



ESTADO ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOPULMONAR DE CELULAS PEQUEÑAS

A. ORDOÑEZ GALLEGO, C. GARCIA GIRON y J. FELIU BATLLE

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid.

Arch Bronconeumol 1988; 24:15-20

Introducción

La naturaleza del carcinoma broncopulmonar microcelular (CBM) no está completamente aclarada. La mayoría de los autores se inclinan a considerarlo un «apudoma» constituido por células endocrinas argentafines del epitelio respiratorio (células de Kultschitski). Sería, por tanto, una neoplasia muy diferenciada con gran potencial secretor lo que confirman estudios ultraestructurales (granulaciones neurosecretoras), bioquímicos (marcadores hormonales) y clínicos (síndromes paraneoplásicos). No estarían justificados términos como «indiferenciado» o «anaplásico»¹.

Por otra parte, la existencia de tumores mixtos o segundos tumores primitivos argumenta a favor de un origen común de todas las neoplasias broncopulmonares a partir de una célula epitelial pluripotencial^{2,3}. Yesner propuso hace diez años, al observar las diferencias morfológicas con microscopía óptica y electrónica del CBM, el «concepto unificado» del carcinoma bronquial que contempla una diferenciación progresiva desde el CBM al indiferenciado de células grandes llegando, por último, al carcinoma epidermoide y al adenocarcinoma⁴.

No hay argumentos evidentes a favor de esta última teoría lo que inclinaría la balanza a favor del tumor diferenciado neurosecretor. Pero esto último tampoco se corresponde con la excelente respuesta al tratamiento radioquimioterápico.

Por fin, y para oscurecer aún más este panorama conceptual, se ha demostrado en el CBM una gran heterogeneidad morfológica y bioquímica con líneas «clásicas» y «variantes», estas últimas de peor pronóstico. Se ha comprobado en cultivos celulares que algunas líneas «clásicas» pierden en algún momento las características APUD y amplifican el oncogén c-myc, lo que supone importantes repercusiones clínicas y terapéuticas. En otras palabras, el CBM no parece una simple entidad, sino un espectro de enfermedades con diferente evolución y pronóstico⁵.

Este tumor representa el 20-25 % de todos los carcinomas broncopulmonares. La American Cancer Society estimó que los nuevos casos en 1983 estuvieron entre 27.000 y 34.000, una cifra similar a la que se observó en los linfomas malignos⁶.

De todos es conocida la clásica presentación de esta neoplasia con frecuente localización central y afectación de ganglios linfáticos. No son raros los cuadros de neumonitis obstructiva, hemoptisis, atelectasia, parálisis de cuerda vocal y síndrome de vena cava superior. Más infrecuentes serán los síndromes paraneoplásicos.

También se conoce la conducta agresiva del CBM con metástasis precoces lo que conlleva un 60-70 % de enfermos en estadio diseminado (enfermedad fuera del hemitórax afecto) en el momento del diagnóstico.

El tiempo de doblaje (TD) está alrededor de los 55 días con rangos que van de 17 a 264. El TD del carcinoma indiferenciado de células grandes y del carcinoma epidermoide es el doble y el del adenocarcinoma es el triple. El índice de marcado (IM) con timidina tritiada está entre 11 y 23 cuando el resto de los tumores broncopulmonares tiene un IM entre 2 y 14. Todos estos datos, que traducen una notable fracción de crecimiento en el CBM, justifican la precoz diseminación y la radioquimiosensibilidad⁷.

Tratamiento actual del CBM

Cirugía

El tratamiento quirúrgico de esta neoplasia fue abandonado hace 15 o 20 años al comprobarse que la mayoría de los enfermos intervenidos presentaban metástasis a distancia poco tiempo después de la exéresis tumoral. Sin embargo, recientes observaciones (supervivencias del 30 al 50 % a los 5 años en estadios I)^{8,9} han derribado el dogma de la inoperabilidad absoluta del CBM. Es correcto realizarla en tumores muy localizados y, por supuesto, siempre con poliquimioterapia adyuvante.

Recibido el 29-9-1986 y aceptado el 23-3-1987.



Radioterapia

Continúa teniendo un papel fundamental en el CBM y durante mucho tiempo ha sido la única terapéutica empleada en las formas localizadas, con escasa eficacia como es lógico suponer. Su único objetivo es controlar la enfermedad local, fundamentalmente tórax y cerebro. Las modalidades de administración son muy variadas y las dosis oscilan entre 30 y 50 Gy. La influencia de la radioterapia sobre la supervivencia de los enfermos se planteará más adelante.

Quimioterapia

Es el tratamiento de elección del CBM y, en algunos casos (síndrome de vena cava superior), constituye la terapéutica de urgencia más eficaz. El objetivo es obtener con el tratamiento de inducción el mayor número de remisiones completas (RC) (desaparición de todo signo clínico, radiológico, endoscópico y anatomopatológico de la enfermedad). Esta auténtica RC es el primer paso para una supervivencia prolongada y hacia la curación.

Hace 15 años comenzó la utilización de agentes citostáticos aislados en el tratamiento de esta neoplasia. Las respuestas, generalmente parciales han variado mucho en los distintos trabajos. Actualmente los fármacos más eficaces son: vincristina, VP-16, vindesina, ciclofosfamida, adriamicina, methotrexate, cisplatino, carboplatino e ifosfamida^{10,11}.

Es evidente la superioridad de la poliquimioterapia. No se sabe cuál es el número óptimo de fármacos aunque no parece correcto utilizar sólo dos agentes ya que combinaciones de 3 o 4 citostáticos son los que consiguen mejores resultados en la actualidad¹².

Existen numerosas combinaciones de quimioterápicos que son de eficacia similar. Por ejemplo, el protocolo VAC (vincristina, adriamicina y ciclofosfamida) de Greco¹³, el régimen de Eagan con vincristina, ciclofosfamida y methotrexate¹⁴ y más reciente el protocolo CAV de Aisner con ciclofosfamida, adriamicina y VP-16¹⁵. También están el CAVE de Klastersky con cisplatino, adriamicina, VP-16 y ciclofosfamida¹⁶ y el PACE (los mismos fármacos) de Aisner¹⁷. Por cierto, estos dos últimos regímenes de cuatro citostáticos no han demostrado superioridad sobre las combinaciones triples y son más tóxicos.

Por lo que se refiere a los resultados que se obtienen actualmente con los diversos métodos terapéuticos pueden resumirse en lo siguiente: en estadios limitados debe conseguirse más de un 50 % de RC y la mediana de supervivencia debe ser superior a un año. En estadios diseminados se considera un resultado aceptable conseguir una tasa de RC entre 20 y 50 % con medianas de supervivencia que se acerquen al año. En cualquier caso los

resultados que se reflejan en la literatura son muy variables, principalmente en lo que respecta al número de remisiones ya que son muy diferentes los criterios de valoración. De aquí que Klastersky, de la EORTC, considere que para comparar los resultados de diversos regímenes de quimioterapia tiene más valor la supervivencia que el porcentaje de remisiones¹⁸.

Lo que tiene más interés es la supervivencia a largo plazo. En un excelente artículo de Johnson et al, del Instituto Nacional del Cáncer (USA), se revisan 252 pacientes con CBM encontrando los autores 28 casos (11 %) de supervivencia mayor de tres años libre de tumor. Sólo la mitad (5,5 %) estaban vivos y, probablemente, curados por encima de los cinco años. De estos 14 enfermos curados, 11 tenían un buen estado general al diagnóstico (ECOG 0 y 1), 12 estaban en estadio limitado, 10 habían recibido radioterapia torácica y 9 irradiación craneal profiláctica¹⁹.

Cuestiones planteadas en el tratamiento

a) Radioterapia torácica

La mayoría de los autores están de acuerdo en que controla la enfermedad local, por lo que parece lógico utilizarla en los estadios limitados^{6,20}. Sin embargo, existen datos contradictorios por lo que se refiere al aumento o no de la supervivencia al combinarla con la quimioterapia²¹⁻²⁶. Existen varios estudios randomizados prospectivos con resultados discordantes. Por ejemplo, en uno de ellos, la radioterapia no aumenta la supervivencia ni controla la enfermedad local²⁷ y en otro, por el contrario, disminuye las recaídas locales y aumenta la supervivencia²⁸. Es evidente que se necesitan más y mejores estudios prospectivos y randomizados.

b) Radioterapia craneal profiláctica

La incidencia de metástasis cerebrales al diagnóstico de la enfermedad alcanza el 10 % y en la evolución puede llegar al 30 %. Diversos estudios randomizados han demostrado que esta incidencia se reduce significativamente con la radioterapia craneal profiláctica^{1,6,15,20}. Por tanto, aunque no parece aumentar la supervivencia, resulta lógico utilizarla cuando se ha conseguido la remisión completa. Otro argumento a su favor es que, en muchas ocasiones, son insatisfactorios los resultados obtenidos con radioterapia en las metástasis cerebrales establecidas²⁹. Sin embargo, al aumentar la supervivencia a largo plazo se están observando disturbios neurológicos (alteraciones mentales, déficit de memoria, anormalidades en la TAC, etc.)^{19,30,31} que han llevado a Spiro a decir que «la mitad de estos supervivientes tienen limitado su estilo de vida y que es probable que los beneficios no compensen los inconvenientes a largo



plazo³². De todos modos es todavía escaso el número de enfermos con estas alteraciones para tomar una actitud definitiva. Lo evidente es que se deben estudiar dosis y esquemas de administración que eviten la recaída neurológica con mínima morbilidad³³.

c) Duración de la quimioterapia

También sigue sin resolverse esta cuestión. En la mayoría de los casos la duración se sitúa alrededor de los 12 meses y la tendencia actual es hacia el acortamiento de la quimioterapia con máximo de un año¹. Incluso van apareciendo trabajos con esquemas de 3 meses y resultados similares a los convencionales^{34,35}. Por otra parte, no está demostrado que el tratamiento de mantenimiento aumenta la supervivencia por lo que, en teoría, puede ser correcto suspender la quimioterapia al conseguirse la remisión completa³⁶; sin embargo, es obvio que en la mayoría de las RC existe una enfermedad subclínica resistente que será letal, lo que precisa terapéutica de consolidación³⁷.

d) Intensificación de la quimioterapia

En un estudio randomizado realizado en 1977, Cohen consiguió mayor número de remisiones y mayor supervivencia con dosis altas de la combinación ciclofosfamida-methotrexate-CCNU en comparación con las dosis estándar de los mismos fármacos³⁸. Posteriores estudios con altas dosis de quimioterapia en la inducción (intensificación precoz) o como segunda línea (intensificación tardía) no han conseguido resultados similares. En unos no hay aumento de respuestas³⁹⁻⁴² y en otros hay mayor tasa de RC sin incremento significativo de la supervivencia⁴³. Casi todos los estudios han utilizado ciclofosfamida y VP-16 y en la mayoría de ellos las dosis estándar controles han sido subóptimas lo que también ha hecho difícil la valoración de los resultados⁴⁴.

Una variante es administrar estas dosis con trasplante autólogo de médula ósea con resultados poco alentadores⁴⁵, aunque en algunos casos se ha incrementado ligeramente la tasa de RC y, lo que es más importante, esta intensificación en los enfermos que entran en RC con la terapéutica estándar parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad⁴⁶.

Otra variante de la intensificación se basa en el concepto de «priming». Se trata de que algunos experimentos animales han sugerido la posibilidad de que una dosis pequeña de un citostático (generalmente, ciclofosfamida) permite posteriormente la administración de una dosis mucho más alta con mínima toxicidad. Esto no se ha confirmado en clínica humana⁴⁷.

En resumen, la intensificación en sus diversas modalidades está todavía en el terreno experimen-

tal y los primeros resultados (es muy pequeño el número de casos estudiados) no invitan al optimismo.

e) Quimioterapia de rescate

La segunda o tercera línea en el CBM es un problema menor porque lo importante es conseguir la RC con la primera línea. Cuando hay refractariedad a la terapéutica inicial o existe una recaída, el pronóstico empeora considerablemente y la eficacia de la quimioterapia en estos casos es mucho menor. El porcentaje de remisiones oscila entre 6 y 44 %, casi todas remisiones parciales de tres o cuatro meses de duración con poca incidencia sobre la supervivencia⁴⁸⁻⁵¹. Los mejores resultados se obtienen en aquellos pacientes con buen estado general y estadio limitado con la combinación de cisplatino y VP-16 cuando no han recibido estos fármacos en el tratamiento de inducción (55 % de respuestas y mediana de supervivencia entre 23 y 59 semanas)⁵²⁻⁵⁴.

Nuevas estrategias terapéuticas

En una reciente revisión de los resultados obtenidos con nuestro protocolo terapéutico para el CBM (basado en ciclofosfamida, adriamicina y VP-16) en 49 enfermos, hemos conseguido una tasa global de respuestas de 88 % (estadio limitado: 94 % y estadio diseminado: 84 %) con tasa de RC de 52 % (estadio limitado: 76 % y estadio diseminado: 36 %)⁵⁵. Estos resultados son homologables a los obtenidos en cualquier centro europeo o americano de cierto prestigio y eran inalcanzables hace sólo 10 o 15 años. Sin embargo, la impresión de la mayoría de los autores es que actualmente estamos pasando por una fase de estancamiento y que llevamos varios años repitiendo las mismas cifras.

De aquí que se estén iniciando continuamente distintas aproximaciones a los problemas planteados por esta neoplasia. Ya hemos comentado los intentos de intensificación quimioterápica con o sin trasplante autólogo de médula ósea. Vamos a referirnos a continuación a otras vías diferentes en el intento de conseguir más y mejores remisiones y, por lo tanto, supervivencias más prolongadas.

a) Quimioterapia alternante

Existen evidencias que indican un cambio genético en la línea celular inicialmente sensible para explicar su posterior resistencia a un fármaco. Estas mutaciones parecen originarse al azar y los citostáticos sólo actuarían como seleccionadores al destruir las células sensibles. Esta inestabilidad genética ocurre, fundamentalmente, en células tumorales y su incidencia está en paralelo con el tamaño tumoral^{56,57}.



Basados en estas premisas Goldie y Coldman elaboraron hace años un modelo matemático que relacionaba la sensibilidad a un fármaco con la tasa de mutaciones espontáneas de un tumor⁵⁸. Y también estas observaciones han justificado la utilización de combinaciones quimioterápicas alternantes sin resistencia cruzada⁵⁹. Existen varios supuestos teóricos en la utilización de estos regímenes alternantes: 1) una combinación dada es capaz de erradicar las células tumorales sensibles y algún clon resistente, pero no las líneas multirresistentes; 2) la quimioterapia alternante con rápida rotación puede reducir la población tumoral resistente, y 3) los regímenes utilizados deben ser igualmente efectivos y sin resistencia cruzada^{60,61}.

Los resultados obtenidos en el CBM con esta quimioterapia alternante sin resistencia cruzada son discordantes y, en general, poco alentadores⁶²⁻⁶⁵.

En algunos casos sólo se ha demostrado superioridad sobre la terapéutica estándar en los pacientes con enfermedad diseminada⁶⁶⁻⁶⁹. En contadas ocasiones se ha demostrado una evidente mayor eficacia del régimen alternante en todos los casos^{1,70,71} y, generalmente, cuando esto ocurre, es que la tasa de respuestas fue baja con el tratamiento convencional⁷².

En la mayoría de los estudios, el régimen alternativo no era de similar eficacia al de primera línea, tenía fármacos con resistencia cruzada o se administró a dosis subóptimas^{6,73}.

Concluimos, por tanto, con la sugerencia de que el tratamiento alternante puede tener ventajas en algunos casos, aunque necesita estar bien diseñado con una segunda línea eficaz y sin resistencia cruzada⁷⁴⁻⁷⁶. La combinación cisplatino-VP16 parece una alternativa válida⁷⁷⁻⁷⁹. En nuestro actual protocolo proponemos una alternancia inicial con VAC (vincristina, adriamicina y ciclofosfamida) unido a I-CP-VP16 (ifosfamida, cisplatino y etoposide).

b) Alimentación parenteral

Dado el importante valor pronóstico del «performance status» en el CBM, se ha pensado en la alimentación parenteral como un recurso para mejorar el estado nutritivo de los enfermos y aumentar la tasa de respuestas a la quimioterapia. Por ahora las expectativas han fracasado: no se consigue mayor número de remisiones ni prolongación de la supervivencia y, por el contrario, son muy frecuentes los episodios febriles⁸⁰.

c) Anticoagulación

En un estudio cooperativo y randomizado de la Administración de Veteranos se ha utilizado warfarina en uno de los brazos con un beneficio evidente en el subgrupo de enfermedad diseminada⁸¹.

Actualmente varios grupos cooperativos están utilizando anticoagulación en estudios prospectivos y aleatorizados.

Conclusión

El carcinoma broncopulmonar microcelular, de histogénesis incierta, no parece constituir una entidad monolítica a pesar de una aparente uniformidad clínica y éste debe ser uno de los objetivos de los próximos años: deslindar subgrupos de diferente pronóstico y con distinta respuesta a la terapéutica.

Está firmemente establecido que el tratamiento de elección en el CBM es la poli-quimioterapia antineoplásica que consigue una tasa de RC del 50 %, una mediana de supervivencia superior a un año y, lo que es más importante, un porcentaje de un 10 % de supervivencias prolongadas. La pequeña influencia que pueda tener en estos resultados la radioterapia torácica y la radioterapia craneal profiláctica está en discusión.

Desafortunadamente estamos en la actualidad en una fase de «impasse». Los progresos alcanzados hace unos años se han estabilizado por lo que son continuos los intentos de nuevos abordajes terapéuticos sin que, hasta el momento presente, estas expectativas hayan fructificado.

BIBLIOGRAFIA

1. Anthoine D, Feintrenie X. El cáncer bronquial microcelular. Press Méd (ed. esp.) 1985; 4:230-235.
2. Craig J. Segundo carcinoma pulmonar broncogénico después de un carcinoma de células pequeñas. Am J Med (ed. esp.) 1984; 76:1.013-1.020.
3. Abeloff MD, Eggleston J, Mendelsohn G. Cambios en las características morfológicas y bioquímicas del carcinoma de células pequeñas de pulmón. Am J Med (ed. esp.) 1979; 66:351-364.
4. Yesner R. A unified concept of lung cancer histopathology. Am Soc Clin Onc Proc 1977; 1:271-275.
5. Carney DN, Gazdar AF, Nau M, Minna JD. Biological heterogeneity of small cell lung cancer. Semin Oncol 1985; 12:289-303.
6. Ihde DC. Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. Cancer 1984; 54:2.722-2.728.
7. Straus MJ. Lung cancer. New York, London. Grune-Stratton 1983; 21-35.
8. Shields TW. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:12-19.
9. Editorial. Small-cell carcinoma of the bronchus. Lancet 1980; 1:77.
10. Irison M, Boutin C. Revue de l'état actuel du traitement des cancer anaplasiques bronchiques à petites cellules. Poumon Coeur 1980; 36:197-204.
11. Hansen HH, Rorth M. Lung cancer. En: Cancer chemotherapy. Amsterdam, Ed. Pinedo, Chabner-Elsevier, 1985.
12. Hansen HH. Chemotherapy of advanced small cell anaplastic carcinoma: superiority of a four-drug combination to a three-drug combination. Ann Int Med 1978; 89:177-181.
13. Oldham RK, Greco FA. El cáncer pulmonar microcelular, enfermedad curable. Cancer chemother. Pharmacol 1980; 4:173-177.



14. Eagan RT, Maurier LH, Forcier RJ, Tulloh M. Small cell carcinoma of the lung: staging, paraneoplastic syndromes, treatment and survival. *Cancer* 1974; 33:527-541.
15. Aisner J, Whitacre M, Vanecho DA, Wienik PH. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:221-230.
16. Klastersky J. Combination chemotherapy with cisplatin, adriamycin, etoposide and cyclophosphamide in small cell lung carcinoma. *Proc ASCO* 1985; 4:78.
17. Aisner J. Platinum, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide, PACE, for small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1985; 4:181.
18. Klastersky J. Combination chemotherapy with adriamycin, etoposide and cyclophosphamide for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1985; 56:71-75.
19. Johnson BE, Ihde DC, Bunn PA. Patients with small cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *Ann Int Med* 1985; 103:430-438.
20. Weiss RB. Small cell carcinoma of the lung: therapeutic management. *Ann Int Med* 1978; 88:522-531.
21. Byhard RW, Cox JD. Is chest radiotherapy necessary in any of all patients with small cell carcinoma of the lung? *Yes. Cancer Treat Rep* 1983; 67:209-215.
22. Cohen MH. Is thoracic radiation therapy necessary for patients with limited-stage small cell lung cancer? *No. Cancer Treat Rep* 1983; 67:217-221.
23. Hansen HH, Dombernowsky P, Hansen HS. Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in regional small cell carcinoma of the lung: a randomized trial. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1979; 20:277.
24. Stevens E, Einhorn L, Rohn R. Treatment of limited small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1979; 20:435.
25. Bunn P, Cohen M. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2:200.
26. Pérez CA, Einhorn L, Oldham RK. Preliminary report of a randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2:190.
27. Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG. Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy. *Br Med J* 1984; 288:1.643-1.644.
28. Pérez CA. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation. *J Clin Oncol* 1984; 2:1.200-1.206.
29. Lucas CF. Morbidity of cranial relapse in small cell lung cancer and the impact of radiation therapy. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:565-570.
30. Licciardelli JTW. Disturbing central nervous system complications following combination chemotherapy and prophylactic whole-brain irradiation in patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1.429-1.434.
31. Johnson BE, Ihde DC. Neurologic, neuropsychologic and computed cranial tomography scan abnormalities in 2 to 10 years survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:1.669-1.676.
32. Spiro SG. La quimioterapia en el cáncer pulmonar de células pequeñas. *Br Med J* (ed. esp.) 1986; 1:17-20.
33. Feld R, Clamon GH. Short course prophylactic cranial irradiation for small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1985; 8:371-376.
34. Thatcher N. Three month's treatment with chemotherapy and radiotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1985; 52:327-332.
35. Thatcher N, James RD. Three month's treatment with cyclophosphamide, VP16213 followed by methotrexate and thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *Cancer* 1985; 56:1.332-1.336.
36. Feld R, Evans WK. Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1984; 2:294-298.
37. Greco FA, Johnson DH. Chemotherapy of small cell lung cancer. *Sem Oncol* 1985; 4:31-37.
38. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:349-354.
39. Johnson DH, Greco FA. Extensive stage small bronchogenic carcinoma intensive induction chemotherapy with high-dose cyclophosphamide plus high dose etoposide. *J Clin Oncol* 1985; 3:170-178.
40. Markman M, Abelof MD. Intensive alternating chemotherapy regimen in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:161-166.
41. Lowenbraun S. Combination chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54:2.344-2.400.
42. Klastersky J. Active combinations of SCLC. Discussion of the importance of dosage and scheduling. *Lung Cancer Working Party, Bruselas*, 1984.
43. Valdivieso M, Cabanillas F. Effects of intensive induction chemotherapy for extensive disease small cell bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1984; 76:405-410.
44. O'Donnell MR. Intensive induction chemotherapy for small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:571-575.
45. Sculier JP, Klastersky J, Stryckmans P. Late intensification in small cell lung cancer a phase I study of high doses of cyclophosphamide and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1985; 3:184-191.
46. Spitzer G. High-dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:4-10.
47. Harland S, Pérez D, Millar J, Smith I. A randomized trial of cyclophosphamide pretreatment («priming») before short-duration chemotherapy for small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:61-66.
48. Wolff SN, Greco FA. Randomized dose-response evaluation of etoposide in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:583-587.
49. Dangaard G, Hansen HH, Rorth M. Phase II study of vindesine, cisplatin and hexamethylmelamine in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:1.179-1.185.
50. Niederle N, Schutte J. Treatment of recurrent small cell lung carcinoma with vindesine and cisplatin. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:791-795.
51. Chiuten DF, Valdivieso M. Combination chemotherapy with vindesine and cisplatin for refractory small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:795-780.
52. Evans WK, Osoba D, Feld R. VP-16 alone and in combination with cisplatin for relapse in small cell lung cancer. *Cancer* 1984; 53:1.461-1.466.
53. Evans WK, Osoba D, Feld R. Etoposide and cisplatin. An effective treatment for relapse in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:65-71.
54. Porter LL, Greco FA. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for refractory small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:479-484.
55. Ordóñez A, Vicente J, Martín G. Tratamiento quimioterápico del carcinoma broncopulmonar microcelular. Comunicación al I Congreso Conjunto de las Sociedades Oncológicas Españolas. Valencia, diciembre 1986.
56. Goldie JH, Coldman AJ. Genetic instability in the development of drug resistance. *Sem in Oncology* 1985; 3:222-230.
57. Godie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984; 44:3.643-3.653.
58. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relation drug sensitivity of tumours to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1.727-1.733.
59. Schnipper LE. Clinical implications of tumor cell heterogeneity. *N Eng J Med* 1986; 314:1.423-1.431.
60. Goldie JH, Coldman AJ. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:439-449.
61. Gropp C. Treatment of small cell lung cancer by different chemotherapy regimens. *Cancer Treat Rev* 1983; 10:111-120.
62. Murray N. Cyclic alternating chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1.241-1.242.
63. Evans WK. Canadian multicentre randomized trial com-



paring sequential and alternating administration of two non-cross limited small cell carcinoma of the lung. Proc ASCO 1985; 4:177.

64. Ettinger D. Phase III study of CCNU, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and VP-16 in small cell carcinoma of the lung. Cancer 1982; 49:1.544-1.554.

65. Goddman GE, Blasko J. Concurrent chemotherapy with VP-16-vincristine-adriamycin-cyclophosphamide (EVAC) versus alternating chemotherapy with VP-16-cisplatin and vincristine-adriamycin-cyclophosphamide (VPP/VAC) in limited small cell cancer. Proc ASCO 1986; 5:169.

66. Ettinger D. A randomized comparison of conventional chemotherapy with immediate alternation of non-cross-resistant chemotherapy in extensive disease small cell lung cancer. Proc ASCO 1986; 5:169.

67. Aroney RS, Bell DR. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy for small cell anaplastic carcinoma of the lung. Cancer 1982; 49:2.449-2.456.

68. Daniels JR, Chalk LY. Chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. A randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. J Clin Oncol 1984; 2:1.192-1.198.

69. Osterlind K, Kragh P. Prognostic factors in small cell lung cancer. Cancer Res 1986; 46:4.189-4.194.

70. Osterlind K. Continuous versus alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung. Cancer Res 1983; 43:6.085-6.089.

71. Cohen MH, Ihde DC. Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep 1979; 63:163-170.

72. Krauss S, Lowenbraum S, Bartolucci A. Alternating non-cross-resistant drug combinations in the treatment of metas-

tatic small cell carcinoma of the lung. Cancer Clin Trials 1981; 4:147-156.

73. Sikic BI. Alternating non-cross resistant chemotherapy of small cell lung cancer. Current status and new developments. Orlando, Fla, Academia Press 1984; 191-198.

74. Elliot JA, Osteling K, Hansen HH. Cyclic alternating «non-cross-resistant» chemotherapy in the management of small cell anaplastic carcinoma of the lung. Cancer Treat Rev 1984; 11:1-4.

75. Smyth JF, Hansen HH. Current status of research into small cell carcinoma of the lung. Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21:1.295-1.298.

76. Hansen HH. Principles for the comprehensive management of small cell lung cancer. Lung cancer: current trends and future prospects. Lung Cancer Working Party, Bruselas 1984.

77. Boni C. Cisplatin plus VP16 chemotherapy as a front-line treatment in small cell lung cancer. Proc ASCO 1985; 4:196.

78. Bergsagel D, Feld R. Small cell lung cancer is still a problem. J Clin Oncol 1984; 2:1.189-1.195.

79. Natale RB, Shank B, Hilaris BS, Wittes RE. Combination cyclophosphamide, adriamycin and vincristine rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer. Am J Med 1985; 79:303-308.

80. Clamon GH, Feld R, Evans WAK. Effect of adjuvant central iv. hyperalimentation on the normal and response to treatment of patients with small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 1984; 69:167-171.

81. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR. Effect of warfarin anticoagulation in survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck and prostate. Cancer 1984; 53: 2.046-2.053.