

No momento do diagnóstico, somente 15% a 20% dos pacientes com câncer do pulmão têm a doença localizada; aproximadamente 25% dos casos a neoplasia se encontra também nos linfonodos regionais, e em 55% ou mais das vezes o tumor já se apresenta com metástases à distância. Mesmo quando a doença encontra-se localizada, a taxa média de sobrevida dos pacientes em 5 anos fica em torno de 50%, podendo subir para 70% em casos muito especiais de lesões bem pequenas. Havendo extensão regional, a sobrevida em 5 anos cai para menos de 20%. A sobrevida global, para todos os casos, situa-se actualmente entre 12% e 14%, maior do que se observava há 30-40 anos quando era de 8%. Esta modificação é atribuída principalmente à evolução da terapêutica, com combinações de modalidades (cirurgia, radioterapia e quimioterapia com fármacos mais modernos) nos

casos em que a neoplasia já se apresenta com alguma extensão mediastinal. Os efeitos da luta antitabágica fazem-se sentir de modo mais lento, mas é provável que os benefícios já estejam aparecendo, pelo menos entre os indivíduos do sexo masculino.

Esperamos para um futuro próximo que o conjunto de medidas, como a continuidade da educação antifumo, o diagnóstico de lesões em fases mais precoces e o emprego de associações terapêuticas mais potentes e específicas, consiga mais eficientemente controlar a doença, diminuindo sua ocorrência e beneficiando um maior número de acometidos. Aguarda-se para um pouco mais adiante que progressos na terapia genética e na biologia molecular possam ser melhor explorados e aplicados com eficácia e segurança na oncologia torácica.

Quimioterapia de indução no CPNPC – estado da arte, 2000

FERNANDO JOSÉ BARATA*

Anualmente o Cancro do Pulmão Não-Pequenas Células (CPNPC) é responsável por 80 a 85% dos novos casos diagnosticados, enquanto o Cancro do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) é responsável pelos 15 a 20% restantes.

No momento do diagnóstico, cerca de metade dos doentes com CPNPC apresentam-se com doença avançada (IIIB e IV), sem indicação para cirurgia. Da outra metade, cerca de 25% apresentam-se em estádios precoces (I e II). Os restantes 25% apresentam-se em estágio IIIA e destes, cerca de 1/3 têm envolvimento N1 (gânglios peribrônquicos e hilares homola-

terais) e 2/3 envolvimento N2 (gânglios subcarinais e mediastínicos homolaterais) (35,10).

Em doentes em estágio I, está indicada a excisão cirúrgica completa, com sobrevidas aos 5 anos da ordem dos 67% para o IA (T1 NOMO) caindo para os 57% para o IB (T2NOMO). Nos doentes com envolvimento ganglionar hilar homolateral (N1) a sobrevida aos 5 anos cai para os 25 a 35% dependendo este valor do nível de invasão ganglionar (um *versus* vários; nodal *versus* extranodal). Com envolvimento N2 comprovado histologicamente por mediastinoscopia ou mediastinotomia a sobrevida aos 5 anos não ultrapassa os 10%. Quando com mediastinoscopia negativa, realizada a ressecção cirúrgica, se detectado patologicamente a invasão ganglionar – pN2 (envol-

* Assistente Hospitalar Graduado

Unidade de Pneumologia Oncológica do Centro Hospitalar de Coimbra

QUADRO I
Estadiamento (revisão de 1997) – Classificação

Estádio	TNM	Frequência %	Sobrevida – 5 anos %
IA	T1 N0M0	~ 10	67
IB	T2N0M0		57
IIA	T1 N 1 M0		34
IIB	T2N1M0	~ 13	24
	T3N0M0		22
IIIA	T1 - 3N2M0	~ 22	13
	T3N 1 M0		9
IIIB	T4N0 - 3M0	~ 22	7
	T1 - 4N3M0		3
IV	T1 - 4N0-3M1	~ 32	1

vimento ganglionar mediastínico), a sobrevida aumenta para os 20 a 30% (36).

Até há pouco para os T2NO -IB; T3NO - IIB; T1-3 N1 e T1-3 N2 microscópico, isto é, sem nódulos aumentados em TAC mas com envolvimento microscópico a terapêutica standart recomendada era a cirurgia – lobectomia ou pneumectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico. Apesar da ressecção cirúrgica completa da doença conhecida a maioria destes doentes morre de doença metastática. Procurando melhorar os resultados adicionou-se uma terapêutica adjuvante. Múltiplos estudos randomizados pós-operatórios com radioterapia, embora demonstrem melhoria no control local da doença, falharam na demonstração de vantagem na sobrevida. Também a quimioterapia adjuvante embora associada a um modesto aumento da sobrevida sem doença, não demonstrou até hoje qualquer impacto biológico significativo na sobrevida.

Então será que neste grupo, uma terapêutica com uma quimioterapia de indução ou neoadjuvante, seguida de cirurgia não melhora a sobrevida comparado com a terapêutica standart?

Em doentes T1-3 N2 com atingimento ganglionar mediastínico, detectado em TAC torácica e confirmado por mediastinoscopia/mediastinotomia, com envolvimento maciço multinodal e/ou extranodal a sobrevida aos 5 anos não ultrapassa os 9-10%. A terapêutica standart recomendada é hoje quimioterapia

+ radioterapia administrada concomitante ou sequencialmente. Esta terapêutica é igualmente a recomendada para alguns doentes IIIB, como seja T4 (com tumor que invade o mediastino, isto é, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, vertebrae ou carina) sem derrame pleural e N3 (ganglios hilares ou mediastínicos contralaterais ou supraclaviculares).

Será que neste grupo, uma cirurgia sequencial à quimioterapia de indução ou à quimioradioterapia, não melhora a sobrevida quando comparado com a terapêutica standart?

A quimioterapia de indução justificou-se inicialmente procurando com ela tornar uma doença irrecorrível em ressecável. Mais recentemente reconheceu-se que uma precoce irradiação de micrometástases era vital para o sucesso de uma abordagem global.

Teoricamente procura-se com o uso da quimioterapia e/ou radioterapia controlar simultaneamente a doença local e as micrometastases sistêmicas. A ressecção cirúrgica é realizada depois procurando um definitivo controle local, potencialmente seguida de uma variável terapêutica pós-operatória dirigida a uma eventual doença residual local ou sistêmica.

Está estabelecido uma relação inversa entre a carga tumoral e o potencial de cura. Uma quimioterapia de indução baseia a sua intervenção numa carga tumoral mais precoce, com uma distribuição mais favorável das micrometastases, maior proporção de células em fase S, com poucos clones resistentes aos

QUADRO II

Quimioterapia de indução pré-cirurgia no CPNPC : As questões

Carga tumoral	Estádio	Terapêutica standart	Questões
Doença "avançada"	IIIA N2 macrosc. IIIB (T4 s/derrame) (N3 uni ou bil.)	Quimioterapia e Radioterapia sequencial ou concomitante	Cirurgia posterior melhora a sobrevida?
Doença "precoce"	IB (T2N0) IIA (T1N1) IIB (T2N1) (T3N0) IIIA (T3N1) (T1-3N2 microsc)	Ressecção cirúrgica inicial	Quimioterapia pré-operat, c/ou s/RT melhora sobrevida? Deve ser administ. por rotina?

fármacos, com poucas áreas de isquémia e necrose, tudo permitindo uma maior difusão e actuação dos fármacos e consequentemente uma significativa redução da massa tumoral (29).

Assim, os benefícios teóricos de uma quimioterapia de indução seriam (4):

1. Citoredução local
2. Controle simultâneo da doença sistémica
3. Melhoria nas taxas de ressecção
4. Testes "in vivo" de quimiosensibilidade
5. Melhoria da sobrevida

As desvantagens teóricas seriam:

1. Maior morbidade e mortalidade pelo uso de terapêuticas combinadas
2. Atraso na ressecção cirúrgica com transformação potencial do tumor em irressecável.

Todos os doentes candidatos à quimioterapia de indução devem fazer um estadiamento completo e uma global avaliação fisiológica. O estudo da função pulmonar e a avaliação cardiológica deve assegurar uma adequada reserva pulmonar e cardíaca. No estadiamento é essencial, para além da TAC torácica, uma broncofibroscopia para avaliar e programar a extensão da ressecção, uma mediastinoscopia permitindo um correcto estadiamento mediastínico (5,13). A doença metastática deve ser excluída com cintigrama ósseo, TAC craneana e TAC abdominal.

Recomenda-se que em todo este processo, com terapêuticas combinadas associadas a significativa

morbidade e mortalidade, deverão estar presentes toda uma equipe constituída pelo pneumologista, cirurgião torácico, oncologista, radioterapeuta (13).

ESTUDOS CLÍNICOS – RESULTADOS

Questão A:

Será que em doentes T1-3 N2 com atingimento ganglionar mediastínico, confirmado por mediastinoscopia/mediastinotomia, com envolvimento maciço multinodal e/ou extranodal + doentes IIIB, isto é T4 sem derrame pleural e N3 uma cirurgia sequencial à quimioterapia e/ou radioterapia de indução não melhora a sobrevida quando comparado com a terapêutica standart?

A eficácia da quimioterapia de indução tem sido avaliada, durante as duas últimas décadas, em vários estudos de fase II e em estudos randomizados de fase III.

Estudos iniciais fase II - quimioterapia de indução

No início dos anos 80 surgiram alguns estudos de fase II, habitualmente com poucos doentes, utilizando quimioterapia e/ou radioterapia, cisplatino em doses baixas, englobando vários estádios, sem prova patológica do envolvimento mediastínico. As taxas de

resposta variaram dos 39% aos 82%, as taxas de ressecção dos 14 aos 88%, a sobrevida média dos 8 aos 32 meses com variável sobrevida aos 2 e 3 anos. Tais estudos pioneiros, mais não permitiram que demonstrar a segurança geral da cirurgia pós-quimioterapia e nalguns casos revelaram valores intrigantes de sobrevida. (Quadros III e IV) (46,20,7,23,18).

Seguiram-se 4 estudos, todos com documentação patológica de N2.

Estudo 1 – Estudo *Memorial Sloan-Ketterina Cancer Center* (MSKCC)

A maior experiência com a QT de indução foi publicada por Martini e col, do MSKCC. De 1984 a 1991, 136 doentes em estadio IIIA com N2 confirmado por mediastinoscopia foram tratados com 2-3 ciclos de MVP (mitomicina 8 mg/m² + vindesina 3mg/m² ou vimblastina 4 mg/m² nos dias 1,8,15,22,29 e depois todas as duas semanas + cisplatínio 120 mg/m² nos dias 1 e 29 e depois cada 6 semanas). Pós-QT 68% tiveram resposta parcial e 10% resposta completa. Em

65% dos doentes foi possível a ressecção cirúrgica completa. Em 14% não se encontrou tumor viável na peça cirúrgica (resposta patológica completa). A mortalidade relacionada com a terapêutica foi de 5%. O tempo de sobrevida mediana foi de 19 meses e a sobrevida ao ano, 3 anos e 5 anos foi respectivamente de 72%, 28% e 17% (34,38).

Estudo 2 – Estudo da *Universidade de Toronto*

Burkes e col, de Toronto, em 55 doentes, IIIA com N2 confirmado por mediastinoscopia fizeram igualmente MVP como QT de indução. A taxa de resposta foi de 71 % com 8% de respostas completas. A ressecção completa foi possível em 51% com uma mortalidade de 8%. A sobrevida mediana foi de 21 meses com 66% ao ano e 34% aos 5 anos (11,12).

Estudo 3 – Estudo do *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)

Em 1995 o CALGB publicam os resultados de 74

QUADRO III
Estudos 1ª geração com QT indução

Investigadores	Nº doentes	Estádio	N 2 patol.	Desenho estudo
Dana Farber I ⁽⁴⁶⁾	41	T3N2	68%	CAPx2 » RT » Cir » RT » CAPx3
LCSG ⁽²⁰⁾	39	T3N2	51%	CAPx3 + RT » » Cir
Chicago ⁽⁷⁾	21	T3-4N2-3	100%	VdEPx2 » » Cir » » RT
Dana Farber II ⁽²³⁾	54	T1-3N2	94%	CAPx4 +/-RT » » Cir » » RT
Perugia ⁽¹⁸⁾	42	T1-3N2	0%	Epx2 » » Cir » » RT variável

QUADRO IV
Estudos 1ª geração com QT indução (continuação)

Investigad.	Taxa Resposta %	Taxa ressecção %	Sobrevida mediana	Sobrevida longa
Dana Farber I ⁽⁴⁶⁾	43	88	32	31% - 3 anos
LCSG ⁽²⁰⁾	51	33	11	8% - 2 anos
Chicago ⁽⁷⁾	70	14	8	34% - 1 ano
Dana Farber ⁽²³⁾	39	56	18	22% - 5 anos
Perugia ⁽¹⁸⁾	82	72	24	24% - 3 anos

doentes, IIIA com N2 confirmado patologicamente, tratados com VP. Pós-QT 64% tiveram resposta. A taxa de ressecção completa foi de 62% com uma mortalidade operatória de 3%. A sobrevida mediana foi de 15 meses com uma sobrevida ao ano de 58% e de 23% aos 3 anos (50).

Estudo 4 – Estudo *Dana Farber III*

Elias e col, em 1997 publicam os resultados de 34 doentes, com IIIA N2 confirmado. A taxa de resposta foi de 65%, a taxa de ressecção completa de 62%, a mortalidade operatória de 0% e a sobrevida mediana de 18 meses (24).

Em resumo, estes estudos demonstraram que na doença localmente avançada é possível com a quimioterapia de indução uma taxa de resposta de 60-70%, uma taxa de 50-60% de lesões completamente ressecáveis com uma morbidade e mortalidade aceitáveis. Para além disso a sobrevida mediana cifrou-se entre os 18-21 meses com uma sobrevida aos 2 e 5 anos globalmente melhor que os controlos históricos. (Quadro V).

Argumentam que com a junção da radioterapia haverá um melhor controlo tumoral local e consequentemente melhores taxas de ressecção e sobrevida.

Desde meados dos anos 80 múltiplos estudos de fase II foram publicados. Como vamos constatar, mais marcante que nos estudos anteriores é a heterogeneidade dos doentes seleccionados com enorme variabilidade no estágio, na confirmação histológica dos gânglios mediastínicos, no esquema de quimioterapia, nas doses de radioterapia, na terapêutica adjuvante, etc.

Estudo 1 – Estudo do *Lung Cancer Study Group (LCSG)*

De Janeiro de 1986 a Novembro de 1987, o LCSG conduziu um estudo em 85 doentes, em estágio IIIA (80% com N2) + IIIB (13% com T4) + 7% com doença não classificável. A estes doentes foram administrados 2 ciclos de 5-FU (1 gr/m²/dia, dias 1-4) + cisplatínio (75 mg/m² nos dias 1 e 29). A Radioterapia foi concomitante com o 1º ciclo de Quimioterapia - fracções de 2 Gy, durante 3 semanas para um

QUADRO V

Estudos 2ª geração com QT indução em CPNPC - IIIA N2 patológico

Investigad.	Número Doentes	Esquema Químio	Taxa de resposta %	Taxa de Res. Comp. %	Mortalid %	Sobrevida (m)
MSKCC	136	MVP	78	65	4.4	19
TORONTO	55	MVP	71	51	8.0	21
CALGB	74	VP	64	62	3.1	15
DANA Farber	34	PFL	65	62	0.0	18

Em todos os estudos foi administrado Radioterapia pós-operatória

MVP » mitomicina, vinblastina, cisplatínio

PFL » cisplatínio, 5-FU, leucoveran

Estudos iniciais fase II – quimioradioterapia de indução

Numa tentativa de melhorar as taxas de ressecção e sobrevida, alguns autores utilizaram a radioterapia, concomitante ou sequencial à quimioterapia de indução.

total de 30 Gy. Em 46 doentes (54%) houve resposta parcial e em 3 doentes (2%) resposta completa. Para 34% de todos os doentes e 54% dos explorados foi possível a ressecção cirúrgica completa. Após exame patológico, 9% tiveram uma resposta completa. Registaram-se 7 mortes relacionadas com o tratamento (3 no período de quimioradioterapia e 4 no período

pós-operatório). A sobrevida foi de 53% ao ano, 24% aos 2 anos e 20% aos 3 anos, com uma sobrevida mediana de 13 meses (54).

Estudo 2 – Estudo do *St. Luke Medical Center-Chicago* (SLMCC)

Em 1992, Reddy e col, publicam os resultados finais de um estudo efectuado entre Novembro de 1982 e Novembro de 1987 a 83 doentes em estágio III (T3, T4 e N2). Na primeira parte do estudo utilizaram uma infusão contínua de 5-FU - 800 mg/m²/dia por 5 dias + cisplatínio 60 mg/m² no dia 1. Na segunda parte do estudo adicionaram etoposido - 60 mg/m²/dia nos dias 1 a 4. Maioritariamente foram administrados 4 ciclos pré-operatório. A Radioterapia numa dose total de 40 Gy, foi administrada em fracções de 2 Gy nos primeiros 5 dias de cada ciclo. Verificou-se resposta objectiva em 84% dos doentes. Em 72% do total dos doentes foi possível a ressecção cirúrgica completa pós quimioradioterapia de indução. Patologicamente 20% tinham uma resposta completa. A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 7%. Para todos os doentes a sobrevida mediana foi de 17,6 meses com uma sobrevida de 40% aos 3 anos (25).

Estudo 3 – Estudo do *Southwest Oncology Group* (SWOG)

A 75 doentes em estágio III (T4, N2 e N3) foi administrado etoposido - 50 mg/m² nos dias 1-5, 29-33 e cisplatínio 50 mg/m² nos dias 1,8,29 e 36. A Radioterapia na dose total de 45 Gy, em fracções de 1,8 Gy com início no dia 1. Em 51 doentes (68%) houve resposta parcial. 84% fizeram toracotomia sendo possível a ressecção completa em 73% de todos os doentes. Em 15% foi demonstrado resposta completa patológica. A sobrevida mediana foi de 17 meses e 40% dos doentes sobreviveram 2 anos (1,42).

Estudo 4 – Estudo do *Roger Williams Cancer Center* (RWCC)

Em 1992, Yashar e col, publicam os resultados de

53 doentes em estágio IIIA (N2), tratados com etoposido 100 mg/m² nos dias 2-4 + cisplatínio em infusão contínua de 25/mg/m² nos dias 1-4, ciclos de 28/28 dias. Concomitantemente radioterapia sobre a lesão e mediastino na dose de 56 Gy, em fracções de 2 Gy. Em 72% houve resposta parcial e em 17% resposta completa. Pós terapêutica de indução 62% foram intervencionados. A ressecção completa foi possível em 51 % do total de doentes e em 82% dos explorados. A avaliação patológica revelou 23% de respostas completas. Pós cirurgia foram administrados 2 ciclos adicionais de quimioterapia. A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 4%. A sobrevida mediana foi de 24 meses (55).

Estudo 5 – Estudo *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI)

De Junho de 1981 a Janeiro de 1984, 41 doentes em estágio III (T3 ou N2) receberam dois ciclos de CAP(ciclofosfamida 500 mg/m² + doxorubicina 50 mg/m² + cisplatínio 50 mg/m² todas as 3 semanas). A radioterapia sequencial foi de 10-12 Gy/semana para um total de 30 Gy. Documentado 29% de resposta parcial e 5% de resposta completa. Pós-indução 90% foram explorados cirurgicamente conseguindo-se uma ressecção completa em 88% do total e 97% dos sujeitos a cirurgia. Documentada nula resposta completa patológica. Registou-se uma morte relacionada com o tratamento. Pós cirurgia quimio e radioterapia adjuvante foi administrada. A sobrevida mediana foi de 15,5 meses com uma sobrevida ao ano de 75%, 66% aos 2 anos e 31 % aos 5 anos (24,46).

Em resumo, nestes estudos, a taxa de resposta objectiva variou entre os 34 e os 84%, a mortalidade relacionada com o tratamento entre os 2 e 8%; a taxa de ressecção entre os 51 e 88%, a sobrevida mediana entre os 16 e 24 meses.

Esta disparidade de resultados é consequência da heterogeneidade no estágio, no esquema de quimioterapia, na dose e esquema de radioterapia, numa terapia adjuvante diversificada. Pontualmente superiores aos estudos com uma quimioterapia de indução para

Cameron ou Carney a junção da radioterapia não melhora significativamente os resultados obtidos com a quimioterapia de indução (Quadro VI).

Estudos recentes de fase II – quimioradioterapia c/radioterapia hiperfracionada

Fundamentam estes estudos e a opção por uma radioterapia bidiária uma maior preservação dos tecidos normais (pulmão, coração, medula, raízes nervosas) sobre os tecidos em rápida proliferação (tumor e mucosa esofágica), usando fracções de 1,5 Gy sobre os convencionais 2,0 Gy e no possível aumento da resposta tumoral por uma interacção quimioradio mais frequente no esquema bidiário *versus* esquemas clássicos. Mantemos os objectivos de um melhor controlo tumoral local e consequentemente melhores taxas de ressecção e sobrevida.

Estudo 1 – Estudo *Massachusetts General Hospital* (MGH)

Em 1997, Choi e col, divulgam os resultados de 42 doentes com IIIA - N2 confirmados patologicamente. A quimioterapia combina cisplatino (100 mg/m² dia

1 e 29) + vimblastina (4 mg/m² nos dias 1 e 29) + 5-FU (30 mg/Kg/dia por infusão contínua nos dias 1-3 e 29-31). A radioterapia concomitante era administrada na dose de 42 Gy (1,5 Gy 2xdia - 7 dias »» 10 dias de repouso para recuperação da mucosa esofágica »» 1,5 Gy 2xdia - 7 dias). No pós operatório 12 a 18 Gy (1,5 Gy 2xdia). A ressecção completa foi possível em 84% dos doentes. Registaram-se significativas alterações no estadiamento ganglionar (10% TONO - pCR; 24% N0; 33% N1). A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 5%. Os locais de recidiva foram analisados exaustivamente: locoregional -15%; cerebral - 30%; outros locais - 45%; simultaneamente local e distância -10%. A sobrevida aos 5 anos foi de 37% (14,16).

Estudo 2 – Estudo *West German Cancer Center* (WGCC)

Em 1998, Eberhart e col, publicam os resultados de 94 doentes (IIIA=52, IIIB=42) todos com confirmação patológica ganglionar. A quimioterapia inclui 4 ciclos de cisplatino (60 mg/m² nos dias 1 a 7) + etoposido (150/m² dias 3,4 e 5) todas as 3 semanas. Três ciclos foram administrados pré-radioterapia. Com o 4º ciclo era administrado 1,5 Gy 2xdia por 3

QUADRO VI

Estudos 2ª geração com QT + RT de indução em CPNPC - IIIA N2 patológico

Investigad.	Número Doentes	Esquema QT // RT	Taxa de resposta		Taxa de Ressecção completa	Mortalid, relacion, tratamento	Sobre-vida (meses)
			Obj.	pRC			
LCSG 852	85	5FUP//30c	56%	9%	54%	8%	13
SLMC	83a	5FUP + E // 40c	84%	20%	72%	7%	22
SWOG	75a	EP // 45c	69%	15%	73%	9%	17
RWCC	53	EP // 55.5c	89%	23%	51%	4%	24
DANA F.	41	CAP // 30s	34%	NS	88%	0%	32

Notas: a) inclui alguns doentes IIIB - as % expressam-se em relação ao nº total doentes

A radioterapia expressa os números de Gy e se concomitante ou sequencial (s)

5FUP – fluoracilo+platino; CAP: ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino

Nos estudos RWCC e DANA foram administrados 2 ciclos pós-operatórios c/mesmo esquema

semanas para uma dose total de 45 Gy. Em 60% dos doentes IIIA e 45% dos doentes IIIB foi possível a resseção completa. Em 80% dos doentes N2 e N3 verificou-se uma alteração no estadiamento ganglionar. A taxa de resposta completa patológica foi de 26%. A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 7%. A sobrevida aos 4 anos foi de 28% (32% para o IIIA e 26% para os IIIB) (14,21).

Estudo 3 — Estudo *Grunenwald, Chevalier, Arriaga e col. (Grunenwald)*

Também em 1997, estes autores publicam os resultados de 30 doentes, estágio IIIB, incluídos entre Janeiro de 1993 e Março de 1995. O esquema de quimioterapia e radioterapia era semelhante ao estudo de Choi. A taxa de resseção completa foi de 57%. Uma resposta patológica completa está documentada em 10% dos casos. A taxa de sobrevida aos 3 anos foi de 25% (14,30).

Estudo 4 — Estudo *Choi, Carey, Myojin e col. (Choi)*

Em 1997, os autores publicam os resultados de 25 doentes com estágio IIIB (T4N2 = 5; T1-4N3=20)

tratados com quimioterapia (cisplatino -100 mg/m² dia 1 e 29 + vimblastina - 4 mg/m² nos dias 1 e 29 + 5-FU - 30 mg/Kg/dia por infusão contínua nos dias 1-3 e 29-31) + radioterapia 45 Gy/25 frações uma vez dia/5 semanas seguido de 15 Gy com 1,5 Gy/fracção 2 vezes/dia, do dia 6 a 10 de cada ciclo de quimioterapia. A taxa de resseção completa foi de 52%. A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 4%. A taxa de sobrevida foi de 54% aos 3 anos (14,15).

Em resumo, estes estudos em doentes com forte carga tumoral (grande percentagem de doentes IIIB) mantém interessantes taxas de resposta e taxas de resseção (52 a 84%) com sobrevidas aos 3 anos atingindo os 54% e aos 5 anos de 37%, apelando e justificando a necessidade de estudos randomizados (Quadro VII).

Estudo randomizado, fase III de quimioterapia de indução + cirurgia versus cirurgia isolada. — Estudo *National Cancer Institute (NCI)*

Divulgado por Pass e col, em 1992 compara em doentes IIIA N2 comprovado por mediastinoscopia, a cirurgia isolada versus a combinação de cirurgia +

QUADRO VII

Estudos 3ª geração com QT + RT de indução Hiperfracionada em CPNPC – IIIA N2 patológico e IIIB

Investig.	Número Doentes	Estádios IIIA / IIIB	Esquema QT / RT	Taxa de Resseção completa	Mortalid. Relacion. tratamento	Sobrevida
MGH	42	42 // 0	PVFX2 conc.RT»CT »» PV Fx conc.RT	93%	5%	37%-5a
WGOC	94	46 // 42	Epx3 »»Epx1 c/RT»CT (60% IIIA, 45%IIIB)	53%	7%	28%-4a
CHOI	25	0 // 25	PVFX2 + RT-45Gy (1,5dia-5s) PVFX2 + RT-15Gy (1,52id)	52%	4%	54%-3a

Esquema de Radioterapia

MGH - 42 Gy split (1,52id x 7) »» 10 dias descanso »» (1,52id x 7)

Pós-operatório 12-18 Gy (1,5 Gy 2id)

WGCO - 45 Gy (1,5 Gy 2id em 3 semanas)

CHOI - 45 Gy (1-5 Gy dia por 5 semanas) + 15Gy (1,5 Gy 2id)

quimioterapia de indução (etoposido 120 mg/m² 1-3 + cisplatino 80 mg/m² dia 1). Dos 28 doentes igual número foram randomizados para ambos os braços. Com a quimioterapia houve 62% de respostas parciais. Em 11 doentes (85%) do braço da quimioterapia e em 12 doentes (86%) do braço da cirurgia isolada tiveram ressecção completa do tumor. Só está documentado uma resposta patológica completa. Ausência de mortalidade relacionada com o tratamento. A sobrevida mediana, ao ano, dois e três anos foi no braço quimioterapia + cirurgia de 28.7 meses, 85%, 62% e 38% versus 15,6 meses, 57%, 29% e 14% no braço com cirurgia isolada ($p=0.12$ aos 3 anos) (37). O escasso número de doentes inviabiliza as conclusões.

Estudo randomizado fase III de quimioterapia de indução versus quimiorradioterapia de indução

Fleck e col, relatam os resultados de 96 doentes, em estágio IIIA N2 e IIIB T4 randomizados para quimioterapia neoadjuvante isolada versus quimiorradioterapia. Metade dos doentes receberam cisplatino (100 mg/m², dias 1, 29 e 71) + mitomicina (8 mg/m² nos dias 1, 29 e 71) + vimblastina (4,5 mg/m² todas as 2 semanas até 6 doses) versus 48 doentes que receberam cisplatino (100 mg/m² nos dias 1 e 29) + 5FU em infusão nos dias 1 a 4 e 29 a 32 + radioterapia (30 Gy em 15 frações com início no dia 1). No braço quimioterapia houve 44% de respostas objectivas versus 67% no braço quimio+radioterapia. Consequentemente 31% versus 52% fizeram ressecção completa. Pós-operatório aos doentes do braço quimioterapia foi administrado 3 ciclos adicionais enquanto os do braço quimiorradioterapia receberam 30Gy adicionais. A sobrevida após 3 anos era de 21% no braço quimioterapia isolada versus 40% no braço quimio+radioterapia ($p<0,05$) (27).

Questões e comentários

1- Deverá o estágio IIIB entrar em estudos de terapêutica de indução + cirurgia

Dos estudos anteriores com quimioterapia de indução isolada nenhum incluiu doentes IIIB. Cinco estudos de quimiorradioterapia de indução incluíram doentes IIIB LCSG (11), SWOG (75), WGO (42), Grunewald (30) e Choi (25 doentes). Nestes estudos as sobrevidas apontam valores de 25% aos 3 anos. Contudo há autores que sugerem que dentro do estágio IIIB, os T4NO terão uma melhor evolução e sobrevida pelo que devem ser retirados do estágio IIIB, como aconteceu aliás com os T3NO recentemente retirados ao estágio IIIA e incluídos no IIB (35).

Baseado nesta hipótese (T4NO = melhor sobrevida dentro do estágio IIIB), a SWOG desenhou um estudo prospectivo procurando com quimio+radio+cirurgia avaliar separadamente os T4 versus os N3. Constataram que os T4NO-1 tinham uma evolução idêntica aos T1 N2 com uma sobrevida aos 2 anos de 64%. Uma análise de sobrevida no subgrupo N3 (27 doentes) mostrou 0% de sobrevida aos 2 anos em N3 contralateral e de 35% em N3 homolateral (2).

Intimamente relacionado com este estudo, a SWOG avançou procurando saber de quimio + radioterapia sem cirurgia mas sim com radioterapia até 61 Gy e mais dois ciclos adicionais de quimioterapia com etoposido e cisplatino. Após idêntica terapêutica de indução a sobrevida aos dois anos no subgrupo T4NO-1 foi de 33% no braço sem cirurgia e de 64% no braço com cirurgia (3).

Em resumo, estes estudos apontam que no - CPNPC, estágio IIIB, a cirurgia pós terapia de indução terá benefício no subgrupo seleccionado T4NO-1. São necessários mais estudos prospectivos randomizados para validar esta hipótese.

2 - Quais os factores de prognóstico após a cirurgia?

Alguns estudos anteriores de quimioterapia ou de quimiorradioterapia de indução possuem já um longo *follow-up*. São estudos heterogêneos com diferentes cargas tumorais resultado da inclusão de doentes IIIB, sem uniforme documentação patológica N2, com pontuais doentes T3N1, associado a diferentes esquemas de quimio e radioterapia administrados como neoadjuvante ou indução mas por vezes como terapia adjuvante. Como consequência a grande disparidade nos valores da sobrevida embora um *plateau de 17 a 34%* esteja referenciado para os 5 anos (5).

Embora com uma metodologia de análise estatística diversificada, desses estudos são referenciados um conjunto de factores de prognóstico favoráveis, como:

- uma resposta completa patológica
- uma ressecção completa
- estágio T3NO-1 ou T4NO-1
- uma diminuição no estágio ganglionar

Numa análise recente multivariável este último factor (diminuição no estágio ganglionar) foi o único que se mostrou com significativo interesse. A sobrevida aos 3 anos pós-toracotomia era de 41% se

os gânglios não estavam envolvidos *versus* 11% se na toracotomia havia persistente doença mediastínica.

A confirmar-se estes resultados em estudos posteriores, a doença ganglionar mediastínica pode constituir um marcador traduzindo à data da cirurgia, quando negativo o controlo de micrometastases locais e à distância *versus* quando positivo a presença de doença resistente à distância e a necessidade de uma quimioterapia adicional pós-operatória (5).

3 – Em doentes IIIA N2, após quimioterapia de indução será a Cirurgia superior à Radioterapia ?

Dos estudos anteriores a ressecção completa nem sempre mostrou impacto prognóstico significativamente favorável. Por exemplo, no estudo MSKCC e CALGB a ressecção completa não se associou a um prognóstico significativamente favorável *versus* o estudo da SWOG e da Universidade de Toronto, em que a exérese completa do tumor constitui factor prognóstico favorável.

Será então a Cirurgia superior à Radioterapia após quimioterapia de indução? Para responder a esta

QUADRO VIII

Sobrevida a longo prazo. Factores de prognóstico

Investigadores	Número Doentes	Longa Sobrevida	Factores de prognóstico
Quimiot.indução			
MSKCC	136	17%-5 anos	RC patológica
TORONTO	55	34% -5 anos	Ressecção completa
SLMCC	83	31% -3 anos	Ressecção completa
QuimioRadio indução			
SWOG	53	20% -6 anos	Abaixamento no estágio
CALGB	74	23% -3 anos	Ressecção completa
DANA F.	41	31% -5 anos	Abaixamento no estágio
QuimioRadio Hiperfrac.			
MGH	42	37% -5 anos	Abaixamento no estágio
WGCC	94	28% -4 anos	Ressecção completa
LCSG	85	20% -3 anos	Abaixamento no estágio RC patológica

questão dois estudos foram planeados. Um realizado no *National Cancer Institute* do Canadá e divulgado por Payne e Shepherd em 1997 (n=31) (44) e outro realizado pelo *Radiation Therapy Oncology Group Study* (RTOG) e divulgado por Incelet e Scott (n=71) (31). Estes estudos requeriam prova histológica N2 por mediastinoscopia/mediastinotomia e só doentes IIIA N2 eram elegíveis. Ambos os estudos fecharam precocemente por diminuto recrutamento, mas já recentemente foram revistos para *follow-up*. As curvas de sobrevida sobrepoem-se em ambos os estudos. No estudo RTOG a sobrevida aos 4 anos foi de 13% no braço cirurgia *versus* 20% no braço radioterapia. Estes resultados justificam novos estudos, em realização.

4 – Qual a morbilidade destes tratamentos ?

Apesar de todos os tratamentos oncológicos se realizarem em doentes com bom *performance status* e nula ou escassa comorbilidades (4), não é desprezível a morbilidade da quimioterapia ou da quimioradioterapia de indução seguida por cirurgia. A mielosupressão é a maior toxicidade nos estudos com quimioterapia isolada. Outra toxicidade como náuseas, vômitos, diarreia, mucosite são pontualmente relatados. Esta toxicidade é controlável mesmo em ambulatório com relato de escassas reduções e adiamentos (4).

A mielosupressão é juntamente com a esofagite a principal toxicidade associada à quimioradioterapia. Esofagite grau 3-4 surge em 10% com radioterapia convencional e 6-14% com regimes hiperfraccionados (14,21).

Após quimioterapia de indução + cirurgia as complicações precoces mais frequentes incluem arritmias supraventriculares (16 a 18%), atelectasia (7%) e fístula broncopleural (5%). Outras complicações e morte por causas pulmonares (ARDS, pneumonia e pneumonite) estão descritas no pós-operatório, mais frequente pós regimes de indução com mitomicina (5,42).

Outra morbilidade *major* pós terapia de indução + cirurgia é o síndrome constitucional pós-tratamento. Manifesta-se por toracalgia, anorexia e fadiga associado a uma má reserva pulmonar. Resolve habitualmente dentro de 1 ano.

Nem toda a mortalidade pós terapia se deve ao cancro. Segundo um estudo SWOG o cancro é responsável pela maioria das mortes mas 20% são devidos a outras causas como pneumonia tardia, enfarte do miocárdio, embolia pulmonar, traumatismo, doença ulcerosa, acidente cerebrovascular ou nova neoplasia (2,5).

Recomenda-se que estes tratamentos sejam realizados dentro de ensaios clínicos com um rigoroso respeito pelos critérios de inclusão, exclusão, normas de seguimento e com estudos de avaliação da qualidade de vida (5).

Questão B:

Nos estádios T2NO -IB; T3NO - IIB; T1-3 N1 e T1-3 N2 microscópico, isto é, sem nódulos aumentados em TAC mas com envolvimento microscópico a terapêutica standart é a cirurgia. Apesar da ressecção cirúrgica completa da doença conhecida a maioria destes doentes morre de doença metastática. Então será que neste grupo, uma terapêutica com uma quimioterapia de indução ou neoadjuvante, melhora a sobrevida comparado com a terapêutica standart?

Após alguns estudos de fase II, pontualmente já com recurso aos novos fármacos (taxanos, gemcitabina, vinorelbina), três estudos randomizados merecem-nos uma especial atenção.

Em 1994, Roth e col, publicaram os resultados de 60 doentes IIIA N2 microscópico, randomizados para quimioterapia + cirurgia *versus* cirurgia isolada. Do esquema de quimioterapia faz parte ciclofosfamida 500 mg/m² dia 1 + etoposido 100 mg/m² dia 1-3 e cisplatino 100 mg/m² dia 1 seguido de toracotomia, ressecção e 3 ciclos adicionais pós-operatório. A taxa de resposta objectiva foi de 35%. Não se registou qualquer resposta completa patológica. A mortalidade

relacionada com o tratamento foi de 4% no braço quimio+cirurgia e de 6% no braço cirurgia isolada. O tempo mediano de sobrevida foi de 64 meses *versus* 11 meses. A sobrevida ao ano foi de 75% *versus* 45% e aos 3 anos de 56% no braço quimio + cirurgia *versus* 15% no braço cirurgia ($p<0,05$). Em 1997, Roth divulgou com 81 meses de *follow-up* os valores da sobrevida, com 32% no braço quimio + cirurgia *versus* 16% no braço cirurgia isolada ($p=0,06$). O valor de p torna-se significativo se considerarmos a mortalidade exclusiva devida ao tumor (40,41).

Também em 1994, Rossell e col, publicam os resultados de 60 doentes, IIIA microscópico, randomizados entre quimio + cirurgia *versus* cirurgia. O esquema de quimioterapia associou mitomicina + ifosfamida + cisplatino. A taxa de resposta objectiva foi de 60%. A taxa de ressecção foi de 77% no braço misto *versus* 90% no braço cirurgia isolada. A mortalidade relacionada com o tratamento foi de 7% em cada um dos braços. O tempo mediano de sobrevida foi de 26 meses *versus* 8 meses. Aos 3 anos a sobrevida foi de 30% no braço quimio + cirurgia *versus* 0% no braço cirurgia isolada. Em 1997, Rosell confirmou 16% de longas sobrevidas no braço misto (39).

Em 1999, Depierre divulga os resultados do *French Thoracic Cooperative Group*. De Julho de 1991 a Abril de 1997, 373 doentes com CPNPC, estágio IB, II A e B e IIIA N2 microscópico, foram randomizados para quimio + cirurgia *versus* cirurgia isolada. A quimioterapia com 2 ciclos de MIP (mitomicina 6 mg/m² dia 1 + ifosfamida 1,5 g/m² dias 1-3 + cisplatino 30 mg/m² dias 1-3) de 3/3 semanas. Quando resposta objectiva eram administrados 2 ciclos adicionais pós-operatório. Em ambos os braços a doentes com pT3 ou pN2 era

administrado radioterapia pós-operatório. Do total de doentes 355 foram elegíveis (188 em estágio IB e IIAB e 167 em estágio IIIA). A cirurgia foi realizada em 174 doentes do braço quimio/cirurgia e 169 do braço cirurgia. Foi registado uma resposta patológica completa em 19 doentes (11 %) e uma resposta patológica parcial em 95 doentes (53%). Houve 2 mortes relacionadas com o tratamento durante a quimio de indução. Pós-operatório houve 8 mortes (4,5%) (seis por pneumonia) no braço cirurgia e 14 no braço quimio + cirurgia (7 por pneumonia, 6 por fístula e 1 por empiema). A sobrevida mediana era de 36 meses no braço quimio + cirurgia *versus* 26 meses no braço cirurgia isolada. A sobrevida ao ano, dois e três anos era de 77%, 59% e 49% *versus* 73%, 52% e 41 %. Uma análise multivariável de Cox ajustado ao estágio revela um p de 0,053 a favor da quimioterapia de indução. O benefício da quimioterapia de indução era estatisticamente significativo para os doentes NO e NI mas não para doentes N2. Também o braço com quimioterapia + cirurgia mostra uma diminuição significativa das recaídas à distância *versus* o braço de cirurgia isolada ($p=0,009$) mas sem diferença nas recaídas locais (19) (Quadro IX).

Comentários: Desde a sua divulgação, os estudos de Roth e Rosell continuam a gerar discussão e debate. O número de doentes por braço é pequeno pelo que são necessários estudos confirmatórios. Em ambos os estudos, algum desequilíbrio entre os braços pode ter influenciado os resultados. No estudo Roth constata-se no braço controle um número não esperado de IIIB/IV no momento da cirurgia. No estudo espanhol no braço cirurgia isolada há mais tumores com mutações K-ras e aneuploidia ADN, factores

QUADRO IX

Estudos randomizados de QT+CT *versus* CT em CPNPC - IB,IIAeB,IIIAN2 microscópico

Investigad.	Número Doentes	Estádios	Esquema Quimiot.	Radioter.	Sobrevida		valor p
					QT + CT	CT	
Roth	60	IIIA N2 mic.	CEP	Se pT3,pN2	56%	15%	<0,05
Rosell	60	IIIA N2 mic.	MIP	" "	30%	0%	<0,05
FTCG	355	IB,II,IIIAN2	MIP	" "	52%	41%	p=0.053

prognósticos desfavoráveis capazes de influenciar os resultados.

Novos fármacos em quimioterapia de indução

Dos estudos anteriores não há nenhum esquema de quimioterapia de indução que se realce e seja consensualmente recomendado como superior. Praticamente todos os protocolos empregaram cisplatínio embora em doses diversificadas. As taxas de resposta com qualquer regime são, em geral, superiores quando utilizados em estádios mais precoces que em estágio IV (5).

Escassos estudos estão publicados que incorporem novos fármacos em regimes de indução. Tal justifica-se pelo aguardar dos resultados da segurança e eficácia com estes fármacos em estádios mais avançados e em terapêuticas combinadas (51).

Das reuniões anuais da ASCO de 1998 a 2000, seleccionámos 4 estudos (fase II) de quimioterapia de indução com inclusão de novos fármacos (taxanos, gemcitabina, vinorelbina). Com os resultados disponíveis nenhum destes estudos revelou, em eficácia ou sobrevida, ser superior aos esquemas anteriores (6,17,32) (Quadro X).

Também ensaios com radioterapia + quimioterapia indução com novos fármacos, por exemplo, paclitaxel+carboplatínio+ radioterapia mostram taxas de resposta de 73% a 77% e sobrevida aos 3 anos de 16% a 19% não diferente dos resultados dos ensaios anteriores com quimioradioterapia de indução. Aguardamos resultados de *follow-up* mais longos. Na

segurança e tolerabilidade estes regimes não parecem superiores aos esquemas mais antigos (8,9).

CONCLUSÕES

Registámos nos estudos anteriores uma variável metodologia no estadiamento; diversificados esquemas de quimioterapia e radioterapia; alguma indefinição no conceito de doença ressecável e irressecável; heterogeneidade nos grupos e ausência de fidedignos estudos randomizados.

Para muitos autores, estes factores justificam a dificuldade nos consensos e nas recomendações de tratamento para este grupo de doentes.

Voltemos às questões:

Questão A – *Será que no CPNPC IIIA N2 macroscópico, uma cirurgia sequencial à quimioterapia de indução não melhora a sobrevida quando comparado com a terapêutica standart?*

Questão B – *Será que no CPNPC IB, IIA e B, IIIA N2 microscópico, uma terapêutica com uma Quimioterapia de indução, melhora a sobrevida comparado com a terapêutica standart?*

Muitos oncologistas na Europa, EUA e Japão, tem concluído SIM para ambas as questões e prescrevem por rotina tais tratamentos, fora de ensaios clínicos. Contudo a *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), em 1997, sublinha nas suas orientações que com os dados disponíveis é prematuro tirar conclusões, reservando novas recomendações pós conhecimento dos resultados dos estudos em elaboração. Se na questão A, as últimas publicações

QUADRO X

Estudos c/ novos fármacos em QT indução em CPNPC - IIIA N2

Investigad.	Número Doentes	Esquema Químio	Taxa de resposta %	Taxa de Res. Comp. %
ECRTC	36	Gemc+Cisp	77	62
Scott e col.	22	Carb+Taxol	67	--
Bettidur e col.	34	Taxot+Cisp	67	--
Crinó e col.	42	Gemc+Cis	62	56

pouco esclareceram mantendo-se a recomendação da quimiorradioterapia como a terapêutica standart, para a questão B, após os controversos resultados de Roth e Rosell, os resultados em 1999 e 2000 do estudo francês, no limiar do significado estatístico parecem anunciar as novas recomendações para uma quimioterapia de indução + cirurgia nos estádios precoces.

Para a questão A, estão em elaboração 3 estudos (Quadro XI).

Para a questão B, estão em elaboração 5 estudos (Quadro XII).

Pensamos estar para breve a recomendação da utilização da quimioterapia de indução nos doentes em estágio precoce e talvez mesmo nos localmente

QUADRO XI
Cirurgia pós quimioterapia indução em CPNPC IIIA N2 patológico

Investigadores	Nº doentes projectado	Desenho estudo
North American Intergroup (RTOG)	510	<p>Cisp+Etop x 2 ciclos +RT(45Gy) concomitante</p> <p>Completa RT até 61 Gy Cirurgia</p> <p>Cisp+Etop (2 ciclos)</p>
EORTC Intergrupo	480	<p>Platinio + 1 Fármaco x 3 ciclos</p> <p>Cirurgia RT sequencial</p>
West German Cons.	400	<p>Cisp + Etop x 3 ciclos RT (45Gy) + Cisp+Etop</p> <p>Cirurgia Continua RT até 66-75 Gy</p>

QUADRO XII
Quimioterapia de indução pré cirurgia em CPNPC IB, IIA e B, IIIA N0-2 patológico

Investigadores	Estádios	Desenho estudo
North American Intergroup (SWOG)	IB, IIA, IIB	Carbo/Taxol x 3 »»» Cirurgia versus Cirurgia isolada
German Krebs.	T3 N0-1 N2 microsc.	Cisp/Etop x 3 »»» RT hiperfrac + Cisp/Etop » Cirurgia versus Cirurgia + RT hiperfrac.
Netherlands	T2N0, N1 T3N0	Cisp/Etop x 2-4 (máx.resp) »»» Cirurgia versus Cirurgia isolada
Reino Unido	"precozes"	QT c/ cisp x 3 »»» Cirurgia versus Cirurgia isolada
EORTC	IB, IIA, IIB	Carbo/Taxol ou Cisp/Gemc ou Cisp/Vinor » Cirurgia versus Cirurgia isolada

mais avançados.

Em conjugação com estes estudos, necessitamos investigar e saber da qualidade de vida, como otimizar a reserva funcional, como minimizar a morbidade e a mortalidade. Necessitamos saber do papel de abordagens de consolidação como terapêutica angiogénica, anticorpos para os receptores dos factores de

crescimento, terapêutica génica e vacinas. É urgente um melhor controle das comorbilidades e uma estratégia para a metastização cerebral (1ª causa de recidiva nos doentes com sobrevidas longas). É mandatário a quimioprevenção para segundas neoplasias. *Vale sempre deixar de fumar.*

BIBLIOGRAFIA

- ALBAIN K, RUSCH V e col. Concurrent cisplatin (DDP), VP-16, and chest irradiation followed by surgery for stages IIIA and IIIB non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group (SWOG) Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10: 244.
- ALBAIN KS, RUSCH VW, CRWLEY JJ et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy followed by surgery for stages IIIA(N2) and IIIB non small cell lung cancer: mature results of Southwest Group Phase II Study 8805. J Clin Oncol 1995; 13: p.1880.
- ALBAIN K, RUSCH V, CROWLEY J et al. Long term survival after concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy followed by surgery in bulky, stages IIIA(N2) and IIIB non small cell lung cancer - 6-year outcomes from Southwest Oncology Group Proc ASCO 1999; 18: p. 467a
- ALBAIN KS. Induction Chemotherapy with or without Radiotherapy followed by surgery in Non-Small Cell Lung Cancer in Progress and Perspectives in the treatment of Lung Cancer, edited by Van Houtte and Rocmans 1999; p. 53-71.
- ALBAIN KS, PASS HI. Induction Therapy for locally advanced non small cell lung cancer in Lung Cancer - Principles and Practice edit by Pass HI, Mitchell JB et al. 2000; 44: p. 798-820.
- BETTICHER DC, SCHMITZ SF et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin in patients with non small cell lung cancer, stage IIIA N2 is highly active with few toxicities. Proc ASCO 1999; p. 473a.
- BITRAN JD, GOLOMB HM et al. Protochemotherapy in non small cell lung carcinoma. Na attempt to increase surgical resectability and survival. Cancer 1986; 57: p. 44.
- BUNN PA, MAULT J, KELLY K. Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Non Small Lung Cancer. Chest, 2000; 117: p. 119s-122s.
- BUNN PA. A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non small cell lung cancer. Proc ASCO 2000; p. 495.
- BULZEBRUCK IH, BOPP R, DRINGS P. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. Cancer 1992; 70, p. 1202-1210.
- BURKES RL, SHEPHERD FA, GINSBERG RJ et al. Induction chemotherapy with MVP in patients with stage IIIA(N2) unresectable non small cell lung cancer: the Toronto experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 327.
- BURKES RL, SHEPHERD FA et al. Induction chemotherapy with MVP in patients with stage IIIA (T1-3 N2MO) unresectable non small cell lung cancer. The Toronto experience. Proc ASCO 2000; abst 1941.
- CAMERON R, GINSBERG RJ. Induction therapy and surgery for locally advanced stage IIIA (N2) non small cell lung cancer in Lung Cancer edited by Desmond Carney 1995; p. 78-95.
- CHOI NC. Management of stage III Non small cell Lung Cancer: Progress in Preoperative Chemoradiotherapy. Am Society Clinical Oncology 1998.
- CHOI NC, CAREY R. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: p. 712.
- CHOI NC, CAREY RW, MYOJIN M et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent boost radiation and resection for good responders in stage IIIB (T4 or N3) non small cell lung cancer: A feasibility study. Lung Cancer 1997; supl 1, abst 291.
- CHOY H, AKERLEY W, SAFRAN H et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin and concurrent radiation therapy for locally advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1998; 16: p. 3316.
- DARWISH S, MINOTTI V, CRINO L. Neoadjuvant cisplatin and etoposide for stage IIIA (clinical N2) non small cell lung cancer. AM J Clin Oncol 1994; 17: p. 64.
- DEPIERRE A, MILLERON B, LEBEAU B et al. Phase III

- trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1 NO), II, IIIA non-small cell lung cancer. The French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 465a.
20. EAGAN RT, RUUD C, LEE RE et al. Lung Cancer Study Group. Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III MO non small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: p. 895.
 21. EBERHART W, WILKE e col. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hiperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non small cell lung cancer. Mature results of a phase II. *J Clin Oncol* 1999; 17: p. 622-.
 22. EDELMAN MJ, GANDARA DR. Multimodality therapy in stage III non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: p.1564-1574.
 23. ELIAS AD, SKARIN AT, GONIN R. Neoadjuvant treatment of stage IIIA non small lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: p. 26-36.
 24. ELIAS AD, SKARIN AT et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIAN2 non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: p. 147.
 25. FABER LP, KITTLE CK, WARREN WH et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: p. 669.
 26. FIGUEROA JÁ, JACKSON J, RINEHART J et al. Neoadjuvant paclitaxel and carboplatin by definitive locoregional treatment in stage III non small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1998; abst. 1857..
 27. FLECK J, CAMARGO J, GODOY D et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non small cell Lung cancer. Phase III prospective randomized trial. *Proc Am Soc Cli Oncol* 1994; 12: p. 333.
 28. FOWLER WC, LANGER CJ et al. Post-operative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: p. 986-989.
 29. GOLDIE JH. Scientific basis for adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Semin Oncol* 1987; 14: p. 1-7.
 30. GRUENWALD D, LE CHEVALIER T, ARRIAGADA R et al. Results of surgical resection in stage IIIB non small cell lung cancer (NSCLC) after concomitant induction chemoradiotherapy. *Lung cancer* 1997; (supl 1): abst 280.
 31. INCULET R, SCOTT C, DAR AR et al. Phase III study comparing chemotherapy and radiation therapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes: a Radiation Therapy Oncology Group Study (RTOG). *Lung Cancer* 1997; 18 (supl 1): p. 65.
 32. LANGER CJ, MOVSAS B, HUDES R et al. Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non small cell lung cancer. *Sem Onc* 1997; 24: p. S12-S89.
 33. MATTSOON KV, TENVELDE G, KROFTA K et al. Taxotere as neoadjuvant therapy for radically-treatable stage III NSCLC. Preliminary results. *Proc ASCO* 2000; abst 1890.
 34. MARTINI N, KRIS MG et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA(N2) lung cancer. The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann. Thorac Surg* 1993; 55: p. 1365.
 35. MOUNTAIN CF. Revisions in the international system for stagiag lung cancer. *Chest* 1997; 111: p. 1710.
 36. NARUKE T, GOYA T, TSUCHIYA R et al. The importance of saugery to non small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46, p. 603-610.
 37. PASS HI, POGREBNIAC H et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer:interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: p. 993.
 38. PISTERS KMW, KRIS MG, GRALLA RJ et al. Pathologic complete response in advanced non small cell lung cancer following pre-operative chemotherapy: implications for the design of future non small cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol*; 1993; 11: p. 1757-1762.
 39. ROSELL R, GOMEZ CODINA J, CAMPS C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: p. 153.
 40. ROTH J, FOSSELLA F, KOMAKI R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: p. 673.
 41. ROTH JÁ, ATKINSON EN, FOSSELL 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: p. 1.
 42. RUSCH VW, ALBAIN KS e col. Surgical resection of stage IIIa and stage IIIB non small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy: A Southwest Oncology Group trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: p. 97-106.
 43. SHEPHERD FA, CAMEY D. Treatment of NSCLC: Chemotherapy in *Textbook of Lung Cancer* edited by H. Hansen 2000; p. 213-242.
 44. SHEPHERD FA, JOHNSTON MR, PAYNE D et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non small cell lung cancer: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer* 1998; 78: p. 683.

45. SCHILDER RJ, GOLDBERG M et al. Phase II trial of induction high dose chemotherapy followed by surgical resection and radiation therapy for patients with marginally resectable non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: p. 37-45.
46. SKARIN A, JOCHELSON M, SHELDON T. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III MO non small cell lung cancer: Long-term follow-up. *J Surg Oncol* 1989; 40: p. 266-274.
47. SPLINTER TAW, KIRKPATRICK A et al. Randomized trial of surgery versus radiotherapy in patients with stage IIIA non small cell lung cancer after a response to induction chemotherapy. Intergroup study 08941. *Lung Cancer* 1997; 18 (supl 1): p. 62-63.
48. SPLINTER TAW, SMIT E, POSTMUS P et al. A randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with stage I,II and IIIA NO non small cell lung cancer. Preliminary analysis. *Lung Cancer* 1997; 18 (supl 1): p. 66.
49. STRAUSS GM, BALDINI EH. Multimodality therapy for stage IIIA and IIIB Non-small Cell Lung Cancer in *Lung Biology in Health and Disease - Multimodality Treatment of Lung Cancer*, edited by Art.Skarin, vol 140, 2000; p. 207-223.
50. SUGARBAKER DJ, HEMDON J et al. Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935. A Multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: p. 473-485.
51. VOKES EE, LEOPOLD KA et al. A randomized phase II study of gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy for unresectable stage III non small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: p. 459a.
52. TAYLOR SG, TRYBULA M, BONOMI PD. Simultaneous cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage III, non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: p. 87-91.
53. TEIXEIRA E. Quimioterapia do carcinoma pulmonar de não pequenas células - *Oncologia Pneumológica de Sotomayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds), 1999; p. 145-152.*
54. WEIDEN PI, PIANTADOSI S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non small cell lung cancer. A phase II study of Lung Cancer Study Group. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: p. 266-273.
55. YASHAR J, WEITBERG AB e col. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for stage IIIA carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: p. 445-448.
56. ZANDWIJK NV, CRINO L et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin as induction regimen for patients with stage IIIA non small cell lung cancer by EORTC (08958). *Proc ASCO* 1998; p. 468^a.

Quimioterapia na doença localmente avançada

M. A. COSTA*

Texto não fornecido

* Instituto Nacional de Câncer
Oncocuniva. Rio de Janeiro, Brasil