

POLIQUIMIOTERAPIA SECUENCIAL (CARBOPLATINO/VP-16) *VERSUS* ALTERNANTE (CARBOPLATINO/VP-16 Y CICLOFOSFAMIDA/VINCRISTINA/ADRIAMICINA) EN EL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

J. Sánchez de Cos Escuin, F. Masa Jiménez, J.L. de la Cruz Ríos y A. Martínez Verdasco

Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la S.S. San Pedro de Alcantara. Cáceres

Se analizan los resultados obtenidos en el tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón mediante 2 pautas de poli-quimioterapia: A (secuencial: 6 ciclos de carboplatino y VP-16, intervalados cada 21 días) y B (alternante: ciclos 1, 3 y 5 iguales al anterior y ciclos 2, 4 y 6 con ciclofosfamida, vincristina y adriamicina). Resultaron evaluables 37 pacientes: 24 de la pauta A y 13 de la B. Se obtuvo un 100 % de respuestas globales (40 % de respuestas completas [RC] y 60 % de parciales [RP]) en casos de enfermedad limitada con ambos regímenes. En casos de enfermedad extendida, hubo un 78,5 % de respuestas globales con la pauta A (21,4 % RC y 57,1 % RP) y 87,5 % con la B (25 % RC, y 62,5 % RP). Aunque las tasas de respuesta fueron similares, la pauta B fue mejor tolerada, permitiendo un mayor grado de cumplimiento de la dosis (diferencia estadística casi significativa: $p < 0,1$). Sólo hubo un fallecimiento debido a citostáticos (pauta A) y los efectos tóxicos graves fueron escasos en ambos grupos.

Arch Bronconeumol 1990; 26:292-296

Sequential polychemotherapy (carboplatinum/VP-16) vs alternating (carboplatinum/VP-16) and cyclophosphamide/vincristine/adriamicine in the treatment of microcytic carcinoma of the lung.

We analyze the results obtained in the treatment of the microcytic carcinoma of the lung using two types of polychemotherapy: A (sequential: 6 cycles of carboplatinum and VP-16 with 21 days interval between them) and B: (alternating: cycles number 1,3, and 5 identical to the previous schedule and cycles number 2,4, and 6 with cyclophosphamide, vincristine and adriamicine). We included for the analysis 37 patients: 24 with A model and 13 with type B. In cases of limited disease we obtained a 100 % of responses (40 % of complete response (CR) and 60 % of partial result (PR)) using both regimes. In cases of disseminated illness we observed 78.5 of global responses with model A (21.4 % CR and 57.1 PR) and 87.5 with type B (25 % CR and 62.5 % PR). The regime B was more well tolerated than model A and although the rates of response were comparable, patients treated with model B had a higher degree of fulfilment of the doses (differences nearly significant: $p < 0.1$). We observed a death due to the cytostatic treatment in schedule A. The toxic effects were scanty in both groups of patients.

Introducción

En nuestro país, la incidencia del carcinoma microcítico de pulmón, junto a otras variedades histológicas de neoplasia broncopulmonar, ha experimentado un gran crecimiento en los últimos años. Los progresos terapéuticos obtenidos mediante poli-quimioterapia (PQT), al comienzo de la presente década, parecen haberse estancado en cuanto a la prolongación de la

supervivencia¹⁻³. Sin embargo, la aparición de nuevos fármacos más potentes y/o menos tóxicos, junto a la introducción de nuevas combinaciones de los mismos, han permitido aumentar ligeramente el porcentaje de respuestas⁴⁻⁶ y, sobre todo, extender su ámbito de aplicación, al incluir pacientes que, por su edad avanzada o bajo índice de Karnofsky, no se consideraban anteriormente subsidiarios de tratamiento^{6,7}.

En el presente trabajo se comparan los resultados obtenidos en dos series sucesivas de pacientes tratadas, respectivamente, mediante pautas de PQT secuencial y alternante.

Recibido el 5-2-1990 y aceptado el 23-3-1990.

Material y métodos

En los tres últimos años, 41 pacientes diagnosticados de carcinoma microcítico de pulmón han sido tratados mediante dos pautas de PQT (secuencial y alternante) aplicadas en sucesivos períodos de tiempo:

Pauta A (secuencial): desde noviembre de 1986 hasta junio de 1988.

Pauta B (alternante): desde junio de 1988 hasta julio de 1989.

El seguimiento del estudio concluyó a final de diciembre de 1989.

Procedimientos diagnósticos: A todos los pacientes incluidos en el estudio se les practicó: examen clínico, Rx de tórax, ECG, analítica y ecografía abdominal, así como gammagrafía ósea y TAC corporal total, si no existían previamente criterios objetivos de enfermedad diseminada. La confirmación histológica se obtuvo en todos los casos mediante cepillado y biopsia bronquial a través de broncofibroscopia. En algún caso se practicó además biopsia de adenopatía supraclavicular.

Ningún paciente fue excluido en razón de su edad (máxima: 83 años) o grado avanzado de su enfermedad (varios casos tenían un Karnofsky de 30).

Clasificación: a) Enfermedad limitada (EL): carcinoma confinado a un hemitórax, con o sin adenopatías mediastínicas abarcables en un portal de radioterapia, excluyendo los casos con metástasis pleurales o invasión de grandes vasos; b) Enfermedad diseminada (ED): los casos no incluidos en el apartado anterior.

Esquemas de tratamiento:

Pauta A: Incluyó a 27 pacientes (11 EL y 16 ED). Consta de seis ciclos, con intervalos de tres semanas, de:

día 1: carbo-platino (CBDCA): 400 mg/m² sc en infusión ev
etopósido (VP-16): 170 mg/m² sc en infusión ev
días 2 y 3: VP-16: 170 mg/m² sc por vía oral

Previamente a cada ciclo, se practicaron determinaciones analíticas (urea, creatinina, hematies, leucocitos y plaquetas), en función de las cuales podían ser reducidas las dosis:

Se aplicaba el 75 % de la dosis si: a) Hto < 30 %; b) leucocitos < 4.000 y > 3.000 o c) plaquetas < 100.000 y > 75.000. El 50 % de la dosis si: a) leucocitos < 3.000 y > 2.000 o plaquetas < 75.000 y > 50.000. Si la cifra de alguna de ambas series era aún inferior, se suspendía el ciclo hasta una semana después, en que se repetían las mismas determinaciones.

Pauta B: Incluyó a 14 pacientes (5 EL y 9 ED). Consta igualmente de seis ciclos, intervalados por tres semanas. Los ciclos 1, 3 y 5 fueron iguales al descrito anteriormente. Los ciclos 2, 4 y 6 fueron como sigue:

día 1: ciclofosfamida: 1.000 mg/m² sc en infusión ev
vincristina: 2 mg/m² (dosis fija), vía ev
adriamicina: 50 mg/m² sc vía ev

Los criterios de ajuste de la dosis en función de los datos hematológicos fueron similares.

Una vez concluidos los seis ciclos y practicada la evaluación que se detalla más adelante, los pacientes en remisión completa (RC) y aquellos con EL y remisión parcial (RP) fueron sometidos a radioterapia sobre lecho tumoral y mediastino (dosis total: 40-60 Gy). A los que obtuvieron RC se les aplicó irradiación craneal profiláctica (30 Gy).

Reevaluación: Previamente a cada ciclo, a cada paciente se le realizó examen clínico: recuento hematológico y Rx de tórax. Una vez concluidos los seis ciclos (en algunos, no pudieron aplicarse todos), se practicó reevaluación completa, incluyendo nueva TAC total, gammagrafía ósea y broncofibroscopia con biopsia y cepillado, si se sospechaba RC. Los criterios de respuesta fueron: a) RC: desaparición de todos los signos de tumor (incluyendo la biopsia bronquial); b) RP: reducción de más del 50 % del tamaño inicial de las masas tumorales medibles (mediante el producto de 2 diámetros en distintos planos); c) estabilización (Est): reducción menor del 50 % o ausencia de cambios; d) progresión (Prog): signos clínicos o radiológicos de progresión tumoral.

Características de ambos grupos

Se estudió la comparabilidad de ambos grupos en cuanto a factores pronósticos como edad, porcentajes de EL y ED y grado de Karnofsky (tabla I).

TABLA I
Pacientes. Factores pronósticos

	Pauta A (secuencial) n (%)	Pauta B (alternante) n (%)
N.º de casos	27 (100 %)	14 (100 %)
EL	11 (40,7 %)	5 (35,7 %)
ED	16 (59,3 %)	9 (64,3 %)*
Edad media (rango)	63,2 (44-80)	62,5 (52-83)
I. de Karnofsky		
≥ 80	2 (7,4 %)	2 (14,8 %)
< 80 y ≥ 50	21 (77,8 %)	9 (65,2 %)
< 50	4 (14,8 %)	3 (21,4 %)*

*Diferencia no significativa

TABLA II
Grado de cumplimiento de la dosis

	Pauta A (secuencial) n (%)	Pauta B (alternante) n (%)
n.º de casos evaluables	24 (100 %)	13 (100 %)
n.º incompleto de ciclos (< 6)	6 (25 %)	1 (7,7 %)
n.º de casos con reducción de dosis	9 (37,5 %)	4 (30,8 %)
n.º completo de ciclos a dosis completas	9 (37,5 %)	9 (69,2 %)*

*p < 0,1

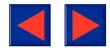
Una vez comprobada la similaridad de ambos grupos en cuanto a factores pronósticos, se efectuaron comparaciones entre ellos en lo referente a porcentaje de respuestas y toxicidad de la medicación citostática. Las curvas de supervivencia no son comparables, ya que al no ser las dos series tratadas simultáneamente, los tiempos mínimos de seguimiento (18 meses en el grupo secuencial) y 6 en el alternante) difieren ampliamente.

Métodos estadísticos: Se utilizó la t de Student para la comparación de medias. Para comparar porcentajes se empleó el método de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según el n.º de casos. Las curvas de supervivencia fueron elaboradas por el método de Kaplan y Meier.

Resultados

De los 27 pacientes incluidos en la pauta secuencial (grupo A), tres no han sido evaluables (un fallecimiento precoz por toxicidad medicamentosa y dos por pérdida de seguimiento). De los 14 pacientes del grupo B (alternante), sólo uno no fue evaluable (recibió radioterapia en primer lugar, por error en la tipificación histológica de la primera biopsia). Dentro del grupo A, seis de los 24 evaluables (25 %) no completaron los seis ciclos por toxicidad hematológica o gastrointestinal y en otros nueve fue preciso reducir la dosis en función del recuento hematológico. Por tanto, sólo nueve completaron los seis ciclos a dosis completas (37,5 %), mientras que en el grupo B lo hicieron nueve de 13 evaluables (69,2 %) (p < 0,1); (tabla II).

Tasa de respuestas: Los porcentajes de respuestas completas y parciales pueden verse en la tabla III. La tasa global de respuestas, en casos de EL fue del 100 % en ambos grupos. En la categoría de ED, se obtuvo respuesta en el 78,5 % del grupo A y en el 85 % del B.



Supervivencia: Las curvas de supervivencia se muestran en la figura 1. La mediana de supervivencia global con la pauta secuencial fue de 12 meses frente a nueve con la alternante. Sin embargo, dicha diferencia no es valorable, ya que, al haberse aplicado ambas pautas no simultánea sino sucesivamente, los tiempos mínimos de seguimiento difieren ampliamente (18 meses para el grupo A, con todos los pacientes fallecidos y seis en el B, con varios pacientes vivos al finalizar el estudio) y las curvas correspondientes no son estadísticamente comparables. En el grupo A, la supervivencia mediana de los pacientes con EL fue de 15 meses y en los casos de ED, 11. En el grupo B, dado el escaso número de casos (sólo 5 EL), no es posible aún valorar ambas categorías por separado.

Efectos tóxicos: En el grupo A hubo un fallecimiento atribuible a toxicidad medicamentosa frente a ningún caso en el B. La frecuencia de los diversos efectos tóxicos viene recogida en la tabla IV.

Toxicidad hematológica: En cuatro casos del grupo A (16,7 %) y uno del B (7,7 %) se produjo mielosupresión severa (grados III y IV de la OMS). Los casos leves (grados I y II) fueron más frecuentes y similares en ambos grupos (58,3 y 53,8 %).

Toxicidad gastrointestinal: En el grupo A, cuatro casos (16,6 %) presentaron toxicidad grave (grados III y IV de la OMS) y seis (25 %) leve (grados I y II). En el B, dichos porcentajes fueron 7,7 % y 46,1 %, respectivamente. Las diferencias no mostraron significación estadística.

Infecciones: Sólo un paciente de cada grupo presentó infección grave, siendo ésta la causa del único fallecimiento habido.

Alopecia: Resultó el efecto tóxico más común (87,5 y 84,6 % en los grupos A y B, respectivamente).

Sólo hubo dos casos de toxicidad neurológica leve (ambos en el grupo A). En un caso del grupo A, se produjo intenso dolor en el brazo tras la administración parenteral de la medicación.

No se observó en ningún caso elevación de las cifras de urea o creatinina.

Entre los pacientes que recibieron radioterapia, hubo dos casos de neumonitis tóxica (ambos en el grupo A) y ocho (6 del grupo A y 2 del B) que presentaron mucositis importante.

Discusión

El carcinoma microcítico de pulmón representa del 20 al 25 % de todos los tumores pulmonares primitivos³. En nuestra experiencia, dicha cifra fue el 24,2 %⁸. En la actualidad, la poliquimioterapia (PQT) constituye el principal componente del arsenal terapéutico disponible frente a dicha neoplasia, si bien los pocos casos que se detectan en estadios iniciales obtienen mejores supervivencias a largo plazo mediante cirugía^{9,10}. La inmensa mayoría de pacientes, sin embargo, se encuentra en estadio inoperable cuando se efectúa el diagnóstico. Durante la última década se han ensayado múltiples esquemas de PQT mediante

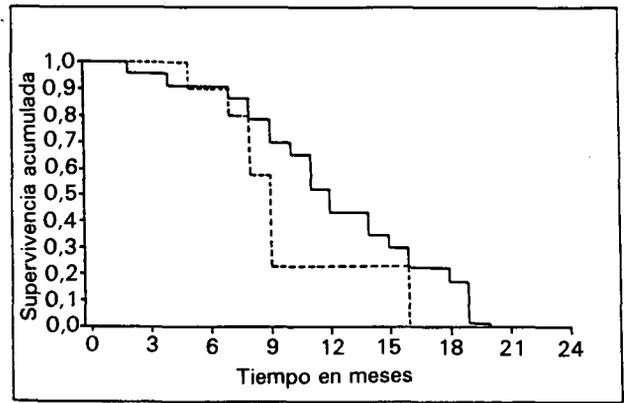


Fig. 1. Supervivencia global. Pautas secuencial (-) y alternante (- -).

TABLA III
Respuesta al tratamiento

	Pauta A (secuencial) n (%)	Pauta B (alternante) n (%)
Enf. limitada		
RC	4 (40 %)	2 (40 %)
RP	6 (60 %)	3 (60 %)
Est. o progr.	-	-
Enf. diseminada		
RC	3 (21,4 %)	2 (25,4 %)
RP	8 (57,1 %)	5 (62,5 %)*
Est. o progr.	3 (21,4 %)	1 (12,5 %)

*Diferencia no significativa

distintas combinaciones de fármacos, a veces en dosis muy elevadas, sin que hasta ahora una pauta concreta se haya destacado como muy superior a las restantes^{1,3}. La radioterapia torácica asociada, al menos en los casos de EL, mejora claramente los resultados, como demuestran algunos trabajos recientes realizados en amplias series¹¹⁻¹³.

TABLA IV
Efectos tóxicos

	Pauta A (secuencial) n (%)	Pauta B (alternante) n (%)
Hematológicos		
Grados III y IV	4 (16,7 %)	1 (7,7 %)
Hematies	-	1 (7,7 %)
Leucocitos	2	1
Plaquetas	4	1
Grado I y II	14 (58,3 %)	7 (53,8 %)*
Hematies	14	5
Leucocitos	10	5
Plaquetas	2	1
Gastrointestinales		
Grados III y IV	4 (16,7 %)	1 (7,7 %)
Grados I y II	6 (25 %)	6 (46,2 %)*
Infecciones		
Graves	3 (12,5 %)	-
Leves	1 (4,2 %)	1 (7,7 %)
Alopecia	21 (87,5 %)	11 (84,6 %)
Neurológicos (leves)	2 (8,3 %)	-

*Diferencia no significativa



Entre los regímenes que han mostrado mayor actividad, se hallan los que incluyen etoposido y cisplatino^{3,4,14,15}. Recientemente, se ha empezado a usar un análogo de este último, el carboplatino, menos tóxico y de más cómoda administración, al poder prescindir de la engorrosa sobrehidratación previa que se requiere con el cisplatino¹⁶⁻²⁰. En los últimos años se ha ensayado uno de estos agentes citostáticos de mayor actividad (etoposido) en regimen de monoquimioterapia en pacientes con ED y/o mal estado general, obteniendo resultados muy aceptables, especialmente en lo que a toxicidad se refiere²¹. De ahí que la superioridad de la PQT pueda ser discutida en algunas circunstancias^{6,21}.

Nuestro esquema secuencial incluía seis ciclos con etoposido (500 mg/m² de sc distribuidos en 3 días) y carboplatino (400 mg/m² sc en infusión ev única). Aunque la dosis inicialmente recomendada y más difundida con este fármaco es de 300 mg/m², uno de los primeros trabajos publicados sobre los resultados de PQT con VP-16 y carboplatino concluía con la recomendación de emplear dosis más elevadas (en concreto, 400 mg/m²)²². Los resultados obtenidos en cuanto a tasa de respuestas y supervivencia mediana (tabla III, fig. 1) pueden considerarse muy aceptables si se tiene en cuenta la edad avanzada y el bajo índice de Karnofsky de algunos pacientes. Sin embargo, la toxicidad —hematológica y gastrointestinal, sobre todo—, aunque no severa, impidió un elevado grado de cumplimiento de la dosis total inicialmente programada (tabla II).

Recientemente, en el intento de evitar la aparición de resistencias a la PQT por parte de las células tumorales, se han introducido pautas alternantes usando citostáticos sin resistencia cruzada. Los resultados obtenidos han sido discordantes. Algunos encuentran ventajas importantes^{23,24}, mientras otros obtienen sólo ligeras mejoras^{25,26} o ninguna diferencia²⁷. Incluso, un mismo autor, en diferentes comunicaciones, obtiene conclusiones un tanto contradictorias al respecto²⁴. En cualquier caso, la pauta alternante no ha respondido a las expectativas despertadas inicialmente. Nuestra casuística al respecto es aún escasa, pero los resultados preliminares en cuanto a tasa de respuestas (tabla III) son muy similares a los obtenidos con el regimen secuencial. Sin embargo, la pauta alternante, gracias a la menor toxicidad, permitió que un porcentaje muy superior de pacientes concluyera todos los ciclos a la dosis inicialmente programada (69,3 % frente a 37,5 % en el regimen secuencial; diferencia estadísticamente casi significativa). Aunque los dos esquemas de tratamiento no han sido simultáneos, pensamos que la estrecha similaridad de ambos grupos de pacientes en cuanto a factores pronósticos nos permite efectuar comparaciones.

Probablemente, la supervivencia sea el parámetro más importante para valorar los resultados de un protocolo terapéutico. Sin embargo, es difícil explicar las notables disparidades en dichos resultados sólo en función del tipo de tratamiento aplicado. Sin duda, los distintos criterios en la selección de pacientes, así

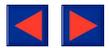
como la gran heterogeneidad dentro de los dos subgrupos actualmente en vigor (EL y ED) contribuyen a explicar aquella disparidad. Esta clasificación, útil desde el punto de vista terapéutico, es insuficiente para establecer un pronóstico más preciso. Sin embargo, como término medio, puede decirse que las expectativas de supervivencia no se han modificado apenas a lo largo de esta última década. Así, se consideran resultados aceptables medianas de supervivencia que superen el año en casos de EL y los 7-8 meses, en ED^{3,29}. En nuestra casuística, la supervivencia global fue de 12 meses para la pauta secuencial (15 meses para EL y 11 para ED) y nueve para la alternante, si bien esta última cifra no es definitiva ya que buena parte de los pacientes permanecían vivos al concluir el estudio. No ha habido hasta ahora supervivientes a largo plazo (más de 2 años), lo que resulta difícil de valorar dado el número relativamente pequeño de pacientes. Se considera razonable esperar un 10-15 % de tales supervivencias en casos de EL y menos del 5 % en los de ED^{3,4,7}.

Toxicidad: En nuestros casos, sólo hubo un fallecimiento secundario a la medicación citostática: un paciente del grupo A que presentó una sepsis por leucopenia severa.

Según publicaciones de la IASLC, de 1983²⁹, en que se establecen los objetivos razonables de la PQT en el carcinoma microcítico, los efectos colaterales graves no deben sobrepasar el 25 % de los casos. A este respecto, se aprecian grandes diferencias en la literatura: algunos autores refieren toxicidad seria en casi el 50 % de los casos^{22,24}, mientras otros presentan mínimos efectos graves^{21,25}. Nosotros observamos efectos mielosupresores moderados o graves (grados III o IV de la OMS) en el 16,7 % del grupo A y el 7,7 % del grupo B, fundamentalmente con respecto a la serie megacariocítica. Hubo infección grave en un paciente de cada grupo. También se apreciaron náuseas y vómitos de cierta severidad en ambos grupos, más en el A, pero siempre inferior al 20 %. Entre las consecuencias leves, la más frecuente fue la alopecia (más del 80 % en ambos grupos); las restantes, hematológicas, gastrointestinales, etc, más infrecuentes, se muestran en la tabla IV. Debe destacarse la ausencia de alteraciones ostensibles de la función renal (controlada por las cifras de urea y creatinina) pese a que no se efectuó sobrehidratación previa a la administración de citostáticos. Smith et al²⁶ realizaron un detallado estudio de la función renal en enfermos sometidos a PQT que incluía carboplatino a la dosis de 400 mg/m² sc y encontraron ligeras reducciones del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal, pero sin alteraciones en el aclaramiento de creatinina. Así pues, el efecto limitante de dosis de este fármaco es la mielosupresión²⁷.

Conclusiones

Se han obtenido tasas de respuesta muy elevadas con ambas pautas de PQT (secuencial y alternante):



100 % (remisiones completas y parciales) en casos de EL. En casos de ED, dichas cifras han sido 78,5 % y 87,5 % según la pauta A o B, respectivamente.

La tolerancia a la medicación citostática ha sido aceptable, especialmente en el grupo B.

No se han hallado diferencias importantes entre ambos grupos con respecto a ningún parámetro, salvo en el grado de cumplimiento de la dosis total inicialmente programada, que fue más elevado con el régimen alternante.

Consideramos que la pauta alternante, si bien no aporta ventajas importantes en cuanto a la tasa de respuestas, es recomendable por su buena tolerancia, comodidad de administración y aplicabilidad a todo tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- García Conde J, Alberola V, Lluch A. Avances en el tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón. En: Avances en Medicina Interna. Ediciones Arán, Madrid, 1988:79-88.
- Ordóñez Gallego A, García Girón C, Feliu Batlle J. Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas. Arch Bronconeumol 1988; 24:15-20.
- Johnson BE, Minnu JD. Small cell lung cancer. En: Pulmonary diseases and disorders. Fishman AP, 2a 3d. Mc Graw-Hill 1988; 1971-1981.
- Boni C, Cocconi G, Buragui G et al. Cisplatin and etoposide (VP-16) as a single regimen for small cell lung cancer. Cancer 1989; 63:638-642.
- Vicente J, Martín G, Feliu J et al. Carcinoma microcítico de pulmón. Quimioterapia alternante más radioterapia. Regímenes A/ifosfamida, vincristina B/carboplatino, ciclofosfamida, VP-16. Resultados preliminares. II Congreso Nacional de Oncología Médica. Torremolinos (España) Junio 1989.
- Clark PI, Slevin ML. Small cell lung cancer: Single agents revisited. Respir Med 1989; 83:381-382.
- Spiro SG. La quimioterapia en el cáncer pulmonar de células pequeñas. Br Med J (ed esp) 1986; 1:17-20.
- Sánchez de Cos J, Redondo J, Sever A, García A, De la Cruz J, Masa F. Carcinoma broncopulmonar. Estudio epidemiológico clínico de 157 casos. Atención Primaria 1989; 6:304-311.
- Prasad VS, Naylor AR, Walker WS, Lamb D, Cameron EW, Walbaum PR. Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. Thorax 1989; 44:784-787.
- Karrer K, Denck H, Drings P, Orel J, Bruno MF, Cooperative Group. Combination of surgery and chemotherapy for small-cell bronchial carcinoma. Drugs Exp Res 1986; 12:191-200.
- Bunn PA, Lichter AS, Makich RW et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. Ann Intern Med 1987; 106:655-662.
- Perry ML, Baton WL, Propert KJ et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med 1987; 316:912-918.
- Nou E, Brodin O, Bergh J. A randomized study of radiation treatment in small cell bronchial carcinoma treated with two types of four-drug chemotherapy regimens. Cancer 1988; 62:1079-1090.
- Evans WK, Feld R, Murray N et al. The use of VP-16 plus cisplatin during induction chemotherapy for small cell lung cancer. Semin Oncol 1986; 13:10-16.
- Einhorn LH, Crawford J, Birch R, Omura G, Johnson J, Greco FA. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide doxorubicin and vincristine in limited small cell lung cancer. Jour Clin Oncol 1988; 6:451-456.
- Smith IG, Perren TJ, Plant MJ et al. Carboplatin, VP-16 and ifosfamide, intensive chemotherapy for small cell lung carcinoma. Proc ECCO 1987; 4:6.
- Lindt MJ, Anderson H, Smith DB et al. Carboplatin, ifosfamide, etoposide with mid course vincristine and thoracic radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. Proc ECCO 1987; 4:7.
- Gatezmeier V, Achterath W, Keckmayr M et al. Pilot study with carboplatin/vincristine/etoposide as first line therapy in extensive small cell lung cancer. Proc ECCO 1987; 4:17.
- Gracia JM, Querejeta A, Esteban E et al. Alternating scheme of chemotherapy with carboplatin (CBDCA) VP-16, ifosfamide, doxorubicin and vincristine plus radiotherapy in the treatment of small cell lung cancer. Preliminary results. Proc ECCO 1987; 4:7.
- Clemente MG, Muñoz MM, Escudero C, Molinos L, Ramos S, Martínez J. Carboplatino y etoposido asociados a radioterapia torácica como tratamiento primario del carcinoma broncogénico de célula pequeña (CBCP): experiencia en 47 casos tratados en una unidad de Neumología.
- Mc Illmurray MB, Bibby RJ, Taylor BE et al. Etoposide compared with the combination of vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of small cell lung cancer. Thorax 1989; 44:215-219.
- Smith IE, Evans BD, Gore ME et al. Carboplatin and etoposide as first line combination therapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol 1987; 5:185-189.
- Daniels JR, Chak LY, Siric BI et al. Chemotherapy of small cell carcinoma of lung: A randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. J Clin Oncol 1984; 2:1191-1199.
- Havemann K, Wolf M, Holle R et al. Alternating versus sequential chemotherapy in small cell lung cancer. Cancer 1987; 59:1072-1082.
- Smith EF, Carney DM, Harford P, Sleijfer DT, Postmus PE. A phase II study of oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. Thorax 1989; 44:631-633.
- Smith EF, Sleijfer DM, Meijer J, Mulder NH. Carboplatin and renal function. Ann Intern Med 1989; 110:1034.
- Paredes A, Pallarés C, López JJ, Ojeda B, de Andrés L, Pousa AL. Fase II con carboplatino (CBDCA) en infusión de 24 h. Tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de célula pequeña con enfermedad diseminada. II Congreso Nacional de Oncología. Torremolinos (España) 1989.
- Havemann K, Wolf M, Molle R et al. Cyclic alternating chemotherapy in SCCL. 19th German Cancer Congress 1988.
- Aisner J, Alberto P, Bitran J et al. Role of chemotherapy in SCCL. A consensus report of the IASLC. Cancer Treat Rep 1983; 67:37-43.