

# NUESTRA EXPERIENCIA EN 36 CASOS DE CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CELULAS PEQUEÑAS DE PULMON

M.G. PALLOTTA, M.C. GARCIA, D. FANTL, E. NUCIFORA y A. PRECERUTTI

Sección Hematología y Oncología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires.

Se presenta la experiencia en el diagnóstico y seguimiento de 36 pacientes con carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón (CPCP) en el Servicio de Clínica Médica, Sección Hematología y Oncología del Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 1978-1983.

La población eran 31 hombres (86,1 %) y 5 mujeres (13,9 %), con un promedio de edad de 58,6 años. El 88 % eran fumadores. La mayoría se presentaron con síntomas pulmonares como expresión directa del tumor (tos y hemoptisis) y/o extensión a estructuras torácicas (síndrome mediastinal, síndrome de vena cava). El 11,1 % tuvieron forma de expresión síndromes paraneoplásicos (2 SSIHAD y 2 polineuropatías sensitivo motoras graves).

En 17 casos la enfermedad fue considerada localizada a un hemitórax y en 19 casos diseminada (enfermedad locoregional avanzada y/o metástasis a distancia). Asimismo el 55 % de los pacientes eran ambulatorios.

De los 36 casos, 21 fueron valorables en cuanto a respuesta a tratamiento quimio y radioterapéutico. Se lograron cinco remisiones completas, todas ellas en pacientes localizados tratados con esquemas quimioterapéuticos que incluían adriamicina. Hubieron seis remisiones parciales y 10 progresiones, estas últimas se dieron en pacientes diseminados. La duración de la respuesta así como la sobrevida tiene diferencias significativas entre los grupos localizados, diseminados y progresiones, con P mayor de 0,025.

La sobrevida global de 10 meses para todo el grupo tratado contrasta con la sobrevida referida en la literatura en la evolución natural de la enfermedad (4 meses). Esto hace importante el correcto diagnóstico, la búsqueda de pacientes en estadios localizados, como la aplicación de esquemas de poliquimioterapia con alto grado de respuesta.

*Arch Bronconeumol 1985; 21:207-211*

## Introducción

El cáncer de pulmón es una enfermedad de amplia difusión cuyo curso clínico puede pronosticarse sobre la base de la histología:

Recibido el 25-9-1984 y aceptado el 8-4-1985.

Our experience with 36 cases of undifferentiated small cell carcinoma of lung

The experience in diagnosis and follow-up of 36 patients with undifferentiated small cell carcinoma of the lung at the Hematology Oncology Section of the Hospital de Buenos Aires during 1978-1983 is presented.

They were 31 men (86 %) and 5 women (14 %). Mean age was 58.6 years which of them to the tumor (cough, hemoptisis) and/or extension of the tumor to thoracic structures (mediastinal or vein cava syndromes).

Four patients presented with paraneoplastic syndrome (2 cases of inadequate secretion of antidiuretic hormone and 2 with severe sensory-motor polyneuropathy). In 17 cases, disease was localised to one hemithorax and in the remaining 19 it was disseminated. 55 % of the patients were ambulatory. Of the 36 patients 21 could be evaluated with radiochemotherapy. In all cases, tumor was localized and treatment included adriamycin. Six patients had partial remissions. Ten progressed and these were cases with disseminated disease. There were significant differences in response to treatment and survival between the two groups (disseminated vs. localized).

An overall survival of 10 months in the group contrasts with shorter survival in other studies and emphasizes the need for a correct, early diagnosis and the use of combined chemotherapy with chances of high response.

1) Cáncer de pulmón indiferenciado de células pequeñas (CPCP) también conocido como carcinoma en células de avena.

2) Cáncer de pulmón no indiferenciado de células pequeñas, que incluye el adenocarcinoma, el escamoso y el indiferenciado de células grandes.

Esta diferencia se fundamenta en las características de crecimiento o cinética celular de CPCP,



**TABLA I**  
**Alteraciones en la radiografía de tórax**

	N.º de pacientes
Compromiso ganglionar mediastínico	19
Tumor	8
Infiltrado	6
Atelectasia	5
Derrame pleural	5
Linfangitis	1

cuyo tiempo de duplicación celular oscila entre 23 y 45 días, lo que contrasta con el tiempo de 90 a 190 días que requieren los otros tipos histológicos. Esto lo asemeja a otros tumores como los testiculares, linfomas, carcinoma de ovario, entidades en las que fracasan los tratamientos quirúrgicos pero que son altamente respondedores a la quimioterapia y radioterapia, aunque, de cualquier manera, conservan una alta tasa de mortalidad.

Presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de 36 pacientes con CPCP que representan en nuestro medio, como en otros centros, un 20 % de los cánceres de pulmón diagnosticados<sup>1-4</sup>.

**Material y métodos**

Se analizaron 36 casos diagnosticados en nuestro hospital durante el periodo 1978-1983, vistos y seguidos por la Sección Hematología y Oncología del Servicio de Clínica Médica.

Nuestra población estaba integrada por 5 (cinco) mujeres (13,9 %) y 31 (treinta y uno) hombres (86,1 %) con un rango de edad de 41 a 80 años y una edad media de presentación de 58,6 años.

El 89 % de los pacientes eran fumadores, con un consumo promedio de más de 20 cigarrillos diarios.

El 80 % de los pacientes tuvo como forma de presentación síntomas pulmonares (tos, disnea o hemoptisis), o torácicos en relación al crecimiento tumoral (síndrome de vena cava, disfagia o síndrome mediastinal).

Tres pacientes (11 %) tuvieron como forma de presentación síndromes paraneoplásicos (una polineuropatía sensitivo-motora grave, un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) y un tercer paciente con un síndrome paraneoplásico doble con polineuropatía sensitivo-motora y SSIHAD). El diagnóstico de síndrome paraneoplásico se efectuó cuando clínicamente el paciente presentaba sintomatología sospechosa pero no se buscó sistemáticamente.

El diagnóstico de carcinoma de pulmón se realizó con radiografías de tórax y broncoscopia. El primero de los métodos diagnósticos se realizó en todos los pacientes, mostrando altera-

**TABLA II**  
**Diagnóstico de carcinoma primitivo de pulmón**

	N.º	Histología (+)
Radiografía de tórax	36	—
Fibrobroncoscopia	29	25
Mediastinoscopia	11	6
Cirugía	2	2
Biopsia ganglionar	4	2
Citología	18	1

ciones en todos los casos, predominantemente compromiso mediastinal, como es habitual en esta patología (tabla I). En 29 casos la fibrobroncoscopia demostró signos directos o indirectos de tumor, en 25 de ellos hubo material para diagnóstico histológico. Los pacientes en los cuales no se obtuvo el diagnóstico por este método, fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos (tabla II).

La estadificación se llevó a cabo con los siguientes métodos: examen físico, radiografía de tórax, análisis bioquímicos, fibrobroncoscopia, mediastinoscopia, tomografía computarizada o centellograma de hígado, centellograma óseo, punción de médula ósea y biopsia (tabla III).

Una vez efectuados los procedimientos mencionados se los clasificó según criterios propuestos por la Administración de Veteranos de Estados Unidos (VALSCG) en dos grupos:

a) Tumor localizado: enfermedad limitada a un hemitórax con ganglio ipsilateral supraclavicular (17 casos).

b) Tumor diseminado: enfermedad extendida al hemitórax opuesto, a pleura, pared torácica y/o metástasis a distancia (19 casos) (tabla IV).

El estado general de los pacientes se evaluó por la existencia o no de una pérdida de peso mayor del 10 % o el hecho de que el paciente deambulara o guardara reposo (no se utilizan en este tumor escalas de validez universal como la escala de Karnofsky o la escala del American Joint Committee).

Resultaron así ambulatorios 55,5 % de los pacientes y no ambulatorios 44,5 %. De los 20 pacientes ambulatorios, 14 tenían tumor localizado, y en ellos la causa de postración era la expresión del síndrome paraneoplásico y los otros 13 tenían tumor diseminado.

Quince de los 36 pacientes no pudieron ser valorados en cuanto al seguimiento; cinco por muerte temprana, cinco por pérdida del seguimiento y cinco por tratamiento temprano.

Desde 1978 hasta 1981 los pacientes iniciaron tratamiento con un primer esquema de quimioterapia seguido por radioterapia mediastinopulmonar, en dosis entre 4.500 y 6.500 rads que completaron sin abandonar la secuencia de esquema quimioterápico mensual.

Seis pacientes recibieron irradiación profiláctica en sistema nervioso central con progresión en este parénquima en sólo uno de ellos.

La quimioterapia en este primer período se efectuó con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), 5-fluoruracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), vincristina (1,2 mg/m<sup>2</sup>) y metotrexate (40 mg/m<sup>2</sup>) cada 28 días, efectuándose 52 sesiones de tratamiento en 14 pacientes. La toxicidad de grado leve se presentó en 20 % de ellos y fue mucositis que se manejaron con medidas sintomáticas habituales, y leucopenias de las que se esperó recuperación espontánea, postergando el ciclo subsiguiente de tratamiento. En este período logramos sólo remisiones parciales en pacientes localizados.

A partir de la introducción de la adriamicina en nuestro medio (1981), se programó el siguiente tratamiento: ciclofosfami-

**TABLA III**

**Técnicas diagnósticas empleadas para estadificación en carcinoma de pulmón a células pequeñas**

	N.º de prácticas efectuadas
Radiografía de tórax	36
Fibrobroncoscopia	29
Mediastinoscopia	11
Toracotomía	2
Hígado: Tomografía computarizada	9
Centellograma	12
Punción biopsia hepática	1
Cerebro: Tomografía computarizada	11
Centellograma	9
Hueso: Radiografías	36
Centellograma	8
Punción de médula ósea, con biopsia ósea	24



TABLA IV

Diseminación comprobada en 19 pacientes al momento del diagnóstico

	Torácica	Osea	Hepática	Cerebral	Otras
1		+			
2		+		+	
3	+			+	
4					
5	+	+			
6	+				
7			+		
8	+				
9	+				
10			+		
11	+				
12				+	
13				+	
14		+			
15	+				+
16				+	
17			+		
18				+	
19	+	+			

da (600 mg/m<sup>2</sup>), vincristina (1,2 mg/m<sup>2</sup>) y adriamicina (50 mg/m<sup>2</sup>) cada 28 días por 10 ciclos e igual esquema radioterápico. Aquí las complicaciones de 82 ciclos efectuados en 17 pacientes fueron más graves: 1 (una) muerte súbita; (1) uno paciente con cardiopatía por adriamicina comprobada por autopsia; 1 (uno) caso de reactivación de enfermedad de Hansen, y una extravasación de los citostáticos, con extensa necrosis tisular y muerte del paciente; un paciente presentó disautonomía simpática, que se atribuyó a vincristina. Cinco pacientes lograron remisión completa (entendiéndose como tal la desaparición clínica radiológica de la enfermedad), tenían enfermedad localizada y recibieron adriamicina como tratamiento inicial.

La progresión a pesar del tratamiento se observó siempre en casos con enfermedad diseminada y múltiples sitios metastásicos (en nuestra serie no existieron metástasis únicas, a excepción de las cerebrales que comprometieron la vida de los pacientes (tabla V).

La duración de la respuesta al tratamiento en los pacientes que lograron remisión completa fue de 4 a 18 meses. La evolución de estos pacientes fue progresión en tres de ellos (un ganglio supraclavicular a los 18 meses, dos en el tumor primitivo a los 4 y 12 meses); uno falleció por sepsis sin evidencias de tumor en la autopsia a los 11 meses y uno permanece en remisión clínica completa a los 18 meses.

Las remisiones, en cambio, tuvieron una duración de respuesta de cuatro meses con una sobrevida mediana de 6,5 meses (diferencia estadísticamente significativa con el grupo anterior por el test de Wilcoxon P 0.025). En este grupo la progresión de enfermedad se presentó fundamentalmente en el tumor primario y en las metástasis ya conocidas.

La no respuesta al tratamiento se valoró solamente por la sobrevida que en este caso fue de 4,2 meses (tabla VI).

Sólo uno de los 21 pacientes valorables está vivo y sigue en remisión completa actualmente sin tratamiento. El resto ha muerto: 14 casos por progresión tumoral (seis del tumor primario pero acompañado de progresión metastásica extratorácica y cinco por metástasis conocidas). Tres pacientes fallecieron por sepsis, uno por muerte súbita, uno por suicidio y otro por causa no establecida.

### Discusión

El carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) es una entidad oncológica que promueve la investigación a distintos niveles que van desde su

TABLA V

Respuesta al tratamiento en los 21 pacientes valorables

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Progresión
Enfermedad localizada	5	4	—
Enfermedad diseminada	—	2	10
Total	5	6	10

origen, relación con otras estructuras en el organismo y su presentación clínica bajo formas de síndromes paraneoplásicos, hasta su respuesta al tratamiento.

Su origen hoy día aún está en discusión. Sus células pueden captar aminos, sintetizar polipéptidos, almacenarlos y aún excretarlos. Por lo cual se lo consideró como parte del sistema APUD, se lo relacionó al carcinóide bronquial y se trató de explicar su asociación a síndromes paraneoplásicos<sup>2,4</sup>.

Sin embargo, estudios bioquímicos e inmunohistoquímicos han demostrado, que si bien el CPCP tiene propiedades en relación con el metabolismo de aminoácidos, dicha capacidad es variable en tumores de distintos pacientes y aún dentro de un mismo tumor. Actualmente los estudios tratan de corroborar el probable origen endodérmico de las células de este tumor<sup>5-7</sup>.

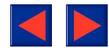
Una explicación a esto podría ser la teoría de que la célula del CPCP sería la representante primordial de la carcinogénesis del tumor de pulmón. En base a estudios de microscopía óptica, microscopía electrónica, radioinmunoensayo, etc., que se han efectuado hasta el presente, esta teoría no puede ser refutada ni confirmada<sup>8,9</sup>.

Existen controversias en cuanto a la representatividad del diagnóstico de CPCP cuando éste se efectúa en biopsias obtenidas por medios endoscópicos a causa del pequeño tamaño de las muestras, la ubicación fundamentalmente submucosa del tumor y los artefactos derivados de la manipulación para la presentación histológica. Asimismo se han demostrado la coexistencia de dos o más patrones histológicos en un mismo tumor en pacientes autopsiados (distintos subtipos dentro del CPCP o combinaciones del CPCP más escamosos o adenocarcinoma).

TABLA VI

Sobrevida y duración de la respuesta al tratamiento

	Sobrevida	Duración de la respuesta
Remisión completa	18 meses	12 meses
Remisión parcial	6,5 meses	4 meses
Progresión	4 meses	—
	(0,025 P 0,05)	(0,025 P 0,50)



Su alta tasa de duplicación hace que al momento de presentarse esta patología se encuentre diseminada dentro y fuera del tórax en una gran proporción de casos. Los períodos sintomáticos previos son cortos, de 3 a 6 meses. Históricamente la sobrevida en la enfermedad localizada era de 16 semanas, aún en los grupos en que se intentaba cirugía y/o radioterapia como único tratamiento<sup>1,2,4,10-12</sup>.

En nuestra serie, 16 pacientes (43,2 %) fueron diagnosticados por metástasis, aún en pacientes localizados, fundamentalmente ganglionares, mediastinales, aunque se comprobó su origen pulmonar mediante fibrobroncoscopia.

Una vez diagnosticado el tumor, se investigó la extensión a otros parénquimas, procedimiento denominado estadificación en oncología clínica. Se utilizan para ello clasificaciones universales. La clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer, que considera el TNM (tamaño del tumor, existencia de ganglios comprometidos y metástasis a distancia) no tiene utilidad en esta patología, ya que todos los pacientes ingresan a la misma como estadio III (por enfermedad local avanzada o metástasis a distancia). Esto había sido observado por la Administración de Veteranos de Estados Unidos (VALSCG), que introdujo una clasificación que los dividió en localizados y diseminados<sup>13,14</sup>. Se llama entonces enfermedad localizada a toda aquella que no compromete más de un hemitórax incluyendo ganglio supraclavicular ipsilateral, y enfermedad diseminada a aquella que se extiende más allá de un hemitórax y/o tiene metástasis a distancia, siendo éste el factor pronóstico de mayor importancia. En nuestra serie esto se observó claramente, ya que sólo lograron remisión completa a aquellos pacientes con enfermedad localizada. Dado el pequeño número de nuestra casuística no podemos incluir los casos con ganglio supraclavicular ipsilateral como un tercer subgrupo (enfermedad localizada supraclavicular).

El otro factor pronóstico descrito, es la condición de ambulatorio o no del paciente. En nuestra experiencia, esto coincidió con el hecho de que el enfermo tuviera patología local o diseminada. Los no ambulatorios serían los portadores de mayor masa tumoral (patología diseminada). Los tres pacientes postrados y con enfermedad local presentaban cuadros paraneoplásicos como causa de la postración (SSIHAD) y polineuropatía<sup>15</sup>.

La presentación con síndromes paraneoplásicos tuvo la misma incidencia que en la literatura mundial, siendo, según algunos autores, un factor pronóstico adverso. En los casos que tuvimos, uno murió séptico aunque en remisión completa comprobada por autopsia (tuvo una polineuropatía sensitivo motora tan grave que obligó a la asistencia respiratoria mecánica antes de iniciar tratamiento). El segundo paciente llegó a remisión completa de corta duración (4 meses) (tenía síndro-

me paraneoplásico doble SSIHAD y polineuropatía). El tercero tenía enfermedad diseminada con SSIHAD y no tuvo respuesta al tratamiento<sup>16-18</sup>.

Existen otros intentos de clasificación pronóstica de acuerdo a subtipos histológicos del tumor<sup>16,19,20</sup>. Los resultados no son muy claros: en nuestro grupo de pacientes no demostramos diferentes evoluciones según los subgrupos histológicos.

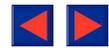
Los métodos de diagnóstico por imágenes utilizados en nuestra serie para la estadificación no fueron comparados entre sí, sino que fueron incorporados al estudio de las metástasis de acuerdo a su aparición histórica dentro del hospital; estos métodos no fueron efectuados en todos los pacientes ya que el hallazgo de un solo lugar extratorácico fue suficiente para hablar de enfermedad diseminada.

Ninguno de los análisis de laboratorio realizados en nuestros pacientes sirvió para inferir datos pronósticos, ya que sólo se alteraban en la fase terminal de la enfermedad, a diferencia de algunas citas de la literatura<sup>21</sup>.

En el año 1969 aparecen los primeros trabajos sobre la terapéutica del carcinoma de pulmón de células pequeñas en pacientes seleccionados al azar, divididos en dos grupos, uno quirúrgico y otro tratado con radioterapia; no existían pacientes vivos a los 5 años con ninguno de los tratamientos<sup>10</sup>. Se consideraba en esa década que el CPCP no tenía ninguna terapéutica útil.

En la década del 70 comienzan los tratamientos quimioterápicos en este cáncer de pulmón. Los estudios originales tanto de la Administración de Veteranos de Estados Unidos como del grupo canadiense del Saint Margaret Hospital, demuestran por primera vez la gran quimiosensibilidad del tumor. Esto estimuló el uso de la quimioterapia sobre la base de combinaciones de ciclofosfamida en diversos esquemas con otras drogas y con radioterapia<sup>14,19</sup>. Se logró así el aumento de la sobrevida media en los respondedores (estadísticamente significativa), llevándose la misma de 16 a 51 semanas en pacientes con enfermedad diseminada, pero ninguno sobrevivía al año. A mediados de la década del 70 se investigó en el Hospital M.D. Anderson la utilidad de la combinación de adriamicina con ciclofosfamida y radioterapia. La respuesta global alcanzó igual nivel, pero hubo remisiones completas en el 65 % de los pacientes con enfermedad localizada<sup>22</sup>. Por este período, el otro gran cambio en la terapéutica fue la utilización de la radioterapia como profilaxis de la recaída en sistema nervioso central, aplicándose los conocimientos obtenidos en el tratamiento de las leucemias agudas<sup>23-26</sup>.

El uso de la poli-quimioterapia se intensificó en el último lustro con esquema de hasta 8 drogas, y se incrementó la utilización de la radioterapia en el tumor primario en pacientes que lograban remi-



sión con tratamiento citostático. La cirugía, que había sido una terapéutica no utilizada durante 15 años, recobró su indicación en dos grupos de pacientes: cuando había sobrevivido de 2 años con enfermedad localizada en remisión completa, y en estadios muy tempranos de la enfermedad (TI NO MO)<sup>27,28</sup>.

Nosotros no poseemos un grupo histórico, control que nos permita evaluar la evolución de la enfermedad en nuestro medio. Sabemos que el tratamiento permite una supervivencia global de 10 meses y que si comparamos los grupos según su respuesta sólo alcanzamos remisión completa duradera y supervivencia prolongada en pacientes con enfermedad localizada, utilizando esquemas que incluyan adriamicina. Al tratar a los pacientes con enfermedad diseminada sólo pudimos paliar síntomas, prolongando escasamente la supervivencia.

Resaltamos que nuestra población de pacientes con enfermedad diseminada son portadores de gran masa tumoral y múltiples sitios metastásicos.

El CPCP sigue aún teniendo una alta tasa de recaídas, si la enfermedad es localizada y se efectúan intensos tratamientos locorregionales, hay menor recaída en el tumor primario, pero se observa la diseminación fuera del tórax, siendo el hígado y el hueso los lugares más frecuentes de implante. En cambio, en la enfermedad diseminada, la recaída se produce en general en el sitio metastásico inicial, preferentemente el hígado. Esto ha dado lugar a estudios sobre la utilidad de la irradiación hepática<sup>30</sup>.

Con estos avances terapéuticos se obtiene una población de respondedores completos con una supervivencia mayor, por lo cual pueden objetivarse las complicaciones del uso de la quimio y radioterapia, como las leucemias, agudas y el desarrollo de un segundo tumor<sup>31</sup>.

Como vemos el carcinoma de células pequeñas conforma una entidad distinta dentro del grupo de los cánceres de pulmón; interesa a los investigadores que tratan de desentrañar su origen. Propone a los clínicos desafíos diagnósticos y la intensificación en la búsqueda de pacientes en estadios localizados, donde los oncólogos podamos obtener remisiones completas, prolongando la supervivencia y ensayando nuevos esquemas terapéuticos con la aplicación de drogas que aumenten las respuestas y la duración de la vida útil del enfermo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Livingston R. Review. Small cell carcinoma of the lung. *Blood* 1980; 56:575-583.
2. Greco A, Oldham F. Concept in cancer. Small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1979; 301.
3. García H et al. Experiencia en diagnóstico de cáncer de pulmón. XII Congreso Internacional del Cáncer. Año 1978 (abst).
4. Martín H et al. Small cell bronchogenic carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. *Semin Oncol* 1978; 5:234-243.
5. Stevens R, Moore G. Inadequacy of APUD concept. In explaining productions of peptide hormones by tumours. *Lancet* 1983; 15:118-119.

6. Fischer et al. Comparative histopathologie, histochemical, electron microscope and tissue culture studies of bronchial carcinoids and oat cell carcinomas of lung. *AJCP* 1978; 69: 165-172.
7. Saba C. Carcinomas of the lung: an ultrastructural and immunological study. *AJCP* 1978; 80:13.
8. Tischler AS. Small cell carcinoma of the lung: cellular origin and relationship to other neoplasm. *Semin Oncol* 1978; 5:244-252.
9. Abelloff MD et al. Changes in morphologic and biochemical characteristics of small cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study. *Am J Med* 1979; 66:757-764.
10. Miller A et al. Five years follow up the medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small celled or coated carcinoma of the bronches. *Lancet* 1969; 46:501.
11. Mountain Clifton F. Tratamiento quirúrgico en el cáncer de pulmón: determinantes biológicos, fisiológicos y técnicos. *Semin Oncol*.
12. Takita H et al. Small cell carcinoma of the lung. Clinicopathologic study. *J Thorac Cardivasc Surg* 1973; 66:472-477.
13. Roswit B et al. The survival of the patients with inoperable lung cancer: a large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90:688-697.
14. Green RA et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46:516-524.
15. Bitran JD et al. Combined modality therapy for small cell carcinoma of the lung. Proceedings of first world conference, International Association for the study of the lung cancer. *Hilton Head Sc* 1978; 101 (abst.).
16. Meurer L, Pajak T. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. A cancer and leukemia group B. study. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:761-774.
17. Eagan R et al. Small cell carcinoma of the lung: staging paraneoplastic syndromes, treatment and survival. *Cancer* 1974; 33:529.
18. Bondy P, Gilby E. Endocrine function in small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50:2147-2153.
19. Bersagel D et al. Lung cancer, clinical trial of radiotherapy alone versus radiotherapy plus ciclofosfamid. *Cancer* 1972; 30:620-621.
20. Pallotta MG et al. Carcinoma de células pequeñas de pulmón: subclasificación histológica. VI Congreso Argentino de Oncología Clínica y VI Jornadas Rioplatenses de Oncología Clínica. Sept 1983 (abst.).
21. Cohen A et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:187-195.
22. Holoye PY et al. Combination chemotherapy and radiation therapy for small cell carcinoma. *JAMA* 1977; 237:1221-1224.
23. Hansen H. Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiations. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4:239-241.
24. Livengton R et al. Small cell carcinoma of the lung. Combined chemotherapy and radiation. A southwest oncology group study. *Ann Intern Med* 1978; 88:194-199.
25. Rosen S et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. *Am J Med* 1983; 74:615-624.
26. Weiss R. Small cell carcinoma of the lung: therapeutic management. *Ann Intern Med* 1978; 88:522-531.
27. Greco A et al. Small cell carcinoma lung cancer: progress and perspectives. *Semin Oncol* 1978; 5:323-335.
28. Selawry O, Hansen H. Lung cancer. *Cancer Medicine*. I. James F. Holland III. Emil Frei. Lea and Febiger 1982; 1709-1744.
29. Minna JA et al. Lung cancer. *Cancer. Principles and practice of oncology*. De Vita V: Hellman S. Rosenberg. S.P. 1982; 428-462.
30. Chak L et al. Patterns of failure in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50:1857-1863.
31. Bradley E et al. Erythrocytosis and other hematologic complications of intensive therapy in long term survivors of small cell lung cancer. *Cancer* 1982; 49:221-223.