REV PORT PNEUMOL ill (3): 265-282 ..
1 • • I.., \1' A

CONTROvERSIA

Argumentos a favor da de Quimioterapia Citostatica (Qt) no Carcinoma Pulmonar de nao Pequenas Celulas (CPNPC)*

RENA TO SOTTO-MA YOR**

Servivo de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa
(Director de Servivo: Prof. M. Freitas e Costa)

JNTRODUCAO

0 cancro do pulmao (CP) foi uma das primeiras neoplasias malignas a ser tratada, no final da decada de
40, com agentes citostaticos (25), sendo desde entao motivo de grande controversia o seu verdadeiro papel na terapeutica do CPNPC ( 1,2:3.4,6,13,18,20.21,32,48,49). Ao contnirio das posivoes niilistas, quanto a n6s injusti ficadas, como a de alguns grupos Britanicos, que nao prescrevern Qt citostatica a mais de 5-8% dos seus doentes com CPNPC ( 40 ), defendemos que, actualmen-te, este tipo de terapeutica nao pode ser negada aqueles que padecem desta neoplasia maligna, pelos motivos que iremos desenvolver (3,6,30.47).

• Texto em parte apresentado no xn Congresso de Pneumo1ogia (Porto, I J a l3 de Novembro de 1996).
•• Assistente Hospilalar Graduado de Pncumologia.
Assistcnte Convidado da Faculdade de Mcdicina de Lisboa.

Recebido pa•·a 97.2.14

Maio/Junho 1997

Todo o doente com CPNPC irressecavel, em estadio ID ou IV, deve ter o dire ito de poder beneficiar do efeito paliativo da Qt citostatica (Quadro I), caso nao haja contra-indicayao para a sua instituiyao, impondo-se que a decisao finaJ dependa dele depois de se Ihe explicar a natureza da doenya, a sua eventual evoluyao e os potenciais beneficios e compbca90eS da terapeuti-ca (2,3,4,47).

QUADROl
Utilidade da Quimioterapia no CPNPC

Doenya metastitica (Qt)
Doenya localmente avanyada
Nao ressecavel (Qt -. Rt)
Ressecavel (Qt -. Cirurgia)
Ressecavel (Qt --> Cirurgia)
Doenya local
(Cirurgia -. Qt)
Qt = Quimioterapia
Rt = Radioterapia

265

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Tambem, varios estudos tern demonstrado vanta-gens na Qt de induc;:ao (neo-adjuvante ou proto-adju-vante) na doenc;:a localmente avanc;:ada cirurgicamente ressecavel (30,36), na Qt seguida de Rt no estadio IIIB, assim como na terapeutica da doenc;:a em estadio IT, ap6s a cirurgia- Qt adjuvante (22,26).
0 conjunto de dados disponiveis suportam a consta-tac;:ao de que: a) - a Qt citostatica leva a urn aumento real da sobrevida media dos doentes, embora de curta duray§o, havendo mesmo elementos que apontam que pode conrribuir para a cura em estadios precoces da doenc;:a cirurgica (30); b)- em tem10s de qualidade de vida e de custos de saude nao apresenta urn impacto negativo, o que e um facto de extrema importancia ( o que, contudo ainda nao esta profundamente estudado ); c)- a investigac;:ao neste campo tem contribuido para uma melhor compreensao da hist6ria natural do CP, prevendo-se que o recurso aos novos farmacos citosta-ticos com maior actividade no CPNPC (41.44), a novas associac;:oes, com menores efeitos t6xicos e a novos moduladores bioquimicos, reforc;:adio, ainda mais, a postura daqueles que defendem que a Qt "vale a pena" neste tipo de neoplasias (3).
Vejamos pois o contributo que ela pode dar em cada urn dos estadios da doen9a do CPNPC.

ESTADIOIV

Neste estadio, tem-se atingido respostas da ordem dos 20-25% e, mesmo, dos 30-40% (com esquemas de vinorelbina + CDDP, p. exemplo) (7), havendo varios estudos que comprovam que a Qt leva a uma maior sobrevida dos doentes quando comparada com a terapeu-tica de suporte (best supportive care *), diferenc;:a que tem significado estatistico ( 6, 13, 17.29,30, 34, 43 ). No trabalho de Grilli e cols. (17) em que se analisam 6 estudos randomizados (Quadro 0), publicados no periodo de 1979-1987, com base em 7 protocolos terapeuricos dos quais s6 urn nao incluia cisplatinum, e s6 dois incluiam unicamente doentes em estadio IV, sendo os restantes ms e IV, encontrou-se urn a reduc;:ao de 24% na probabilidade de morte no periodo de um ano, sendo essa reduc;:ao de 37% aos 3 meses e de 25% entre os 7 e os 9 meses, e uma vantagem na sobrevida mediana dos doentes submetidos a Qt quando compa-rada com ados que s6 fizeram terapeutica de suporte (Quadro Ill).
Aquele efeito foi mais evidente nos primeiros meses ap6s o inicio do tratamento. comec;:ando a diminuir

• podc 111cluir Rtpahativa alivio sintonuit1c0 (47)

QUADRO JI

Estudo

Cormier
Rapp

Ganz*
Woods
Cell en no
Kaasa*

Total

A- Adriamicina
E - Etoposido
C- Ciclofosfamida
C' - Lomustina

266

QUJm10terap1a versus Terapeutlca de Suporte ••

Esquema Terapeutico

MAce ·
CAP

VP
YbP
VP
CAPfME'C'
PE

M - Metotrexato
P- Ci!>platinum
V- Vindesina

E' - Epirubicina

Quimioterapia Ter·apeutica de Supo•·te (n)

20
43
44
87
31
97
62
44

341

Vb - Vmblastina

Vol. ill N° 3

(n)

17

50
32
91
6 1
43

249

* S6 esuidio IV (os restantes: Uffi e IV)
** Periodo: 1979- 1987 (Grill1 Retal)

Ma1o/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRICAO DE QUIMIOTERAPIA CITOST ATICA (QT) NO CARCINOMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

QUADROID
Quimaoterapia versus Terapeutica de Suporte. PadrOes de Sobrevida

%

100-

90

80

70

60

50

40

30

20

10

.
..

22

15 * ns

.. .... ...... ......

RR 0 ·

63 <l 37 %) 0.66 1.25* ( 25 %) J 0.86 ( 24 %) 1

1

2 MESES

rapidamente para o fim do I o a no ap6s o inicio da terapeutica.
A rnaior di ferenya de nsco de morte entre o grupo
da Qt e o da terapeuLJca de suporte. deu-se aos 6 meses e era de 20%, apos o que as curvas de sobrevivencia comeyam a aproximar-se atingindo uma diferenya de 7% aos 12 meses (Quadro Ill).
Apesar do aparente aumento do risco relativo de morte com a Qt entre os 7 e os 9 meses (que nao foi estatisttcamente significativo), na g1oba1idade parece reve1ar urn beneficio clinico (Quadro IV), ao atingir urn pequeno ganho de cerca de 6 semanas, na expectativa de vida destes doentes aos 12 meses ( 17.30 ). Tambem Souquet e cols (6,30,43), ao analisarem 7 estudos numa meta-analise (Quadro V) demonstraram uma reduvao na mortalidade aos 3 e 6 meses, nos doentes submetidos a Qt.
Seleccionaram 7 traba1hos que incluiram 706

Maao/Junho 1997

doentes (Qt = TS = 324), tendo verificado que em 3 de1es havia urn beneficio estatisticamente significati-vo para a poliquimioterapia (Quadro V).
Contudo, em todos os estudos rcfendos, e apesar da sua heterogeneidade. a sobrevida mediana e maior no grupo de doentes tratados com Qt (entre 19 e 33 semanas versus 8.5 e 19 semanas no grupo da terapeu-tica de suporte), mesmo quando cssa diferenva nao c estatisticamente significativa, o que e de valorizar pois essa tendencia e uniforme (2.3.6, 12.41 ).
0 risco relativo de morte (RR) revel a neste con junto de traba1hos uma significativa da mortalidade aos 3 meses no grupo da Qt (Quadro VI).
0 mesmo se constata aos 6 meses, mas nao aos 9, 12 e 18 meses o que, contudo niio significa que o beneficio da Qt va decrescendo ao Iongo do tempo, como se pode inferir pela observavao do Quadro VII e se nos lembrarmos que, que apesar de tal nao ser

Vol. m N•3 267

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROIV
Quimioterapia (Qt) versus Terapeutica de Supone (TS) Risco Relativo de Mone

Cormier I MACC versus TS I
Raap I CAP e VP versus TS

Ganz I VbP versus T S

Woods I VP versus TS I

Cellerino I CAP I MEC versus T S I

Kaasa PE versus T S

I I

aualquer at versus TS
Total 56 at com COOP versus TS

- I
I I I

0 0.5 1 1.5 2.0
R isco R e lati v o aos 1 2 m esas
< 1 = M a lhor; 1 = Sam e feito; > = Pio r

QUADRO V
Quimioterapia (Qt) versus Terapeuuca de Supone•(n = 706; Qt = 382; TS = 324}

Estudo Esquema N" de doentes Sobrevida med iana
T erapeutico (semanas) p.s
Qt T S Q t T S

Cellerino CAPIME' C 62 (IIUIV) 61 33.0 19.0 n.s.
Cormier MAce · 20 (UIBIIV) 19 30 5 8.5 0.005
Ganz (QV) VbP 32 (IV) 31 199 14.4 n.s.
Kaasa PE 44(IV) 43 2 1.6 16.0 n.s
Quoix PV 22 (IV) 21 27.5 9.5 O.Q3

Rapp (QV) PV I 97 {UIBIIV)

32.6 17.0 0.04
CAP 53 24.7 17.0 n.s.
Woods PV I 05 {UIBIIV) 96 27.0 17.0 n.s

M - Metotrexato P - Cisplatinum E - Etoposido Souquet et al
A - Adriamicma V - Vindesina QV- Qualidade de Vada (FLIC)
C - Ciclofosfamida Vb - Vinblastina • Periodo = I 979-1 988
c+ -Lomustina E • - Epirubicina

estatisticamente significativo, a tendencia e aqui de que
a RR seja, em geral, inferior a urn no grupo da Qt, o
abona a favor da eficacia desta (17).

analisaram urn con junto de 8 trabalhos (Quadro VIII),
acrescentando aos estudados por Souquet (43), uma
revisao de Buccheri (5,6).

Mais recentemente (1994), Marino e cots. (29) Esta meta-analise que inclui 712 doentes (Qt = 360;

268 Ma10/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRI<;AO DE QUIMIOTERAPIA CITOST A TICA (QT) NO CARCINOMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

Cellerlno

Cormier

Ganz

Kassa

Quoix

Raap

Woods

QUADROVI
Quimioterapia (Qt) versus Terapeutica de Suportes

1.50
Risco Relatlvo de morte ( 3 mesa s ) QUADRO VII

2.25 3.0

Quimioterap.a (Qt) versus Terapeuttca de Suporte.Rasco Relattvo de morte (RR) dos 3 aos 18 meses

2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2

Maao/Junho 1997 Vol illN°3

I
12

I
15

I

18 MESES

269

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROVID
Quimioterapia (Qt) versus Terapeutica de Suporte (n = 712; Qt = 360; TS = 352}

Estudo Esquema N" de doentes Sobrevida aos Sobrevida mediana
Terapeutico 6 meses (%) (meses)
Qt TS Qt TS Qt TS p s

Cormter ( 1982) MAce · 20 17 75 24 70 2.0 < 0.001
Rapp (1988) PV 44 50 58 27 7.5 39 0.01
Ganz(1989) VbP (JV) 31 32 31 17 4.7 3 I 0.09
Buccheri ( 1989) MAce · 38 36 7 1 49 10.8 6.9 0.48
Woods ( 1990) PV 97 9 1 52 40 6.2 3.9 0.33
Cellerino ( 1991) CAPIME 'C' 62 61 56 41 79 4.9 0. 15
QuotX (1 99 1) PV (fV) 24 22 70 12 65 24 <0.00 1
Kaasa (1991) PE(IV) 44 43 32 32 5.0 3.8 0.50

M - Metrotrexato P - Cisplatinum E - Etoposido Marino et al,
A - Adriamicina V - Vindesina
C - Ctclofosfamida Vb - Vinblastina
C' -CCNU E. - Epirubictna

TS = 352) tambem suporta a defesa da Qt no CPNPC
com urn a estimativa de aumento da sobrevida mediana

de 3.9 meses no grupo da TS para 6.7 meses no da Qt, com uma diferenya absoluta na sobrevida aos 6 meses estimada em 20% a favor da Qt (29,30, 47).
Uma 4

8 meta-analise, publicada na forma de abs-
tract (Proc ASCO, 1994; 13:337) por Stewart e cots., baseou-se na compilay!o de 11 estudos randomizados, 8 dos quais com protocolos que incluiram cisp/atinum (COOP).
No grupo do COOP o incremento na sobrevida aos 12 meses foi estimado em 16% (TS) para 26% (Qt) dos doentes, com urn aumento da sobrevida mediana de 6 (TS) para 8 meses (Qt) (30, 47).

1994

Tambem urn estudo recentemente apresentado (1995) na reuniao anual da Amencan Soctety of Clinical Oncology (Quadro IX) confinna urn aumento da sobrevida no grupo da Qt (45).
Apesar dos ganhos, em tennos de sobrevida, serem pequenos, traduzem acrividade biol6gica da Qt face ao CPNPC (12).
Esse beneficio marginal de alguns meses na sobre-vida dos doentes - que tern que aumentar no futuro,
mas que real mente ja existe -, pode ter mais significado
em individuos com urn progn6stico vital muito fecha-
do, como e o caso dos que apresentam urn CPNPC, em estadio avanyado, do que na populayao "saudavel" em geral (30).

QUADROJX

Terapeutica

IEP
MVP
TS

1-lfosfarn ida
E - Epirubicina
P - Cisplatinum

270

Quimioterapia (Qt) versus Terapeutica de Suporte (TS) (n = 11 2) Estlidios

illB/IV
illB/IV
ffiB/IV

M - Mitomicina C
V- Vinblastina

Resposta a Terapeutica
(RC + RP)

38%
35%

VoL m N"3

Sobrevida mediana p
(semanas)

26
26
10

0.006
0.006

Thongprasert S et al
Proc. ASCO 1995; 14·358

Ma10/Junho 1997

ARGUMENT OS A FAVOR DA PRESCRI<;:AO DE QUIMIOTERAPIA CITOSTA TICA {QT) NO CARCINqMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

Para que existam aqueles ganhos na sobrevida, quer
dizer que ba urn pequeno numero de doentes- nao
identificado prospectivamente, mas que se relaciona
com urn performance status de 0 (PS =0), urna perda
de peso de 0 (W = 0) e baixo numero de metastases extra-tonicicas -, que sobrevive significativamente mais (em alguns casos, 2 anos ou mais), o quejustifica, s6 por eles, a institui9ao da Qt (12).
Em geral, estes estudos incidiram a sua aten9ao fundamental mente sobre as respostas a terapeutica e a sobrevida dos doentes.
A da qualidade de vida (QV) e ignorada, em muitos, pela dificuldade que se tern em definir critenos clirucamente validos que permitam medir 0 impacto da doen9a e/ou da sua terapeutica naquela (8.12.1 4.31).
Especificamente, em dois estudos (Rapp e Ganz), comparou-se a sobrevida e a QV (pelo FLIC, Functro-nal Living Index in Cancer), nos dois grupos de doentes (Qt e TS), mas na falta de instrumentos objec-tivos e validos para a pratica diaria, e pela rna aderen-Cia dos doentes, foi impossivel aJguma conclu-sao consistente (Quadro V).
Conforme avalia9ao pelo indice de Kamofsky
( 13,14), nao foi demonstrada uma melhoria significativa do performance status (PS) dos doentes submetidos a Qt, os quais revelaram, em 1/3 a 1./2 dos casos, toxici-dade mais ou menos grave atribuivel a Qt (com I% de letalidade) - o que hoje se reduz drasticamente com as armas terapeuticas ao nosso dispor -, contudo em cerca de 70% dos casos (Quadros X e XI) foi demonstra-do(8,12,19,40) que os doentes referem uma melhoria subjectiva pela diminui9ao ou desaparecimento da smtomatologia incomodativa, como mal-estar, dispne-ia, tosse ou dor, mesmo na ausencia de respostas objectivas a terapeutica, 0 que e mais urn dado a ter em conta a favorda sua prescri9ao (8,9,12,41,46).
Urn estudo randomizado recente, que compara dois esquemas terapeuticos (vinorelbina versus 5-FU+ leucoverina) demonstrou que a QV e aumentada no grupo de doentes submetidos ao regime mais activo (vinorelbina) (31 ). o que sugere que os esquemas mais activos, desde que nao se acompanhem de uma iatroge-

Maio/Junho 1997

nia marcada (como eo caso), levam a urn melhor controlo sintomatico dos doentes (30).
Apesar de todos os esquemas de Qt arrastarem consigo uma toxicidade objectiva ou subjectiva, mais ou menos importante, nao e seguro que tal se acompa-nhe por uma significativa da QV quando a comparamos com a TS ( 47).
A juntar ao efeito que referimos sobre a melhoria subjectiva dos doentes sob a acyao da Qt, podemos lembrar o efeito psicol6gico que resulta do doente estar a fazer "a! gum" tratamento antineoplasico e os eventuais beneficios em termos de resposta a terapeutica e aumento da sobrevida, assim como o beneficia objectivo que advem da necessidade de visitas mais frequentes ao medico e do melhor controlo do estado tumoral, dos doentes que estao sob Qt cistostatica (30, 47).
No que se refere aos custos da Qt, urn dos argumen-tos contra a sua utilizayao, num estadio da doen9a em que os seus beneficios sao fundamentalmente na melhoria da QV e nalgum ganho na sobrevida, foi demonstrado pelo National Cancer Institute ofCana-da - NCIC (23), que ela, para alem de aumentar a sobrevida quando comparada com a TS, reduz os custos globais do tratamento do doente com CPNPC em fase ava.nyada ao reduzir o numero de dias de intemamento necessarios para o controlo da sintomato-logia incomodativa (12,23,30).
0 presente estudo, que se baseou no bern estruturado trabaJho de Rapp (34 ), que utilizou do is agentes activos no CPNPC, o ci!>platinum e a vindesina, demonstra bern que em termos de custoslbeneficios, a Qt esta indicada nestas neoplasias em estadio IJIBIIV (48).
Com os novos agentes citostaticos com grande actividade no CPNPC (como, p.ex., a associa9ao COOP + vinorelbina, que mostrou respostas objectivas de 30%, com sobrevida mediana de 40 semanas, bern melhor que CDDP + vindesina que se acompa.nhou de 19% de respostas objectivas com uma sobrevida mediana de 32 semanas) (7), que a morbiHdade secundaria ao tratamento diminua francamente 0 que sera ainda mais urn argumento para a sua (47).
E hoje possivel reaJizar a maior parte dos esquemas de Qt em ambulat6rio, em regime de Hospital de dia, o

Vol m N"3 271

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROX
Melhoria subjectiva da sintomatologia sob a da QUJmioterapta no estadto IV

Au tor Melhoria Subjectiva

Ossoba etal 700/o.
(J Chn Oncol 1985, 3·1478-1485)

Hardy IT et at 70%
(Br J Cancer 1989: 60. 764-766)

KrisMGetal 44%(i W 62%) (Proc ASCO 1990. 9 229)

CullenMH 65%
(Lung Cancer 1993: 9 S81-S89)
• 28% de Respostas a Terapeutica

QUADROXI
Melhona da smtomatologta sob a da quJmioterapta (MJC) no estadio IV

N• que melhorou com a Qt!N" com sintomas pre-Qt (%)

Sintoma total Doentes que Doentes que oiio
com sintomas responderam *
noMIC aoMlC

Dor 34/44 (77) 25/29 (86) 9/ 15 (60)
Perda de apeute 18/31 (58) 12117(71) 6/14 (43)
Mal estar 16/30(53) 11 / 16 (69) S/ 14 (36)
Hemoptises 34/37 (92) 21/23 (91) 13/ 14 (93)
D•spne•a 28/61 (46) 16/3 1 (52) 12/30 (40)
Tosse 48/69 (70) 29/39 (74) 19/30 (63)

Total de smtomas 178/272 (65) 114/ 155 (74) 64/ 117 (55)
M - Mttomtcina
I - lfosfamtda

• Resposta completa/Resposta parctal Cullen MH et al

C - Ctsplatmum

que reduz grandemente os custos da terapeutica que, de
resto nlio e superior (Quadro XO) a muitos outros geralmente aceites nos paises desenvolvidos ( 1.1 2). Uma outra justificayao para o uso da Qt em estadios avanyados do CPNPC, provavelmente menos consis-tente, eo de contribuir para o avanyo da ciencia medica neste campo (30).
De facto, para a definiyao de novos esquemas de Qt em estadios mais precoces da doenya, onde os benefici-os desta terapeutica deverao ser maiores, e necessario que se continue a incluir doentes nos estadios

272

dos, em protocolos de de modo a analisar
a sua eficacia terapeutica e a respectiva toxicidade, assim como maiores conhecimentos sobre a . hist6ria natural do CP ( 12,30 ).
Apesar de nao ser urn argumento que justifique s6 por si a Qt nestes doentes, ele deve ser considerado ern toda esta discussao (30).
Pensamos que, no que se refere a vantagem da Qt versw; TS no CPNPC metastatico, a resposta ja esta dada {47).
Nesta fase dos nossos conhecimentos, o passo seguin-

Vol. ill N03 Maio/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRH;:Ao DE QUIMIOTERAPIA CITOSTATICA (QT) NO CARCINqMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

QUADROXll
Comparat;:io de custos de varios tratamentos Tratamento

Qt no CPNPC
Qt no CPPC d.isseminado
Terapeutica adjuvante no oaocro do colon
"By pass" coronario
Hemodialise
Unidade de tratamento de coromirias (alto risco) Transplante hepatico

Custo por ano de vida ganho(USA S, 1990)

14130
16708
1251
13750
34750
62200
347500

Brown M (NIH Consensus Development Conference, Bethesda, 1990)

te diz respeito a utilizayao de novos esquemas de Qt mais activos e menos t6xicos, isto e, com melhores indices terapeuticos e que proporcionem aos doentes uma melhor QV, com os menores gastos possiveis (30,47).

ESTADTOUIB

A maior parte ( excepto 3, que anaJisaram doentes s6 em estadio IV) dos estudos anterionnente referidos (Quadro VIII) incluem doentes em estadios IIIB eN e, destes, s6 um (Woods) considera urn subgrupo nao metasuitico (so), pelo que as inferencias que se fazem em relayao ao esuidio IV se p()em tambem no que diz respeito ao IIIB (3,5,6,43).
Tal facto nao nos deve swpreender pois em termos de hist6ria naturaJ do CP este esuidio de pode ser encarado como uma que se aeompanha ja de metastases, embora baja quem afinne que a resposta a Qt, eo progn6stico, e melhor aqui que noN (4,24, 41 }.

No estudo de Woods e cols (so), em que se analisa um subgrupo de doentes em esuidio ill (Quadro XITI), encontrou-se aqui uma estatisticamente significativa (p=0.075) a favor da Qt, contrariamente ao que acontece na globalidade do grupo (p=0.33). Neste estadio e classica a inclusao daRt toracica

nos protocolos terapeuticos, sendo fundamental, tambem aqui, avaliar o verdadeiro papel da Qt em aquela (9).
ARt toracica s6 por si, tern urn incontesuivel valor na melboria sintomatica dos doentes, mas os benefici-os, em termos de sobrevida, quando se com para com a TS, nao sao tao evidentes ( 4 ).
0 mesmo acontece com a Qt versus Rt, ou a Rt seguida de Qt versus Qt (4).
Estudos recentes temdemonstrado que a Qtde induyao (neo-adjuvante ou proto-adjuvante) previa a instituiyao da
Rt, no senti do de pro mover urn me thor controlo sistemico
da ao elim.inar eventuais micrometastases, tinba vantagens em relayao a Rt isolada ( 4,30 ).

QUADROXIII

Terapeutica

Qt(PV)

TS

P- Cisplatinum
V- Vindesina

Maio/Junho 1997

Quimioterapia (Qt) versus Terapeutica de Suporte (TS)
N" de Doentes

97

91

D. Localmente

27%

41%

Sobrevida mediana
(semanas)

mJIV

27
p = 0.33*
17

m

45
p = 0.075
26

• Nao significativo Woods RL et al. Br J Cancer 1990; 61 :608-61 1

Vol. m N"3 273

REYlST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGJA

Oilman e cols. (10) randomizaram dois grupos de doentes (Quadro XIV), em estadio III (nao distingui-ram lilA de IIIB, e nao avaliaram, a qualidade de vida), o grupo I (n=78) que foi submetido a Qt (CDDP + vinorelbina) seguida de Rt toracica (60 GY) eo grupo 2 (n=77) que realizou unicamente Rt, na mesma dose. A sobrevida mediana (Quadro XV) foi maior no grupo I (13.8 versus 9.1 meses; p=0.0066). No grupo I a taxa de sobrevida foi de 55% aos 12 meses, 26% aos 2 anos e 23% aos 3 anos, sendo no grupo 2 de 40,13 e I I% nos mesmos periodos.
Aos 5 anos a taxa de sobrevida no grupo I foi de 19% versus 1% no grupo 2 (Quadro XV).
Oeste modo, constata-se que a partir dos 24 meses, inclusive, as taxas de sobrevida foram 2 vezes supeno-res no grupo I.
Este trabalho provou que a Qt de induyao aRt aumen-

ta significativamente a sobrevida mediana (em cerca de 4 meses) e duplica o n6mero de longos sobreviventes (aos 2 e 3 anos), em ao grupo que s6 fez Rt, a custa de uma muito baixa iatrogenia (Quadro XVI) e sem mortes relacionaveis com a terapeutica ( 10).
Esse aumento para o dobro do mirnero de doentes vivos aos 2 e 3 anos (Quadro XV), constitui urn avan90 consideravel se pensannos que o numero daqueles que, a partida, pode beneficiar desta abordagem terapeutica e importante, pois representa uma razoavel percenta-gem dos CPNPC ( 1 o ).
Contudo, 75% dos doentes, com CPNPC em estadio Ifl, ainda morre antes dos 3 anos, o que implica a
de novas armas e de novas estrategias tera-peuticas.
Em termos de custos, constatou-se que a associat;:ao Qt de indut;:ao!R.t foi 33% mais cara que aRt isolada o

QUADRO XJV
Quim1oterap1a (Qt) seguida de Rad1oterap1a (Rt) versus Radioterapia no estad10 m

N° de doentes
(Total = 155)
Respostas
Completa
Parcial
Estabilizayao
Progressao
Dilmann RO et al

N Engl J Med 1990; 323:940-945

Grupo I (Qt Rt)

78

IS (19%)
29 (37%)
25 (32%)
9(12%)

QUADROXV

Grupo 2 (Rt)

77

12{16%)
21 (19%)
27 (35%)
17 (22%)

Quimioterap1a (Qt) seguida de Radioterap•a {Rt) versus Radioterapia no estlidio m

Sobrevida mediana •
(meses)
Taxas de sobrevida (%)
12 meses
24 meses
36 meses
60meses

• Grupo I + 2 I I meses (n - 155)
•• p=0.0066

274

Grupo A (Qt Rt)
n = 78

13.8 ••

55
26
23
19

Vol.IDNV3

Grupo 2 (Rt)
n = 77

Dill mann RO ct al

40
13
II
7

N Engl J Med 1990; 323:940-945

Maio/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRI<;AO DE QUIMIOTERAPIA CITOSTA TICA (QT) NO CARCINOMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

QUADROXVI
Qutmioterapta (Qt) seguida de Radioterapia (Rt) versus Radioterapia no estidio ill

Necessidade de
• lnfecy6es
• V6mitos
Pe••da de peso ma•·cada
• Sem mortes atribuiveis a terapeutica

que se justifica plenamente se pensannos que isso correspondeu a urn aumento de I 00% na sobrevida aos 2 e 3 anos (isto e, para 0 dobro dos doentes ).
Feitas as contas, o custo diario da terapeutica Qt de induyao/Rt, ficou mais barata que a da Rt isolada, quando se leva em conta o numero de dias ganhos em media em cada grupo ( 10).
Sause e cols. (Quadro XVU), num trabalho publica-do em Abstract (Proc ASCO 1994; 13: 325) confirma-ram os dados de Dillman, demonstrando urn aurnento na taxa de sobrevida aos 12 meses (60 vs 46%) e na sobrevida mediana (13.8 vs 11.4 meses) no grupo da Qt de induylio!Rt em rela9li0 aRt isolada (30).
Le Chevalier e cots. (Quadro XVII) tambem refor-9aram estes dados ao randomizarem 363 doentes em

G rupo I* (Qt .... Rt)
n =78

7%
5%
14%

G rupo 2 * (Rt)
n=77

Dilmann RO et al

3%
00/o
6%

(N Engl J Med 1990; 323:940-945)

dois grupos, urn de Qt de induyao (com CDDP) aRt (grupo I) e outro com Rt isolada (grupo 2) tendo verificado urn aumento da taxa de sobrevida aos 3 anos de4 (Rt isolada) para 12% (Qt indu9ao!Rt), com urna sobrevida mediana de 12 meses no l 4 grupo versus I 0 meses na Rt isolada, o que nao teve, contudo, significa-do estatistico.

Estes diferentes trabalhos indicarn a Qt neoadjuvan-te aRt oa irressecavel localmente avanyada, ao aumentar as taxas de sobreviveocia, provavelmente devido a urn melbor controlo da doenya sistemica, que, frequentemente, e a responsavel pel a falencia terapeuti-
ca destes doentes (30).
Schaake-Konig e cots. (38) tambem demonstraram
(Quadro XVTII) a vantagem da associa9lio da Qt

QUADROXVn
Quimioterapia (Qt) seguida deRadioterapia (Rt) versus Radioterapia no estidio ill Grupo 1 (Qt -+Rt) Grupo 2 (Rt)

Aut or Sob••evida mediana Taxas de Sobrevida Sobrevida mediaoa Taxas de Sobrevida

(meses) (%) (meses) (%)

Dillman etal 13.8 55 (12 meses) 9.7 40 (12 meses)
(N Engl J med 1990; 23 (36 meses) II (36 meses)
323: 940-945

Le Chevaljer et at 12 10
(J Nat! Cancer lnst 12 (36 meses) 4 (36 meses)
1992; 84:85)

Sause et al 13.8 60 (12 meses) 11.4 46 (12 meses)
(Proc ASCOO 1994;
13:325

Mato/Junho 1997 275

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROXVlll
Quimioterapia (Qt) e Radioterapia (Rt) versus Radioterapia no estidio ill

Au tor Terap. (n)

Dillman Qt - Rt (78)
(1990) Rt (77)

Chevalier Qt -Rt (99)
(1991} Rt (95)

Schaake-Koning Qt + Rt (121+102)
(1992} Rt (108)

Wolf Qt- Rt (37)
(1994) Rt (41)

Sause Qt- Rt (151)
(1995) Rt (149+152)
Qt - Rt (Qt neoadjuvante aRt)
Qt + Rt = Concorrente

R espostas
(RCIRP)

46%
35%

31%
35%

86%
70%

58%
49%

NR
NR

(CDDP diario) a Rt versus a Rt isolada, em 331 doentes com CPNPC em estAdio IIIB, tendo constatado

86% de respostas no grupo da quimiorradioterapia versus 70% no da Rt isolada, com sobrevidas aos 3 anos respectivamente de 16% e 2%.
Do is trabalhos sao de citar (Quadro XIX) DO que se
refere a do efeito da Qt seguida de Rt vs
TS no CPNPC em estAdio avanc;:ado (4).

0 de Gregor e cols. ( 16) aponta para urn a sobrevida mediana de 52 semanas no grupo de doentes que e submetido a Qt + Rt vs 34 semanas no da TS. Contudo,

Sobrevida Taxas de Sobrevidas (%)
Media.na I ano/2anos/3 anos p
(semanas)

59 55/26123 0.006
42 40/ 13/ 11

52 50/21/ 12 <0.02
43 41/ 14/4

NR 49/26/16 0.04
NR 46/ 19/2

59 NR/24/NR 0016
39 NR/12/NR

59 60/32/12 0.008
49 46119/4
NR = Niio Referido

essa nao se mostrou estatisticamente significati-va pelo pequeno mimero de doentes randomizados (4).

Ja no trnbalbo de Leung e cols. (27), essa diferenva
e significativa a favor do I o grupo, o que e mais urn
da importancia da Qt (aqui associada aRt) na terapeutica do CPNPC localmente avanvado (4).

ESTADIO DIA

Em 1988, Gralla demonstrou que a Qt pre-opera to-

QUADROXIX
Quimioterapia (Qt) seguida de Radioterapia (Rt) versus Terapeutica de Suporte (TS) na local mente

Aut or

Leung(l992)

Gregor (1993)

P- Cisplatinum
E - Etoposide
V- Vindesina

276

Terapeutica Respostas.
(n) (RCIRP)

PE/Rt (53) 21%
TS (66) -

PV/Rt (39) 62%
TS (39) -

RC -Resposta Completa
RP - Resposta Parcial

Taxa de Sobrevidas Sob•·evida mediana p
1 ano/2 anos (semanas)

53o/o!NR 53 0.047
300/o/NR 37

NRINR 52 n.s.
NRINR 34

NR - Niio Referido

Voi.IDN"3 Maio/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRICAO DE QUIMIOTERAPIA CITOST A TICA (QT) NO CARCJNOMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

ria com MVP (mitomicina, alcaJoides da vinca e
CDDP) levava a urn numero significativo de respostas
a terapeutica e de peyas cirurgicas que se apresentavam
anatomopatologicamente negativas, com uma sobrevi-
da mediana global de 19 meses (15).
Urn conjunto de estudos (Quadro XX), que incluiram 463 doeotes que foram submetidos a Qt neo-adjuvante a cirurgia, embora heterogeneos nos respectivos criterios de inclusao, vao de encontro ao de Gralla (15, 38).

randomizaram 60 doentes para Qt pre-operat6ria (3 ciclos de MIC) seguida de ressec9ao cirurgica (n=30) versus cirurgia isolada (n=30). Ambos os grupos receberam Rt p6s-operat6ria (Quadro XXI).
Dezoito doentes (60%) revelaram uma respostas objectiva a Qt, com duas respostas completas (7%). Quinze doentes (50%) melhoraram de estadio ap6s
a Qt mas s6 urn apresentou uma remissao histol6gica
completa (35).

QUADROXX
Qu•m•oterapia neoadjuvante a cirurgia no estadio ill A (Protocolos de Fase D) Sobrevida

Au tor N° de Doentes RC+RP Resseca bilidade RC Histopat. Mediana 3-5 a nos
(%) (%) (%) (meses) (%)

Skarin et al 41 72 90 - 32 3 1
Maruni et al 136 77 65 14 27 28/17
Burkes et a1 39 64 56 8 19 26
Faber et al 85 - 73 31 22 40
Yasharetal 36 - 86 28 - 31 CALGB 41 51 75 0 15 32 LCSG 85 56 63 9 13 20

Total 463 51-77 56-90 0-3 1 13-32 17-40

RC = Resposta comp1eta
RP = Resposta parcial

CALGB =Cancer And Leukemia Group B LCSG = Lung Cancer Study Group

Encontraram-se ai respostas (RC+RP) entre 51-77%
doscasos, foi possivel a 56-90%dos doentes, com uma remjssao hlsto16gica completa (anato-
mia patol6gica da operat6ria ressecada negativa) em
0 a 31 %, uma taxa de sobrevida entre os 3 e 5 anos de 17-40% e uma sobrevida mediana de 13-32 meses (35) Apesar das criticas que se poderao apontar aqueles trabalhos, sao dados que traduzem algum optimismo face a Qt neo-adjuvante a cirurgia, quando sabemos que classicamente, a sobrevida, aos 5 anos, dos doentes em estadio IIlA operados, ronda os 9o/oOu menos e sabe-se que a Rt pre-operat6ria nao melhora, nestes casos, o progn6stico.
Nesta fase de doen9a localmente avan9ada, mas potencialmente ressecavel, Rosell e cols. (35,36),

Maio/Junho 1997

Encontrou-se urn intervalo livre de doenya de 5 meses no grupo da cirurgia isolada, enquanto, no grupo Qt + cirurgia esse intervalo foi de 20 meses (p< 0.001 ). A sobrevida mediana foi de 26 meses no grupo da Qt neo-adjuvante a cirurgia versus 8 meses no grupo controlo (p< 0.00 1 ).
Encontrou-se urn factor de progn6stico negativo K-ras ) em maior percentagem no grupo controlo (42%) do que no grupo que fez Qt (15%), o que pode confundir os resultados (p=0.05), contudo a diferenya encontrada na sobrevida foi bastante signifi-cativa (p< 0.001).
Ainda mais importante foi a diferenya de sobrevida que Roth e cols. encontraram (37) num estudo que incluiu 60 doentes randomizados respectivamente para

277

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADROX.Xl
Quimioterapia (Qt) seguida de Cirurgia (C) versus Cirurgia

Grupo 1 (Qt - C)
Estudo

Grupo 2 (C)
Estudo

Resposta a terapeutica
(Qt)
T. Ressecavel

A

60%
(RP =53%; RC = 7%
85%
T lrressecavel I 5%
Sobrevida mediana 26
(meses)
K-ras I 5%
A · Rosell et al. N Engl J Med 1994; 330·1 53-1 58 (n=30+30) B ·Roth et al. J Natl Cancer lnst 1994. 86:673-680 (n = 30+30)

3 ciclos de Qt (com CDDP) seguida de cirurgia (n=30) versus cirurgia isolada (n=30).
A resposta global a Qt foi de 35%, com uma sobre-vida mediana de 64 meses no grupo da Qt versus] I meses (!) no que foi submetido unicamente a ciru.rgia, o que tern urn significado cliruco e estatistico ma.rcado (Quadro XXI).
Ambos os t.rabalhos (Rosell e Roth), incluiram poucos doentes, mas face a estudos anteriores de fase ll,atendendo a estes resultados, que demonstram urn aumento da sobrevida mediana nestes doentes, e a que neste estadio (perante os dados que apresentamos anteriormente), o medico e os doentes costumam optar pela terapeutica mais agressiva, sera que ba a "cora-gem" de randomizar doentes unicamente pa.ra a cirur-gia, em futuros ensaios cllnicos? (30,42).

OUTROSESTUDOS

Uma meta-analise recentemente publicada ( 1995) pelo Grupo Cooperativo do CPNPC (32) vern de encontro, na generalidade, a grande parte das afirma-que fizemos no que se refere ao papel da Qt nesta neoplasia maligna.
Ao analisa.rem 52 estudos clinicos randomizados (publicados ou nao publicados), que incluiram 9387 doentes (de 1965 a 1991 ), distribuidos pelos diferentes

278

B

35%

64

A

90%
10%
8

42%

B

II

estadios da doenca tiveram, como objectivo avaliar o impacto da Qt na sobrevida dos doentes com CPNPC quando comparada com a terapeutica primaria (na apresentacao da doenca), preconizada pa.ra cada urn dos grupos: doenya precoce, doenca localmente avan-yada ou doenya metastatica (Quadro XXU).

QUADROXXD
Meta-analise do grupo cooperativo do CPNPC.
(Metodo1ogia seguida)
Doent;:a precoce
Cirurgia versus Carurgaa + Qt
Cirurgia + Rt versus Cirurgaa + Rt + Qt
Doent;:a localmente avant;:ada
Rt radical versus Rt radical + Qt
• Doent;:a metastiltica
Terapeutica de Suporte (TS) versus TS + Qt
Non-Smal Cell Lung Cancer Colla bora rive Group
BMJ 1995; 311 :899-909

Nao incluiram protocolos de Qt neoadjuvante por considera.rem que ainda era precoce a sua avaliacao. A meta-analise (Quadro XXIII) sugere que a Qt com farmacos modemos (com cisplatinum) leva a beneficios absolutos na sobrevida aos 5 anos de 5% no grupo da cirurgia e de 2% no da Rt radical, e de l 0% no grupo da terapeutica de suporte (32).

Maio/Junho 1997

ARGUMBNTOS A FAVOR DA PRESCRI<;AO DE QUIMIOTERAPIA CITOST A TICA (QT) NO CARCINqMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

QUADROXXlll
Meta-analise do Grupo Cooperativo do CPNPC (Alguns dados) Tera peutica no R isco de Morte Beneficio Absoluto na Sobrevida

Cirurgia versus Cirurgia + Qt
{n=4357)

C1rurg1a + Rt versus Cirurgia + Rt + Qt
(n =807)

Rt Radical versus Rt Radical+ Qt*
(n =3033)

TS versus TS + Qt*
(n=ll90)
.. p < 0.05

Dos dados disponiveis, concluiram que com os esquemas que incluern o cisp/atmum, o grupo da Qt apresentava sempre vantagens em todas as compara-c;<5es e atingiu significado estatistico quando usado com aRt radical (doenya locaJmente avan9ada) e a terapeu-tica de suporte (doenya metastatica), sugerindo que na doenrra precoce a sua utilidade, ainda que aparente, necessita de estudos complementares (32).
Deste modo, defende-se aqui que a Qt tern urn papel a desempenhar na terapeutica do CPNPC.
Embora modestos, esses beneficios sao de conside-rar, dada a aJta prevalencia da doen9a e pelo facto dos doentes assumirem, com grande frequt:incia, os riscos iatrogenicos da terapeutica, mesmo quando confronta-dos com pequenos incrementos na sobrevida (39). 0 uso da Qt devera ser decidido, em conjunto pelo clinico e pelo doente, ponderando-se os varios factores em jogo, como o progn6stico da doenc;a, a toxicidade da terapeutica, a qualidade de vida dos doentes e os custos do tratamento (32,33).
Neste contexto, o aumento da sobrevida e o ponto fulcral de avaliayao da eficacia terapeutica, 0 que e reforc;ado por urn estudo que demonstrou que os doentes, em geraJ, querem viver mais tempo, mesmo a
custa de uma discreta (e curta) deteriora9ao da sua quaUdade de vida (39).

Maio/Junho 1997

13%

6%

13%

27%

3% (2anos)
5% (5 anos)

2% (aos 2 e 5 anos)

4% (2 anos)
2% (5 anos)

10%{1 ano)

Non-.Sma/1 \ell f.ung Cancer Col/aboranve Group
BMJ 1995, 31 I :899-909

CONCLUSOES

Nurnadoenc;a em que a principal razao para a baixa percentagem de curas, que nao ultrapassa em media os I 0-15%, reside na sua capacidade de metastizac;ao, sabendo-se que s6 uma minoria vern a morrer por complicayOes do tumor primitivo, compreende-se que a chave para o sucesso terapeutico no sentido de se atingirem maiores taxas de cura e maiores sobrevidas, sempre com a premissa fundamental da melhoria da qualidade de vida do doente, tera que passar pela terapeutica ststemica (7,21,30).
Dada a alta prevalencia do CP, mesmo urn modesto incremento como resuJtado da terapeutica instituida, traduz-se por urn numero substancial de anos-vida ganhos.
De facto, nos EUA, urn modesto aumento de 2% na cura do CP representa mais anos-vida ganhos do que os obtidos com 1 00% de curas de doentes com doenya de Hodgkin ( 12).
Deste modo, a terapeutica sistemica a base da poliquimioterapia deveni constituir a chave de qualquer programa bern sucedido no sentido de aumentar a perceotagem de curas nesta neoplasia ou do aumento marcado da sobrevida dos doentes nao curados, sempre com a preocupayao primaria da melhoria da qualidade

Vol. ill N°3 279

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

de vida do doente ( 17,21,30 ).
Apesar de aqui os a gentes citostaticos serem menos activos que noutras neoplasias malignas, com taxas de respostas objectivas ainda muito baixas em monotera-pia (Quadro XXlV), atingindo em de farmacos activos taxas de 30 e mesmo 40% ( ou rna is), com esquemas a base de cisplatinum (44), haevidencia crescente de que a Qt aumenta a sobrevida nos doentes com CPNPC e de que esse incremento e melhor nos estadios mais precoces da (21).

.
.
.
.
.
.
.
.

QUADROXXIV
Agentes citostAticos no CPNPC: Respostas objectivas em monoterapia (%)
Classicos Novos

lfosfarnida .. .... 26 . CPT II ............... 28
Cisplatinum ....... 20 (Camptotecina)
Mitomictna C ..... 20 . Taxa nos ............. 24
Vindestna ............. 17 . Vinorelbina ......... 22
Adriamicma ......... 13 . Gemcuabina ........ 21
Etoposido . .......... ll
Metotrexato ..... 10
Ctclofosfrumda .. 8

BIBLIOGRAFlA

Dos dados apresentados, pode concluir-se que a Qt, no CPNPC, aumenta a sobrevida (podendo aumentar as taxas de cura), sem urn impacto negativo na QV dos doentes enos custos inerentes ao seu tratamento, em tres

local mente potencialmente
ressecavel, como terapeutica proto-adjuvante
a cirurgia (estadio IliA)
local mente avanc;ada nao ressecavel
(estadio UIB), quando combinada com a radioterapia (Rt)
na doenc;a metastatica ( estadio IV).
Podera ter interesse, aincla, no estadio TI (N1

) como

terapeutica adjuvante a cirurgia, e no estadio I, como na neoplasia operada (30).
Temos de que atingido este patamar, com os novos farrnacos activos (28) face ao CPNPC, com melhores Indices terapeuticos e a sua associar;ao 6ptima, o passo seguinte e atingir-se urn aumento marcado da sobrevida, com uma menor toxicidade e menores custos, antevendo-se, mesmo, a sua cura numa alta percentagem de casos, tal como acontece ja noutras neoplasias malignas (30).

I. BROWN M. Cost-effectiness of cancer treatment. Presented 6 at the NIH consensus development conferenee. Bethesda,

CELLERINO R, TUMMARELLO D. PIG A A Chemothe.
rapy or not in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1990; 6: 99-1 09.
2.

3

4.

5.

280

MD, Apri117-19; 1990.
BUCCHERI G. Chemotherapy and survival in non-small
cell lung cancer. The old vexata questio. Chest 1991; 99 (6): 1328-1329.
BUCCHERI G. Chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. Three years later Chest 1994; I 06(4): 990-992. BUCCHERI 0, FERRIGNO D. Therapeutic options for regionally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1996; 14: 281-300.
BUCCHERI Of, FERRIGNO D, CURCIO A. VOLA P, ROSSO A Continuation of chemotherapy versus suppontve care alone in patients with inoperable non-small cell lung cancer and stable disease after two or three cycles of MACC: Results of a randomized prospective study. Cancer 1989; 63: 428-432.

7. LECHEVALLER T eta!, Randomized study ofvinorelbme at)d cisplatin versus vindesineand cisplatin versus vinorelbt-
ne alone m advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients J Cltn Oncol1994;12 360-367.
8. CULLEN MH. The MIC regimen in non-small cell lung Qncer. Lung Cancer 1993; 9 (suppl 2): 81-89.
9. CULLEN MH. Trials of radical radiotherapy versus chemo-therapy plus radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. Sem Oncol1994; 21 (3; supp\4). 34-41.
10. DILLMAN RO et al. A randomized trial of induction

chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone
in stage m non-small-cell lung cancer. N Eng! J Med 1990; 323: 940-945.

Maio/Junho 1997

ARGUMENTOS A FAVOR DA PRESCRJc;:AO DE QUIMIOTERAPIA CITOST A TICA (QT) NO CARCINOMA PULMONAR DE NAO PEQUENAS CELULAS (CPNPC)

11. DURRANT KR, BERRY RJ, ELLIS F. Comparison of 27. LEUNG wr et ai. Combined chemotherapy and radiothe-
treatment policies in inoperable bronchial carcinoma Lancet rapy versus best supportive care in the treatment of inopera-
1971; 10: 715-719. ble non-small cell lung cancer. Oncology 1992; 49: 321-326.
12. EVANS WK. Rationale for the treatment of non-small cell 28. LILENBAUM RC, GREEN MR. Novel chemotherapeutic
lung cancer. Lung Cancer 1993; 9 (suppl2): SS-S 14. agents in the treatment of non-small-cell lung cancer. J Clin
13. FELD R. Chemotherapy versus best supportive care for Oncoll993;1 !(7):1391-1402.
unresectable non small cell lung cancer: is it really worthwhi- 29. MARINO P. PAMPALLONA S, PREATONl A, CANTO-
le? Lung Cancer 1993; 8: 391-396. Nl A, INVERNJZZI F. Chemotherapy vs supportive care in
14. GANZ PA, HASKELL CM. FIGLIN RA, SOTO NL, advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis
SIAUS J. Estimating the quality of life in a clinical trial of of the literature. Chest 1994; I 06: 861-865.
patients with metastatic lung cancer using the Kamofsky 30. MASTERS GA. VOKES EE. Should non-small cell carcino-
performance status and the functional living index-cancer. ma of the lung be treated with chemotherapy? Pro: Chemo-
Cancer 1988; 61: 849-856. therapy is for non-small cell lung cancer. Am I Respir Crit

IS. GRALLA RJ. Preoperative and treatment adjuvant chemo- Care Med 1995:151:1285-1287.
therapy in non-smaH cell lung cancer. Semin Oncol 1988; 15 31. MOINPOUR CM Measuring quality of life: an emerging
(suppl): 8-12. science. Semm Oncol 1994; 21, n° 5 (sup pi I 0); 48-63.
16. GREGOR A et al. Radical radiotherapy and chemotherapy in 32. NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLOBORATl-
localized inoperable non-small-cell lung cancer. A randomi- VE GROUP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer:
zed trial. I Nat! Cancer Lost 1993; 85: 997-999. a meta-analysis using updated data on individual patients from

17. GRILLI R, OXMAN AD, JULIAN JA. Chemotherapy for 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is 33. RABY B, PATER J, MACKILLOP WJ. Does knowledge
enough? J Clin Oncol1993; II: 1866-1872. guide practice? Another look at the management of non-small

18. HANSEN FIH. Advanced non-small-cell lung cancer: to treat cell lung cancer. J Clin Oncol 1995; 13:1904-1911.
or not to treat? J Clio Oncol 1987; 5(11 ): 1711 -1712.

34. RAPPE et al. Chemotl1erapy can prolong survival in pauents

19. HARDY JR, NOBLET, SMITH .IE. Symptom relief with

with advanced non-small-cell lung cancer. Report of a
Canadian multicenter mndomized trial J Clin Oncol 1988;
moderatedosechemotherapy(Mitomycin·C, Vinblastineand 6: 633-641.
Cisplatin) in advanced non small cell lung cancer. Br J
35. ROSELL Ret al. A randomized trial of Mitomycinflfosf-

Cancer 1989: 60: 764-766.
amide/Cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery

20. HASKELL CM Chemotherapy and survival of patients with alone in stage IllA non-small cell lung cancer. Semin On col
non-small cell lung cancer A contrary view Chest 1991; 1994; 21. (n° 3, suppl 4): 28-33.
99{6):1 325-1326. 36. ROSELRetal. A randomized trial comparing preoperative
21. HAZUKA MB, BUNN PA Controversies in the non-surgical chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients
treatment of stage ill non-small cell lung cancer. Am Rev Respir with non-small-cell lung cancer. N Eng! J Med 1994,
Dis 1992; 145: 967--977. 330: I 53-158.

22. HOLMES EC, OAIL M Surgical adjuvant.tberapy for stage 37. ROTH JA et al. A randomized trial comparing peri operative
ll and stage ill adenocarcinoma and large-cell undifferentia- chemotherapy and surgery with surgery alone resectable
ted carcinoma. J Clin Oncol 1986; 4: 710-715. stage IDA non-small cell (ung cancer. J Nat! Cancer lnst
23. JAAKKlNMAINEN L, GOODWIN PJ, PATER t WARDE 1994: 86: 673-680.
P, MURRAY N, RAPP E. Counting the costs of chemothe- 38. SCHAAKE-KONIG et al. Effects of concomitant cisplatin
rapy in a National Cancer Institute of cancer randomised trial of and radiotllerapy on inoperable non-small cell lung cancer. N
non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1990; 8: 1301-1309. Eng! J Med 1992; 326: 524-530.
24. JONSON BE. Biologic and molecular prognostic factors. 39. SLEVIN ML et al. Attitudes to chemotherapy: comparing
Impact on treatment of patients with non-small cell lung views of patients with cancer with those of doctors, nurses,
cancer. Chest 1995; I 07: 287S-290S. and general public. BMJ 1990; 300: 1458-1460
25. KARNOWSKY DA, ABELMANN WH, CRAVER LF, 40. SMITH IE. Palliative chemotherapy for advanced non-small
BURCHENAL JF. The use of nitrogen mustards in the cell lung cancer. Time to reappraise its role. BMJ 1994; 308:
palliative treatment of carcinomas. Cancer 1948; I: 634. 429-430.
26. LAD T, RUBINSTEIN L, SADEGffi A The benefit of 41. SOTTO-MA YOR R Quimioterapia no carcinoma pulmonar
adjuvant treatment for ressected locally advanced non-small de nao pequenas celulas (CPNPC) em fase Arq
cell lung cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 9-17. SPPR 1992; 9(1 ): 13-20.

Maio/Junho 1997 Vol. ill N°3 281

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

42. SOTTO-MA YOR R Tratamento do cancro do pulmiio nao pequenas celulas (CPNPC) - Estadio ill. Quimioterapia citosllitica Arq SPPR 1992; IX(6): 303-308.
43. SOUQUET PJ et at Polychemotherapy in advanced non-smal cell lung cancer. A meta-analysis. Lancet 1993; 342:19-21
44. THATCHER N, RANSON M, ANDERSON H. Chemothe-rapy in non-small cell lung cancer Eur Respir Mon 1995;
I: I, 269-305.
45. THONGPRASERT S, SANGUANMITRA P, UMSAWAS-01 T. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Proc ASCO (Abstr) 1995,1 4· 358.

282

46. TREDANIEL J, LEPAGE E, MARTY M, HIRSCH A. La chimiotherapie apporte un benefice aux cancers bronchiques
non a petites cellules inoperables. Rev Mal Resp 1990; 7: 493-496.

47. VOKES EE, BITRAN JD. Non-small cell lung cancer. Toward the next plateau. Chest 1994;106(3): 659-661.
48. VOKES EE, BITRAN JD, VOGELZANG NJ. Chemothe-rapy for non-small cell lung cancer. The continuing challen-
ge. Chest 1991; 99(6): 1326-1328.
49. WILLIAMS CJ. Chemotherapy of non-small cell lung cancer. Br J Cancer 1989; 60· 9-1 I.

50 WOODS RL et al. A randomized trial of cisplatin and vindesioe ver.rus supportive care only in advanced non-small cell1ung cancer. Br J Cancer 1990; 61: 608-611.

Vol. m N" 3 Maio/Junho 1997