

Em resumo, poderíamos concluir que os modernos métodos de estudo celular e tecidual têm permitido enormes avanços no domínio da etiopatogenia do ccpp e das neoplasias que com ele se relacionam mas não têm fornecido elementos cruciais para a clínica e terapêutica dos doentes. Isto mesmo se encontra reflectido no desapontamento com que Rosti (13) refere, em 1993, no *Journal of the National Cancer Institute*, que

cerca de 70% dos médicos acham que a investigação sobre o ccpp é inadequada e que a terapêutica actual é decepcionante.

No entanto, e dado o péssimo prognóstico dos carcinomas de células pequenas do pulmão, não será disparatado defender a necessidade de continuar o estudo minucioso de cada ccpp com o objectivo de procurar identificar subgrupos susceptíveis de tratamento (e/ou avaliação prognóstica) diferenciado.

REFERÊNCIAS

1. HAMMAR SP. Common Tumors. In: Pulmonary Pathology. Dail DH, Hammar SP (eds). Springer-Verlag New York Inc, 1988.
2. BERNARD WG. The nature of "oat-celled sarcoma" of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29: 241-244 (citado por Hammar SP).
3. YESNER R. Classification of lung-cancer histology. *N Engl J Med* 1985; 312: 652-653.
4. YESNER R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg* 1983; 7: 775-785.
5. KEEHN R, AUERBACH O, NAMBU S. Reproducibility of major diagnosis in a binational study of the lung cancer in uranium miners and atomic bomb survivors. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:478-482.
6. MEMOLI VA, JORDAN AG, BALL ED. A novel monoclonal antibody, SCCL 175, with specificity for small cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988; 48: 7319-7322.
7. ELIAS AD, AYASH L, FREI E III et al. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 559-566.
8. TIRINDELLI-DANESI D, TEODORI L, MAURO F, et al. Prognostic significance of flow cytometry in lung cancer — A 5-year study. *Cancer* 1987; 60: 844-851.
9. BUNN PA, CARNEY DN, GAZDAR AF, et al. Diagnostic and biological implications of flow cytometric DNA content analysis in lung cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 5026-5032.
10. GUBER A, COHEN R, RONAH R. Flow cytometric analysis and cytokeratin typing of human lung tumors — A preliminary study. *Chest* 1994; 105:138-143.
11. BRAUCH H, JOHSON B, HOVIS J, et al. Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in small-cell an non-small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 317:1109-1113.
12. HIRSH FR. The clinical value of recent developments in pathology and biology of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4:30-33.
13. ROSTI G. Treatment advances for small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:938.

Perspectivas actuais da quimioterapia

MÁRIO LOUREIRO*

INTRODUÇÃO

As esperanças e os receios do uso da quimioterapia (Q.T.) no tratamento do Carcinoma Pulmo-

nar de pequenas células (C.P.P.C.) têm evoluído em sentido contrário, atendendo não só à eficácia terapêutica relativa de alguns fármacos mas, também, à redução, ou possibilidade de controlo, da toxicidade mais comum.

Esta realidade inclinou a determinação médica no sentido do seu emprego crescente, como arma terapêutica.

* S. Pneumologia, H.U.C.

Recebido para publicação em 94.12.7

Nestas circunstâncias, devem as perspectivas da quimioterapia enquadrar-se com algumas variáveis importantes na evolução natural da doença, repetitantes aos tumores, aos doentes e à relação entre eles. No seu conjunto constituem os chamados factores de prognóstico, a saber:

a) No doente

Idade — No caso do C.P.P.C. mais de 25% ocorre em pessoas com mais de 65 anos sendo a idade um factor importante na sobrevida (S.V.) média. Nos E.U.A., entre 1973 e 1987, a mortalidade aumentou apenas 15% nos doentes com menos de 65 anos, contra mais de 50% acima desse limite.

A fraca sobrevida acima desta idade deve-se, provavelmente, a uma associação de factores a saber: dificuldade no diagnóstico precoce por os primeiros sintomas serem ignorados ou atribuídos a outras doenças; rastreios menos frequentes; toxicidade com os tratamentos; outras doenças associadas (Ins. cardíaca, H.T.A., Ins. renal, hepática, etc.).

Sexo — Sabendo-se, que no grupo dos maiores sobreviventes há predominio das mulheres, provavelmente relacionado com o facto de haver no tumor receptores de superfície para androgénios, o sexo tem importância na avaliação da S.V.

Doenças anteriores — A existência ou não de sequelas de doenças pulmonares anteriores (T.P.) ou outras (cirrose hepática, Ins. renal, Ins. cardíaca) condicionam a estratégia terapêutica.

Estado geral — Definido em duas escalas (Zubrod e Karnovsky) e caracterizado pela conjugação de três índices (existência ou não de sintomas, grau de independência — activo/acamado — e estado ponderal — peso normal/perda superior ou inferior a 10%) é sem dúvida um dos parâmetros fundamentais a ter em conta na elaboração da estratégia terapêutica.

b) No tumor:

Clinicamente tem uma evolução muito rápida, com um tempo de duplicação curto, metastização precoce e diversificada, podendo associar sintomas neuroendócrinos.

Morfológicamente são constituídos por células pequenas, núcleos redondos com cromatina nuclear

e citoplasma, podendo distribuí-se por 3 ou 4 sub-tipos.

Biologicamente caracterizam-se por muitos manifestarem propriedades neuroendócrinas derivadas de marcadores, que 50 a 93% deles expressam possuindo, ainda, receptores neuropéptídeos de superfície para actuação de factores de crescimento autócrinos. A bombesina, a neuro-específica enolase (NSE) e L-Dopa descarboxilase, são alguns desses marcadores.

Geneticamente o C.P.P.C. expressa alterações diversas e profundas em vários dos seus cromossomas.

Imunologicamente expressa diversos grupos antigénicos na superfície das suas células, nomeadamente NCAM (Neural-células moleculares de adesão), estas provavelmente relacionadas com a sua tendência fortemente metastizante.

Relativamente à sensibilidade aos tratamentos o C.P.P.C. revela-se muito quimio e radiosensível.

DA RELAÇÃO DOENTE/TUMOR

Entendemos por esta relação, o grau de invasão do tumor e a sua repercussão biológica no doente.

Para efeitos de prognóstico e decisão terapêutica é usual (e suficiente) estabelecer dois graus de invasão, isto é, definir se a doença é limitada ou extensa. No primeiro caso a invasão estará confinada a um hemitórax (compreendendo a invasão pleural e os gânglios supra-claviculares homolaterais) e, no segundo, ultrapassará estas fronteiras.

A grande maioria apresenta-se como doença extensa (70%), dependendo esta percentagem do rigor da avaliação. Lembre-se que um estadiamento correcto do C.P.P.C. deve contar com a realização de ecografia abdominal (hepática, suprenal e cadeias ganglionares), TAC pulmonar, abdominal e cerebral, cintigrafia osteo-articular e ainda medulograma e biópsia medular.

A sobrevida e a resposta aos tratamentos são muito dependentes do grau de invasão.

Por outro lado, contam ainda para o prognóstico e decisão terapêutica a repercussão biológica do tumor no doente, nomeadamente na medula óssea (anemia, leucocitose e plaquetopenia, aumentos da LDH, da fosfatase alcalina, do nível de uricemia e diminuição da albumina, Cl e Na no ionograma).

a) Factores de mau prognóstico e de S.V. curta

Para além do grau de invasão (D.L. ou D. Ext.) do estado geral, e da idade ser superior ou inferior a 65 anos, há alguns índices sugestivos de mau prognóstico, nomeadamente a metastização óssea, significando uma S.V. média de 20 semanas. O número de plaquetas < 150.000, o Na abaixo de 135 nmol/ml e o aumento da fosfatase alcalina, são também índices de degradação acelerada.

SITUAÇÕES CLÍNICAS

Das considerações anteriores pode deduzir-se haver vários tipos de situações clínicas, obrigando a adequar a estratégia a cada uma delas.

Para além dos grandes grupos de doença limitada ou extensa e do estado geral, deverá considerar-se se o doente é idoso ou não (mais de 65 anos), se há metástases cerebrais, quantos são os órgãos invadidos pela metastização e se são primeiros tratamentos ou se são recidivas.

PERSPECTIVAS DA QUIMIOTERAPIA

a) Administração isolada

Confirmados insucessos da cirurgia e R.T. no controle da metastização do C.P.P.C., as atenções viraram-se para a quimioterapia como estratégia de eleição no ataque a esta neoplasia. Estava-se no início dos anos 70 e, desde então, não mais se parou na pesquisa de substâncias activas. Cedo se verificou ser a associação de drogas mais eficaz que a monoterapia. Ao longo destes vinte e muitos anos, identificaram-se meia dúzia de substâncias activas, (umas mais tóxicas que outras) experimentaram-se várias associações, alimentaram-se muitas esperanças e dissiparam-se muitos sonhos.

Nos anos 70 e início da década de 80, os ganhos contavam-se por uns magros 9% na S.V. média aos 3 anos, (mas também com um grande estigma de toxicidade) e com uma duração de 12-14 meses para a doença limitada e 7 a 9 meses para a doença extensa.

Nos últimos 10 anos ganhou-se em menor toxicidade e a S.V. tem sido melhorada com os tratamentos combinados.

As substâncias mais activas são a ciclofosfamida (CTX), a doxorubicina, a vincristina (VCR), os derivados do platínum (P), o etoposídeo (E) e ultimamente, diz-se, o Taxol.

Têm sido usadas em diversas associações, mas as que até agora fizeram história, são por um lado a associação clássica CAV (ciclofosfamida, adriamicina e vincristina) e a moderna E/P (etoposídeo, platínum).

Diversas modalidades têm sido experimentadas, aumentando-lhe as doses, administrando as associações em regimes seriados ou alternando-as, em bolus ou em regimes prolongados e contínuos.

Ao fim destes 25 anos de prática com a quimioterapia, parece hoje consensual, que a associação entre o platínum e o etoposídeo consegue os melhores resultados, (considerando a eficácia e a toxicidade) sendo sinérgicos. Por outro lado, diz-se que os derivados do platínum aumentam a sensibilidade celular à R.T. o que é mais uma vantagem nos tratamentos combinados.

Dos vários estudos efectuados parece não haver melhoria de resultados com a intensificação das doses, que o intervalo ideal são as 3 semanas e o número razoável de ciclos de tratamento serem 6. O prolongamento da quimioterapia não melhora os resultados, atendendo à resistência celular, que entretanto aparece.

Por outro lado, os regimes alternantes não mostraram superioridade, embora a toxicidade possa diminuir. Relativamente às doses, parece não haver dose - dependência para o platínum e seus derivados, o mesmo não sucedendo com o etoposídeo.

Revedo grandes séries, a associação E/P na D.L. é activa em mais ou menos 80%, com remissão completa (R.C.) em 40-50% e a S.V. média oscila entre os 12 e os 18 meses. Na doença extensa a resposta total é também mais ou menos 80% com remissão completa em 15-20% e a S.V. média varia entre 7 e os 15 meses.

Apesar dos enormes progressos verificados na quimioterapia, os resultados continuam a ser decepcionantes com sobrevidas diminutas aos 5 anos, embora os ganhos sejam de 5 vezes (aos 5 anos sobrevivem 10% com doença limitada e 2% com doença extensa). E isto, porque apesar da grande percentagem de resposta completa, a recidiva local surge em 80 a 100% em 3 a 6 meses após Q.T., o que torna inglório o sucesso anterior.

b) Administração combinada com a radioterapia

A falência das várias modalidades terapêuticas tem conduzido à sua associação na tentativa de melhorar o panorama. Em 1983, na meta-análise de alguns estudos, constatou-se haver um melhor controlo da recidiva local em doentes que tinham feito quimioterapia (CAV) e radioterapia associada.

Desde então, não mais parou a pesquisa nesta área, consumindo-se grandes esforços no estudo da melhor combinação dos diversos tratamentos por forma a conseguir-se a interacção das duas modalidades e a eliminarem-se células que antes se mostraram resistentes a ambas isoladamente e por diferentes mecanismos.

As meta-análises destes regimes mostram um aumento de sobrevida modesto aos 3 anos, passando de 9% com quimioterapia para 14% nos esquemas combinados de Q.T. e R.T. As S.V. médias são maiores ou iguais a 2 anos, mas a toxicidade aumenta também. Nos tratamentos combinados o controlo da recidiva torácica é conseguida em 80 a 100% dos casos na doença limitada e 50% dos doentes sobrevivem sem recidiva local.

Nesta modalidade os melhores resultados e a menor toxicidade, embora não haja posições definitivas, obtêm-se nos regimes empregando quimioterapia de indução com E/P (2 ciclos em doses usuais: DDP-100 mg/m² D1 e E-120 mg/m² D1, D3, D5) com intervalo de 3 semanas. A radioterapia parece mais eficaz utilizada em alternância, hiperfraccionada, dose total standard e precoce.

A indução com E/P reduz o volume (diminuindo a área dos campos a irradiar) aumenta a sensibilidade à radioterapia e reduz a toxidade.

O hiperfraccionamento permite, também, reduzir a toxidade.

SITUAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS DA Q.T.

Não sendo prático nem didáctico analisar caso a caso a perspectiva em função da situação clínica, há no entanto algumas que pela sua frequência, dramatismo ou dificuldade é conveniente a sua referência, nomeadamente:

- Doença limitada e doença extensa.

- Metastização Cerebral.
- Doente idoso.
- Recidivas e progressão sob tratamento.

a) Na Doença Limitada

O número de casos de C.P.P.C. na versão D.L. é pequeno (30%), sendo esta percentagem variável com o grau de fiabilidade posto na classificação. E, conhecendo-se de longa data os insucessos da cirurgia e da R.T. no controlo da doença, atendendo até à micro-metastização existente desde muito cedo e não detectada por os métodos de avaliação usados na rotina, a Q.T. apareceu como a modalidade sedutora desde muito cedo. Apesar de todas as esperanças nela depositadas acabou, também, por se mostrar incapaz de só por si resolver o problema. Nesta circunstância, a associação de várias modalidades terapêuticas surge como estratégia de recurso na abordagem terapêutica do C.P.P.C.

Dos tratamentos combinados incrementou-se nos últimos anos a associação entre a Q.T. e a R.T. nos moldes já atrás descritos. Refira-se, que esta associação trás alguns ganhos na S.V. média, aproximando-se dos 2 anos, mas com algum acréscimo de toxicidade (pese embora os grandes progressos na tecnologia de radiação, feitos recentemente). Finalmente, alguns grupos admitem, ainda, a combinada com a Q.T. e R.T., quando em D.L. comprovada, não há R.C. A cirurgia surge nestes casos como recurso "desesperado". Seja como for, o objectivo dos tratamentos combinados é conseguir a S.V. aos 3 anos sem recidiva, altura a partir da qual se pode pensar em "cura".

b) Na Doença Extensa

O C.P.P.C. (doença extensa) aparece em 70% dos casos e, como noutros tumores malignos, a partir do momento da metastização à distância as esperanças de cura desaparecem, com as armas hoje disponíveis e seja qual for a estratégia.

De facto, apesar dos tremendos esforços feitos nos últimos 10 anos, nem as variações de estratégia, nem a adição do E/P alteraram significativamente os resultados na doença extensa.

A Q.T. empregue pela primeira vez em 1969 por Green e all, usando apenas CTX, mostrava

ganhos de S.V. de 6 para 12 semanas. Em 1971, Bunn e all associando doxorubicina e CTX conseguiram R.C. em 25% de casos e S.V. de 8 meses.

Nos anos 80's, apesar de várias combinações ensaiadas e do aparecimento do E/P, não se registaram avanços significativos e apenas um ganho de 6 a 8 semanas na S.V. média veio a ocorrer. Os regimes alternantes, a quimioterapia continua e a intensificação das doses foram inoperantes.

Ultimamente têm-se ensaiado tratamentos prolongados com baixas doses de etoposídeo. A MTD que se mostrou mais "realista" foram os 50 mg/m², 10 dias, tendo Johnson e all obtido em 22 casos de tumores previamente tratados, 45% de R.P. e 9% de R.C., contra apenas 12% de respostas em doentes tratados com doses standard.

c) Metastização Cerebral

A metastização cerebral (M.T.) ocorre em 10-15% dos casos de C.P.P.C. no momento do diagnóstico, surge em 30% no desenrolar da doença e quando a S.V. atinge 2 anos aparece em 80%. Em 1-2% as metastases são o único sinal de extensão da doença, sendo múltiplas habitualmente. A metastase única é rara.

Nestas circunstâncias, levanta-se a questão da utilidade da R.P.C. e em que situações deve ser feita.

Dos vários estudos analisados, nenhum aponta melhoria da S.V. com a R.P.C., mas 5 mostram que a sua frequência diminuiu.

Considera-se como tendo indicação para R.P.C. os casos de D.L. com R.C. após quimioterapia, e a dose total não deve ultrapassar 36 Gy, fraccionada em doses diárias. Por outro lado, deve ser sequencial à Q.T.

A outra questão importante é a definição da estratégia terapêutica, quando aparecem as metastases cerebrais ou, quando começam a dar sintomas. Sabe-se, que o prognóstico não é pior por aparecerem metastases cerebrais, se outros factores forem afastados, já que a S.V. é semelhante à D.L., se a M.C. for o local único e se forem submetidas a quimioterapia e radioterapia. Ao contrário, a S.V. diminui muito, se durante o tratamento houver progressão ou, surgir recidiva precoce. Contudo, a progressão da M.C. é rara

sob R.T., surgindo a morte por recidiva noutra local.

A radioterapia foi o tratamento de eleição na M.C. até há poucos anos, beneficiando da ideia errada de impenetrabilidade da barreira hemato-cerebral pelos citostáticos. Nesta circunstância, todas as referências a resultados destes tratamentos são retiradas de estudos não randomizados e retrospectivos e a sua avaliação incide na eficácia paliativa, no alívio dos sintomas, e na influência na sobrevida após o diagnóstico de M.C.

Dados recentes evidenciam actividade da Q.T. nas M.C.

Num grupo de 10 doentes estudando pelo Instituto Finsen referem-se 7 R.C. e 3 R.P. após Q.T. com (C.C.N.U., CTX, VCR/DDP-E) confirmados por TAC cerebral. Por outro lado Lee e all referem R.C. em 1 e R.P. em 8 de 12 doentes submetidos a quimioterapia.

d) No Idoso (> 65 anos)

Sabendo-se que 25 a 30% do C.P.P.C. surge em indivíduos com idade superior a 65 anos, e que estes por razões fisiológicas e farmacológicas são menos resistentes à agressão tóxica, devem encarar-se modalidades de tratamento adaptadas a esta situação. Entre as razões para maior toxicidade, apontam-se a menor capacidade de revitalização dos tecidos e a menor performance funcional de alguns órgãos (fígado, rins, etc.). Nestas idades a S.V. em evolução natural é de 1 mês, e com tratamento na doença limitada é em média 11 meses e na doença extensa de 5 meses.

Nota importante é saber-se que menos de 50% suporta 6 ciclos.

Nestas circunstâncias, protocolos preconizando a administração de etoposídeo oral (160 mg/m²/dia × 5 dias) têm sido ensaiados, bem tolerados e com eficácia relativa, proporcionando S.V. de 16 meses em doença limitada e 9 meses em doença extensa.

e) Nas Recidivas e Casos Avançados

Os benefícios prováveis de um segundo tratamento, devem ser ponderados em função do

estado geral e do tempo decorrido desde a última Q.T. A resistência aos fármacos (natural, adquirida, ao ambas) é a curto prazo um problema de difícil ultrapassagem e só alguns fármacos têm alguma utilidade após E/P e R.T.

Para um segundo tratamento devem considerar-se as seguintes situações:

- Resistência à primeira terapêutica com progressão da doença.
- Recidiva e progressão passados 6 meses ou mais, após o tratamento inicial.
- Recidiva e progressão ante de 6 meses, após tratamento inicial.
- Progressão após múltiplas quimioterapias.

É ponto assente, que a possibilidade de haver clones celulares sensíveis ao primeiro protocolo é maior, se a recidiva surgir tardiamente e decorridos mais de 6 meses. Muitos dos fármacos úteis no C.P.P.C. apresenta resistência cruzada embora possam surgir novos mecanismos.

Historicamente considerava-se raro um tumor responder a outros protocolos, se progredisse com CAV.

Com o protocolo E/P a situação não é bem assim, atendendo ao efeito sinérgico destes fármacos, podendo obter-se nova resposta com duração média de 4 meses.

Respostas positivas são raras, se os tumores progredirem com o primeiro tratamento, ou depois do segundo com dois ou mais protocolos.

Contudo, a administração prolongada de etoposídeo oral (50 mg/m² - 14 dias) pode mostrar-se efectiva, embora o grau de resposta seja diferente nos casos que já antes o tinham tomado.

LIMITAÇÕES ACTUAIS E ESPERANÇAS FUTURAS

Apesar dos progressos conseguidos no tratamento com Q.T. do C.P.P.C., o êxito é limitado e condicionado pela M.D.R. (Multi Droga Resistência), constituída provavelmente por múltiplos mecanismos, agindo associadamente e muitos dos quais ainda desconhecidos. Dos já conhecidos, o aumento da glicoproteína P conduz ao aumento da resistência membranária, é comum a vários fármacos e pode ser contrariado pelo Verapamil.

Por outro lado, o aumento da actividade do sistema Glutatião, confere maior resistência Citoplasmática, por melhorar a capacidade de desintoxicação, sendo comum a vários fármacos.

Finalmente, a diminuição da concentração da TOPOISOMERASE leva a maior resistência nuclear, afectando o DDP, o VP16 e a ADM.

Sendo assim, o êxito total da Q.T. parece depender da capacidade de se conhecerem e contrariarem os mecanismos da MDR.

Para isto, é necessário conhecer cada vez melhor a biologia dos tumores, investigar novos fármacos com mecanismos de acção único e bem conhecido.

Os tratamentos combinados, associando citotóxicos com correctores de desvios genéticos, com anticorpos monoclonais para bloqueio de receptores de superfície para factores de crescimento ou AC ante F.C. e, ainda, com a manipulação de receptores do Ácido nicotínico parecem sedutores.

A década de 1990 pode ser decisiva. A ver vamos.

BIBLIOGRAFIA

Granulocyte colony — stimulating factor in lung cancer
D. JOHNSON. Lung cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 35, March 1993. The role of GM-CSF in lung cancer: a review of the literature
P. BUNN, JR. and K. KELLY. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 45, March 1993. Future directions in surgery for lung cancer
R.J. GINSBERG. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 75, March 1993. Future developments in radiation oncology for

the management of carcinoma of the lung
F. SULLIVAN, S. HAHN and E. GLATSTEIN. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 81, March 1993. The role of the pathologist in the clinical management of lung cancer in the 90s
F.R. HIRSCH and K. RYGAARD. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 111, March 1993. Immunohistochemistry and in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of lung cancer

- M.N. SHEPPARD. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 119, March 1993. Antigens in lung cancer: clinical radioimmunolocalisation in lung cancer
- P.A. BUNN, JR. and K. KELLY. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 171, March 1993. Controversies in the management of small cell lung cancer: thoracic radiotherapy in limited disease
- R. ARRIAGADA, J.-P. PIGNON and T. LE CHEVALIER. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 253, March 1993. Is there a role for prophylactic cranial irradiation (PCI) in the management of small cell lung cancer?
- P.E.G. KRISTJANSEN. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 265, March 1993. Surgery for small cell lung cancer
- R.G. GINSBERG. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 275, March 1993. Treatment of central nervous system metastases from small cell lung cancer with chemotherapy
- P.E. POSTUMS, E.F. SMIT and H. HAAXMA — REICHE. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 281, March 1993. Strategies for lung cancer chemoprevention
- J.L. MULSHINE, F. CUTTITA, F. SCOTT, K. QUINN, G. SHAW, I. AVIS and A.M. TRESTON. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 357, March 1993. Chemotherapy versus best supportive care for unresectable non-small cell lung cancer: it is really worthwhile?
- R. FELD. Lung Cancer, volume 9, N.º 1-6, p.p. 391, March 1993. Biological basis of combined therapy
- R.L. SOUHAMI and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S3, March 1994. Treatment evaluation
- H. HANSEN and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S7, March 1994. Combined modality therapy in small cell lung cancer
- P. BUNN and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S25, March 1994. New perspectives in combined radiotherapy and chemotherapy treatment
- J.F. TANNOCK. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S29, March 1994. Normal lung biology
- K. MATTSON. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S53, March 1994. Biology of lung cancer
- R.A. STAHEL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S59, March 1994. Fundamental bases of combined therapy in lung cancer: cell resistance to chemotherapy and radiotherapy
- G.M. DUCHESBE. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S67, March 1994. Considerations on radiotherapy dose intensity for limited small cell lung cancer
- A.T. TURRISI. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S167, March 1994. Chemotherapy dose intensity in small cell lung cancer
- R.L. SOUHAMI, M.C. RUIZ DE ELVIRA. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S175, March 1994. Concurrent approaches to combined chemotherapy and chest radiotherapy for the treatment of patients with limited stage small cell lung cancer
- B.E. JOHNSON. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S281, March 1994. Alternating radiotherapy and chemotherapy in limited small cell lung cancer: the IGR protocols
- R. ARRIAGADA and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S289, March 1994. Factors influencing use of alternating chemotherapy and radiation schedules in small cell lung cancer
- A. GREGOR. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S299, March 1994. Should current management of small cell lung cancer include prophylactic cranial irradiation?
- P.E.G. KRISTJANSEN. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S319, March 1994. Effect of all-trans retinoic acid on small cell lung cancer
- M.S. KIES and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S331, March 1994. Concurrent platinum — etoposide chemotherapy plus thoracic radiotherapy for limited stage small cell lung cancer
- N. MURRAY, A. COLDMAN. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S337, March 1994. Phase III studies in the therapy of small cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial
- J.R. JETT, J.Q. SU, A.W. MAKSYMCIUK. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S338, March 1994. Delayed chest irradiation for patients with limited stage small cell lung cancer
- T. OHNOSHI and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S338, March 1994. Comparison of treatment results between interdigitating and simultaneous chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer
- R. KOMAKI and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S339, March 1994. Infusion cisplatin based chemotherapy plus accelerated hyperfractionated radiation therapy for limited small cell carcinoma of the lung
- E.G. SHAW and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 10, p.p. S339, March 1994. Treatment of limited stage small cell lung cancer: recent progress and future conditions
- D.H. JOHNSON. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S1, August 1993. Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent hyperfractionated chest radiotherapy and etoposide/cisplatin
- B.E. JOHNSON and ALL. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S21, August 1993. Extensive small cell lung cancer
- R.L. COMIS. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S27, August 1993. Extensive small cell lung cancer: trials of Indiana University and the Hoosier Oncology Group
- P.J. LOEHRER, SR., R. ANSARI and L. EINHORN. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S41, August 1993. Prophylactic cranial irradiation: current controversies
- D.C. IHDE. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S69, August 1993. The role of colony-stimulating factors

in small cell lung cancer

J.F. BISHOP. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S75, August 1993. Treatment options for patients with relapsed small cell lung cancer

F.A. GRESO. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S85, August 1993. Treatment of elderly patients with small cell lung cancer

M. KEANE and D.N. CARNEY. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S91, August 1993. Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer

A.T. TURRISI, III. Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S109, August 1993. Current perspectives in the treatment of small cell lung cancer First Panel Discussion

Lung Cancer, supplement 1 to volume 9, p.p. S119, August 1993. Can we predict very short term survival in small cell lung cancer?

E. QUOIX and ALL. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 229, December 1993. The prognostic significance of bone marrow metastases in small cell lung cancer patients

J. ZYCH and ALL. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 239, December 1993. Repallo Conference: New Frontiers in Lung Cancer

G. MOTTA. Lung Cancer, volume 10 N.º 3,4, p.p. 257, December 1993. Surgical resection in the management of small — cell carcinoma of the lung

STEVEN J. MENTZER, JOHN J. REILLY, JR., DAVID J. SUGARBAKER. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S349, April 1993, supplement. Solitary brain metastases: radiation, resection, or radiosurgery?

PETER McL. BLACK. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S367, April 1993, supplement. Investigation of new agents in small — cell lung cancer

DAVID H. JOHNSON. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S423, April 1993, supplement. Impact of hematopoietic growth factors on the management of small — cell lung cancer

GEORGE D. DEMETRI. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S427, April 1993, supplement. High — dose combined alkylating agent therapy with autologous stem cell support and chest radiotherapy for limited small — cell lung cancer

ANTONY ELIAS and ALL. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S433, April 1993, supplement. Immunotoxin therapy for small — cell lung cancer: N901 — Blocked ricin for relapsed small — cell cancer

THOMAS J. LYNCH. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S436, April 1993, supplement. Analysis of long — term survivors with small — cell lung cancer

ARTHUR T. SKARIN. Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S440, April 1993, supplement. Prophylactic cranial irradiation in the treatment of small — cell carcinoma of the lung Anthony Abner

Chest, volume 103, n.º 4, p.p. S445, April 1993, supplement. Innovations in multimodality therapy for lung cancer, combined modality management of limited small — cell lung cancer

ANDREW T. TURRISI, III. Chest, volume 103, n.º 1, p.p. S56, January 1993, supplement. Treatment of the elderly patient with small — cell lung cancer

DAVID H. JOHNSON. Chest, volume 103, n.º 1, p.p. S72, January 1993, supplement

Avanços na Radioterapia do Carcinoma de pequenas células do pulmão

M. BRITES PATRÍCIO, LEONOR JORGE, JUDITE RAMOS E ANA VIDEIRA

Em primeiro lugar desejava agradecer à Comissão Organizadora do X Congresso de Patologia Respiratória a honra do convite para participar nesta Sessão sobre Avanços na Terapêutica do

Carcinoma de Pequenas Células, abordando o tema "Avanços na Radioterapia".

O comportamento biológico do carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) tem implicações importantes na respectiva terapêutica devido à alta fracção de crescimento e à rápida disseminação sistémica além da boa resposta a diferentes drogas e sua vulnerabilidade às radiações ionizantes.

Departamento de Radioterapia (Director: Dr. Mário Vilhena)
IPOFG — Centro de Lisboa

Recebido para publicação em 94.12.2