

Artigo original

Atualização no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células.

Update in the treatment of Small Cell Lung Cancer.

Mauro Zukin^{1,2,3}, Rodrigo Dienstmann^{1,2,4,5}, Luis Henrique Araújo^{1,2,4}.

RESUMO

Durante as últimas três décadas, os avanços no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) foram modestos, e ocorreram principalmente na doença estagiada como limitada (DL). O CPPC se distingue do câncer de pulmão não de pequenas células pelo seu rápido crescimento e pelo desenvolvimento precoce de metástases. Embora considerado altamente sensível à quimioterapia, usualmente recai e torna-se refratário em um a dois anos.

Descritores: câncer de pulmão pequenas células, revisão, tratamento.

ABSTRACT

During the past three decades, treatment progress in small cell lung cancer has been modest and mainly achieved in patients staged as having limited disease. Small cell lung cancer (SCLC) is distinguished from non-small cell lung cancer by its rapid doubling time, high growth fraction, and the early development of widespread metastases. Although considered highly responsive to chemotherapy and radiotherapy, SCLC usually relapses and becomes refractory to treatment within one to two years.

Keywords: small cell lung cancer, revision, treatment.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas três décadas, os avanços no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) foram modestos, e ocorreram principalmente na doença estagiada como limitada (DL). Três marcas foram alcançadas: 1) a adição da radioterapia à quimioterapia; 2) a demonstração de que a radioterapia precoce, comparada com a tardia, é superior; e 3) a radioterapia profilática do crânio (PCI) aumenta a sobrevida.¹ Cada uma dessas inovações contribuiu para a melhora da sobrevida em cinco anos na DL. Ao contrário da DL, os avanços na doença extensa (DE) foram modestos. Entretanto, recentemente foi demonstrado que PCI também tem benefício no tratamento da DE.

A melhor forma de fazer a radioterapia ainda não está equacionada, e a definição do volume alvo, dose, fração e tempo da radioterapia tem sido motivo de diversos estudos clínicos. O desenvolvimento de novas

estratégias com quimioterapia, como a introdução dos inibidores da topoisomerase I, entre eles o irinotecano e topotecano, expandiu o armamentário terapêutico.^{2,3} Ao contrário do câncer de pulmão não de pequenas células, a introdução de drogas com alvo molecular, como inibidores de tirosina-quinase e antiangiogênicos, não trouxe um impacto significativo no CPPC.

O CPPC é uma doença muito sensível à quimioterapia e radioterapia. Entretanto, sua principal marca é a tendência a se tornar resistente. Apesar de uma taxa de resposta inicial alta, incluindo muitas respostas completas, a vasta maioria dos pacientes apresenta recidiva e óbito em função da doença.⁴

Décadas de poucos estudos clínicos e resultados ruins devem estimular novas linhas de pesquisa e redefinir novas estratégias, ao invés de refinar as já existentes. Este capítulo revisa as estratégias atuais de tratamento do CPPC e futuras direções.⁵

1. Clínicas Oncológicas Integradas (COI), Grupo de Oncologia Torácica.

2. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Grupo de Oncologia Torácica.

3. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI-C).

4. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Serviço de Pesquisa Clínica.

5. Hospital dos Servidores do Estado Rio de Janeiro (HSE-RJ).

TRATAMENTO DA DOENÇA LIMITADA

Panorama

O tratamento padrão da DL é a combinação, que consiste de quatro a seis ciclos de quimioterapia, associado à radioterapia torácica e profilaxia do crânio (PCI), nos pacientes que obtiveram resposta.

A combinação de etoposide e cisplatina (EP) associada à radioterapia é a mais utilizada, observando-se uma sobrevida mediana de 18 a 24 meses. Em geral, resposta objetiva de 70-90% e resposta completa de 45-75% são alcançadas. Sobrevida global (SG) em 5 anos de 20% pode ser alcançada em pacientes de melhor prognóstico.² Em pacientes com contra-indicação ao uso de cisplatina, o uso de carboplatina pode ser considerado.

A PCI é utilizada nos paciente resposta completa ou quase completa, reduzindo em 50% o risco de metástase cerebral em dois a três anos. Além disso, há uma melhora considerável da sobrevida livre de progressão e global, sem que haja uma piora na função neurocognitiva, quando comparado com pacientes que não fizeram PCI.¹

A radioterapia torácica reduz significativamente a taxa de falha intratorácica e aumenta a SG. Tradicionalmente, uma dose baixa de radioterapia (45-50Gy) é utilizada, uma vez que a sensibilidade é alta. Um estudo importante utilizou radioterapia acelerada, encontrado resultados mais positivos, mas devido à complexidade dessa técnica, essa estratégia não vem sendo utilizada.

Estudos Atuais de Radio e Quimioterapia

Uma recente revisão de seis grandes estudos randomizados, que analisaram a combinação de platina a radioterapia, apresenta os melhores resultados e conclui que o início precoce da radioterapia, até 30 dias do início da quimioterapia, é um fator prognóstico importante para aumento da sobrevida, obtendo-se SG em 5 anos de mais 20%. Entretanto, o início precoce da radioterapia aumenta a toxicidade esofagiana. O controle local não parece ser influenciado pela precocidade do tratamento radioterápico.⁶

Cirurgia na Doença Limitada

O papel da cirurgia após a quimioterapia foi avaliado em um estudo com 23 pacientes com DL. A taxa de recidiva local foi de 17% e à distancia de 52%, com sobrevida mediana de 24 meses. Os pacientes com resposta patológica completa tiveram uma melhor sobrevida.⁷

A ressecção cirúrgica é uma opção em pacientes selecionados que apresentam uma doença limitada bem definida (nódulo solitário), sem tipo histológico conhecido, enquanto apresenta um papel limitado quando há doença mediastinal.

TRATAMENTO DA DOENÇA EXTENSA

Panorama

O tratamento do CPPC-DE é basicamente paliativo. Com o tratamento quimioterápico atualmente disponível, as taxas de resposta ficam na ordem de

40 a 80%, sendo completa em 30% dos casos. Contudo, sobrevida mediana é de apenas 7 – 11 meses, e menos de 5% dos pacientes estão vivos em 2 anos. Pacientes que se apresentam com baixa performance status, comorbidades significativas, metástases em sítios como fígado e sistema nervoso central, além de elevação de lactato desidrogenase sérica, possuem prognóstico pior.⁸

O regime de tratamento standard inclui a combinação de etoposide e platina (EP). Habitualmente, prefere-se o uso de carboplatina no paciente com comorbidades significativas e cisplatinas, quando a performance status (PS) do paciente for bom. Estudos comparando essas drogas sugerem eficácia similar, mas efeitos colaterais menores com carboplatina.⁹ Contudo, outros regimes de tratamento mais antigos mostraram desfechos comparáveis com EP, em termos de sobrevida no CPPC-DE, entre eles ciclofosfamida, adriamicina e vincristina (CAV), ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE), e ciclofosfamida, adriamicina e etoposide (CAE).⁸

Quimioterapia é frequentemente administrada por quatro a seis ciclos. Apesar de não ser estabelecida à duração ideal do tratamento, a administração por tempo superior a seis meses não aumentou a sobrevida.¹⁰ Estudos que avaliaram a manutenção de quimioterápico em monoterapia, após resposta ao tratamento inicial com EP, entre eles topotecan, não mostram vantagem em sobrevida global.¹¹ Além disso, o uso de regimes alternados ou seqüenciais com drogas sem resistência cruzada também não melhora significativamente os resultados do tratamento.⁸

Não há evidência de diferença em taxa de resposta ou sobrevida global em pacientes idosos, quando comparado a jovens. Contudo, os esquemas tradicionais apresentam maior toxicidade, necessidade de redução de dose e descontinuação do tratamento. Habitualmente, não se justifica mudança no regime quimioterápico em idosos com boa performance status, o que comprovadamente piora a sobrevida. Deve-se ficar atento para complicações infecciosas neste subgrupo de pacientes.⁸

Estudos Atuais de Inibidores de Topoisomerase

Um estudo frequentemente citado, desenvolvido pelo Japanese Cooperative Oncology Group em 2002, figura como uma exceção na longa lista de estudos negativos em quimioterapia para CPPC-DE.¹² Este estudo foi interrompido precocemente (com 154 dos 230 pacientes planejados) por análise interina, mostrando vantagem significativa com a combinação de irinotecano e cisplatina (IP) sobre EP (SG mediana de 12,8 versus 9,4 meses; sobrevida em 2 anos de 19,5% versus 5,9%).¹² Em função do pequeno número de pacientes randomizados e de características distintas de biologia tumoral e farmacogenética entre asiáticos e ocidentais, os resultados tiveram que ser comprovados em estu-

dos subseqüentes. Pelo menos quatro destes estudos compararam regimes diversos contendo IP versus EP, e não encontraram diferença significativa nos desfechos de resposta ou sobrevida (Tabela 1).^{13,14,15,16} Alguns estudos demonstram aumento significativo em taxa de resposta completa com o uso de irinotecano (15% versus < 7%).^{13,15} Estes regimes apresentam menor

mielotoxicidade e maior toxicidade gastrointestinal, e são atualmente considerados alternativas eficazes ao standard EP.^{12,14,16}

Outro regime com inibidor de topoisomerase I, topotecano oral e cisplatina (TC), foi comparado com EP. Também não foram encontradas diferenças significativas em resposta ou sobrevida (Tabela 1).¹⁷

Tabela 1 – Estudos randomizados que comparam esquemas com inibidores de topoisomerase I e platina com etoposide e platina em primeira linha de câncer de pulmão pequena células doença extensa.

Autor	Quimioterapia		Sobrevida mediana		Taxa de resposta		
	Pacientes	Inib Topo I	Etoposide	Inib Topo I	Etoposide	Inib Topo I	Etoposide
Noda <i>et al.</i>	160 pacientes	I 60 D1/D8/D15	E 100 D1-3	SG	SG	RG	RG
	Fase III	Cis 60 D1 4/4 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	12,8 meses	9,4 meses*	84%	68%
Schmittel <i>et al.</i>	70 pacientes	I 50 D1/D8/D15	E 140 D1-3	SLP	SLP	RG	RG
	Fase II	Carbo AUC5 4/4 sem	Carbo AUC5 3/3 sem	9 meses	6 meses	67%	59%
Hanna <i>et al.</i>	331 pacientes	I 65 D1/D8	E 120 D1-3	SG	SG	RG	RG
	Fase III	Cis 30 D1/D8 3/3 sem	Cis 60 D1 3/3 sem	9,3 meses	10,2 meses	44%	48%
Hermes <i>et al.</i>	209 pacientes	I 175 D1	E(o) 120 D1-5	SG	SG	RC	RC
	Fase III	Carbo AUC4 3/3 sem	Carbo AUC4 3/3 sem	8,5 meses	7,1 meses	17%	7%
Natale <i>et al.</i>	645 pacientes	I 60 D1/D8/D15	E 100 D1-3	SG	SG	RG	RG
	Fase III	Cis 60 D1 4/4 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	9,7 meses	8,9 meses	59%	55%
Eckardt <i>et al.</i>	784 pacientes	T(o) 1,7 D1-5	E 100 D1-3	SG	SG	RG	RG
	Fase III	Cis 60 D1 3/3 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	9 meses	9,3 meses	63%	69%

Carbo: carboplatina; Cis: cisplatina; D: dia; E: etoposide; I: irinotecano; Inib Topo I: inibidores de topoisomerase; (o): oral; RC: resposta completa; RG: resposta global; sem: semanas; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; T: topotecano.

* p < 0,05

Estudos Recentes

A utilização de agentes quimioterápicos habitualmente utilizados em câncer de pulmão não de pequenas células, como gencitabina ou pemetrexed, em combinação com platina, não melhorou significativamente os resultados do tratamento.^{18,19} Ademais, a inclusão de um terceiro agente ao esquema clássico EP foi avaliada em estudo de fase III, avaliando etoposide e cisplatina com ou sem paclitaxel. Além de aumento significativo de toxicidade renal e neurológica, o número de mortes tóxicas triplicou (6,5% versus 2,4%).²⁰ Contudo, estudo que avaliou a adição de paclitaxel a etoposide e carboplatina, quando comparado a vincristina, etoposide e carboplatina, observou aumento significativo na SG (12,5 versus 11,7 meses, p = 0,03). Estes resultados devem ser comprovados em estudos subseqüentes.²¹

Amrubicina é uma antraciclina sintética com atividade de inibição de topoisomerase II. Estudos de fase II mostram taxa de resposta de 50 a 76% e sobrevida

mediana na ordem de 11 meses.²² Em segunda linha, há eficácia comparável a topotecano e estudos de fase III já estão em andamento.²³ Mielossupressão e anorexia parecem ser as toxicidades mais significativas. Outra droga em avaliação é picoplatina, uma platina desenhada racionalmente para reverter resistência a outras platinas. Estudos preliminares mostram taxas de resposta na ordem de 10%, e estabilização de doença em até 50% dos pacientes com doença refratária a primeira linha com EP.²⁴ Temozolomida, um agente alquilante oral não clássico com penetração em sistema nervoso central, alcançou respostas anedóticas em pacientes com CPPC avançado.²⁵

O uso de agentes anti-angiogênicos em CPPC vem sendo explorado recentemente. Até o momento, o único estudo de fase III concluído que avalia esses agentes, especificamente talidomida associada à quimioterapia standard, não demonstrou aumento significativo na taxa de resposta ou sobrevida.²⁶ Estudos de

fase II que avaliam a adição de bevacizumab (anticorpo monoclonal contra fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF) à quimioterapia também não mostram resultados promissores.²⁷

Outra estratégia investigada foi à adição de oblimersen, um inibidor da proteína anti-apoptótica bcl-2, ao tratamento com EP. Bcl-2 está expressa em até 90% dos CPPC e parece estar relacionado à resistência à quimioterapia. Contudo, estudo de fase II mostrou inferioridade desta combinação, em relação à terapia padrão.²⁸

Estudos importantes em andamento incluem comparação de amrubicina e platina, e também topotecano endovenoso e platina, versus terapia standard (EP). Diversos novos agentes alvo moleculares estão sendo estudados em fase II, mas, até o momento, nenhum mecanismo de ação ou bloqueio específico de via molecular parece ter importância definitiva na progressão da doença e, dessa forma, os agentes não mostram mudanças significativas nos desfechos avaliados. Estudos com sorafenib, sunitinib e vorinostat estão em fase preliminar.

Radioterapia Craniana Profilática

Estudo recente de fase III contribuiu para a mudança no tratamento dos pacientes com CPPC-DE que não apresentam progressão de doença com tratamento quimioterápico de primeira linha. Foram randomizados 286 pacientes para irradiação craniana profilática (com doses biologicamente equivalentes, variando de 25 a 39 Gy) ou observação. Houve redução significativa na taxa de progressão em sistema nervoso central, em 1 ano (40% versus 15%), e aumento na SG, de 5,4 meses para 6,7 meses. Não houve diferença significativa entre os grupos no funcionamento cognitivo ou emocional durante o seguimento.¹

Com relação ao uso de irradiação craniana profilática em pacientes com CPPC doença limitada e resposta completa ao tratamento padrão, metanálise de sete estudos randomizados comprova redução significativa de incidência de metástases cerebrais em 3 anos (de 59% para 33%) e aumento absoluto de 5% na sobrevida em 3 anos (de 15% para 20%).²⁹ A questão da dose da radioterapia foi avaliada em estudo de fase III, com 720 pacientes com CPPC doença limitada. Neste estudo, a dose de 25 Gy foi associada a maior sobrevida e menor risco de recidiva pulmonar, quando comparado à dose maior, de 36Gy. Não há explicação óbvia para estes achados.³⁰

TRATAMENTO DA RECAÍDA

Panorama

Aproximadamente 80% dos pacientes com DL, e virtualmente todos os pacientes com DE, vão eventualmente apresentar recidiva. Nesta situação, a doença é comumente caracterizada como sensível à quimioterapia, quando a progressão de doença ocorreu após 3 ou

mais meses do término do tratamento primário; como resistente à quimioterapia, se a progressão ocorreu até 3 meses; ou como refratária, se houve progressão em vigência do tratamento inicial. Uma vez recidivada a doença, a SG mediana é de apenas 2 a 3 meses sem tratamento específico, porém pode ultrapassar 6 meses, com linhas subsequentes de quimioterapia. Melhor PS, doença inicial limitada e boa resposta ao tratamento inicial são fatores de melhor prognóstico.

Estudos Atuais

Em geral, para pacientes que receberam CAV (ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina) na primeira linha, o tratamento de resgate é a combinação de etoposide e carboplatina, com taxas de resposta objetiva de 30% a 40%. Entretanto, atualmente, a maioria dos pacientes recebe combinação EP na primeira linha. Neste caso, o tratamento de segunda linha com CAV tem taxa de resposta de apenas 15%.³¹

Um estudo de fase III comparou esquema de CAV versus topotecano intravenoso, na dose de 1,5 mg/m² durante cinco dias, em ciclos a cada 21 dias. Foram incluídos 211 pacientes que falharam, pelo menos, 60 dias após término da primeira linha e que tinham PS ≤ 2 . A taxa de resposta foi de 24,3% versus 18,3% ($p = 0,28$), o tempo livre de progressão foi de 13,3 semanas versus 12,3 semanas ($p = 0,552$) e a SG foi de 25 semanas versus 24,7 semanas ($p = 0,795$), para topotecano e CAV, respectivamente. A taxa de benefício clínico foi maior para o grupo que recebeu topotecano ($p < 0,05$). O tratamento com topotecano foi mais bem tolerado, com taxa de neutropenia grau IV de 37,8% versus 51,4%, com CAV.³² Estes resultados levaram à aprovação de topotecano intravenoso pelo FDA (Food and Drug Administration), quando passou a ser considerado o tratamento padrão em segunda linha para pacientes previamente tratados com esquema baseado em platina. O esquema semanal de topotecano venoso (4 mg/m²) foi avaliado em estudos de fase II e, aparentemente, está associado a menor taxa de mielotoxicidade.³³

A formulação oral de topotecano está disponível em centros americanos, e se mostrou superior ao melhor tratamento de suporte.³⁴ Cento e quarenta e um pacientes considerados inelegíveis para o tratamento intravenoso foram submetidos a randomização, em um estudo de fase III, para receber topotecano oral, na dose de 2,3 mg/m²/dia durante cinco dias a cada 3 semanas, ou tratamento de suporte. Neste estudo, a SG mediana foi de 25,9 semanas e 13,9 semanas, com topotecano oral e tratamento suportivo, respectivamente ($p = 0,01$). Os pacientes tratados com topotecano tiveram taxa de resposta de 7% e taxa de doença estável de 44%.³⁵ Um outro estudo de fase III comparou a formulação oral e intravenosa de topotecano em 304 pacientes com CPPC recidivado.³⁶ Os braços foram semelhantes, em termos de eficácia e de toxicidade. A taxa de resposta foi de 18% versus 22%, e a SG me-

diana foi de 33 versus 35 semanas, para o tratamento oral e intravenoso, respectivamente.

Pacientes com doença sensível à quimioterapia tem maior chance de responder ao tratamento de segunda linha, com taxas de resposta de até 25%. No subgrupo de pacientes com intervalo livre de progressão de 6 meses ou mais, após a primeira linha, o retratamento com as mesmas drogas pode levar a taxas de resposta de 50% a 67%.³⁷

REFERÊNCIAS

1. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
2. Ciombor KK, Rocha Lima CM. Management of small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:59-68.
3. Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B et al. Modern management of small-cell lung cancer. *Drugs* 2007;67:2135-52.
4. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007;12:1096-104.
5. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer 3rd. *J Thorac Oncol* 2006;1:270-8.
6. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-52.
7. Veronesi G, Scanagatta P, Leo F et al. Adjuvant surgery after carboplatin and VP 16 in respectable small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:131-4.
8. Langer SW, Sorensen M. Treatment of small cell lung cancer. In: Hansen, HH. *Lung Cancer Therapy Annual 6*. Informa Healthcare USA, New York, 2009; pages 91-113.
9. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-7.
10. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002;13:95-102.
11. Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-22.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
13. Schmittel A, Fisher von WL, Sebastian M et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 663-7.
14. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/ cisplatin with etoposide/ cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
15. Hermes A, Bergman B, Bremmes R et al. A randomized phase III trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in patients with small cell lung cancer, extensive disease (SCLC-ED): IRIS study. *J Clin Oncol* 2007;25: abstract 7523.
16. Natale RB, Lara PN, Chansky K et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan/ cisplatin (IP) with etoposide/ cisplatin (EP) in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC). *J Clin Oncol* 2008;26: abstract 7512.
17. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/ cisplatin versus irinotecan/ cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044-51.
18. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4840-7.
19. Hesketh PJ, Chansky K, Israel V et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer: Southwest Oncology Group Study 9718. *J Thorac Oncol* 2007;2:440-4.
20. Niel HB, Herndon JE, Miller AA et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-9.
21. Reck M, von Pawel J, Macha HN et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1118-27.
22. Yana T, Negoro S, Takada M, et al. Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs* 2007;25:253-8.
23. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008;26:5401-6.
24. Karlin DA, Breitz H, Baker G. A phase 2 study of picoplatin monotherapy for patients with small cell lung cancer (SCLC) who have resistant or refractory disease or have relapsed within 180 days of completing first-line, platinum-containing chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007;2:S424-425.
25. Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulis VE, et al. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. *Onkologie* 2007;30:361-6.
26. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: An intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 2007;25:3945-3951.
27. Sandler A, Szwarc S, Dowlati A, et al. A phase II study of cisplatin plus etoposide plus bevacizumab for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E3501): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25: abstract 7564.
28. Rudin CM, Salgia R, Wang X, et al. Randomized phase II Study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. *J Clin Oncol* 2008;26:870-6.
29. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002805.

30. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-74.
31. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002805.
32. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH 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 Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91.
33. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
34. Shipley DL, Hainsworth JD, Spiegel DR et al. Topotecan: weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC) – A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24: abstract 7083.
35. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
36. Eckardt JR, Von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
37. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:45-8.