

Artigo de Revisão

Revision Article

Fernando J Barata¹
Ana Filipa Costa¹

Carcinoma do pulmão de pequenas células – Estado da arte e perspectivas futuras

Small cell lung cancer – State of the art and future perspectives

Recebido para publicação/received for publication: 06.10.31

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.03.26

Resumo

Em Portugal, o cancro do pulmão é a principal causa de morte entre as neoplasias. Em 2006 são previstos mais de 3500 novos casos, dos quais 20% serão diagnosticados como carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC). Destes, 25% a 30% dos doentes serão estadiados como doença localizada ou regional. Para estes, a opção terapêutica passa pela combinação da radioterapia (50 Gy ou 60 Gy) diária e quimioterapia. A radioterapia hiperfraccionada, em consequência da sua toxicidade, está limitada a doentes seleccionados.

A combinação etopósido e cisplatina é sinérgica, bem tolerada. É o regimen *standard* quer na opção concomitante com a radioterapia, quer isoladamente na doença disseminada.

Apesar da quimiossensibilidade e radiosensibilidade, o prognóstico global do CPPC é pobre. Há um desenvolvimento precoce de resistência associado a uma elevada predisposição para a recidiva.

A terapêutica de segunda linha para o CPPC é um problema real e actual. Topotecano é hoje uma op-

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer related death in Portugal. Almost 3500 Portuguese are expected to be diagnosed with lung cancer in 2006; approximately 20% will have small cell lung cancer (SCLC). At presentation, 25% to 30% of patients will have local or regional disease, classified as limited stage disease. The concurrent chemovalidation therapy is the best choice. Once daily thoracic radiation therapy to doses in the range of 50 Gy to 60 Gy would reflect an accepted standard of care in daily practice. Because of the increase toxicity associated with hyper fractionated radiation, this approach is often limited to select patients. Etoposide plus cisplatin are synergistic, well tolerated and result in equal or superior survival compared with other regimens. This is the standard regimen for concomitant therapy in limited stage and for extensive disease SCLC.

Despite good chemo sensitivity and radio sensitivity, the prognosis of SCLC is very poor because of the early development of resistance and the associated high tendency to recurrence, making second line treatment of SCLC a problem of real medical relevance.

¹ Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar de Coimbra.

ção efectiva e bem tolerada no tratamento em segunda linha do CPPC. Há um aumento significativo da sobrevivência mediana *versus* a terapêutica sintomática. A sua eficácia é comparável ao clássico regimen CAV. Mostra boa tolerabilidade mesmo quando administrado em doentes idosos, com PS=2. Continua a ser bem tolerado e eficaz quando combinado com a radioterapia holocraniana cerebral ou quando administrado num esquema semanal.

Com novas classes de fármacos, como agentes antiangiogénicos como o bevacizumab, inibidores da tirosina quinase e talidomida, decorrem ensaios avaliando a sua associação com a clássica quimioterapia em doentes com CPPC disseminada.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 587-604

Palavras-Chave: Carcinoma pulmonar de pequenas células, CPPC, cancro do pulmão, topotecano.

Topotecan now offers an effective and well tolerated monosubstance for second line therapy of recurrent SCLC. There has been a significant increase in median survival for patients with SCLC receiving topotecan plus symptomatic therapy *versus* symptomatic therapy. The efficacy of this drug is comparable to the efficacy of the three-drug combination CAV. The tolerability can be improved by means of toxicity-adapted dosing. In elderly and in patients with performance status 2, topotecan is also well tolerated and has good efficacy. Initial studies into weekly administration also demonstrate good efficacy. The combination of topotecan with cranial radiotherapy is well tolerated and effective in the treatment of cerebral metastases of SCLC. New classes of agents, such as antiangiogenic agents including bevacizumab, small molecule tyrosine kinase inhibitors and thalidomide are being evaluated with chemotherapy for patients with extensive stage SCLC.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 587-604

Key-Words: Small cell lung cancer, lung cancer, topotecan, SCLC.

Introdução e epidemiologia

A nível mundial, o cancro do pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos em cada ano. A incidência de cancro do pulmão continua a aumentar (0,5% ao ano) em paralelo com o aumento de consumo de tabaco¹.

Segundo fontes 'Globocan', com base em incidências concretas e estimadas dos anos 1995/1999, 49% da incidência mundial está referenciado à Ásia, logo seguido pela Europa (28%) e Américas (20%) com percentagens inferiores da África e Oceânia. A nível

global, a maioria dos novos casos (58%) continua a ocorrer nos países desenvolvidos².

Nos Estados Unidos, nos anos mais recentes, o cancro do pulmão constitui 13% de todos os tumores malignos, mas é responsável por 28% de todas as mortes por cancro. A incidência mundial de cancro do pulmão cifra-se hoje em 10,8 por 10⁵ nas mulheres e 37,5 por 10⁵ nos homens^{2,3}.

Na Europa e no homem, após a queda da Cortina de Ferro, a incidência de cancro do pulmão deslocou-se significativamente para leste, com picos na Hungria (95) e Polónia (78).

Em 2003, mais de 70 000 novos casos foram notificados na Federação Russa. Dentro da União Europeia, no homem, as taxas mais elevadas foram encontradas na Bélgica (76), Holanda (62) e Itália (59). Na mulher, a incidência anual continua a crescer, com taxas elevadas do cancro do pulmão na Dinamarca (28), Islândia (24) e Reino Unido (22)^{3,4,5}.

Na esmagadora maioria dos países europeus o cancro do pulmão ocupa o primeiro lugar, é o tumor mais frequente. Isto acontece em países como o Reino Unido, Bélgica, Holanda, Itália, Espanha^{4,6}. Surge em segundo lugar (o primeiro é ocupado pela próstata) na Alemanha e em França. Em Portugal, ocupa o quarto lugar em incidência, atrás da mama feminina, próstata e cólon. Se é verdade que os dados estatísticos oncológicos carecem ainda de algum rigor, tem-se verificado nos últimos anos um esforço assinalável dos registos oncológicos regionais no sentido de possuírem dados actualizados e credíveis da incidência dos vários cancros em Portugal⁷. Aproximadamente 85% a 90% de todos os indivíduos com cancro do pulmão têm uma história de exposição directa ao tabaco. O risco de cancro do pulmão aumenta com o número de cigarros consumidos; a idade precoce de início e a duração em anos dos hábitos tabágicos; o grau de inalação e conteúdo em nicotina do tabaco. Diminui na proporção do número de anos de cessação tabágica^{8,10}.

O aumento de consumo de tabaco é hoje particularmente notado entre as mulheres. Embora a taxa de incidência seja ainda inferior à dos homens, o seu crescimento é alarmante. Não está prevista uma estabilização do crescimento a nível mundial antes de 2020⁹.

A exposição passiva ao tabaco atinge cerca de 40% da população. Uma meta-análise sobre vários estudos epidemiológicos revelou um ris-

co relativo global de 1,25 (95% CI: 1,15-1,37) quando a exposição é no domicílio e de 1,17 (95% CI: 1,04-1,32) no local de trabalho. Embora com um risco pequeno, a elevada prevalência populacional justifica a manutenção e a intensificação das políticas antitabágicas^{11,12}.

Outras estratégias preventivas como o rastreio, identificação de susceptibilidades genéticas e fármaco prevenção não demonstraram resultados convincentes. Estes resultados negativos devem ser analisados cautelosamente e entendidos, no nosso ponto de vista, não como uma falência da estratégia e objectivos globais, mas talvez como um incentivo à pesquisa de um real método eficaz de rastreio, novas alterações moleculares e genéticas, novos fármacos para utilização preventiva¹³.

Com base em dados de epidemiologia descritiva da última metade do século XX, podemos constatar que desde os anos 50, graças a progressivos avanços no diagnóstico e tratamento, a sobrevivência aos 5 anos dos tumores malignos mais frequentes tem vindo a aumentar. Se para alguns tumores este aumento é extraordinário (ex.: próstata, cólon e mama) para outros o conseguido é menos gratificante (pâncreas, estômago e pulmão). Para o pulmão, passámos dos 8% de sobrevivência aos 5 anos nos anos 50 para os 13-14% nos anos 90^{5,6}.

Da análise dos dados por idade e sexo constatamos uma franca incidência global na 6.^a e 7.^a décadas da vida, com predomínio do sexo masculino na sexta década e do sexo feminino na sétima década^{3,6}.

Classicamente, dividimos o cancro do pulmão em dois grandes tipos: o carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), com os seus três subtipos (adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células) e o carcinoma do pulmão de

Na esmagadora maioria dos países europeus o cancro do pulmão ocupa o primeiro lugar, é o tumor mais frequente

Para o pulmão, passámos dos 8% de sobrevivência aos 5 anos nos anos 50 para os 13-14% nos anos 90

pequenas células (CPPC). O carcinoma do pulmão de pequenas células representa 15% a 20% 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 rádio e quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevivência em conjugação com a melhoria da qualidade de vida, as longas sobrevivências e a cura são muito raras¹⁴. Se não tratado, o CPPC tem uma história natural curta, com uma sobrevivência mediana de 1,3 meses para a doença disseminada e de 2,5 meses para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Para os doentes com doença limitada a sobrevivência mediana situa-se entre os 10 e os 16 meses, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 16%. Para a doença disseminada, a sobrevivência mediana situa-se entre 6 e 12 meses, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 1 a 2%¹⁵.

Diagnóstico e estadiamento

Raramente o CPPC é assintomático (10%). Quando sintomático (90%), pode traduzir apenas manifestações locais (tosse, hemoptises, dispneia, toracalgie, pieira); estar associado a manifestações localmente avançadas (rouquidão, disfagia, síndrome da veia cava, derrame pleural), a manifestações extra-torácicas tradutoras de metastização óssea, cerebral ou hepática; ou manifestar-se como quadros paraneoplásicos (caquexia, anemia, *clubbing*, síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing)^{16,17}. Pelas características já referenciadas do CPPC (crescimento tumoral rápido, disseminação metastática precoce e uma boa resposta à

quimioterapia), o clínico deve estar particularmente atento à diversidade de sinais e sintomas de apresentação. É crucial um rápido diagnóstico, estadiamento e definição da mais correcta abordagem terapêutica¹⁷.

Depois da anamnese, do exame físico cuidadoso e realizado o hemograma e o estudo bioquímico completo, a broncofibroscopia diagnóstica mais de 90% dos CPPC. Esta técnica identifica também a extensão endobronquial do tumor.

As técnicas utilizadas para o estadiamento do CPPC incluem habitualmente a TAC torácica e abdominal, o cintigrama ósseo, a TAC ou ressonância cerebral¹⁸.

Para este tipo de carcinoma, o *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALG) definiu um estadiamento em doença limitada e doença disseminada. Doença limitada é definida como a confinada a um hemitórax, mediastino e áreas supraclaviculares que possa ser englobada num único campo de radioterapia, enquanto doença disseminada se define como qualquer situação para além da estabelecida para a doença limitada. Este estadiamento demonstrou ser adequado para a maioria das situações na prática clínica e ter uma boa informação prognóstica^{18,20}.

No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença extensa ou disseminada, enquanto 30% a 40% apresentam doença limitada²⁰.

Desde sempre, este sistema básico e simplificado levantou várias dúvidas e questões, sendo para muitos não perfeito mas satisfatório, enquanto outros o acham claramente insuficiente, nomeadamente nas implicações terapêuticas e prognósticas¹⁹.

Recentemente, novas abordagens terapêuticas (ex.: uma radioterapia bidiária concomitante com a quimioterapia); nova valoriza-

É crucial um rápido diagnóstico, estadiamento e definição da mais correcta abordagem terapêutica

No momento do diagnóstico, 60% a 70% dos doentes com CPPC têm doença extensa ou disseminada, enquanto 30% a 40% apresentam doença limitada

ção da cirurgia; modernas técnicas de estadiamento (ex.: tomografia por emissão de positrões – PET, broncoscopia virtual, ressonância magnética) questionam, de novo, o sistema VALG¹⁸.

As controvérsias têm surgido em dois conjuntos de situações, estadiadas segundo sistema VALG como doença limitada, mas de implicações terapêuticas e prognósticas claramente distintas. Referimo-nos, por um lado, ao derrame pleural homolateral, às adenopatias supraclaviculares e às adenopatias mediastínicas contralaterais e, por outro lado, ao nódulo solitário e ao conseqüente papel da cirurgia numa abordagem terapêutica combinada¹⁹.

Sobre o primeiro ponto, para o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e para o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), doença limitada exclui doentes com derrame pleural maligno, adenopatia hilar contralateral e supraclavicular contralateral. Para a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), doença limitada implica um envolvimento torácico < 50% do diâmetro transversal máximo no radiograma pósterio-anterior do tórax. Para o *National Cancer Institute of Canada* (NCIC), doença limitada é definida como a limitada a um pulmão, mediastino homolateral e adenopatias supraclaviculares homolaterais²⁰.

Na verdade, hoje, quer em ensaio clínico, quer na prática clínica diária, a maioria dos centros estadia como doença limitada a que abrange um pulmão, sem derrame pleural maligno mas com eventual envolvimento homolateral mediastínico e supraclavicular. Já hoje, a *American Joint Committee on Cancer* aplica o sistema TNM no CPPC, enquanto outros mantêm o sistema VALG na sua prática clínica. Parece-nos que várias áreas de

conflito justificam num futuro próximo a revisão e uniformização do sistema de estadiamento para o CPPC²⁵.

Sobre o segundo ponto – nódulo solitário –, por definição é claramente doença limitada. A questão coloca-se na abordagem terapêutica de uma situação para a qual se recomenda enquanto doença limitada quimioterapia e radioterapia concomitante e se exclui a cirurgia. Historicamente, a cirurgia foi excluída depois do trabalho de Fox, em 1973, publicado no *Lancet* que randomizou 144 doentes operáveis com CPPC, isto é, sem evidência de metastização extratorácica para cirurgia *versus* radioterapia. A sobrevida mediana era significativamente mais longa no grupo da radioterapia (10 meses *versus* 7 meses, $p=0,04$) e a sobrevida aos 5 anos era de 1% no grupo da cirurgia *versus* 4% na radioterapia²¹. Nos anos que se seguiram este trabalho foi muitas vezes criticado, em especial porque avanços nas técnicas imagiológicas e de diagnóstico e baixas taxas de cura com quimioterapia e radioterapia combinadas levaram a reavaliar, de novo, o papel da cirurgia. Hoje, a cirurgia é pensada e pontualmente utilizada no tratamento do CPPC, nomeadamente no nódulo solitário.

Se algumas indicações são polémicas, já a ressecção de um nódulo diagnosticado como pequenas células, associado a quimioterapia adjuvante, confere em vários estudos uma sobrevida de 50% aos 2 anos e uma sobrevida aos 5 anos de 26%²².

Ainda na área do estadiamento do CPPC, dois exames têm merecido especial atenção. O medulograma, capaz de detectar invasão neoplásica em 10% dos exames executados por rotina e observados em microscopia óptica, mas capaz de detectar até 60% de invasão no momento do diagnóstico com

recurso a técnicas moleculares. É verdade que a invasão medular surge habitualmente num quadro já conhecido de disseminação, mas em cerca de 7 a 10% pode ser o único local de invasão extratorácica^{18,20}.

A PET (tomografia por emissão de positrões) é baseada no princípio de que um tecido maligno possui uma alta taxa de glicólise. Este facto é explorado quando a quantidade de 18 fluoro-2-deoxy-D-glicose (FDG) acumulado num tecido é correlacionado com o potencial maligno desse tecido. O carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC), com uma alta taxa de proliferação celular, um curto tempo de duplicação, possui uma especial avidéz para acumular ou fixar FDG. Não admira por isso que a sensibilidade da PET varie entre os 100% para o tumor primário e os 92% para algumas metástases à distância. Vários estudos concluíram por uma variação entre os 17% e os 50% de doentes em que a PET alterou o estadiamento e a consequente decisão terapêutica²³. Para muitos autores parece justificar-se hoje, após um estadiamento clássico em doença limitada, realizar PET e/ou medulograma para confirmação dessa doença limitada^{23,24}.

Factores prognósticos

No CPPC, muitos estudos têm explorado o significado prognóstico de múltiplos parâmetros clínicos e laboratoriais. Clinicamente, os mais importantes, extensamente investigados e de significado prognóstico inequívoco, são a extensão da doença, a perda de peso e o *performance status*.

O sexo feminino está, em muitos estudos, associado a um melhor prognóstico em especial em mulheres com CPPC e menos de 60 anos. Muitas vezes estes tumores possuem

receptores esteróides, importantes na inibição da proliferação tumoral, passíveis de influência hormonal.

A idade avançada tem implicações prognósticas. Muitas vezes associada a um baixo *performance status* e à presença de comorbidades, implica uma menor intensidade de dose terapêutica e um prognóstico mais reservado. Recomenda-se que a idade, como factor isolado, não seja um factor de exclusão duma terapêutica combinada com intenção curativa²⁶.

A manutenção dos hábitos tabágicos durante a terapêutica é um factor prognóstico adverso. A justificação parece residir no efeito da nicotina no crescimento tumoral; na manutenção e agravamento da hipóxia tecidual pela manutenção dos níveis elevados de carboxi-hemoglobina; na vasodilatação diminuída, com consequente menor libertação da terapêutica; na indução de alteração da actividade do citocromo 450, com consequente alteração metabólica e elevada variabilidade farmacocinética dos fármacos²⁷.

Tem sido alvo de múltiplos trabalhos a influência dos níveis séricos pré-terapêuticos da desidrogenase láctica (LDH) e da neuroenolase específica (NSE) na sobrevivência de doentes com CPPC. Podemos resumir os resultados concluindo: 1) a NSE está com maior frequência elevada do que a LDH; 2) que ambos os marcadores estão com maior frequência elevados nos doentes com doença disseminada do que naqueles com doença limitada; 3) que a NSE e a LDH se correlacionam significativamente; e 4) ambos sendo factores prognósticos numa análise univariável, a LDH é muito mais importante numa análise multivariável^{28,29}.

Recentemente, a expressão *c-kit* foi identificada em cerca de 40% dos doentes com CPPC. Estudos imuno-histoquímicos de-

(...) parece justificar-se hoje, após um estadiamento clássico em doença limitada, realizar PET e/ou medulograma para confirmação dessa doença limitada

monstraram ser a expressão *c-kit* um factor prognóstico negativo. Também recentemente uma sobreexpressão do Her2/neu oncogene (expresso em 15% a 65% dos CPPC) se correlacionou significativamente com uma sensibilidade reduzida à quimioterapia e uma menor sobrevivência^{30,31}.

Terapêutica

Cirurgia

A cirurgia não está indicada na maioria dos doentes com CPPC, doença limitada. Pensar em cirurgia com intenção curativa no CPPC será provavelmente pensar no estágio I (T1-2 N0). Quando contemplada, deverá ser precedida de um estadiamento anatómico e fisiológico exaustivo com inclusão na metodologia da tomografia por emissão de positrões e/ou mediastinoscopia^{22,25}.

Ocasionalmente, na abordagem do nódulo solitário, o diagnóstico pós-toracotomia identifica um CPPC. Recomenda-se hoje que todos estes doentes, após recuperação da cirurgia, devem receber uma quimioterapia adjuvante isolada ou concomitante com radioterapia torácica.

Uma última indicação para cirurgia no contexto do CPPC serão os tumores mistos localizados. Se uma quimioterapia inicial conduzir a um controlo completo do componente pequenas células, a cirurgia poderá ser a melhor opção para o componente não pequenas células.

Radioterapia

Uma terapêutica combinada é hoje recomendada para o CPPC, doença limitada. Duas meta-análises publicadas nos anos 90, com base em fármacos como a ciclofosfamida e/

/ou doxorubicina, demonstraram um benefício significativo com a combinação quimioterapia e radioterapia³².

Actualmente, duas questões se colocam – o tempo da radioterapia e o tipo de radioterapia. Fried e col³³ publicaram recentemente o resultado duma meta-análise, procurando responder ao tempo para início da radioterapia. Definiram radioterapia precoce como a iniciada nas 9 semanas após o início da quimioterapia e antes do terceiro ciclo, e radioterapia tardia como a iniciada depois das 9 semanas a contar do início da quimioterapia ou já depois de iniciado o terceiro ciclo de quimioterapia. Seis de sete estudos randomizados, com um total de 1524 doentes, demonstraram um benefício significativo aos 2 anos ($p=0,03$), favorecendo o grupo que iniciou a radioterapia precocemente. Os dados actualmente disponíveis suportam a utilização no CPPC, doença limitada, duma radioterapia precoce e concomitante com um esquema de poliquimioterapia clássica³³.

Múltiplos estudos recentemente publicados mostram resultados interessantes com a radioterapia hiperfraccionada (duas vezes ao dia, durante 3 semanas). Quer no estudo de Turrisi e col, quer no estudo mais recente de Schild e col, o benefício em termos de sobrevivência global aos 5 anos aponta para a administração hiperfraccionada^{34,35}. Pelo contrário, o estudo de Blackstock e col e Komaki e col não confirmam esses resultados e não deixam de apontar alguma toxicidade significativa deste esquema de radioterapia concomitante com quimioterapia (cisplatínio + + etopósido). Dos dados actualmente disponíveis, uma dose de radioterapia torácica de 50Gy a 60 Gy, uma vez ao dia, concomitante com a quimioterapia, estará recomendada na prática clínica diária³⁶.

A cirurgia não está indicada na maioria dos doentes com CPPC, doença limitada

Uma terapêutica combinada é hoje recomendada para o CPPC, doença limitada

A irradiação cerebral profiláctica está hoje recomendada para doentes com CPPC, doença limitada, com resposta completa à terapêutica primária ou uma resposta parcial excelente

Recentemente, alguns autores 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. Dos 210 iniciais, 109 foram randomizados para RT+QT *vs* QT. Todos estes doentes receberam irradiação cerebral profiláctica. 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 sobrevivência aos 5 anos foi respectivamente de 9% e 4% ($p=0,04$)³⁷.

A irradiação cerebral profiláctica está hoje recomendada para doentes com CPPC, doença limitada, com resposta completa à terapêutica primária ou uma resposta parcial excelente. Uma meta-análise de 987 doentes confirmou um benefício na sobrevivência total aos 3 anos de 5,4%, bem como um aumento da sobrevivência sem doença e uma franca diminuição da incidência cumulativa de metástases cerebrais^{37,38}.

Quimioterapia

Primeira linha

Nos anos 60, foi demonstrada a quimiossensibilidade do CPPC. Nos anos 70, muitos fármacos, hoje raramente usados, foram utilizados no CPPC – lomustina, carmustina, metotrexato – habitualmente isolados. Durante os anos 80, novos fármacos agora em combinação são largamente utilizados. Neste década, a combinação ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (CAV) foi o regime mais utilizado em todo o mundo. Dois outros regimes também foram largamente uti-

lizados: CAVE (CAV com etoposido) e CAE (ciclofosfamida, etopósido e vincristina). A taxa de resposta mediana é de 52% e a sobrevida mediana cifrou-se nos 8 meses³⁹.

No final do século, muitos regimes provam ser activos. Atingem-se sobrevivências medianas de 10 a 12 meses, taxas de sobrevivência ao ano de 35% a 45% e aos 2 anos de 10% a 20%. Os melhores resultados serão alcançados com a combinação etopósido e cisplatina (EP), esquema sinérgico e bem tolerado que se torna o regime *standard* nos Estados Unidos. O carboplatínio prova ser igualmente eficaz e bem tolerado, passando em muitos centros a substituir a cisplatina^{15,40}.

Em 2002, é publicado no *New England*, os resultados do *Japanese Cooperative Oncology Group*, em que se compara num estudo randomizado, EP *versus* irinotecano com cisplatina (IP). Planeado para um total de 230 doentes, é interrompido precocemente, quando o comité de monitorização constata, para a sobrevivência global, uma diferença estatisticamente significativa para os doentes do braço IP (12,8 meses *vs* 9,4 meses; aos 2 anos 19,5% *vs* 5,2%, $p=0,02$). Também na toxicidade o regime IP mostrou estatisticamente menor leucopenia, neutropenia e diarreia⁴¹.

Está provado desde há anos a existência de diferenças farmacogenómicas entre a população japonesa e a população americana. Tal facto, será responsável por diferenças na toxicidade e eficácia do mesmo regime nessas populações. Procurando confirmar os resultados do estudo japonês, a *Southwest Oncology Group*, nos Estados Unidos, promoveu um estudo similar no desenho e objectivos. Não foram encontradas diferenças entre IP *vs* EP, nomeadamente na sobrevivência mediana e na percentagem de sobrevivência aos 2 anos

(9,3 meses *vs* 10,2 meses; 2 anos 8,0% *vs* 7,9%, $p=NS$). Também na toxicidade não se confirmaram diferenças significativas⁴².

O genótipo UGT1A1 correlaciona-se com a toxicidade e, sobrevivência da terapêutica com irinotecano. Cerca de 70% da população japonesa possuirá este genótipo *versus* 32% da população europeia. Para Beutler, quanto maior a percentagem de genótipo na população maior a resposta ao irinotecano. Aguardamos para breve um novo estudo confirmatório conduzido pela SWOG.

Nos últimos anos, baseado numa série de estudos, algumas recomendações tornaram-se consensuais: a) uma poliquimioterapia com dois fármacos (ex.: EP) continua a ser o mais efectivo, quer no doente idoso, quer no doente com mau *performance status*; b) a associação cisplatina com novos fármacos – docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina – não mostrou significativo aumento de eficácia, tempo para a progressão ou sobrevivência global quando comparada com EP; c) Uma abordagem terapêutica alternando CAVE (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e etopósido) com EP (etopósido e cisplatina) não mostra vantagens na sobrevivência mediana; d) um baixo *performance status*, idade superior a 60 anos e uma poliquimioterapia com três ou mais fármacos estão associados a uma maior toxicidade e mortalidade relacionada com a terapêutica; e) uma meta-análise com 19 estudos randomizados demonstrou melhores resultados globais para os esquemas contendo cisplatina *versus* os regimes sem platina; f) não se justifica prolongar o tratamento para além de 4 a 6 ciclos. Associa-se a uma toxicidade cumulativa e ao aparecimento de resistências sem benefício no tempo para a progressão ou na sobrevivência global^{43,44,45}.

Hoje, EP (etopósido + cisplatina) é o regime-padrão europeu no tratamento do CPPC em primeira linha^(12,14).

Segunda linha

Apesar da elevada sensibilidade do CPPC à poliquimioterapia, traduzida em taxas de resposta de 65% a 90%, a duração da resposta é curta, são poucos os doentes com um tempo de sobrevivência longo e a cura é rara. Para a doença limitada, a sobrevivência mediana é de 10 a 16 meses, e a taxa de sobrevivência aos 5 anos não ultrapassa os 18%. Para a doença disseminada ou extensa, a sobrevivência mediana é de 6 a 12 meses, e a taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 1% a 2%. Assim, mais de 70% com doença limitada e cerca de 90% com doença disseminada recidivam, isto é, manifestam, após um tempo, maior ou menor progressão da doença⁴⁰.

Doentes com CPPC que recidivam dentro de 3 meses após a data do último tratamento são classificados como refractários, enquanto aqueles que recidivam após os 3 meses depois da data do último tratamento são classificados como sensíveis. Os doentes quimiossensíveis têm um melhor prognóstico^{12,13,46}. Infelizmente, para muitos doentes não é possível uma quimioterapia de segunda linha. Um *performance status* > 2, a presença de várias comorbilidades, uma idade avançada, uma toxicidade cumulativa com o regime de primeira linha (nefrotoxicidade, neuropatia, supressão medular) podem limitar uma nova quimioterapia⁴⁷.

Quer na Europa, quer nos Estados Unidos, até recentemente nenhuma terapêutica-padrão para segunda linha estava recomendada. Com base em ensaios clínicos retrospectivos não randomizados e na prática clínica, os médicos optavam ou por uma estratégia

(...) melhores resultados globais para os esquemas contendo cisplatina versus os regimes sem platina

de reindução com etopósido e cisplatina – em especial se decorriam mais de 6 meses desde o fim da terapêutica inicial; por etopósido oral – em especial em doentes com significativa toxicidade durante a terapêutica inicial; por CAV (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina) – regime utilizado em primeira linha com bons resultados. Com qualquer destas opções, a taxa de resposta ronda os 5% a 10%, com uma sobrevivência mediana de 2,5 a 3,9 meses^{48,49}.

Desde há anos, a identificação de novos fármacos activos para uma segunda linha do CPPC é uma prioridade. Durante anos, os resultados foram desanimadores. Torna-se urgente encontrar um fármaco que, para além de aumentar a sobrevivência, associe uma melhoria sintomática paliativa a uma melhor qualidade de vida.

Topotecano

Topotecano é um análogo hidrossolúvel da captotecina, semi-sintético, com afinidade específica para a topoisomerase I. Da inibição da topoisomerase I resultam alterações irreversíveis no ADN, que ocorrem na fase de replicação e de que resulta a morte da célula tumoral. O topotecano é um dos novos agentes mais promissores para o tratamento do CPPC. Com uma actividade anti-tumoral provada quer em estudos pré-clínicos quer clínicos, recebeu a aprovação para o tratamento do CPPC recidivante em cerca de 40 países⁵⁰. Apesar de estarem publicados múltiplos estudos igualmente demonstrando a sua actividade em primeira linha, dedicaremos os próximos parágrafos à divulgação e discussão dos principais resultados da utilização de topotecano em segunda linha no CPPC⁵¹.

De vários estudos de fases II e III, obtiveram-se taxas de resposta de 9% a 16% (14-37%

para doentes sensíveis e 2-11% para doentes refractários a uma prévia quimioterapia)⁴⁰.

Num estudo de fase II multicêntrico, promovido pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), foram investigados 93 doentes, 58 (62%) com doença disseminada e 35 (38%) com doença limitada, com o objectivo de avaliar a eficácia e toxicidade de topotecano em doentes com CPPC previamente tratados. O fármaco foi administrado numa dose diária de 1,5 mg/m², com um tempo de infusão de 30 minutos, em 5 dias sucessivos, cada 21 dias. A taxa de resposta foi, em monoterapia, de 37% em doentes sensíveis, um valor nunca anteriormente alcançado. A toxicidade não hematológica foi ligeira, enquanto a neutropenia grau 3&4 ocorreu em 75% dos ciclos, condicionando reduções de dose em 18,6% e atrasos em 26,5% dos ciclos. Também os valores da sobrevivência mediana foram muito animadores, com uma sobrevivência mediana global de 5,4 meses (4,7 meses em doentes refractários e 6,9 meses em doentes sensíveis). Para os respondedores, a sobrevivência mediana foi de 12,5 meses⁵².

Num estudo posterior de fase III, o topotecano no esquema anterior foi comparado com CAV em doentes sensíveis, que recidivaram após 60 dias do fim da primeira linha. Neste estudo os doentes randomizados para topotecano obtiveram uma maior taxa de resposta, um tempo médio mais longo para a progressão, embora com uma sobrevivência mediana semelhante. Embora a toxicidade hematológica e não hematológica fosse similar, os doentes randomizados para topotecano referenciaram uma melhoria estatisticamente significativa nos sintomas relacionados com a doença, como a dispneia, a rouquidão, a fadiga, a anorexia. Todos entendemos como

O topotecano é um dos novos agentes mais promissores para o tratamento do CPPC

este facto – melhoria dos sintomas relacionados com a doença – é de importância crucial neste grupo de doentes de prognóstico global reservado^{15,40}.

Cesano e col. realizaram uma análise retrospectiva de quatro estudos multicêntricos, com topotecano em segunda linha (1,5 mg/m²/dia, dias 1-5, cada 21 dias). Nesta avaliação foram incluídos 392 doentes com carcinoma do ovário e 426 com CPPC. O desenho e critérios dos estudos eram semelhantes. A reter deste estudo foi a constatação de que os doentes com estabilidade pós-topotecano apresentaram uma sobrevivência semelhante àqueles com critérios de resposta parcial. Segundo os autores, a doença estável representará benefício para estes doentes e justificará manter a terapêutica, excluídos outros factores de descontinuação⁵³.

Topotecano em baixas doses

Todos os dias, temos nas nossas consultas de decisão doentes com condicionantes, como idade avançada, terapêutica prévia intensiva com platínio e grave toxicidade, prévia radioterapia e insuficiência renal, factores que reduzem a tolerabilidade do doente à dose-padrão. Estes factores constituem potenciais riscos para uma mielossupressão mais grave com topotecano e, conseqüentemente, maiores números de reduções e adiamentos de dose⁵⁴.

Regimes com topotecano em baixas doses (1,25 mg/m²/dia – dias 1 a 5, cada 21 dias) estão associados a uma incidência mais baixa de toxicidades hematológicas, mantendo alguma eficácia, embora menor. Dois estudos japoneses utilizaram, em doentes com situações especiais, dose de 1,0 mg/m²/dia – dias 1 a 5, cada 21 dias. A resposta atingiu os 26% e o tempo de sobrevivência media-

na foi de 37,4 semanas, confirmando topotecano em baixas doses como a terapêutica recomendada para doentes com idade avançada, prévia toxicidade grave ao regime com platínio, insuficiência renal, prévia radioterapia intensiva e outros factores de risco⁵⁵.

Topotecano em dose semanal

Topotecano semanal tem sido investigado em vários carcinomas, nomeadamente no cancro do ovário e no CPPC. A dose máxima tolerada para o topotecano, em esquema semanal e recomendada, é de 4 mg/m²/semana, acima da qual a fadiga crónica, a anemia e a toxicidade gastrointestinal atinge valores de toxicidade limite^{59,60,61}.

Recentemente, Greco e col. apresentou os resultados de um estudo de fase II. A terapêutica foi bem tolerada e a única toxicidade hematológica grau 3&4 foi a neutropenia em 17% e a trombocitopenia em 14% dos casos. Todas as toxicidades não hematológicas foram de grau < 3⁶².

Em 2005, Seifart e col. publicam no *Lung Cancer* um estudo comparando dois esquemas de administração de topotecano. Se bem que o estudo seja realizado em primeira linha com cisplatínio e topotecano (Braço A – 1,0 mg/m², dias 1-5 + Plat 75 mg/m², dia 5, cada 21 dias *versus* Braço B – 1,5 mg/m², dias 1-3 + Plat 75 mg/m² dia 3, cada 21 dias), a toxicidade e a sobrevivência foi similar em ambos os regimes, sugerindo a flexibilidade controlada do topotecano no tratamento do CPPC⁶³. O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão realiza neste momento um estudo randomizado, multicêntrico, comparativo entre o esquema de administração clássico e o esquema semanal. Os objectivos são avaliar a eficácia, toxicidade e melhoria dos sintomas relacionados com a doença.

Topotecano em doente com PS 2-3

Muitos doentes com CPPC recidivante são idosos e com múltiplas comorbilidades (doença pulmonar obstrutiva crónica, doença coronária, diabetes *mellitus*, cardiopatia hipertensiva, etc), condicionantes duma boa tolerância à quimioterapia. Noutros doentes, a presença duma insuficiência ligeira de alguns órgãos (renal, hepática, cardíaca), condicionará o perfil farmacocinético e de tolerabilidade de que resulta a decisão de muitos oncologistas em não retratar esses doentes. Ponderar a decisão de forma cuidada e cautelosa é obrigatório. O objectivo é claramente melhorar os sintomas relacionados com a doença, melhorar a qualidade de vida.

O perfil de toxicidade reversível e não cumulativo, uma toxicidade não hematológica ligeira e escassa conferem ao topotecano constituir-se como a opção correcta para estes doentes.

Vários estudos comparando a incidência de efeitos secundários hematológicos entre doentes com PS de 0-1 e PS de 2-3 não demonstraram diferenças na incidência de leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia grau 3&4. Apenas encontramos maior incidência de anemia nos doentes com PS 2-3. A melhoria dos sintomas, como dispneia, tosse, anorexia, toracalgia, fadiga, aconteceu nos dois grupos sem diferenças significativas^{64,65,66}.

Sabendo como topotecano é uma opção eficaz e bem tolerada mesmo em doentes com PS 2-3, a decisão de tratamento da recidiva deverá ser ponderada e individualizada neste grupo⁶⁹.

Topotecano oral

O regime de 5 dias de topotecano *e.v.* requer frequentes visitas ao hospital, inconveniente para alguns doentes. Nos últimos anos te-

mos assistido ao interesse clínico crescente por formulações orais de muitos fármacos usados em quimioterapia.

O topotecano oral apresenta uma biodisponibilidade de 30 a 40%, sem interacção conhecida com a refeição. Tem um pico sérico mais baixo do que a formulação *e.v.*, de que resulta um menor risco de toxicidade hematológica. Tem uma semivida terminal mais longa, de que resulta uma eficácia superior.

Num estudo de fase II, 106 doentes com CPPC quimiossensíveis foram tratados em segunda linha com topotecano oral (2,3 mg/m², dias 1-5, cada 21 dias) ou topotecano *e.v.* (1,5 mg/m², dias 1-5, cada 21 dias). A taxa de resposta foi de 23% com a formulação oral *versus* 15% com a formulação *e.v.* A sobrevivência mediana foi de 32,3 semanas, com o topotecano oral *versus* 25,1 com o topotecano *e.v.* A incidência de neutropenia e leucopenia grau 3&4 foi respectivamente de 57% para o oral *versus* 94% para o *e.v.* e de 45% para o oral *versus* 74% para o *e.v.* As incidências de trombocitopenia, anemia e toxicidades não hematológicas foram semelhantes^{67,70}.

Os resultados deste estudo, complementados pelos resultados preliminares de um estudo de fase III, apontam para o facto de o topotecano oral possuir uma eficácia semelhante associado a um melhor perfil de toxicidade que o topotecano *e.v.* À data deste trabalho apenas temos disponível, em Portugal, a formulação endovenosa.

Topotecano em doentes com metástases cerebrais

Baseado em 11 estudos que incluíram 1688 doentes com CPPC, cerca de 10% apresentaram metastização cerebral à data do diagnóstico, aproximadamente 20 a 30% desenvolvem metastização central durante a terapêutica e na autópsia 50% tinham lesões cerebrais secundárias.

Para os doentes em que conseguimos controlar a doença oncológica, 60% surgem com metástases cerebrais (MC) entre os 2 e os 3 anos após o início da terapêutica. A maioria destes doentes recidivam só a nível cerebral e mais de metade deles morrem de complicações das MC.

Globalmente, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) está associado a um mau prognóstico (3 a 4,5 meses de sobrevivência mediana), a uma morbilidade importante e a má qualidade de vida⁷¹.

Para os doentes tratados com quimioterapia em primeira linha, com ou sem radioterapia torácica, em que se atinge uma resposta completa – desaparecimento completo de todas as lesões – devemos ponderar a irradiação cerebral profiláctica. O risco de desenvolver MC é reduzido em mais de 50%. Duma meta-análise recente, sabemos que a irradiação cerebral profiláctica demonstrou uma redução da mortalidade em 16% e um aumento em 5,4% da sobrevivência aos 3 anos.

Classicamente, para os nossos doentes com MC, o tratamento *standard* inclui corticoterapia associada a radioterapia holocraniana paliativa. A quimioterapia tem sido pouco utilizada baseado no pressuposto de que a barreira hematoencefálica é de facto um obstáculo à penetração dos fármacos no SNC. Recentemente, surgiram provas clínicas e laboratoriais comprovando que durante a doença oncológica as características desta barreira eram alteradas, permitindo a penetração de alguns fármacos, e alguns tumores sólidos revelaram a nível do SNC idêntica resposta à obtida a nível extra-cerebral⁷¹.

O topotecano apresenta concentrações no líquido cefalo-raquidiano, superiores em 30% ao nível plasmático, depois duma infusão *e.v.* Múltiplos estudos pré-clínicos e clínicos con-

firmaram estes resultados a nível da resposta das MC à infusão *e.v.* do fármaco. Num estudo de fase II, 30 doentes com CPPC que recidivaram a nível do SNC, receberam topotecano – 1,5 mg/m²/dia, infusão de 30 minutos, durante 5 dias, cada 21 dias. Oito destes doentes já tinham sido previamente tratados com radioterapia. A taxa de resposta total a nível do SNC foi de 33% (10% com resposta completa e 23% com resposta parcial). A terapêutica foi bem tolerada e para os respondedores a sobrevivência mediana foi de 5,9 meses⁷³.

O topotecano tem sido administrado concomitantemente com a radioterapia. Num estudo em doentes com cancro do pulmão (29 com CPPC e 43 com CPNPC), a taxa de resposta global foi de 73% a nível das MC. Decorre um estudo de fase III no CPPC com radioquimioterapia com topotecano *versus* radioterapia holocraniana isolada⁷².

Terapêuticas alvo

As novas terapêuticas são hoje uma realidade no cancro do pulmão. No CPNPC estão amplamente divulgadas e aprovadas. Fármaco como o erlotinib, capaz de inibir a tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico é hoje praticamente utilizado em todo o mundo em doentes com progressão após quimioterapia de primeira linha e/ou segunda linha. Também o bevacizumab, em associação com o paclitaxel, mais carboplatina, demonstrou prolongar significativamente a sobrevivência quando comparado com doentes que apenas fizeram paclitaxel com carboplatina^{74,75}.

No CPPC, a investigação e introdução de novos fármacos tem acontecido de forma mais lenta. Hoje, novos agentes estão a ser experimentados e alguns deles parecem revelar resultados promissores no CPPC. Das

novas moléculas-alvo em investigação, uma breve referência aos agentes antiangiogénicos, às moléculas recombinantes e aos inibidores do Bcl2. Exclui agentes testados que não mostraram qualquer efeito, como os inibidores das metaloproteinases e o imatinib. No grupo dos fármacos antiangiogénicos experimentados no CPPC, uma referência ao bevacizumab – um anticorpo monoclonal direccionado contra o factor de crescimento endotelial vascular. Decorrem dois estudos de fase II, com resultados preliminares animadores, desenhados juntando bevasizumab à combinação cisplatina com etopósido e outro à combinação cisplatina com irinotecano⁷⁶.

Há depois um conjunto de pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento endotelial vascular. Incluem o sorafenib, ZD2171 e o ZD6474. Sempre utilizadas em segunda linha, as duas moléculas iniciais estão sendo experimentadas em ensaio promovido pela SWOG e o ZD6474 experimentado pelo grupo canadiano. Últimos relatos deste fármaco demonstram actividade antitumoral com aumento do tempo para a progressão⁷⁶. A talidomida tem propriedades antiangiogénicas e é alvo de investigação no CPPC. Inibe a angiogénese e é capaz de induzir a apoptose numa já estabelecida neovascularização. Decorrem dois estudos importantes – o primeiro, um ensaio de fase II, em segunda linha, após resposta parcial ou completa a uma poliquimioterapia de primeira linha com EP; um segundo, ensaio de fase III, promovido pelo grupo inglês, em primeira linha, doentes com CPPC disseminado, comparando talidomida associado a EP *versus* EP isolado⁷⁷.

A N-901 é uma pequena molécula recombinante com um anticorpo monoclonal dirigi-

do contra a molécula CD56, que se encontra na superfície da célula tumoral do CPPC. Em doentes com recidiva pós-quimioterapia de primeira linha e CD56 detectável na superfície da célula tumoral, a N-901 foi experimentada. Em dois dos primeiros dez doentes houve uma resposta parcial. O estudo continua. A maioria dos CPPC expressam Bcl2, estando este facto associado à resistência à quimioterapia. O G3139, desregulando o Bcl2, tem o potencial de aumentar a eficácia antitumoral quando associado à quimioterapia. Num estudo randomizado de fase II, apresentado em 2005, demonstrou actividade, expressa na taxa de resposta e sobrevivência dos doentes. Aguardam-se resultados finais confirmatórios⁷⁸.

Conclusões

Apesar de o CPPC ser dos tumores mais sensíveis à radioterapia e à quimioterapia, a maioria dos doentes morrem de recidiva da doença. Intimamente ligado aos hábitos tabágicos, o CPPC é responsável por 12 a 15% do cancro do pulmão. Sem rastreio e/ou quimioprevenção, apenas uma política antitabágica restritiva e eficaz poderá reduzir a médio prazo a incidência desta neoplasia.

Após o diagnóstico, um estadiamento cuidadoso é imprescindível. A PET emergiu como um método crucial, em especial na afirmação da doença limitada. Para a doença limitada, a radioterapia em combinação com a quimioterapia, é a base terapêutica, complementada pela irradiação cerebral profiláctica nos doentes com resposta completa. Para a doença disseminada, a quimioterapia é a pedra angular da terapêutica e a combinação cisplatina+etopósido tem-se afirmado como *standard*.

Desde há anos, a identificação de novos fármacos activos para uma segunda linha do

Intimamente ligado aos hábitos tabágicos, o CPPC é responsável por 12 a 15% do cancro do pulmão

CPPC é uma prioridade. Durante anos os resultados foram desanimadores. O topotecano é um dos novos agentes mais promissores para o tratamento do CPPC recidivante. Obtiveram-se taxas de resposta e sobrevivência nunca anteriormente alcançadas. Com uma toxicidade manuseável, provou a sua eficácia e tolerância mesmo em doentes com menos bom *performance status*, em doentes com comorbilidades e em doentes com metástases cerebrais. Provou melhorar significativamente os sintomas relacionados com a doença. Melhorou a esperança e a qualidade de vida.

Novas moléculas, em fase de estudo, podem melhorar e enriquecer as opções terapêuticas. A não vislumbrar progressos apreciáveis no que se refere à prevenção tabágica, ao diagnóstico precoce e com algum impasse terapêutico, esta ‘epidemia neoplásica pulmonar’ arrisca-se a agravar-se nas próximas décadas e a tornar-se numa das maiores tragédias no domínio da saúde.

Bibliografia / Bibliography

1. Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. *In* Lung Cancer. Principles and Practice. Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1: 3-24.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000 – cancer incidence mortality and prevalence worldwide. IARC Press 2000.
3. Dineen KM, Silvestri GA. The Epidemiology of Lung Cancer. Malignant Tumors of the Lung. Editors Jean Paul Scullier and Willard Fry. Springer 2004; 4: 57-75.
4. European Lung White Book – Major Respiratory Diseases – Lung Cancer – European Respiratory Society 2003; 4: 43-53.
5. Ma X, Tucker MA. Epidemiology of Cancer in Cancer – Principles & Practice of Oncology 7.^a edition – DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA – 2005; 11:217-26.
6. Jemal A, Ward EM, Thun MJ. Epidemiology of Cancer in Cancer – Principles & Practice of Oncology 7.^a

- edition – DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 2005; 11:226-41.
7. Registo Oncológico Regional, 1998 – IPOFG – Coimbra.
8. Levi F, Luccini F, Negri E, Boyle P. Cancer Mortality in Europe 1990-1994 and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1477-516.
9. Kreuzer M. Lung Cancer in Woman – 10th Central European Lung Cancer Conference. *Lung Cancer* 2006; 52 (suppl2): S7-S8.
10. Gray N, Kozlowski LI. More on the regulation of tobacco smoke: how we got here and where next. *Ann Oncol* 2003; 14: 353-7.
11. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J. Work Hearth* 2002; 28 (Suppl2): 30-40.
12. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, Perry MC. Small Cell Lung Cancer: state of art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004; 45: 105-17.
13. Barata FJ. Carcinoma Pulmonar de pequenas células – Quimioterapia como tratamento da doença disseminada primária e recidivante. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII (4): 341-9.
14. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *New Engl. J. Med* 2004; 350 (4); 379-92.
15. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ *et al.* Topotecan versus cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-67.
16. Masters GA, Kyong OH. Clinical Presentation of Lung Cancer – Malignant Tumors of the Lung. Editors Jean Paul Scullier and Willard Fry. Springer 2004; 9: 119-38.
17. Melo MJS. Clínica e imagem do cancro do pulmão – Tratado de Pneumologia (Edits.: Maria JM Gomes e Renato Sotto Mayor). Sociedade Portuguesa de Pneumologia 2003; 85: 1137-48.
18. Barata FJ. Diagnóstico e Estadiamento – Tratado de Pneumologia (Edits.: Maria JM Gomes e Renato Sotto-Mayor). Sociedade Portuguesa de Pneumologia 2003; 86: 1149-67.
19. Mücke P, Faldum A, Metz T *et al.* Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group *versus* International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271-6.
20. Argiris A, Murren JR. Staging and Clinical Prognostic Factors for Small Cell Lung Cancer. *Cancer Journal* 2001; 7(5): 437-47.

Novas moléculas, em fase de estudo, podem melhorar e enriquecer as opções terapêuticas

21. Fox W, Scalding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell carcinoma. *Lancet* 1973; 2:63.
22. Davis S, Crino L, Tonato M *et al.* A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:93.
23. Hauber HP, Bohuslavizki KH, Lund CH *et al.* Positron Emission tomography in the staging of small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119:950-4.
24. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA. Positron Emission Tomography in Limited Stage Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3248-54.
25. Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R *et al.* Outcome of patients with small cell lung cancer – effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 1990; 8:1042-9.
26. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH *et al.* Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:344-54.
27. Paesmans M, Scullier JP, Leconte J *et al.* Prognostic factors for patients with small cell carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89:523-33.
28. Quoix E, Pirohit A, Faller-Beau M *et al.* Comparative Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase and Neuron Specific Enolase in Small Cell Lung Cancer Patients treated with platinum based Chemotherapy. *Lung Cancer* 2000; 30(2): 127-34.
29. Osterlink K. LDH or NSE or LDH and NSE as pre-treatment prognostic factors in small cell lung cancer? A Commentary. *Lung Cancer* 2000; 30: 51-5.
30. Blackhall FH, Pintilie M, Michael M *et al.* Expression and prognostic significance of kit, protein kinase B and mitogen activated protein kinase in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2241-7.
31. Martin B, Paesmans M, Berghmans T *et al.* Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:55-64.
32. Pingnon JP, Arriagada R, Ihde D *et al.* A Meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992; 327:1618.
33. Fried DB, Morris DL, Poole C *et al.* Systemic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4785-93.
34. Turrisi AT, Kim K, Blum R *et al.* Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Eng J Med* 1999;340:265-71.
35. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG *et al.* Long term results of a phase III trial comparing once daily radiotherapy with twice daily radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *J Radiat Oncol Biol* 2004;59:943-51.
36. Blackstock AW, Bogart JA, Matthews C *et al.* Split course versus continuous thoracic radiation therapy for limited stage small cell lung cancer: Final Report of a randomized phase III trial. *Clin Lung Cancer* 2005; 6:287-92.
37. Urbanic JJ, Blackstock AW. Radiotherapy for patients with Limited Stage Small Cell Lung Cancer – Educational Book. 2006 American Society Clinical Oncology.
38. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with limited small cell lung cancer in complete remission. *N Eng J Med* 1999; 341:476-84.
39. Ettinger DS, Finfelstein 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 Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 230-40.
40. Von Pawel J. The role of topotecan in treating small cell lung cancer: second line treatment. *Lung Cancer* 2003; 41(4), S3-S8.
41. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T *et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 85-91.
42. Hanna N, Einhorn L, Sandler A *et al.* Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) as treatment for chemotherapy naïve patients with extensive disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:622s.
43. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H *et al.* Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor risk patients with extensive disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23; 623S.
44. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L *et al.* Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 569-75.
45. Sculier J, Bergman T, Castaigne C *et al.* Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer. A critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19:141-51.

46. Schutte W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; S99: 107.
47. Eckardt JR. Second Line Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Oncology* 2003; 17:2.
48. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH *et al.* Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternating of these two regimens in extensive small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:282-91.
49. Giaccone G. Second line chemotherapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5:207-13.
50. Burris HA, Hanauske AR, Johnson RK *et al.* Activity of Topotecan, a new topoisomerase I inhibitor, against human tumor colony forming units. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84:1816-20.
51. Greco FA. Topotecan as first line therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 Supl 4:S9-S16.
52. Ardizonni A, Hansen H, Gamucci T *et al.* Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small cell lung cancer. A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J. Clin. Oncol* 1997; 15:2090-6.
53. Cesano A, Lane SR, Poulin R *et al.* Stabilization of disease as a useful predictor of survival following second line chemotherapy in small cell lung cancer and ovarian cancer patients. *Int J Oncol* 1999; 15:1233-8.
54. Hui Huang C, Treat J *et al.* New advances in Lung Cancer Chemotherapy: Topotecan and the Role of Topoisomerases I Inhibitors. *Oncology* 2001; 61(1):14-24.
55. Huber R, Reck M, Gosse H *et al.* Reduced toxicity with adjusted topotecan therapy is not associated with decreased efficacy. A multicenter phase II trial in recurrent small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 20.
56. Mavroudis D, Veslemes K, Kouroussis C *et al.* Cisplatin-etoposide alternating with topotecan in patients with extensive stage small cell lung cancer. A multicenter phase II trial. *Lung Cancer* 2002; 38:59-63.
57. Felip E, Rosell R, Domine M *et al.* Sequential dose-dense paclitaxel followed by topotecan in untreated extensive disease small cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:1549-54.
58. Steward DJ. Foreword. New Directions for topotecan in Lung Cancer Treatment. *The Oncologist* 2004;9 (6):1-3.
59. Treat J. Weekly topotecan in the management of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(4):S27-S31.
60. Eckardt JR. Emerging Role of Weekly Topotecan in Recurrent Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2004;9(6):25-32.
61. Kasturi VK, Eckardt JR, Greco FA. A preliminary retrospective analysis of weekly topotecan in recurrent small cell lung cancer. *Proceeding ASCO* 2004; 23:7359.
62. Greco FA, Burris III Ha, Yardley DA *et al.* Phase II trial of weekly topotecan in the second line treatment of small lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41 (3):S237.
63. Seifart U, Jensen K, Ukena J *et al.* Randomized phase II study comparing topotecan/cisplatin administration for 5 days versus 3 days in the treatment of extensive stage small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2005;48:415-22.
64. Treat J, Chao HH, Lane SR *et al.* Topotecan in the treatment of Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients with Poor Performance Status. *The Oncologist* 2004; 9:173-81.
65. Gralla RJ. Quality-of-life Considerations in Patients with advanced Lung Cancer: Effect of Topotecan on Symptom Palliation and Quality of Life. *The Oncologist* 2004; 9(6):14-24.
66. Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, Lane S *et al.* Hematologic Safety and Tolerability of Topotecan in Recurrent Ovarian Cancer and Small Cell Lung Cancer: An integrated Analysis. *The Oncologist* 2005; 10:686-94.
67. O'Brian M, Tsekov H, Ciuleanu T *et al.* Survival benefit of oral topotecan plus supportive care versus supportive care alone in relapsed, resistant SCLC. *Lung Cancer* 2005;49(2):S54.
68. Frasci G, Nicollella G, Cornella P *et al.* A weekly regimen of cisplatin, paclitaxel and topotecan with granulocyte colony stimulating factor support for patients with extensive disease small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001; 4;84(9):1166-71.
69. Stathopoulos GP, Christodoulou CH, Skarlos D *et al.* Second line chemotherapy in small cell lung cancer in a modified administration of topotecan combined with paclitaxel: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005.
70. Eckhardt J, Von Pawel J, Manikhas G *et al.* Comparable activity with oral topotecan/cisplatin and IV etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy patients with extensive disease small cell lung cancer. Final results. *J Clin Oncol* 2005; 22:621s.
71. Grossi F *et al.* The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small cell lung cancer. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2001; 37:61-7.
72. Korfel A *et al.* Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small cell lung cancer also after

- whole brain irradiation. A Multicentre phase II study. *European Journal of Cancer* 2002; 38:1724-1729.
73. Wong ET, Berkenblit A. The role of Topotecan in the treatment of Brain Metastases. *The Oncologist* 2004;9:68-79.
74. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T *et al.* Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
75. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
76. Jonson BE. Potentially effective targeted agents for patients with small cell lung cancer. *Educational Book*, 2006; ASCO: 449-51.
77. Singhal S, Mehta J, Desikan R *et al.* Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
78. Rudin CM, Kozloff M *et al.* Phase I study of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, combined with carboplatin/etoposide in SCLC. *J Clin Oncol* 2004;22:1110-7.