

# ESTADO ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOPULMONAR NO MICROCELULAR

A. Ordóñez Gallego, C. García Girón y J. Feliu Batlle

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz. Madrid

## Introducción

El cáncer broncopulmonar es la enfermedad neoplásica más frecuente y de mayor mortalidad en el mundo occidental. En 1987 se detectaron en EE.UU. 150.000 nuevos casos con 136.000 fallecimientos, lo que supone una incidencia anual de 70 casos por cien mil habitantes<sup>1,2</sup>. Esta incidencia va en aumento (se ha triplicado entre 1950 y 1980) al igual que la mortalidad (se dobla por edades cada 15 años). En la actualidad este tumor representa la primera causa de mortalidad por cáncer en varones de más de 35 años y la 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> en mujeres de la misma edad. La relación hombre/mujer era de 13/1 en Gran Bretaña en 1952 y actualmente ha quedado en 4/1 lo que traduce la progresiva incidencia femenina<sup>3</sup>.

Los cuatro tipos histológicos fundamentales son: 1) Epidermoide o escamoso (35-65 %). 2) Adenocarcinoma (15-25 %) con su variedad de carcinoma broncoalveolar. 3) Carcinoma de células grandes (10-20 %) y 4) Carcinoma de células pequeñas o microcelular (20-25 %). En algunos hospitales de Estados Unidos el adenocarcinoma está en cabeza (50 %) a expensas del epidermoide<sup>4</sup>. Hay, además, una miscelánea: combinados, carcinoides, sarcomas, etc.

Sólo nos referiremos en este trabajo a los tres primeros tipos que constituyen el llamado "carcinoma broncopulmonar no de células pequeñas" (non-small cell lung cancer). Proponemos abandonar esta traducción literal y absurda y llamarlo, provisionalmente al menos, "carcinoma broncopulmonar no microcítico" (CBNM). El cuarto tipo presenta ciertas peculiaridades que lo hacen muy diferente del resto de los tumores pulmonares, entre ellas la mayor capacidad proliferativa y la posibilidad de curación con quimioterapia<sup>5</sup>.

La variedad epidermoide es, con cierta frecuencia, de localización central y los restantes tipos suelen afectar en mayor número de casos a la pleura visceral. Además de los síntomas y signos generales inherentes a toda neoplasia, la clínica puede deberse al crecimiento central o endobronquial del tumor (tos, he-

moptisis, disnea), crecimiento periférico (dolor, tos), metástasis locorreionales (parálisis recurrente, síndrome de Horner, síndrome de vena cava superior), metástasis a distancia (dolor óseo, paraplejía) y síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, acropaquias).

El tiempo de doblaje es, aproximadamente, de 90 días para el carcinoma epidermoide, de 140 días para el indiferenciado de células grandes y de 150 días para el adenocarcinoma (doble y triple que el demostrado en el carcinoma microcelular). El índice de marcado con timidina tritiada es, habitualmente, menor de 10 (entre 11 y 23 en el microcelular) lo que también significa una pequeña fracción de crecimiento<sup>6</sup>. Por otra parte, más de la mitad del proceso en esta neoplasia ocurre en fase indetectable (30 doblamientos)<sup>7</sup>.

Por lo que se refiere al tratamiento, pocas cosas están bien establecidas y casi todo es controvertido. Las opiniones oscilan, en un amplio espectro, desde los que piensan que se deben utilizar todas las armas a nuestro alcance (la mayoría de dudoso o nulo beneficio) hasta los totalmente escépticos que creen en la abstención terapéutica específica como la actitud más correcta.

## Tratamiento actual del CBNM

### Cirugía

Es el tratamiento de elección porque es el único auténticamente curativo. Sin embargo, su práctica no es viable en la mayoría de los casos. En el momento del diagnóstico, el 50 % de los pacientes son inoperables; de los operados sólo el 50 % sobreviven cinco años (12,5 % del total y 25 % de los operados)<sup>8,9</sup>.

Aunque hay diversos tipos de cirugía (diagnóstica, paliativa, citorrreductora, etc) nos referimos a la cirugía presuntamente curativa.

Hasta hace pocos años, la cirugía se restringía casi totalmente a los estadios I y II (tumores que no invaden estructuras mediastínicas) con resultados muy aceptables (estadio I - supervivencia a los 5 años superior al 50 %; estadio II - 40 %)<sup>10</sup>.



Las indicaciones quirúrgicas se están ampliando en la actualidad. En la nueva clasificación de extensión del carcinoma broncopulmonar de Mountain, aceptada por la AJCC y UICC<sup>11, 12</sup>, hay un subgrupo, estadio IIIa, en el que se debe realizar el intento quirúrgico. Se consiguen largas supervivencias con intervenciones ampliadas en neoplasias que invaden pared torácica y mediastino (respetando al máximo la función respiratoria)<sup>13-15</sup>. Por otra parte, se tiende a resecciones más económicas (tumorectomía, segmentectomía) en estadios precoces<sup>16, 17</sup>.

La cirugía no supone beneficio alguno en el estadio IV (enfermedad metastásica) y estadio IIIb (invasión de órganos vitales y/o adenopatías hiliares contralaterales y/o adenopatías mediastínicas contralaterales).

La mayoría de las recurrencias ocurren en el primer año y suelen ser metástasis a distancia (cerebrales y óseas).

La mayor agresividad quirúrgica sin aumento de la mortalidad ha llevado a mejorar los resultados, con un 40 % de supervivencia a los 5 años en todos los pacientes operados (60-80 % estadios I y 40-60 % estadios II)<sup>18</sup>, aunque conviene tener en cuenta diversos factores pronósticos (mejor pronóstico en el tipo epidermoide y estadios precoces)<sup>19, 20</sup>.

### Radioterapia

A pesar de que se está utilizando en este tumor desde hace más de 40 años, su papel sigue controvertido.

Hay tres tipos principales: radioterapia primaria o 'radical', complementaria y paliativa. El primer tipo tiene dos indicaciones fundamentales: 1) Pacientes inoperables médicamente, pero potencialmente curables (estadios I y II) y 2) Enfermos irreseccables con alta probabilidad de largas supervivencias.

Otras indicaciones de radioterapia (complementaria o paliativa) son: a) Tumor de Pancoast antes de la cirugía (3.000 rads en dos semanas). b) Síndrome de vena cava superior, c) Hemoptisis reiteradas y d) Dolor torácico no controlable con analgesia farmacológica<sup>8, 21-23</sup>.

Los esquemas de administración son variables y las dosis empleadas oscilan entre 30 y 60 Gy.

Más adelante comentaremos su posible eficacia en tratamientos combinados y en metástasis cerebrales.

Entre las contraindicaciones de esta modalidad terapéutica (excepto la paliativa) tenemos: 1) Metástasis extratorácicas, 2) Derrame pleural maligno y 3) Parálisis de cuerda vocal.

Las respuestas en la radioterapia primaria están en el 25 % con una mediana de duración de 26 semanas y se alcanzan los mismos resultados con administración de 5 días o de 3 semanas<sup>24</sup>.

### Quimioterapia

Los resultados obtenidos son discordantes debido a numerosos factores: poblaciones heterogéneas, diferentes criterios de respuesta, distintos esquemas tera-

péuticos, etc<sup>25</sup>. Por otra parte, la evaluación de la supervivencia es muy difícil en un tumor que suele tener un lento crecimiento y con medidas de soporte cada vez mejores<sup>26</sup>.

Sólo se recomienda, dados sus escasos beneficios, en los enfermos con buen estado general (Karnofsky > 50 %; ECOG I y II) y dentro de un estudio protocolizado. Los pacientes que responden a la quimioterapia parecen aumentar ligeramente la supervivencia<sup>27-31</sup>, aunque algunos autores consideran que esta relación no está suficientemente demostrada<sup>32-35</sup>.

Los fármacos antineoplásicos de mayor utilidad (> 15 % de respuestas) son: adriamicina, mitomicina C, vindesina, vinblastina, VP-16 o etopósido, ifosfamida y cisplatino. En la mayoría de los estudios protocolizados, la poliquimioterapia obtuvo mayor número de respuestas que lo logrado con monoquimioterapia.

Una de las primeras combinaciones utilizadas en el CBNM es la llamada MACC de Chahinian (1977) en la que se asocia methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida y CCNU con una tasa de respuestas de 37 %<sup>36</sup>. Sin embargo, Vogl con el mismo régimen sólo obtuvo 12 % de remisiones<sup>37</sup>. Cormier comparó MACC con placebo con respuestas en el 35 % de los pacientes que recibieron MACC y 0 % en el grupo con placebo. Las supervivencias medias fueron, respectivamente, de 31 y 9 semanas ( $p < 0,005$ )<sup>38</sup>.

Otra combinación parecida, CAMP (ciclofosfamida, adriamicina, methotrexate y procarbacin) obtiene tasas de respuestas entre 17 % y 44 %<sup>39, 40</sup>.

Un período de cierta importancia en la quimioterapia del CBNM comienza con la "era del cisplatino"<sup>41</sup>. En 1981 se iniciaron las publicaciones de protocolos terapéuticos con este fármaco con más de 30 % de respuestas en la mayoría de los casos<sup>42</sup>.

Sólo existe un trabajo en que se compara cisplatino (CP) de forma aislada con CP en combinación (CP versus CP + etopósido) con ligera ventaja a favor de la asociación en respuesta, pero no en supervivencia<sup>43, 44</sup>.

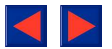
Las combinaciones con CP pueden dividirse en tres tipos básicos: 1) CP + adriamicina (y/o alquilante) con respuestas entre 16 % y 51 %<sup>29, 42</sup>; 2) CP + alcaloides de la vinca (iniciadas por Gralla) con respuestas entre 16 % y 58 %<sup>31, 45</sup> y 3) CP + etopósido (iniciadas por Longeval) con 20-55 % de respuestas<sup>46, 47</sup>.

Conviene decir que la gran mayoría de las respuestas son parciales (RP) y de corta duración (pocos meses). Las respuestas completas (RC) (con desaparición tumoral en broncoscopia) oscilan entre 5-10 %.

Un fármaco útil en el tratamiento del CBNM es la mitomicina C que parece tener cierta sinergia con los alcaloides de la vinca (MiPE: 26 % de RP y 7 % de RC - 'MVP': 31 % de RP y 6 % de RC)<sup>48-50</sup>.

Otro citostático eficaz incorporado al arsenal terapéutico es la ifosfamida con resultados aceptables en combinación<sup>51-54</sup>.

Aunque no se ha demostrado que la asociación de tres fármacos tenga evidente superioridad sobre la de dos, la mayoría de los protocolos actuales combinan tres o más antineoplásicos en un intento de aumentar el número de respuestas.



Nuestro último protocolo asociaba ifosfamida, mitomicina y CP con 68 % de respuestas totales y 21 % de RC<sup>55</sup>.

El último citostático utilizado en la terapéutica de los pacientes con CBNM es el carboplatino. Aunque en un estudio cooperativo que comparó carboplatino + etopósido con CP + etopósido se obtuvo similar número de respuestas en ambos grupos<sup>43</sup>, nuestra corta experiencia con carboplatino sugiere que éste es un fármaco inferior al CP<sup>56,57</sup>.

El factor predictivo más importante para una prolongada supervivencia es el estado general, aunque hay otros (elevación de LDH, extensión extratorácica) que también parecen tener valor pronóstico<sup>58</sup>.

### Cuestiones planteadas en el tratamiento

a) *¿Es ético dejar actualmente sin quimioterapia a un paciente con CBNM avanzado?*

No hay respuesta tajante a esta pregunta. Algunos autores no aceptan la quimioterapia sistémica en el CBNM avanzado, ya que las ventajas en supervivencia es dudosa en muchos casos y la toxicidad farmacológica puede disminuir la calidad de vida<sup>59,60</sup>. A favor del tratamiento estarían: el porcentaje substancial de respuestas, la mayor supervivencia en los que corresponden, el ocasional beneficio psicológico, el beneficio potencial para el futuro (de poca importancia en el plano individual), etc. En contra tenemos: en primer lugar la no despreciable toxicidad de los citostáticos (que puede ser letal, en ocasiones), el costo económico, el tiempo de hospitalización, etc.

Nuestra opinión es la siguiente: con ciertos criterios de inclusión (edad inferior a 65 años y buen estado general, entre otros) deberían incluirse todos los CBNM inoperables en estudios protocolizados. Con sólo dos-tres ciclos es suficiente para saber si hay respuesta. Esta postura parece aún más razonable si el enfermo tiene síntomas, ya que la quimioterapia puede aliviar la sintomatología a un coste similar al del tratamiento sintomático.

b) *Eficacia de la terapéutica adyuvante*

Sabemos que muchos pacientes con aparente resección completa recaen con metástasis a distancia. ¿Justifica esto una quimioterapia adyuvante? No hay respuesta, ya que no se ha demostrado aún la eficacia de este tipo de quimioterapia, excepto en un trabajo en que parece superior a la inmunoterapia<sup>61,62</sup>.

Por lo que se refiere a la radioterapia, no hay evidencia de que aumente la supervivencia, aunque parece reducir las recurrencias locales. Esta terapéutica puede justificarse en los casos de alto riesgo de recaída (p. ej., irradiación mediastínica en estadio IIIa)<sup>63</sup>.

c) *Irradiación craneal profiláctica*

Los pocos autores que la han utilizado demostraron su eficacia con significación estadística. Con 30 Gy la aparición de metástasis cerebrales se reduce a cifras muy bajas<sup>64,65</sup>.

Sin embargo, en un estudio reciente sobre 1.532 pacientes con CBNM sólo hubo un 6,8 % de recaídas en el SNC, encontrándose como factores de alto riesgo la histología no escamosa, el subgrupo T2N1 y una pérdida inicial de peso superior al 10 %. Los autores llegan a la conclusión de que solamente se beneficia un número muy pequeño de enfermos, por lo que no estaría justificada la irradiación profiláctica sistemática<sup>66</sup>.

### Nuevas estrategias terapéuticas

De todo lo expuesto anteriormente se deduce fácilmente que el tratamiento actual del CBNM es insatisfactorio, ya que sólo sobreviven cinco años el 12,5 % de los enfermos. Es lógico, por tanto, que se investiguen nuevas vías terapéuticas. Los intentos son múltiples aunque muy recientes, por lo que habrá que esperar varios años para constatar con cierta garantía la eficacia de algunos.

Podemos dividirlos en tres grandes grupos:

#### 1. Radioterapia

En este apartado tenemos: utilización de *radiosensibilizantes* (fármacos que potencian el efecto de las radiaciones ionizantes sobre células hipóxicas)<sup>67</sup>; *radiaciones de alta transferencia lineal* como alternativa al tratamiento convencional; *radioterapia intersticial*; *hipertermia*, etc.

#### 2. Inmunoterapia

Se basa en el mejor pronóstico de los pacientes cuando se produce un empiema tras la resección quirúrgica. Algunos autores han demostrado prolongación de la supervivencia con BCG y levamisol intrapleural, pero en general, los resultados son decepcionantes, tanto en terapéutica adyuvante como en los casos avanzados<sup>68</sup>. Se han comprobado respuestas ocasionales con interleukina-2 y células LAK<sup>69</sup>.

#### 3. Quimioterapia

a) *Nuevos fármacos*. No hay novedad en este apartado en el momento de redactar estas líneas. Bononi ha utilizado recientemente diversos regímenes quimioterápicos con nuevos agentes antineoplásicos en 676 enfermos con CBNM. El más prometedor (parecía que alargaba la supervivencia) fue el carboplatino ya comentado anteriormente<sup>70</sup>. Otros fármacos (5 noranhidrovinblastina, epirrubicina, lonidamina) necesitan más estudios.

b) *Disminución de resistencias a la quimioterapia*. Es un tema de actualidad. Aunque los trabajos experimentales son numerosos, los estudios clínicos son todavía escasos y de resultados contradictorios. Fármacos como los antagonistas del calcio (verapamil) o la sulfoximina de butionina (que reduce los niveles de glutatión intracelular al inhibir la enzima gammaglutamilcisteinasintetasa) pueden tener cierto futuro al aumentar la efectividad de la quimioterapia<sup>71,72</sup>.





c) *Quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria.* Es el apartado más importante en la actualidad. Los estudios que combinan de forma simultánea o secuencial quimioterapia y radioterapia son contradictorios en respuestas y supervivencia<sup>73-75</sup>. Sin embargo, mucho más interesante es la utilización de quimioterapia y/o radioterapia con el objetivo de aumentar la reseccabilidad. La radioterapia preoperatoria sólo estaría indicada en T3 o tumor de Pancoast. La quimioterapia neoadyuvante tendría sentido en la mayoría de los estadios IIIa (N2, fundamentalmente). Los resultados actuales son esperanzadores, pero se necesitan más estudios que contesten a numerosas preguntas: ¿Cuál es el régimen quimioterápico óptimo? ¿Durante cuánto tiempo debe administrarse? ¿Qué debe hacerse tras una resección completa después de quimioterapia neoadyuvante?, etc<sup>64, 76, 77</sup>. Los resultados pueden mejorarse en ocasiones, cuando se administra quimioterapia + radioterapia preoperatorias<sup>78</sup>.

### Conclusiones

1. La cirugía es el tratamiento de elección en el CBNM. Por desgracia sólo el 50 % de los enfermos son operables (y sólo el 25 % resecables) en el momento del diagnóstico.

2. Las indicaciones quirúrgicas se están ampliando. En el estadio IIIa (antes inoperable) se están consiguiendo largas supervivencias con intervenciones radicales.

3. El papel de la radioterapia sigue siendo controvertido y sus indicaciones poco claras. Parece eficaz en los siguientes casos: 1) Enfermos inoperables o irresecables en estadios I y II; 2) Como terapéutica prequirúrgica en el tumor de Pancoast y 3) Como paliativa en el síndrome de vena cava superior y hemoptisis incoercibles.

4. La quimioterapia sólo consigue actualmente un 50 % de remisiones, la mayoría parciales, lo que se traduce en mayor supervivencia (meses) en aquellos que responden.

5. Uno de los objetivos actuales de la quimioterapia o de la combinación quimioterapia + radioterapia es hacer resecables quirúrgicamente un porcentaje variable de enfermos que no lo son en el momento del diagnóstico.

6. En el dilema de si tratar o no un paciente con CBNM creemos que en los hospitales de referencia deben tratarse todos los enfermos que cumplan los criterios de inclusión dentro de un estudio protocolizado. Es la única manera de ir avanzando lentamente en la consecuencia de largas supervivencias.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rosell Costa R. Quimioterapia en enfermos con carcinoma de pulmón no de células pequeñas. Estadios localmente avanzados y diseminados. En: Avances en Oncología. Madrid Ed. Arán S.A. 1988; 137-142.
2. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer. Principios y práctica de Oncología. Barcelona Ed. Salvat 1984; 371.

3. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 1984; 44:5.940-5.958.
4. Martini N, Bains MS, McCormack P. Surgical treatment in nonsmall cell carcinoma of the lung: The Memorial Sloan-Kettering experience. En: Lung tumors. Berlin. Ed Springer-Verlag 1988; 111-132.
5. Ordóñez A, García Girón C, Feliu J. Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas. *Arch Bronconeumol* 1988; 24:15-20.
6. Strauss MJ. Lung cancer. New York, London Ed Grune-Stratton 1983; 21-35.
7. Santabárbara P, Estapé J. Historia natural del cáncer de pulmón. *Rev Cáncer* 1987; 1:161-169.
8. Casciato DA, Lowitz BB. Manual of Bedside Oncology. New York, Little, Brown and Co 1983; 153.
9. Gallén M, Minguella JL, Plana J, Broquetas J, Sastre JM, Malats N. Supervivencia en la cirugía del cáncer de pulmón. Análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 1988; 24: 161-164
10. Torres AJ, Suárez A, Balibrea JL. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón no oat cell. *Rev Cancer* 1987; 1:145-152.
11. Mountain CF. A new international staging of lung cancer. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:298-305.
12. León C. Nueva clasificación por estadios en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:273-274.
13. Pearson F G. Lung cancer. The past twenty-five years. *Chest* 1986; 89:200-205.
14. Merlier M, Le Brigand H. Supervivencia a largo plazo de los cánceres bronquiales primitivos operados. *Press Médic (Ed. esp)* 1984; 6:285-288.
15. Darteville P, Marzelle J. Extended operations for T3-T4 primary lung cancer. Indications and results. *Lung Cancer* 1988; 4:41-42.
16. Mountain CF. Cáncer de pulmón. *Topics in cancer. JANO* 1985; 661:716-724.
17. Ginsberg RJ. Limited resection in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. An overview. *Lung Cancer* 1988; 4:40.
18. Johnston MR. Selecting patients with lung cancer for surgical therapy. *Sem Oncol* 1988; 15:246-254.
19. Souhami R, Tobias J. Cancer and its management. Oxford. Blackwell Scientific Publ 1987; 202.
20. Gail MH, Eagan RT, Feld R et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54: 1.802-1.813.
21. Hansen HH, Hirsch FR, Rorth M. Treatment at the Finsen Institute. En: Lung Tumors. Berlin. Ed. Springer-Verlag 1988; 97-109.
22. Paulson DL. The survival rate in superior sulcus tumors treated by presurgical irradiation. *JAMA* 1986; 196: 342.
23. Anderson TM, Moy PM, Holmes EC. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4:1.598-1.603.
24. Sealy R, Lagakos S, Barkley T et al. Radiotherapy of regional epidermoid carcinoma of the lung. A study in fractionation. *Cancer* 1982; 49:1.338-1.345
25. Arriagada R, Le Chevalier T. Report on the IASLC Le Havre Workshop on combined modality treatment in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4:59.
26. Aisner J, Hansen HH. Commentary: current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:979-986.
27. Woods RL, Levi JA, Page J et al. Non small cell cancer: a randomized comparison of chemotherapy with non chemotherapy. *Proc 21th Meeting ASCO* 1985; 4:167.
28. Cormier Y, Bergeron D, La Forge J et al. Benefits of polychemotherapy in advanced non small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50:845-849.
29. Knost JA, Greco FA, Hande KR, Richardson RL, Fer MF, Oldham RK. Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:941-945.
30. Elliot JA, Ahmedzai S, Hole D et al. Vindesine and cisplatin combinations chemotherapy compared with vindesine as a single agent in the management of non-small cell lung cancer. A randomized study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1.025-1.032.
31. Loretta MI, Gralla RJ, Kelsen DP et al. Cisplatin, vindesine and bleomycin (CVB). Combination chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1983; 51:1.050-1.055.



32. Bitran J, Desser RK, DeMeester TR et al. Cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate and procarbazine (CAMP), effective four-drug combination chemotherapy for metastatic non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Res* 1976; 60:1.225-1.230.
33. Hansen HH, Rorth M. Lung cancer. En: *Cancer chemotherapy and biological response modifiers*. Annual 10<sup>o</sup> Pinedo H M, Longo DL, Chabner BA. Elsevier Science Publishers BV 1988; 222-240.
34. Anderson G, Payne H. Response rate and toxicity of etoposide (VP-16) in squamous carcinoma of the lung. Report from the lung cancer Treatment Study Group. *Sem Oncol* 1985; 12(suppl 2):21-22.
35. Einhorn LH, Loehrer PJ, Williams SD et al. Random prospective study of vindesine versus vindesine plus high-dose cisplatin versus vindesine plus cisplatin plus mitomycin C in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1.047-1.043.
36. Chahinian AP, Arnold DL, Cohen JM et al. Chemotherapy for bronchogenic carcinoma. Methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide and lomustine. *JAMA* 1977; 237:2.392-2.396.
37. Vogl SE, Mehta CR, Cohen MH. MACC chemotherapy for adenocarcinoma and epidermoid carcinoma of the lung. Low response rate in a cooperative group study. *Cancer* 1979; 44:864-868.
38. Klastersky J, Sculier JP, Nicaise C et al. Combination chemotherapy with cisplatin, etoposide and vindesine in non small cell lung carcinoma: A clinical trial of the EORTC Lung Cancer Working Party. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:727-730.
39. Lad TE, Nelson RB, Diekamp U et al. Immediate versus postponed combination chemotherapy (CAMP) for unresectable non-small cell lung cancer. A randomized trial. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:973-978.
40. Sculier JP, Klastersky J. Progress in chemotherapy on non-small cell lung cancer *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1.329-1.333.
41. Evans WK, Feld R, De Boer G. Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:947-954.
42. Klastersky J. Tratamiento del cáncer de pulmón avanzado no de células pequeñas. *Rev Cancer*; 1:170-178.
43. Klastersky J, Sculier JP, Bureau G. Cisplatin versus cisplatin plus etoposide. A randomized study in advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1988; 201:775.
44. Fralla RJ, Caspers E S, Kelsen DP. Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung. A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Inter Med* 1981; 95:414-420.
45. Longeval E, Klastersky J. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). *Cancer* 1982; 50:2.751-2.756.
46. Veronesi A, Zagonel V, Santarossa M et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy of advanced non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemther Pharmacol* 1983;11:35-37.
47. Miller TP, Vance RB, Ahmann FR, Rodney SR. Extensive non-small cell lung cancer treated with mitomycin, cisplatin and vindesine (MiPE). A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1.101-1.104.
48. Woods RL, Levi JA, Page J et al. Non small cell cancer: A randomized comparison of chemotherapy with no chemotherapy. *Proc ASCO* 1985; (abstr)4:177.
49. Kris MG, Gralla RJ, Wertheim MS et al. Trial of the combination of mitomycin, vindesine and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1.091-1.096.
50. Thatcher N, Smith DB, Lind MJ et al. Double alkylating agent therapy with ifosfamide and cyclophosphamide for advanced non-small cell lung cancer. From the Manchester Lung Tumour Group. *Cancer* 1988; 61:14-18.
51. Araujo CE, De Marco M, Sapositi M. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con ifosfamida/mesna y cisplatin. En: *Oncología Iberoamericana*. Barcelona. Excerpta Medica Ed Nauta 1988; 777-788.
52. Manke HG, Drings P. Quimioterapia de los carcinomas broncopulmonares de células no pequeñas con la combinación de ifosfamida y etoposido. En: *Oncología Iberoamericana*, Excerpta Media Barcelona Ed. Nauta 1987; 789-799.
53. Zalupski M, Basker LH. Ifosfamide. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80:556-566.
54. García Girón C, Ordoñez A, Jalón JI, Barón MG. Combination chemotherapy with ifosfamide, mitomycin and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:851-853.
55. González Barón M, García Girón C, Vicente J et al. Phase II trial with ifosfamide, mitomycin and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4(suppl):128.
56. Folman RS, Rosman M. The role of chemotherapy in non-small cell lung cancer. The community perspective. *Sem Oncol* 1988; 15(suppl 4):16-21.
57. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:14-22.
58. Simes RJ. Risk-benefit relationship in cancer clinical trials: the ECOG experience in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:462-472.
59. Holmes EC, Gail M. Lung Cancer Study Group Surgical Adjuvant therapy for stage II and III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:710-715.
60. Holmes EC. Surgical adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sem Oncol* 1988; 15:255-260.
61. Klastersky J, Feld R, Kleisbauer JP, Rocmans P. Treatment of N2 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4:61-63.
62. Jacobs RH, Awan A, Bitran JD et al. Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung: A possible role. *Cancer* 1987; 59:2.016-2.019.
63. Griffin BR, Livingston RB, Stewart G Ret al. Prophylactic cranial irradiation for limited non-small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62:36-39.
64. Figlin RA, Plantadosi S, Feld R. The Lung Cancer Study Group. Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I,II and III non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1988; 318:1.300-1.305.
65. Harris AL. Drug resistance to cancer chemotherapy. *Drugs Today* 1984; 20:657-663.
66. Evans WK. Adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4:64-69.
67. Rosenberg SA. Inmunoterapia adoptiva del cáncer mediante células killer activadas con linfoquinas e interleuquina-2 recombinante. En: *Avances de Oncología 1986 V T De Vita Barcelona*. Espaxs SA 1987; 75-115.
68. Bononi P, Mehta C, Ruckdeschel J. Phase II-III trial in patients with metastatic non-small cell lung cancer An ECOG study. *Proc ASCO* 1987; 6:177.
69. Ozols RF, Cowan K. Nuevos aspectos de la resistencia clínica a fármacos. En: *Avances en Oncología 1986 VT De Vita*. Barcelona. Espaxs S A 1987; 157-188.
70. Myers Ch. El fenómeno de resistencia farmacológica pleiotrópica. En: *Avances en Oncología 1986 VT De Vita*. Barcelona. Espaxs S A 1988; 45-60.
71. Woznick A, Herskovic A, Steiger Z. Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with infusional VP-16 and cisplatin and concurrent radiation therapy. *Proc ASCO* 1988; 213:823.
72. Niederle N, Alberti W, Stuschke M. Prospective randomized study comparing immediate radiotherapy, chemo plus radiotherapy or delayed radiotherapy in limited disease non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1988; 214:830.
73. Dillman RO, Seagren SL, Propert K. Protochemotherapy improves survival in regional non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1988; 195:753.
74. Spain RC. Neoadjuvant mitomycin C, cisplatin and infusion vinblastine in locally and regionally advanced non-small cell lung cancer: problems and progress from the perspective of long term follow-up. *Sem Oncol* 1988; (suppl 4):6-15.
75. Gralla RJ, Kris MG. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. Results of recent trials. *Sem Oncol* 1988; 15 15(suppl 4):2-5.
76. Weitberg A, Glicksman A, Yashar J. Continuous infusion cisplatin. Concomitant radiotherapy and surgery for limited, inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Proc ASCO* 1988; 218:844.