utilidade da gemcitabina no tratamento dos pacientes portadores de CPNPC.

Vol. VI W6 683

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA/CURSO P6S-GRADUADO

5. IRINOTECAN

0 irinotecan e urn derivado semi-sintetico da
camptotecina (urn alcal6ide derivado da Campwtheca acuminara) com potente capacidade de inibir a topoisomerase 2, enzima que desempenha papel fundamental na e transcriptas;ao do ADN. Poucos trabalhos avaliaram a eficacia dessa droga no tratamento dos pacientes com CPNPC e com resulta-dos conflitantes (39.40,41). Ponanto maiores estudos sao necessarios para melhor definir o papel do irinote-can no tratamenro do CPNPC.

DISCUSSAO

0 cancer do pulmao continua sendo urn grave problema de saude publica em todo o mundo. A monalidade secundaria a neoplasia do pulmao e maior que a mortalidade dos tumores do colo e do recto, da mama e da pr6stata, somados (42). 0 carcino-ma do pulmao nao pequenas celulas e 0 responsavel por 70-80% de todos os casas de dincer do pulmao e, no momenta do diagn6slico, 70% deles estao nos estadios m-TV (43).
Ap6s um perfodo de descrens;a, a quimioterapia tomou-se o tratamento padrao para os pacientes com CPNPC com localmentc ou metast8-tica. Isto se deve principalmente a: 1) evidencia subs-tancial na literatura de que a quimioterapia foi capaz de melhorar a sobrevida dos paciemes (8-1 0 semanas e sobrevida em 1 ano 10%) (44,45,46.47); 2) evidencia comprovada de melhoria na qualidade de vida (11.48);
3) melhora na sintomatologia (9,10) e 4) evidencia de que a quimioterapia pode realmeme reduzir o custo do

684 Vol. VI W6

tratamento, com o paciente necessitando de menos e menos radioterapia (49,50).
0 advento de novas agentes quimiotenipicos e sua oom a cisplatina deu infcio a uma nova era
no tratamento do CPNPC avans:ado. Com os novos

esquemas de associas:ao de drogas conseguiu-se fndkes de resposta em torno de 30-40%, com um acrescimo na sobrevida mcdiana de 8-10 meses e urn rndice de sobrevida em 1 anode aproximadamente 35%. Outro aspecto a ser considerado diz respeito a expectativa dos pacientes com os resultado de scu
tratamento.

Alguns trabalhos demonstraram que muitos pacientes aceitarn ser submetidos a tratamento qui-mioten1pico com moderada toxicidade apesar da posslvel pequena melhora na sobrevida (5 1,52,53). 0 problema e se alcans:ar 0 perfeito equilfbrio entre o possfvel beneffcio em termos de prolongar a sobrevida e melhorar a quaJjdade de vida e a toxicida-de as drogas.
Melhorias, sem duvidas, virao com a melhor compreensao da biologia celular e molecular do cancer do pulmao bern como como surgimento de novas agentes e suas combina96es com outras formas de tratamento - terapia genetica, uso dos anticorpos monoclonais.

E finalizando gostarfamos de lembrar que o cancer do pulmao talvez seja a unica neoplasia com uma relas:ao causa - efeito bern estabelecida. Noventa por cento dos pacientes com cancer do pulmao sao fumantes. Portanto, sem nenhuma duvida, tambem no Cancer do pulmao a preven9a0 e 0 me)hor tratamento e portanto a nossa !uta deve rer como objectivo o banimento do tabaco em todo o mundo.

Novembro/Dezembro 2000

BJBLIOGRAFlA

I. II-IDE OC. Chemotherapy m lung cancer. N Engl J Mcd 1992: 327: 1434-1441.

2. SQUIRES TS, TONG T. Cancer statistics. CA Cancer J Clio 43:7-26.

3. MOUNTAIN CF. Revisions in the international system for staginglungcancer. Chcstl997; Ill: 1710-1711.
4. KAYSER K, BULZEBRUCK H, PROBST 0 et al. Retros-pective and prospective tumor staging evaluating prognostic factors in operated bronchus carcinoma patients. Cancer 1987; 59: 355-361.

5. ROSSING TH, ROSSING RO. Survival in lung cancer: an analysis of the effects of age, sex. resectability, and histopat-hology type. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 771-777.
6. MARTINI N, BAINS MS, BURT MEet al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage llungcanccr.JThorocCardiovascSurg 1995; 109: 120-129.
7. MASTERS VA, VOKES EE. Should non-small cell carcino-ma of the lung be lrcated with chemotherapy'? Pro: chemot-herapy is for non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1285-1287.
8. BELANI CP. Multimodality management of regionally addvanced non-small-cell lung cancer. Semin Oneal 1993; 20: 302-314.

9. ANDERSON 1-1, LUND B. BACH Fetal. Single-agent activiry of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer:
a phase 1l study. J Clin Oncoll994; 12: 1821-1826.
10. ELLIS PA, SMlTH IE, IIARDY JR et al. symptom relief with MVP chemotherapy in advanced non-smallcell lung cancer. Br J Cancer 1995:71: 366-370.
II. THONGPRASERT S, SANOUANMITRA P, JUTIIAPAN W ct al. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Lung Cancer 1999; 24 (I): 17-24.
12. BUNN PA. The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. Semin Oncol 1994; 21 (suppl. 6): 49-59.
13. WEBB A. O'BRIEN M. Where to go with new expensive treatment in NSCLC. Br 1 Cancer 1998; 78 (2): 159-162.
14. CR1NO L, CLERIC! M. FIOOLI F. Chcotherapy of advan-ced non-small cell lun cancer: a comparison of three active regimes. Ann Oncol 1995; 6: 347-353.
15. LECHEVALIER T, BRlSGAND 0, DOUILLARDJ-Y ct al. Randomized study of vinorelbme and cisplatin versus vindesine and cispl:uin versus vinorelbine alone in advanced NSCLC: results of European Mullicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol 1994; 12: 360-367.

Novembro/Dezembro 2000

CURSO P6S-ORADUADO/TEX1'0S

16. CARDENAL F, PAZ LOPEZ-CABRERIOZO M. Randomi-zed phse m study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide--cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clio Oncol 1999; 17: 12- 18.
17. CRlNO L, CONTE PF, DE MARIN IS F. A randomized trial of gemcitabine cisplatin (GC) versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MTC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multi-centre phnse LII study. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:455A.
18. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase Ill trial in metastatic non-small cell lung cancer, ECOG Meeting Agenda 1996; P, 482.
19. PRONZATO P. LANDUCCI M, VAIRA F. Failure of vinorclbine to produce responses in pre-treated non-small cell lung cancer patients. Anticancer Res 1994; 14: 1413-1416.

20. RINALDI M, DELLA GrULlA M, VENTURO I. Vinorclbi-ne as single agent in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 360A.
21. SANTORO A, MAIORINO L, SANTORO M. Second-line with vinorelbine in the weekly monochemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994; 11 (130): I.
22. BARR F, CUNTHOME HMO, BENDEL Setal. A phase n study of gemcitabine and vinorelbine salvage chemothempy for taxane resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clio Oncol 1999; 18: 496A.
23. GIAN V, HAINSWORTH JD. BURRIS HA et al. Combina-tion gemcitabine and vinorclbine in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a phase U study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Proc Am Soc Clio Oneal 1999; 18: 505A.
24. JOHNSON DH, PAUL OM, IIANDE KR et al. Paclitaxel plus cartboplatin an advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. J Clio Oncol 1996; 14:2054-2060.
25. PIRKER R, KRAJN1K G, ZOCHBAUER S. PaclitaxeV cis-platin in advanced non-small eel/ lung cancer. Ann Oneal 1995; 6: 833-835.
26. BELANl CP, AlSNER J, HIPONIA D. Paclitaxel and carboplatin with and without filgrastim support in patients with metastatic non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1995; 22 (supp19): 7-9.
27 BUNN PA, KELLY K. A phase I study of carboplatin paclitaxcl in non-small cell lung cancer: a University of Colorado Center study. Semin Oncol 1995; 22 (suppl. 9): 2-6.
28. FOSSELLA FV. LEE JS, SHIN OM. Phase II study of dccetaxel for advanced or metnstatic platinum refractory non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1995: 13: 645-65 1.

Vol. VIW6 685

REVJSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGWCURSO P6S-GRADUADO

29. FOSSELLA FV. Single agent' docetaxel in with
refractory non-small cell lung cancer. Oncology 1997; 7: 11-15.
30. FOSS ELLA FV, LEE JS, BERILE J. Summary of phse II
data of docetaxel, an active agen1 in the first line and second-
line treatment of advanced non-small cell lung cancer. Scmin
Oncoll995; 22: 22-29.
31. BURRIS H, ECKHARDT J, FTELDS S. Phase II trials of taxotere in patients with non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol1993; 12: 35A.
32. FOSSELLA FV, DEVORE R, KERR Ret al. Phase ill trial of docetaxcllOO or74 mg/m2 versus vinorelbinelifosfam.ide for non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:460A.
33. SHEPHERD FA, GRALLA R. RAMIAU Ret al. Randomi-zed study of taxotere versus best supportive care in non-
- small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy. Eur J Cancer 1999; 35 (suppl 4): S247.
34. CRlNO L, MOSCONI AM, SCAGUOTTI GV et al. Gemcitabine as second-line treatment for relapsing or refractory advanced non-small cell lung cancer: a phase U trial. Sem.in Oncol 1998: 25 (suppl 9): 23-26.
35. ROSSI A, PERRONE F, BARLETTA E et al. Activity of gemcitabine in cisplatin-pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 484a.
36. BAAS P, CODRINGTON H, MULLER Metal. Second line gemcitabine therapy in non-small cell lung cancer stage IJIB and IV. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 495A.
37. REDDY GR. GANDARA DR, EDELMAN MJ et al. Gemcitabine in platinum treated non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 512A.
38. ANDROULAKJS N, KOUROUSSIS C. KAKOL YRIS S et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin or docetaxel based chemotherapy: a multicenter phase 11 study. An Oncol1999; 9 (10): I 127-1130.
39. NEGORO S, FUKUOKA M, NTITANI H. A phaseD study of CPT-11, a camptothecin derivative, in patients with primary lung cancer. Jpn J Cancer Chemother 199 I; 18: 1013-1019.

40. NAKAI H. FUKUOKA M, FURUSE K. An early phase II study of CPT-ll for primary lung cancer. Jpn J Cancer Chemolher 1991; 18:607-612.

686 Vol. Vl N°6

41. NAKANlSID Y, TAKAYAMA K, TAKANO K ct al. Second-line chemotherapy with weekly cisplatin and irinotecan in patients with refractory lung cancer. Am J Clin Oncoll999; 22 (4): 399-402.
42. PARKER SL. TONG T, BOLDEN S. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 1996; 65: 5-27.

43. IHDE D, MINNA 10. Non-small cell lung cancer. I. Biology, diagnosis, and staging. Curr Probl Cancer 1991; 15: 61-104.
44. GRJLLI R, OXMAN AD, JULIAN JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough. J Clin Oncol 1993; II: 1866-1872.
45. SOUQUEf PJ, CHAUVIN F, BOISSEL JP ct al. Polyche-motherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993; 342: 19-21.
46. MARINO P, PAMPALLONA S, PREATONl A et al. Chemotherapy versus supportive best care in advanced non-
· small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994; 106: 861-865.
47. ALBERTI W, ANDERSON G, BARTOUJCCI A et ul.

48.

49.

50.

51.

52.

53.

Chemother.1py in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individua.lo patients from 52 randomi-sed clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899-909.

BILLINGHAM U. CULLEN MH, WOODS J. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in non-small cell lung cancer: results of a randomized trial evaluation palliation and quality of life. Lung Cancer 1997; 18 (suppl 1): 9.
RAPP E, PATER JL, WlLLAN A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1988; 6: 633-641:
JAAKKIMAlEN L, GOODWIN PJ, PATERJ eta!. Countin the cost of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1990; 8: 1301-1309.
BUCCHERI G, VOLA F. FERRIGNO D. Aspects of quality of life in patients with lung cancer: a three observer evaluati-on study. lnt J Onool 1993; 2: 537-544.
SLEVIN ML, STUBBS L, PLANT HJ. Attitudes to chemo-therapy: comparing views of patients with cancer and those of doctors, nurses, and general public. Br Med J 1990; 300: 1458-1460.

FALLER H. LANG H, SCHILLING S. Emotional distress and hope in lung cancer patients, as perceived by patients, relatives, physicians, nurse and interviewers. Psycho Oncol 1995; 4: 21-31:

Novembro/Dezembro 2000