

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

# **Carcinoma pulmonar de pequenas células**

## **Quimioterapia como tratamento da doença disseminada primária e recidivante**

### **Small cell lung cancer**

### **Chemotherapy as treatment of primary and recurrent metastatic disease**

FERNANDO JOSÉ BARATA

Assistente Hospitalar Graduado  
Sector de Oncologia Pneumológica do Serviço de Pneumologia  
Centro Hospitalar de Coimbra

#### **RESUMO**

O Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) representa 17% a 25% de todos os cânceros do pulmão. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia. Apesar da relativa quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevida em conjugação com a qualidade de vida, as longas sobrevidas e a cura são muito raras.

#### **ABSTRACT**

Small Cell Lung Cancer (SCLC) accounts for between 17% and 25% of all lung cancers. It's characterised by rapid tumor growth, early metastatic dissemination and important response to chemotherapy. SCLC has been shown relatively chemosensitive, high clinical response rates and a significant prolongation of median survival in conjunction with clear improvements in the quality of life. Long-term survival and cure are rares.

Recebido para publicação: 02.03.22

Aceite para publicação: 02.07.08

**Se não tratado, o CPPC tem uma história natural curta, com uma sobrevida mediana de 5 semanas para a doença disseminada e de 12 semanas para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Contudo, infelizmente, a sobrevida aos 5 anos é menor que os 10% para a doença limitada e de 1% a 2% para a doença disseminada.**

**No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença disseminada e 30% a 40% doença limitada. Para os doentes com doença limitada a opção terapêutica recomendada é uma combinação quimioterapia + radioterapia. Para a doença disseminada a quimioterapia é a principal opção terapêutica.**

**REV PORT PNEUMOL 2002; VIII(4): 341-349**

**Palavras-chave:** Carcinoma Pulmão Pequenas Células; Quimioterapia; Terapêutica de Manutenção; Metástases Cerebrais; Cancro do Pulmão no Idoso; Terapêutica de 2.ª linha.

**Untreated SCLC is a lethal disease with the median survival of patients between 5 weeks in extensive stage and 12 weeks in limited stage. With active treatment the median survival is dramatically improved. The average survival at five years is 10% for limited stage and 1% for extensive stage.**

**For Limited Stage Disease (60% to 70% SCLC) the main option therapeutic is chemotherapy and radiotherapy. For Extensive Stage Disease (30% to 40% SCLC) chemotherapy is the therapeutic.**

**In this article we give a review of some questions and answers that show a significant survival benefit of chemotherapy in extensive stage SCLC.**

**REV PORT PNEUMOL 2002; VIII(4): 341-349**

**Key-words:** Small Cell Lung Cancer; Chemotherapy; Extensive Disease; Maintenance therapy; Elderly Lung Cancer; Brain Metastases Second-line Treatment.

O Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC) representa 17% a 25% de todos os cânceros do pulmão<sup>5,14</sup>. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia. Apesar da relativa quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevida em conjugação com a qualidade de vida, as longas sobrevidas e a cura são muito raras<sup>16,36</sup>.

Se não tratado, o CPPC tem uma história natural curta, com uma sobrevida mediana de 5 semanas para a doença disseminada e de 12 semanas para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Contudo, infelizmente, a sobrevida aos 5 anos é menor que os 10% para a doença limitada e de 1% a 2% para a doença disseminada<sup>14,16</sup>.

No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença disseminada e 30% a 40% doença limitada<sup>5</sup>. Para os doentes com doença limitada a opção terapêutica recomendada é uma

combinação quimioterapia + radioterapia. Para a doença disseminada a quimioterapia é a principal opção terapêutica<sup>5,14,16</sup>.

Neste artigo abordamos algumas das questões relacionadas com a quimioterapia como a principal opção terapêutica para a doença disseminada. Iremos rever quinze questões e suas actuais respostas.

### **1) Quimioterapia com um fármaco ou uma combinação de fármacos?**

Entre 1970 e 1990, avaliaram-se, em 141 estudos, 57 fármacos procurando saber quais os que apresentavam taxas de resposta em monoterapia superior a 20%. Onze fármacos revelaram actividade – cisplatínio, carboplatínio, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, epirubicina, vincristina, vindesina, ifosfamida, teniposídeo e nimustina. Uma terapêutica com um fármaco isolado está raramente indicado<sup>11</sup>. Dois estudos

randomizados confirmaram claramente a superioridade da terapêutica de combinação traduzido numa melhoria significativa da taxa de resposta, sobrevida e numa menor toxicidade<sup>26</sup>. Assim, um doente com CPPC metastático deve ser um candidato primário a uma terapêutica de combinação.

## 2) Qual a quimioterapia de combinação standard?

Durante os anos 80, a combinação ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (CAV) foi o regime mais utilizado em todo o mundo. Dois outros regimes também largamente utilizados foram CAVE (CAV com etoposido) e CEV (ciclofosfamida, etoposido e vincristina). A taxa de resposta mediana é de 52% e a sobrevida mediana cifrou-se nos 8 meses<sup>7</sup>.

Vários estudos de fase II sugeriam que a combinação etoposido e cisplatínio (EP) conduzia a taxas de resposta tão elevadas como 88% com sobrevidas de 9 meses em doentes com CPPC metastizado. Dois estudos randomizados realizados em doentes com doença disseminada não mostraram diferenças na taxa de resposta e na sobrevida entre estes regimes (CAV vs EP)<sup>11</sup>.

Há pelo menos quatro estudos avaliando a combinação cisplatínio, etoposido e ifosfamida. A taxa de resposta objectiva situou-se entre os 74% e os 100% com uma taxa de resposta completa de 27% a 43%. A sobrevida mediana foi de 10 a 12 meses. Um estudo randomizado de EP *versus* VIP (VP-16, outro nome para etoposido, + ifosfamida e platínio) demonstrou melhor sobrevida mediana aos 2 anos para VIP (13% vs 5% de EP)<sup>9,10</sup>.

Consensualmente continuam a ser estes (CAV, EP, VIP) os regimes mais recomendados para utilização, em primeira linha, na prática clínica diária.

## 3) Quimioterapia de combinação com «novos fármacos»?

Nos anos 90, novos fármacos – docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, topotecan e irinotecan

– mostraram significativa actividade no cancro do pulmão, quer em primeira linha, quer em segunda linha<sup>8</sup>.

Topotecan utilizado isoladamente mostrou uma taxa de resposta isolada de 39 %, uma sobrevida mediana de 10 meses e uma sobrevida ao ano de 39 %. Observou-se uma toxicidade hematológica inicial importante que diminuiu significativamente quando se utilizaram factores de crescimento. Decorrem vários estudos com uma quimioterapia de combinação com topotecan e paclitaxel ou carboplatínio ou etoposido<sup>1</sup>.

Encontram-se publicados cinco estudos de fase II combinando paclitaxel, carboplatínio ou cisplatínio e etoposido. Um total de 149 doentes foram avaliados. A taxa de resposta objectiva foi de 65% a 100% com uma taxa de resposta completa de 12% a 25% e uma sobrevida ao ano de 40%. Gemcitabina em dois estudos mostraram uma taxa de resposta completa de 27% com uma sobrevida mediana de 12 meses<sup>19,20</sup>.

Em resumo, em doentes com CPPC, doença disseminada, vários destes novos fármacos mostraram taxas de resposta objectiva de 20 % a 40 % em monoterapia e de 60 % a 90 % em combinação. Decorrem múltiplos trabalhos de fase III, procurando posicionar estes fármacos.

## 4) Quimioterapia de combinação com 4 fármacos ou 3 fármacos?

A junção de cisplatínio à combinação ciclofosfamida, doxorubicina e etoposido aumenta a toxicidade, sem vantagens na sobrevida mediana. Também uma abordagem terapêutica alternando CAVE (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e etoposido) com PE (cisplatínio e etoposido) não mostra vantagens em termos da sobrevida mediana<sup>5,21</sup>. De momento, um regime terapêutico com quatro fármacos não é recomendado no CPPC, doença disseminada.

## 5) Quimioterapia de combinação com carboplatínio ou cisplatínio?

Carboplatínio difere do cisplatínio basicamente no perfil de toxicidade. A mielosupressão, especialmente

a trombocitopenia, é dose-limitante e mais marcada do que com cisplatínio. Contudo, o carboplatínio está substancialmente associado a menos nefrotoxicidade, náuseas, ototoxicidade e neurotoxicidade<sup>35</sup>. Um estudo randomizado, fase III, comparando ECb (etoposido + carboplatínio) *versus* EP (etoposido + cisplatínio) não mostrou diferenças na taxa de resposta (86 % *vs* 76 % na doença limitada, 67 % *vs* 60 % na doença disseminada) ou na sobrevida mediana (11.8 *vs* 12.5 meses)<sup>2</sup>. Com eficácia e sobrevida semelhantes, a toxicidade com carboplatínio é significativamente menor pelo que o seu uso é recomendado no tratamento do CPPC.

## 6) Qual a influência das comorbilidades na quimioterapia para o CPPC?

Associado aos hábitos tabágicos marcados, estes doentes apresentam muitas vezes patologias simultâneas, como a bronquite crónica obstrutiva, doenças cerebrovasculares e cardiovasculares<sup>14,37</sup>. Numa revisão retrospectiva, em doentes com CPPC, Findlay detectou 24 % com doença cardíaca isquémica, 18 % com doença pulmonar obstrutiva crónica e 12,5 % com outras neoplasias<sup>12,36</sup>. Entre nós, igualmente outras patologias são frequentemente relatadas, como a diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial, a insuficiência hepática.

Nestes doentes recomenda-se hoje, para além duma cuidadosa avaliação das patologias associadas e seu controlo, uma adaptação da terapêutica a essas comorbilidades.

## 7) Qual o risco de mortalidade relacionado com a quimioterapia?

Nestes doentes, aos regimes de poliquimioterapia agressiva está associado um risco aumentado de complicações. Várias análises retrospectivas têm procurado identificar quais os doentes em maior risco de mortalidade relacionada com a terapêutica.

Morittu identificou uma taxa de mortalidade precoce de 12 % em 610 doentes tratados com ciclofos-

famida, etoposido e vincristina. Estes doentes apresentavam um baixo *performance status*, hepatomegália, hipoalbuminémia e elevação da fosfatase alcalina e da ureia<sup>30</sup>.

Radford identificou um baixo *performance status*, idade superior a 50 anos e uma poliquimioterapia com três ou mais fármacos como associados a uma maior toxicidade e mortalidade relacionada com a terapêutica<sup>5</sup>.

Também Lassen identificou que doentes com um *performance status* de 3 ou 4, com mais de 65 anos, uma LDH duas vezes superior ao normal estavam associados a uma mortalidade de 33 % nas 4 semanas iniciais de uma poliquimioterapia<sup>16</sup>.

Certas características clínicas tais como um *performance status*  $\geq 3$ , em especial num doente idoso com comorbilidades e uma LDH elevada, associam-se a um risco significativo de mortalidade relacionada com a poliquimioterapia habitual.

## 8) Qual o papel da terapêutica de manutenção?

Vários estudos têm procurado determinar se o prolongamento da quimioterapia se associa a um aumento da sobrevida. Numa análise de 13 estudos randomizados, incluindo doentes com doença limitada e disseminada, apenas um mostrou vantagem da terapêutica de manutenção com tradução na sobrevida; em seis estudos não se demonstrou vantagem em manter a terapêutica; em cinco estudos foram detectadas pequenas diferenças em determinados subgrupos; num último estudo registou-se mesmo uma sobrevida mais curta no grupo de doentes que fez terapêutica de manutenção<sup>7,13</sup>.

Num estudo de 577 doentes com doença disseminada, 86 registaram resposta completa após uma poliquimioterapia (CAV ou CAV alternando com etoposido+ hexametilaminina+ metotrexato). Foram então randomizados para observação *versus* continuação da terapêutica de indução. Todos receberam também radioterapia cerebral profilática. A terapêutica de manutenção não resultou num significativo aumento da sobrevida<sup>13</sup>.

Noutro estudo, igualmente em doença disseminada, em 61 doentes registou-se uma resposta completa após poliquimioterapia com CAV. Randomizados para observação *versus* terapêutica de manutenção, a diferença na sobrevida mostrou-se estatisticamente significativa (8,5 *versus* 12 meses,  $p=0.006$ ).

Um último estudo, em doença disseminada, após quatro ciclos de cisplatino + etoposido, os doentes com resposta foram randomizados para observação *versus* quatro ciclos de topotecan. Embora a sobrevida sem progressão seja significativamente superior nos doentes randomizados para topotecan, não se registou diferenças na sobrevida global<sup>32</sup>.

Em conclusão, até ao momento, a terapêutica de manutenção não é recomendada no carcinoma pulmonar de pequenas células, doença disseminada.

### 9) Qual a toxicidade da poliquimioterapia?

Todos os regimes terapêuticos associam toxicidade. A toxicidade mais comum é a mielossupressão que em grau 3 e 4, ocorre em 25 % a 30 % dos doentes com CPPC, doença disseminada. Contudo, infecções com cultura positiva desenvolvem-se em menos de 5 % dos doentes e infecções fatais em cerca de 2 %. O regime CAV está habitualmente associado e uma maior neutropenia *versus* o regime EP. É recomendado que os factores de crescimento sejam administrados criteriosamente e apenas quando recomendados. Também uma antibioterapia profiláctica não reduz os episódios de febre associados à neutropenia<sup>16,40</sup>.

É variável a incidência de efeitos secundários gastrointestinais, embora náuseas, vômitos, mucosite e esofagite sejam habituais, em especial com o regime EP. Os novos antagonistas 5-HT podem minimizar e melhorar alguns destes efeitos.

A neurotoxicidade é pouco comum com os regimes de poliquimioterapia mais comuns. Com o recurso aos novos fármacos, esta toxicidade tenderá a tornar-se mais evidente<sup>8</sup>. Também complicações tardias como fibrose pulmonar, arritmia cardíaca ou segundas neoplasias são raridades a que não é estranha a curta sobrevida global destes doentes.

### 10) Qual a melhor terapêutica para as metástases cerebrais?

No momento do diagnóstico 10 % de todos os doentes com CPPC apresentam metástases cerebrais. Durante o curso da doença 30 % a 40 % desenvolvem metástases cerebrais e em 15 % o cérebro é o único local de metastização. O tratamento standard é a radioterapia cerebral total com benefício demonstrado na taxa de resposta, sobrevida e qualidade de vida<sup>28</sup>.

Sendo a metastização cerebral uma marca da disseminação sistémica da doença, é lógico pensar na quimioterapia para esta indicação. Um estudo da EORTC comparando teniposídeo isolado ou este combinado com a radioterapia cerebral mostrou, em 120 doentes, uma vantagem na taxa de resposta e no tempo para a progressão para a terapêutica combinada mas sem diferença na sobrevida global. Também o topotecan demonstrou possuir uma elevada capacidade de penetração a nível cerebral<sup>14,23</sup>. Estudos preliminares deste fármaco associado à radioterapia parecem confirmar um aumento significativo nas taxas de resposta e na sobrevida global.

### 11) Justifica-se intensificar as doses na doença disseminada?

Têm sido vários os estudos procurando avaliar da intensificação das doses terapêuticas na doença disseminada. Primeira referência a um estudo no qual os doentes eram randomizados para o regime CAV em altas doses *versus* CAV em dose-standard. Embora a taxa de remissão completa fosse mais elevada no braço da dose elevada (22 % vs 12 %,  $p<0.05$ ), a taxa de resposta objectiva e a sobrevida mediana não foi significativamente diferente entre os dois braços<sup>36</sup>.

Mais recentemente foi comparado EP em doses standard vs em doses elevadas. O grau de mielossupressão foi duas vezes mais elevado na dose mais alta. Para além disso não se encontrou diferença significativa na taxa de resposta (85 % vs 81 %), na percentagem de sobrevida ao ano (50 % vs 46 %), na sobrevida mediana (12 vs 11 meses)<sup>5,14</sup>.

Seis outros estudos, fase III randomizados, com ou sem factores de crescimento, voltaram a não demonstrar vantagem na intensificação de dose. Para além disso, praticamente todos associaram à intensificação das doses uma maior toxicidade, uma maior necessidade de reduções e adiamentos<sup>21,32</sup>.

É seguro concluir que a intensificação de dose não é recomendada no carcinoma pulmonar de pequenas células, doença disseminada.

## 12) Quando fazer e que terapêutica para uma segunda linha?

O prognóstico de uma terapêutica de segunda linha depende da resposta à terapêutica de primeira linha. Os doentes com progressão clínica dentro de um período de 3 meses após o tratamento de primeira linha são classificados como ‘doentes refractários’. Os doentes com progressão após um período superior a 3 meses desde a data duma resposta objectiva a uma primeira linha são classificados como ‘doentes resistentes’. Os doentes resistentes mostram um melhor prognóstico com uma terapêutica de segunda linha que os doentes refractários<sup>6,14</sup>.

Globalmente uma resposta objectiva de 27 % é atingida com EP em segunda linha após CAV em primeira linha. O inverso, com EP em primeira linha e CAV em segunda linha apenas se atinge uma resposta objectiva de 9 %, definitivamente uma sequência de tratamento não indicada<sup>6</sup>.

Topotecano e irinotecano têm demonstrado actividade em segunda linha. Com topotecano e irinotecano estão descritas taxas de resposta, respectivamente de 35,3 % e 37,8 % para os doentes ‘resistentes’ e 3,7 % e 6,4 % para os ‘refractários’. Também os taxanos têm provado actividade em segunda linha. A combinação de paclitaxel + carboplatínio produz taxa de resposta de 73,5 % e sobrevida ao ano de 9 % em doentes refractários ao esquema CAV<sup>5,17</sup>.

Recentemente foi publicado um importante estudo de fase III, randomizado, comparando topotecano isoladamente *versus* CAV em segunda linha de doentes ‘resistentes’. A taxa de resposta e a sobrevida mediana foram semelhantes, contudo uma

maior proporção de doentes manifestaram uma menor toxicidade e uma melhoria significativa na qualidade de vida com topotecano, pelo que este fármaco foi aprovado pela FDA para o tratamento em segunda linha do CPPC, doença disseminada<sup>1</sup>.

## 13) Qual o papel da radioterapia torácica na doença disseminada?

Nos anos 70 e 80 realizaram-se vários estudos randomizados procurando saber da importância da radioterapia torácica, com intenção curativa, na doença disseminada. Concluiu-se pela não inclusão da radioterapia na abordagem destes doentes<sup>39</sup>.

Recentemente Jeremic e colaboradores reexaminaram o papel da radioterapia torácica no CPPC, doença disseminada. Neste estudo foram tratados 210 doentes com três ciclos EP. Os doentes com resposta completa à distância e resposta objectiva local eram randomizados para mais 4 ciclos *versus* radioterapia torácica concomitante com quimioterapia. Um total de 109 doentes foram randomizados. Todos estes doentes receberam radioterapia cerebral profilática. A sobrevida mediana foi de 17 meses para o grupo que fez RT+QT *versus* 11 meses para o grupo que fez QT apenas. A taxa de sobrevida aos 5 anos foi respectivamente de 9 % e 4 % (p=0.04)<sup>14</sup>.

Embora estes resultados possam sugerir, para estes doentes, vantagem em associar RT+QT, o pequeno número de doentes neste único estudo aconselham-nos a aguardarmos mais estudos.

## 14) Que tratamento para o idoso com CPPC-doença disseminada?

Mais de metade dos doentes com CP tem mais de 60 anos à data de diagnóstico e cerca de um terço tem 70 anos ou mais. A presença de várias comorbilidades e a baixa reserva funcional deste grupo etário com a consequente possibilidade de alteração da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos antineoplásicos pode levar a toxicidade não previsível à quimioterapia<sup>3,33</sup>.

A maioria destes doentes são habitualmente excluídos dos ensaios clínicos. Dois estudos retrospectivos procuram responder se haverá benefício em tratá-los. Shepard e col. avaliaram 123 doentes com mais de 70 anos e CPPC. Oitenta e dois destes foram tratados com uma poliquimioterapia. Em 50% houve necessidade de redução das doses por mielotoxicidade e grave intolerância gastrointestinal. A sobrevida mediana foi de 11 meses. Por sua vez Dajczman publicou um estudo de 312 doentes, dos quais 81 tinham mais de 70 anos. Nem a taxa de resposta, nem a sobrevida foi diferente quando comparamos os mais velhos com os mais novos<sup>4,14,33</sup>.

O etoposido oral, como fármaco isolado, foi nos anos oitenta largamente recomendado e utilizado como paliativo no doente idoso. Mais recentemente, dois estudos randomizados demonstraram um benefício significativo na sobrevida mediana dos doentes tratados com uma poliquimioterapia endovenosa *versus* o etoposido oral, pelo que é hoje recomendado que mesmo no doente idoso uma poliquimioterapia clássica será a opção inicial<sup>33</sup>.

### 15) Qual a influência da quimioterapia na qualidade de vida?

Apesar de todos os avanços na terapêutica, o CPPC é raramente curável. Um crescente e consensual interesse tem sido dado à qualidade de vida destes doentes, definido nas suas duas vertentes e objetivos – a capacidade de realizar as actividades diárias, o que reflecte o bem-estar físico, psicológico e social, e a satisfação com os níveis de funcionamento e controlo da doença e/ou dos sintomas relacionados com o tratamento<sup>14,37</sup>.

O resultado da maioria dos estudos avaliando diferentes esquemas de poliquimioterapia na doença disseminada apontam para uma melhoria sintomática global com a terapêutica<sup>5,16</sup>.

Parece constatar-se que: *a)* há uma boa correlação entre a qualidade de vida, o tamanho do tumor e a resposta tumoral; *b)* o tratamento de manutenção após 4-6 ciclos, tem um efeito muito limitado na melhoria da qualidade de vida; *c)* escassas diferen-

ças existem quando avaliamos um esquema CAV *versus* EP; *d)* a intensificação de dose se associa a uma degradação da qualidade de vida; *e)* esquemas no idoso com etoposido oral *versus* um esquema clássico, mostraram melhores parâmetros de qualidade para o esquema clássico; *f)* os novos fármacos mantêm globalmente uma boa qualidade de vida.

### CONCLUSÕES

Algumas outras questões ficaram por responder. Vários estudos continuam a realizar-se, um pouco por todo o lado, na procura da melhor abordagem terapêutica para o doente com carcinoma do pulmão de pequenas células – doença disseminada.

Ficam algumas reflexões: 1) Um doente com CPPC metastático é um candidato primário a uma terapêutica de combinação e não a uma monoterapia. 2) O regime mundial mais largamente utilizado na doença disseminada consiste de platínio/etoposídeo com uma taxa de resposta completa de 20 %, uma sobrevida mediana de 7 meses, escassa toxicidade e uma sobrevida de 2 % aos 5 anos. 3) Sobre outros fármacos decorrem múltiplos estudos procurando melhorar não só as taxas de resposta, mas especialmente a sobrevida e a qualidade de vida destes doentes. 4) De momento, um regime terapêutico com quatro fármacos não é recomendado no CPPC, doença disseminada. 5) Com eficácia e sobrevida semelhante, a toxicidade com carboplatínio é significativamente menor, pelo que o seu uso é recomendado no tratamento do CPPC, doença disseminada. 6) Sendo doentes com significativas comorbilidades recomenda-se hoje, para além duma cuidadosa avaliação e controlo, uma adaptação da terapêutica a essas comorbilidades. 7) Existe uma não desprezível toxicidade relacionada com a terapêutica, em especial em doentes com maus factores de prognóstico. 8) No CPPC, doença disseminada não é recomendada qualquer terapêutica de manutenção, bem como qualquer intensificação de dose. 9) O tratamento para o doente com metástases cerebrais é a radioterapia cerebral total com benefício demonstrado na taxa de resposta, sobrevida e qualidade de vida. Novos

fármacos, a associar à Radioterapia, encontram-se em estudo. 10) Baseado numa menor toxicidade e numa melhoria significativa na qualidade de vida, o topotecano foi aprovado pela FDA para o tratamento em segunda linha do CPPC, doença disseminada. 11) Mesmo no doente idoso, uma poliquimioterapia clássica será a opção inicial. 12) Quer em primeira linha, quer em segunda linha, cada vez mais a qualidade de vida é uma preocupação constante e crescente nestes doentes.

## BIBLIOGRAFIA

- ARDIZZONI A, HANSEN H *et al* – Topotecan, a new active drug in second line treatment of small cell lung cancer – a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-2096
- BAJORIN DF, SAROSDY *et al* – Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:598-606
- CLAMOM GH, AUDEH MW *et al* – Small cell lung cancer in elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 30:299-303
- DEPPERMAN KM – Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33:S115-S120.
- DEVORE RF, JOHNSON DH – Chemotherapy for small Cell Lung Cancer in *Lung Cancer* – Lippincott Williams and Wilkins, 2000;58:922-939
- EBI NK, HOJO F *et al* – Second line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;27:166-171
- ETTINGER DS, FINKELSTEIN DM *et al* – A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 230-240.
- ETTINGER DS – Evaluation of new drugs in untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8: 374-380
- EVANS W, SHEPHERD *et al* – VP-16 and cisplatin as first line therapy for extensive small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477
- EVANS W, SHEPHERD *et al* – VP-16, ifosfamide and cisplatin for extensive small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:299-303
- EUROPEAN LUNG CANCER WORKING PARTY – MASCAUX C, PAESMAN M *et al* – A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30:23-36
- FINDLAY MP, GRIFFIN AM *et al* – Retrospective review of chemotherapy for small cell lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1991;27:1597-1601
- GIACCONE G, DALESIO O *et al* – Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long term results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1230-1240.
- GILLENWATER HH, SOCINSKI MA – Extensive Stage Small Cell Lung Cancer – in *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer* – 2001, 360-375
- GIRLING DJ. – Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. A stopped multicentre randomized trial – *Lancet* 1996; 348: 563-566
- IHDE DC – Small cell lung cancer state of the art therapy. *Chest* 1995; 107: 243-248.
- JETT J, DAY R *et al* – Topotecan and paclitaxel in extensive small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: 13A
- JOHNSON DH, EINHORN LH *et al* – A randomized comparison of high-dose versus conventional dose for extensive stage small cell lung cancer: a phase III trial of Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5: 1731-1738
- JOHNSON DH – Investigation of new agents in small cell lung cancer. *Chest* 1993;103:423S
- KELLY K. – New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 152-162.
- KLASA RJ, MURRAY N *et al* – Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508
- KOSMAS C *et al* – Phase II study of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin as second line treatment in relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 119-126
- KRISTENSEN AS, HANSEN HH *et al* – Systemic chemotherapy of brain metastases of small cell lung cancer – a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1498-1502.
- LOEHRER PJ, ANSARI R *et al* – Cisplatin plus etoposide with or without ifosfamide in extensive small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594-2599
- LOEHRER PJ, RYNARD S *et al* – Etoposide, ifosfamide and cisplatin in extensive small cell lung cancer. *Cancer* 1992;69:669-673
- LOWENBRAUN S, BARTOLUCCI A *et al* – The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44:406-413
- MURRAY N, LIVINGSTON RB *et al* – Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive stage small cell lung cancer. Na intergroup study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and

- SouthWest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2300-2308
28. NUSSBAUM ES, DJALILIAN HR *et al* – Brain metastases. Histology, multiplicity, survival. *Cancer*, 1996;78:1781-1788
  29. POSTMUS PE, SCAGLIOTTI G *et al* – Standart versus alternating non-cross resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: na EORTC phase III trial. *Eur J Cancer* 1996; 32 A: 1498-1503
  30. ROTH BJ, JOHNSON DH *et al* – Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the South-Eastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:282-291
  31. SCULIER JP, PAESMAN M *et al* – Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2337-2344
  32. SCULIER JP, BERGHMANS T *et al* – Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer - a critical review. *Lung Cancer* 1998;19:141-151
  33. SHEPHERD FA, BEZJAK *et al* – Treatment of small cell lung cancer in elderly patient. In: Pass H et col, editors. *Lung Cancer*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
  34. SKARLOS CV, SAMANTAS E *et al* – Randomized comparison os etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Ann Oncol* 1994; 5:601-607
  35. SMITH IE, PERREN TJ *et al* – Carboplatin, etoposide and ifosfamide as intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:899-905.
  36. SHUETTE W- Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33 (Supl 1):S99-S107
  37. SPIROS, SOUHAMI R *et al* – Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign Trial. *Br J Cancer* 1989;59:578-583.
  38. URBAN T, BALEYTE T *et al* – Standart combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. *Lung Cancer* 1999;25: 105-113
  39. WILLIAMS C, ALEXANDER M *et al* – Role of Radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of lung: a randomized study. *Cancer Treat Resp* 1977;61:1427-1431
  40. WOLF M. – Dose intensive chemotherapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: S125-135