

---

Revisión

## Actualización en el tratamiento sistémico del carcinoma microcítico de pulmón

M. Cobo Dols, S. Gil Calle, E. Villar Chamorro, J. Alcaide García, I. Alés Díaz, A. Montesa Pino, V. Gutiérrez Calderón, F. Carabante Ocón, J. J. Bretón García, M. Benavides Orgaz

### Resumen

Entre los pacientes con cáncer de pulmón, la proporción de aquellos del subtipo de células pequeña (CPCP) ha disminuido en la última década. La estadificación del CPCP se clasifica como enfermedad limitada (EL) y enfermedad extendida (EE). La EL se puede tratar con intención curativa con la combinación de quimioterapia y radioterapia, con una mediana de supervivencia de 18 meses aproximadamente. Los pacientes con EE son tratados primariamente con quimioterapia, con una alta tasa de respuestas globales en primera línea, que oscila de 60 a 70%, y respuestas completas del 20-30%, pero la mediana de supervivencia no suele superar los 9 meses. Esta es una revisión que presenta diversas controversias a cerca del tratamiento sistémico de esta enfermedad, siempre en el ámbito de la evidencia científica, pero desde una perspectiva crítica. Al igual que en EL, la quimioterapia debería administrarse en combinación de varios agentes a dosis terapéuticas. La quimioterapia basada en platino permanece siendo la piedra angular del tratamiento tanto en EE como en EL. Hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio claro en supervivencia para el incremento de la intensidad de dosis, mantenimiento, o la quimioterapia a altas dosis con soporte hematopoyético. Sin embargo, la estrategia de aumentar la densidad de dosis, es decir, de disminuir el intervalo de tiempo entre los ciclos, ha demostrado mejoría en supervivencia en cuatro ensayo aleatorizados. Los agentes de tercera generación combinados con cisplatino, pueden ser una opción válida, pero no han demostrado beneficio en supervivencia comparado con el esquema de referencia, que es la asociación de cisplatino y etopósido. Los pacientes en recaída o refractarios tienen un mal pronóstico, y basándonos en los ensayos aleatorizados, se puede recomendar topotecán como tratamiento de elección. Las drogas contra nuevas dianas terapéuticas tienen una expectativa prometedora, pero los ensayos fase III realizados hasta la fecha no han demostrado beneficio en supervivencia.

#### Palabras clave:

Cáncer de pulmón célula pequeña. Quimioterapia. Revisión.

**Oncología, 2005; 28 (10):456-471**

---

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya  
Málaga

Recibido: 18.10.05  
Aceptado: 05.11.05

## Summary

Among patients with lung cancer, the proportion of those with small cell lung cancer (SCLC) type has decreased over the last decade. Staging of SCLC considers a limited disease and an extensive disease. Limited disease stage is treated for curative intent by chemotherapy and radiation therapy, with a median survival time of approximately 18 months. Extensive disease stage is treated primarily by chemotherapy, with a high initial response rate of 60 to 70% and a complete response rate of 20 to 30%, but with a median survival time of approximately 9 months. This review poses several questions about the systemic treatment of SCLC, based on medical evidence, but making a critical overview. In both, extensive and limited stages of SCLC, a combination of several drugs is administered in doses associated with at least moderate toxic effects in order to produce the best results. Platinum-based chemotherapy remains the treatment mainstay in both cases. Currently, a clear benefit of dose intensity or maintenance, or of association with bone marrow transplantation has not been observed in SCLC patients. However, the strategy of chemotherapy densification by shortening the cycle intervals has shown a survival increase in four randomized trials. Third generation drugs combined with cisplatin are possible treatment options, but they have not shown any survival advantage to date when compared with the standard combination of cisplatin and etoposide. Relapsed or refractory SCLC have a uniformly poor prognosis, being topotecan the treatment of choice. Drugs with new therapeutic targets are promising, but they have not either shown a betterment of survival to date.

**Key words:** Small cell lung cancer. SCLC. Chemotherapy.

## Introducción

El cáncer microcítico de pulmón (CPCP) representa el 20-25% de los tumores de pulmón, aunque esta proporción ha ido disminuyendo en el último decenio, tal que en 1986 representaba el 17,4% de los tumores de pulmón y en 1998, esta cifra disminuyó hasta 13,8%<sup>1</sup>.

El estadio es el factor pronóstico fundamental. Los estudios de extensión tienen la importancia de distinguir a pacientes con enfermedad ubicada en el tórax, de aquellos con enfermedad metastásica. Los procedimientos más comúnmente utilizados son la analítica general, tomografía axial computerizada (TAC) de tórax y abdomen, TAC o resonancia magnética nuclear (RMN) de sistema nervioso central y la gammagrafía ósea. El sistema de estadificación más comúnmente utilizado es el desarrollado por la Veterans Administration Lung Cancer Study Group, que lo que hace es diferenciar simplemente en dos grupos: Enfermedad Limitada al Tórax (EL), y Enfermedad Extendida (EE). La definición clásica de Enfermedad Limitada a Tórax, es de tumor confinado al hemitórax de origen, mediastino y ganglios su-

praclaviculares, que puede ser incluido en un campo tolerable de radiación. Pero no ha habido una definición universalmente aceptada de este término, y pacientes con derrame pleural, tumores pulmonares de gran tamaño, o adenopatía supraclaviculares contralaterales, han sido incluidos o excluidos del concepto de enfermedad limitada por diversos grupos. La definición de EE, son aquellos que sobrepasan los límites de definición de EL<sup>2</sup>.

El CPCP se caracteriza por su gran tendencia a la diseminación y sin ningún tipo de tratamiento, su pronóstico es de 2 a 4 meses de vida desde el diagnóstico. Estrategias de tratamiento locales como única actitud, raramente producen supervivencias prolongadas<sup>3</sup>. La poliquimioterapia ha mejorado claramente los resultados tanto en EL como en EE, con un índice de respuestas globales de 80-90% y de mediana de supervivencia de 12-20 meses para pacientes con EL, y 60-80% de Respuestas globales y mediana de supervivencia de 7-11 meses para EE, aunque menos del 3% de los pacientes de este último grupo alcanzarán 3 años de supervivencia<sup>4</sup>.

Ésta es una revisión actualizada sobre las estrategias terapéuticas sistémicas en pacientes con CPCP,

concentrando la evidencia científica en las principales controversias existentes, pero dando una perspectiva crítica. La revisión se enfocará básicamente al subgrupo de pacientes con EE pero, por supuesto, incluyendo aspectos de EL.

### Controversias terapéuticas

A lo largo de estos tres últimos decenios, el tratamiento del CPCP ha variado de forma significativa y se han resuelto diversas controversias existentes a cerca de la forma óptima de aplicar el tratamiento sistémico. Otras, sin embargo, aún permanecen sin dilucidar una respuesta definitiva, y ante las cuales, la contestación de la medicina basada en la evidencia es que no se pueden recomendar en la práctica habitual fuera de un ensayo clínico. Si bien esto es cierto, no deberíamos perder la perspectiva ante la posibilidad de dejar en el olvido ciertas estrategias terapéuticas que no están respaldadas por un ensayo aleatorizado con una metodología adecuada para contestar a la pregunta, y podrían ser útiles en una subpoblación seleccionada.

Las controversias terapéuticas fundamentales las vamos a resumir en 7: 1. Beneficio de la quimioterapia. 2. Mejor esquema de quimioterapia. 3. Aumento de intensidad de dosis. 4. Aumento del número de ciclos-mantenimiento. 5. Estrategia en ancianos. 6. Segunda línea. 7. Nuevas terapias

#### 1. Beneficio de la quimioterapia

En oncología, y en medicina, en general, aunque la eficacia de una actividad terapéutica puede resultar obvia en la práctica clínica habitual de forma empírica, hay que demostrar que realmente es así. En CPCP, los principales objetivos para ello son el aumento de la supervivencia y la mejoría de calidad de vida, mientras que la proporción de respuestas objetivas y la supervivencia libre de progresión, son objetivos secundarios. Hay un meta-análisis recientemente recogido por la Cochrane Database Systematic Review que recoge dos ensayos aleatorizados, con 65 pacientes entre los dos, en los que se compara aplicar quimioterapia frente al mejor tratamiento de soporte (ifosfamida en monoterapia en uno de ellos; e ifosfamida más CCNU en el otro), y en el que se demuestra un beneficio significativo en supervivencia para el brazo de la quimioterapia<sup>5,6</sup>.

#### 2. Mejor combinación de quimioterapia

A lo largo de estos últimos tres decenios se ha utilizado gran cantidad de fármacos antineoplásicos para el tratamiento de esta enfermedad. Algunos de ellos, no se utilizan actualmente en las combinaciones habituales, como la procarbacin, nitrosoureas, vindesina, vinblastina, metotrexato, hexametilmelamina. Otros, sin embargo, se siguen utilizando actualmente, como son la ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido, tenipósido, adriamicina, vincristina, cisplatino y carboplatino. Estas drogas han sido combinadas para dar lugar a multitud de esquemas descritos en numerosos estudios fase II y fase III. Los esquemas que más ampliamente han sido estudiados son: *VAC*: ciclofosfamida + doxorubicina+ vincristina; *CAE*: ciclofosfamida + doxorubicina + etoposido (vepesid); *EP o EC*: etoposido + cisplatino o carboplatino; *ICE*: ifosfamida + carboplatino + etoposido, entre otros<sup>7-9</sup>. Hay una serie de cuestiones dentro de la controversia de cuál es el mejor esquema de quimioterapia que es necesario desarrollar para contestar a esta pregunta: cuál es la combinación de referencia, el papel de las sales de platino, si el carboplatino puede sustituir al cisplatino, si utilizar un mayor de agentes puede mejorar los resultados, y cómo se encuadran los nuevos agentes quimioterápicos.

##### 2.1. Esquema de referencia

Antes de plantear esta cuestión, había que definir que realmente la quimioterapia en combinación es mejor que la monoterapia. El primer estudio aleatorizado a este respecto fue llevado a cabo en 1979 por Lowenbraun et al<sup>10</sup>. Posteriormente, numerosas revisiones y estudios han dejado claro que el CPCP debe ser tratado con poliquimioterapia por su superioridad frente a la monoterapia<sup>11</sup>. Así pues, la cuestión básica es delimitar si realmente hay una combinación de quimioterapia de referencia.

En el meta-análisis de Chute et al<sup>12</sup>, se evaluaron 21 ensayos aleatorizados realizados en grupos cooperativos norteamericanos entre 1972 a 1993, en los que se comparaban diferentes esquemas de quimioterapia entre sí. Sólo en 5 ensayos se encontraron diferencias significativas en supervivencia a favor del brazo experimental<sup>13-17</sup>. Aunque de forma individual, el análisis por separado de cada uno de estos ensayos ofrece poca aportación en definir una posible

combinación estándar, en su conjunto sí se vislumbran hallazgos que merecen mención. De forma global, se observa que la mediana de supervivencia sufrió un incremento significativo a lo largo del primer decenio en dos meses (7 vs 8,9 meses,  $p = 0,04$ ), y esta mejoría en supervivencia parece ser secundario no sólo a la mejoría en el tratamiento de soporte y en el manejo clínico de los pacientes, sino también la transición a combinaciones anteriormente comentadas como VAC o EP, que se describieron por primera vez en 1978 y 1984 respectivamente<sup>18, 19</sup>. Estos esquemas se empiezan a considerar como dos de los más activos en CPCP.

A lo largo de los años se han estudiado numerosas combinaciones de quimioterapia, pero en los estudios aleatorizados no se ha superado a los dos esquemas citados. La cuestión es cuál de los dos es mejor, pero la contestación no ha sido bien establecida. Hay dos estudios aleatorizados en los que se compara directamente ambos esquemas, sin que hubiera beneficio significativo en respuestas ni en supervivencia, aunque se observó menos toxicidad con EP; y sobre todo en EL, bastante menos esofagitis y neumonitis cuando se combinaba con radioterapia<sup>20, 21</sup>. Un tercer estudio con 436 pacientes con EL y EE en el que nuevamente se compara EP frente a VAC, pero sustituyendo la adriamicina por epirrubicina, encuentra un beneficio significativo en supervivencia a dos años a favor de EP (6% vs 14%), aunque en el subgrupo de 222 pacientes con EE, no se encontró ninguna diferencia, por lo que este beneficio de EP estaba restringido a pacientes con EL<sup>22</sup>. No obstante, es la combinación de EP la que se toma como esquema de referencia por varias cuestiones: en primer lugar, y aunque en EE los estudios aleatorizados no han encontrado diferencias significativas comparándolo con VAC, el poder estadístico era bajo, y basándonos en los meta-análisis que comentaremos a continuación, se considera que combinaciones con sales de platino son los que más beneficio en supervivencia obtienen; en segundo lugar, con EP se obtiene mejores resultados en EL y se combina mejor con radioterapia que las antraciclinas; y en tercer lugar, EP es mejor tolerado, con menos toxicidad hematológica.

## 2.2. Papel de las sales de platino

En el meta-análisis previamente citado de Chute et al<sup>12</sup>, en el conjunto de los estudios aleatorizados

no sólo se encuentran diferencias en supervivencia según el año de tratamiento; también la quimioterapia basada en cisplatino mostró un beneficio estadísticamente significativo ( $p = 0,002$ ) respecto a combinaciones sin platino. Este fue el primer meta-análisis donde se observa que combinaciones basadas en platino son superiores a esquemas sin esta droga. Pero no es el único; Pujol et al<sup>23</sup> publica otro meta-análisis (19 ensayos aleatorizados, 4054 pacientes evaluables) que compara regímenes basados o no en cisplatino, obteniendo las mismas conclusiones: con cisplatino se obtiene un incremento en la probabilidad de respuesta y supervivencia, pero no de toxicidad<sup>23</sup>.

Por su parte, Mascaux et al<sup>24</sup> reporta un estudio que recoge 36 ensayos realizados entre 1980 y 1998 y fueron clasificados en los siguientes grupos: 1. Cisplatino vs no cisplatino (1 ensayo); 2. Etopósido (sin cisplatino) vs no etopósido (17 ensayos); 3. Cisplatino etopósido vs no cisplatino ni etopósido (9 ensayos); 4. Cisplatino etopósido vs combinación con etopósido (9 ensayos). Los autores concluyen que el uso de cisplatino y/o etopósido ofrecen una ventaja significativa en supervivencia en SCLC, ya que en sus resultados no sólo combinaciones de cisplatino son mejores que combinaciones sin cisplatino, sino que también que combinaciones con etopósido son mejores que combinaciones sin esta droga, independientemente del cisplatino; y por último, las combinaciones de cisplatino y etopósido son las que mejor resultado muestran, incluso frente a combinaciones de cisplatino y otras drogas que no sean etopósido. Este estudio refuerza la hipótesis que la quimioterapia basada en platino permanece siendo la piedra angular para el tratamiento de la EE, y consagra la combinación EP como el esquema de referencia, frente al que comparar nuevas estrategias.

## 2.3. Sustitución de cisplatino por carboplatino

El carboplatino ha sido también ampliamente empleado en el CPCP en combinación con diferentes drogas clásicas y de última generación. Brahmer y Ettinger<sup>25</sup>, revisaron ampliamente el tema en 1998 y concluyeron que el carboplatino es tan efectivo como el cisplatino cuando se combina con etopósido, pero menos tóxico, excepto en lo que se refiere a mielosupresión, por lo que se puede recomendar en ancianos y pacientes con mal estado general (ECOG). Al margen de los estudios fase I/II, el eje

de las conclusiones de esta revisión gira en torno a un estudio griego que comparó cisplatino y etopósido vs carboplatino y etopósido en pacientes con EE y EL. No se encontraron diferencias significativas en supervivencia (mediana de supervivencia de 11,8 meses vs 12,5 meses) aunque el estudio no tenía poder estadístico suficiente para encontrar disimilitud entre los brazos, y sí hubo más toxicidad emetógena, neurológica y renal para el brazo con cisplatino<sup>26</sup>.

Sin embargo, hay otros dos estudios recientemente comunicados con el mismo diseño, en los que los resultados son algo disimilares. En el primero de ellos, se aleatorizaron 220 pacientes a recibir carboplatino y etopósido frente a cisplatino y etopósido, sin que se encuentren diferencias significativas en respuesta, supervivencia ni toxicidad, pero con la peculiaridad que la población diana era precisamente ancianos y pacientes con mal pronóstico<sup>27</sup>. En el segundo, sin embargo, con 106 pacientes, hay una tendencia a mejoría en respuestas para el brazo del cisplatino sin llegar a la significación estadística, pero sí que en el brazo de cisplatino se observa un beneficio significativo en mediana de supervivencia (12 vs 10 meses) y en supervivencia a 1 año (32 vs 16 meses), y en el brazo con carboplatino hay más toxicidad hematológica<sup>28</sup>. Por todo ello se puede concluir que la combinación de carboplatino y etopósido puede ser una buena opción en pacientes que por sus connotaciones clínicas no vayan a tolerar adecuadamente cisplatino, pero no desbanca a EP como esquema estándar de referencia.

#### 2.4. Aumento del número de fármacos

El CPCP es un tumor atractivo para esta propuesta por su gran quimiosensibilidad y el amplio arsenal de drogas efectivas. Sin embargo, la evidencia médica no recomienda el uso de un aumento en el número de drogas en la práctica clínica habitual<sup>29</sup>. Si bien esta premisa es cierta, hay que matizar algunos aspectos. Hay gran cantidad de estudios aleatorizados que se dirigen a esta cuestión y comparan esquemas habituales con otras combinaciones en las que incluyen más fármacos, y en general aunque en alguno de ellos se objetiven mayor número de respuestas, no suele haber mejoría en supervivencia, y sí mayor toxicidad. Así, por ejemplo, hasta en 5 ensayos aleatorizados se ha comparado el esquema VAC frente al mismo esquema con la adición de vespid. En ninguno de ellos se ha encontrado benefi-

cio en supervivencia para la adición de esta cuarta droga, y sí una mayor toxicidad<sup>30</sup>. El empleo de esquemas alternantes podría ser una forma de solventar el problema del aumento de la toxicidad cuando administrar todas las drogas de forma simultánea, y además se pueden dar la dosis óptima de cada uno de los fármacos al evitar la implícita reducción de dosis que precisa el administrarlas conjuntamente. Nuevamente, la evidencia científica no recomienda tampoco el uso de esta fórmula fuera de un ensayo clínico, con el estandarte que en 4 ensayos aleatorizados no se ha encontrado beneficio significativo para los esquemas alternantes<sup>20, 21, 32, 32</sup>. Sin embargo, sí hay que añadir que al menos en otros 3 ensayos aleatorizados sí que hay un beneficio significativo en supervivencia para el brazo con el esquema alternante<sup>33-35</sup>. En el estudio de Daniels et al<sup>33</sup> con 106 pacientes, se emplearon un alto número de drogas, algunas de ellas en desuso actualmente y se randomizó a una combinación con procarbina, vincristina, ciclofosfamida, CCNU, etopósido, adriamicina, metotrexato, frente a un esquema alternante con todas estas mismas drogas; la mediana de supervivencia fue significativamente mejor para el brazo alternante (7 meses versus 10 meses,  $p < 0,001$ ). En el estudio de Evans et al (34) se aleatorizaron 289 pacientes a recibir VAC, o el esquema alternante VAC/EP; nuevamente la mediana de supervivencia fue mejor en el brazo alternante (8 versus 9,6 meses,  $p = 0,03$ ). Por último, el estudio de Ettinger et al<sup>35</sup> con 577 pacientes en el que se comparaba el esquema VAC frente un esquema consistente en el mismo VAC alternado con una combinación basada en hexametilmelanina, etopósido y metotrexato; hubo una mejoría en la mediana de supervivencia para el brazo alternante de 9,8 versus 10,6 meses ( $p = 0,002$ ).

Otro aspecto a destacar, es que si bien es cierto que la combinación de un gran número de drogas administradas de forma simultánea no tiene ventajas respecto a los objetivos principales en el tratamiento quimioterápico en CPCP, otro tema diferente es si la adición de una tercera droga al esquema de referencia EP, puede tener algún beneficio. En cáncer de pulmón no microcítico, un reciente meta-análisis ha demostrado que los tripletes no aportan ventaja en supervivencia frente a la combinación de dos drogas basada en platino<sup>36</sup>. En CPCP, Loehrer et al<sup>37</sup>, con 171 pacientes encontró que la adición de Ifosfamida a EP mostraba un beneficio significativo en supervi-

vencia frente a EP (mediana de supervivencia 7,3 meses versus 9,1 meses,  $p = 0,04$ ), aunque en el brazo control EP la supervivencia fue más baja que en la mayoría de los estudios que emplean esta combinación como referencia, donde la mediana de supervivencia suele ser de 9 meses. En otro estudio similar, Pujol et al<sup>38</sup> randomizó 226 pacientes a recibir EP frente a EP junto con ciclofosfamida y adriamicina. El brazo con más drogas tuvo un índice de respuestas globales significativamente mejor (61% versus 76%), al igual que la mediana de supervivencia (9,3 meses versus 10,5 meses,  $p = 0,0067$ ), sin que hubiera diferencias significativas en toxicidad, y sin que se afectase a la calidad de vida de los pacientes. Estos dos estudios nos podrían hacer pensar que se podrían mejorar los resultados si añadimos más fármacos a la combinación estándar EP; no obstante, con la inclusión de las nuevas drogas como veremos a continuación, en dos estudios aleatorizados en los que se comparaba EP frente a la adición de paclitaxel a EP, no se encuentran diferencias en supervivencia y sí una mayor toxicidad para el triplete<sup>39,40</sup>.

### 2.5. Papel de los nuevos agentes quimioterápicos

En el último decenio se ha incorporado al arsenal terapéutico los agentes de última generación, dando lugar a un gran número de estudios fase I/II en combinación entre sí y con drogas más antiguas. Cabe destacar la gemcitabina, paclitaxel, topotecán e irinotecán. Si tenemos en cuenta que el brazo control estándar es la combinación de cisplatino y etopósido, y la mediana de supervivencia en EE es de 9 meses para el mejor de los estudios, una nueva estrategia terapéutica que pueda utilizarse como brazo experimental en un estudio aleatorizado, debería superar al menos en dos meses en supervivencia al brazo control, lo que supondría un beneficio del 22%, y para ello haría falta al menos 840 pacientes para un poder estadístico de 0,8<sup>12</sup>.

Los estudios fase III realizados con estos fármacos se han enfocado a intentar mejorar los resultados con el objetivo de tratar de desbancar al doblete EP como el estándar. Aunque la epirrubicina no es un fármaco de última generación, hay que destacar el estudio llevado a cabo por Artal et al<sup>41</sup> en el seno del Grupo Español de Cáncer de Pulmón, que aleatorizó 402 pacientes a recibir EP frente a la combinación de cisplatino y epirrubicina a la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, y en el que no se observan diferencias en respuestas

ni en supervivencia, pero sí mayor mielotoxicidad, sobre todo neutropenia para la combinación estándar de EP. Respecto a la gemcitabina, aunque ha sido ampliamente estudiada en estudios fase II en primera y segunda línea en múltiples combinaciones, sólo hay un estudio fase III con 140 pacientes y con un diseño poco brillante, ya que se comparaba la combinación de cisplatino y gemcitabina frente a un esquema no estándar, como es el triplete de cisplatino, gemcitabina y etopósido; y en el que no se observan diferencias significativas en supervivencia pero sí una mayor toxicidad para el triplete<sup>42</sup>.

Respecto al paclitaxel, ya se comentó previamente los dos estudios en los que se aleatorizó a EP frente a la combinación de cisplatino, etopósido y paclitaxel<sup>39,40</sup>. En el primero de ellos, se incluyeron 133 pacientes con EE o EL, y se tuvo que cerrar prematuramente por el exceso de toxicidad hematológica tipo neutropenia grado 3 y 4 del esquema que contenía el paclitaxel; los resultados no mostraron ventaja en respuestas globales, y aunque el triplete mostró un beneficio en supervivencia libre de progresión (11 versus 9 meses,  $p = 0,02$ ), no hubo diferencias en la mediana de supervivencia ni en la supervivencia a 1 y 2 años<sup>39</sup>. El segundo estudio, con un diseño similar y en el que se incluyeron 587 pacientes todos ellos con EE, tampoco mostró diferencias significativas en respuestas globales (68% versus 75%), ni en la mediana de tiempo a la progresión (5,9 meses versus 6,4 meses), ni en la mediana de supervivencia (9,9 meses versus 10,6 meses), ni en la supervivencia a 2 años (8% versus 11%), con una toxicidad ligeramente superior en el brazo con paclitaxel, que estaba soportado con G-CSF, aunque con mayor número de muertes tóxicas para el triplete (2,4% versus 6,5%) (40). Recientemente se ha comunicado otros dos estudios aleatorizados con paclitaxel, que aunque no se comparan con esquemas estándar, tienen resultados aceptables. En el estudio de Smit et al<sup>43</sup>, se aleatorizan 98 pacientes a recibir paclitaxel y carboplatino frente a la combinación de ciclofosfamida, etopósido y adriamicina, sin diferencias en respuestas ni en supervivencia, pero con un claro beneficio en toxicidad a favor del brazo de paclitaxel y carboplatino. En otro estudio fase III llevado a cabo por Smit et al<sup>44</sup>, se compara la combinación de carboplatino, etopósido y paclitaxel, frente a la combinación de carboplatino, etopósido y vincristina, con un beneficio significativo en supervivencia

a favor de la combinación con paclitaxel, que con un número importante de pacientes, alcanza una mediana de supervivencia significativamente alta (11,7 meses versus 12,5 meses), con una supervivencia prolongada de 14%, y además con una mejor tolerancia que la combinación sin paclitaxel.

El topotecán es un fármaco activo en CPCP con numerosos estudios en la segunda línea; pero dados sus buenos resultados, se han completado igualmente gran cantidad de estudios fase II en combinación con derivados de platino y con los demás fármacos de última generación, en dobletes y algunos tripletes. También en el Congreso Internacional de Cáncer de Pulmón en Barcelona 2005, se comunicó los resultados de uno de los estudios aleatorizados con mejor diseño, ya que se incluyeron 859 pacientes y en el que se comparaba la combinación estándar de EP frente a la combinación experimental de cisplatino y topotecán. Desafortunadamente, no se encontraron diferencias significativas en respuestas (68% versus 63%), mediana de supervivencia ni supervivencia a 1 año (31,4% para ambos brazos), ni tampoco en toxicidad hematológica y no hematológica<sup>45</sup>. De este estudio se deduce que la combinación de cisplatino y topotecán es una opción más pero no sustituye como estándar a EP.

Otro fármaco que se ha desarrollado en estudios fase III es el irinotecán. Un estudio aleatorizado reciente llevado a cabo en Japón en el que se comparaba la combinación estándar de cisplatino y vepesid frente a un esquema con cisplatino e irinotecán, el reclutamiento planeado fue de 230 pacientes, pero tras la inclusión de 154 pacientes, el estudio se cerró prematuramente porque en el análisis interino se encontró un beneficio significativo en supervivencia favoreciendo el brazo de irinotecán con una mediana de 12,8 meses frente 9,4 meses, y la supervivencia a dos años 19,5% frente 5,2%. La toxicidad hematológica fue peor en el brazo con vepesid, mientras que la toxicidad gastrointestinal fue peor en el brazo con irinotecán<sup>46</sup>. Parecía que el esquema de cisplatino e irinotecán podía desbancar a EP como estándar, pero se precisaba un estudio confirmatorio de estos datos. Recientemente, se ha comunicado un estudio aleatorizado con un diseño similar en el que nuevamente se comparaba EP frente a cisplatino e irinotecán con mayor número de pacientes, y en el que, a diferencia del estudio japonés, no se encuentran diferencias significativas en respuesta ni en su-

pervivencia, y nuevamente, la toxicidad hematológica fue mayor con EP y la gastrointestinal fue superior con cisplatino e irinotecán<sup>47</sup>. Por ello, con estos resultados, se considera la combinación de cisplatino e irinotecán como una opción más en el tratamiento de primera línea en CPCP, pero EP sigue siendo la combinación estándar a comparar con nuevas opciones.

### *3. Aumento de intensidad de dosis*

La mayoría de los pacientes con CPCP responden bien a la quimioterapia, pero estas respuestas son relativamente cortas y, como hemos visto, la supervivencia no ha mejorado en las últimas décadas. Una de las formas de intentar mejorar los resultados puede ser el incrementar la intensidad de dosis de los fármacos. El concepto de dosis-respuesta está bien establecido en tumores asociados a una alta tasa de división celular, y la biología de este tumor lo hace apropiado para estudiar esta hipótesis<sup>48</sup>. La intensidad de dosis suele estar definida como la dosis por metro cuadrado de superficie corporal por semana. Así, el aumento de intensidad de dosis puede realizarse bien incrementando la dosis de los fármacos o bien disminuyendo el intervalo de tiempo entre los ciclos (densidad de dosis). La evidencia nos indica que fuera de un ensayo clínico, no está recomendado incrementar la intensidad de dosis en la práctica clínica habitual. Si bien esta afirmación es cierta, hay que matizar algunos aspectos.

#### *3.1. Aumento dosis por ciclo*

Ardizzoni et al<sup>49</sup> publicó recientemente los resultados de un estudio aleatorizado con 244 pacientes en el que se examinaba ambos conceptos, el de incrementar la dosis por ciclo y el de densidad. Se incluyeron pacientes con buen estado general, con EL y EE, para recibir una combinación estándar basada en ciclofosfamida, adriamicina y etopósido (CAE); o intensificada con G-CSF, incrementando la dosis un 25% y la densidad de dosis un 33%. Se planeó incrementar la intensidad de dosis un 90%, y se consiguió en el estudio un incremento del 70%. No hubo diferencias significativas en respuestas (79% versus 84%), mediana de supervivencia (54 versus 52 semanas), o supervivencia a dos años (15% vs 18%). Realmente este ha sido un ensayo bien diseñado, con resultado negativo, aunque el número de

pacientes era relativamente escaso para encontrar diferencias, y se incluyeron pacientes tanto con EE como con EL. Otros ensayos aleatorizados que comparan dosis de quimioterapia estándar frente a un brazo experimental con incremento en la dosis han sido publicados durante estos dos últimos decenios<sup>32, 50-54</sup>, sin que se encontraran diferencias significativas en supervivencia entre ninguno de los estudio entre la dosis estándar y la intensiva. Por ejemplo, en el estudio de Jonson et al<sup>50</sup>, 298 pacientes con EE se aleatorizaron a VAC versus VAC intensivo, y aunque el brazo intensivo obtuvo mayor número de respuestas, la mediana de supervivencia (29,3 semanas versus 35,7 semanas), no mostró diferencias significativas, pero sí mayor toxicidad para el brazo intensivo. Ihde et al<sup>51</sup> publicó un estudio en el que se aleatorizaron a 90 pacientes con EE; en él compara dosis habituales de EP con dosis escaladas en un 67%, con resultados similares. En el estudio de Pujol et al<sup>52</sup>, se compara la combinación de CDDP asociado al esquema CAE, frente a las mismas drogas pero con aumento de dosis y soporte de G-CSF; también falló para mostrar diferencias significativas. Por otro lado, el brazo control del estudio de Hong et al<sup>53</sup> fue un esquema basado en etopósido, vincristina y ciclofosfamida, y lo compara con el brazo experimental en el que añade a adriamicina, dosis altas de ciclofosfamida y vincristina, también negativo para encontrar diferencias en supervivencia. El SWOG comenzó un interesante estudio ya comentado<sup>32</sup> en el que se comparaba un brazo intensivo con cisplatino, vincristina, adriamicina y etopósido (CODE), con G-CSF, comparado con un brazo alternante usando VAC/EP; las respuestas con el esquema CODE fueron más altas, pero el estudio tuvo que ser parado precozmente por el excesivo número de muertes tóxicas que se encontraron con este esquema intensivo, sin que se reflejara en mejoría de la supervivencia. Para reforzar la premisa de la ausencia de beneficio con el incremento de la dosis, en un estudio que recogía 15 ensayos con 1419 pacientes tratados con diferentes dosis de cisplatino y etopósido, se analiza el posible beneficio de incrementar la dosis de ambos fármacos. El intervalo de dosis usada con cisplatino en el conjunto de los estudios fue de 80mg/m<sup>2</sup>/ciclo a 280 mg/m<sup>2</sup>/ciclo; y con etopósido, de 180 mg/m<sup>2</sup>/ciclo a 510 mg/m<sup>2</sup>/ciclo, sin que se encontrara ningún beneficio en respuesta ni supervivencia con el incremento de dosis de ninguno

de los dos fármacos<sup>55</sup>. Por su parte, los ensayos que emplean altas dosis con soporte hematopoyético tampoco han demostrado beneficio en supervivencia cuando se ha comparado con esquemas convencionales<sup>56-58</sup>. Con todo ello, y junto con el resultado de ciertos meta-análisis<sup>59</sup>, parece evidente que el aumentar la dosis por encima de lo recomendado en los estudios fase I, no mejora los resultados. El único estudio que muestra un beneficio significativo en supervivencia a favor del brazo intensivo, cuando se compara a dosis convencionales, es el estudio de Arraigada et al<sup>60</sup>, en el que se compara como brazo control un esquema basado en cisplatino, etopósido, adriamicina y ciclofosfamida, frente al mismo esquema pero en el que incrementaba la dosis de cisplatino en un 20% y la de ciclofosfamida en un 25%. La supervivencia a dos años fue de 26% versus 43% (p = 0,02) a favor del brazo intensivo. Sin embargo hay que destacar que sólo se incluyeron en el estudio 105 pacientes, todos con EL, y se plantea si en el brazo control la dosis eran realmente insuficiente; lo que sí llama la atención es el alto porcentaje de pacientes vivos a dos años y que se utilizara como control el esquema en el que se anexiona a EP la ciclofosfamida y adriamicina, que como ya vimos antes, había dado mejores resultados que EP en el estudio aleatorizado de Pujol et al<sup>38</sup>.

### 3.2. Aumento densidad de dosis

Por otro lado, y teniendo en cuenta el concepto de densidad de dosis, es decir, aumentar intensidad de dosis acortando el intervalo de tiempo entre ciclos, se ha descrito a su alrededor 3 ensayos aleatorizados en los que se comparan diversos esquemas frente a esquemas de aumento de densidad de dosis en los que no hay diferencias significativas en supervivencia<sup>61-63</sup>, como el estudio de Sculier et al<sup>61</sup> en el que se comparan 223 pacientes a recibir el esquema CAE (ciclofosfamida, adriamicina y etopósido), frente a un esquema semanal con diferentes drogas como ciclofosfamida, etopósido, adriamicina, cisplatino, vindesina, vincristina, metotexato. En el estudio de Sohanni et al<sup>62</sup>, se aleatorizaron 438 pacientes a recibir el esquema alternante VAC/EP, frente a un esquema alternante ifosfamida y adriamicina/alternado con EP en una administración semanal. Y por último, Furuse et al<sup>63</sup> incluye 227 pacientes en otro estudio que compara el esquema alternante VAC/EP frente al esquema CODE pero con

TABLA I

## Ensayos aleatorizados de aumento de densidad de dosis

Autor	Nº Pacientes	Regimen QT	Intervalo (semanas)	Intes Dosis(%)	Brazo estándar vs experimental		P log rank
					Median superv	Superviv 2 años	
Woll (64)	65(EE,EL)	V-ICE	4 vs 2 ó 3	100 vs 106	15 vs 15,9	15 vs 32	<0,05
Fukoka (65)	63 (EE)	CODE	4 vs 2 ó 3	100 vs 117	7,4 vs 13,6	7 vs 31	0,0004
Steward (66)	299 (EE,EL)	V-ICE	4 vs 3	100 vs 126	11,5 vs 14,2	18 vs 33	0,001
Thatcher (67)	403(EE,EL)	CAE	3 vs 2	100 vs 134	10,9 vs 11,5	8 vs 13	0,04

una pauta de administración semanal. No obstante, hay que decir que estos tres ensayos en los que no se aprecia beneficio para ninguno de los esquemas, no son estudios de densidad de dosis puros, ya que no se compara un esquema determinado frente al mismo esquema pero con un acortamiento en el intervalo de tiempo entre ciclo y ciclo, sino que en los brazos experimentales se utilizan esquemas diferentes a los brazos controles, de forma alternante y con pautas semanales que son las que llevan el estandarte de la densidad de dosis.

Sin embargo, cuando se analizan los 4 ensayos aleatorizados publicados de aumento de densidad de dosis puros<sup>64-67</sup>, encontramos que en todos ellos hay un beneficio significativo en supervivencia a favor del esquema más denso (Tabla I). De ellos, hay que destacar el estudio de Steward et al<sup>66</sup>, con 299 pacientes incluidos, en el que se compara el esquema V-ICE (vincristina, ifosfamida, carboplatino y etopósido) cada 4 semanas frente a cada tres semanas, con una mediana de supervivencia de 11,5 meses versus 14,2 meses, y supervivencia a dos años de 18% versus 33% ( $p = 0,001$ ). Por su parte, Thatcher et al<sup>67</sup> con 403 pacientes compara el esquema CAE cada 3 semanas frente a cada dos semanas, con una mediana de supervivencia de 10,9 meses versus 11,5 meses, y supervivencia a dos años de 8% versus 13% ( $p = 0,04$ ). En un reciente meta-análisis que analiza este enfoque, se incluyeron 20 estudios aleatorizados que comparaban esquemas convencionales frente a esquemas más intensos, bien por aumento del número de ciclos (8 ensayos), aumento de la dosis por ciclo (5 ensayos), aumento de la densidad de dosis (4 ensayos), y combinación de los anteriores (3 ensayos). La conclusión de este meta-análisis es que hay una mejoría en la mediana de supervivencia a favor de la intensidad de dosis 9,8 meses frente 11,5 meses pero la mejoría de los resultados se po-

dría ver comprometida si en los esquemas con más intensidad de dosis se disminuye el número de ciclos convencional, tal que si no se toman en cuenta en el análisis global los estudios que disminuyen el número de ciclos, la mediana de supervivencia sería de 8,7 vs 11,5 meses y la supervivencia a dos años 12% vs 31%, siendo en los estudios de aumento de densidad de dosis donde más ostensibles son las diferencias, y los primeros ciclos parecen que pueden ser clave en la estrategia de aumento de dosis<sup>68</sup>.

Como conclusión, hemos de preguntarnos si hemos alcanzado el final del camino del aumento de dosis como ha ocurrido con el cáncer de mama, qué grado de beneficio aceptable para el aumento toxicidad en nuestro medio, o si estamos perdiendo el beneficio por la selección inapropiada de pacientes. Realmente no se ha hecho un estudio aleatorizado bien diseñado para excluir esta línea completamente, y teniendo en cuenta los resultados anteriormente expuestos, es posible que la densidad de dosis sea una estrategia que pueda mejorar resultados, sobre todo con una buena selección de los pacientes para encuadrarlas con las nuevas fórmulas terapéuticas (nuevos fármacos, dianas, genómica, etc).

#### 4. Duración del número de ciclos. Mantenimiento

Clásicamente se ha considerado que prolongar el número de ciclos de quimioterapia no mejora supervivencia y proporciona más toxicidad y empeoramiento de la calidad de vida, en base a varios estudios aleatorizados en este sentido<sup>69,70</sup>, al igual que el tópico de la terapia de mantenimiento fue también extensamente revisado en 1998 en la revista Lung Cancer por Sculier et al<sup>71</sup>. 13 ensayos aleatorizados se incluyeron en este meta-análisis; uno de ellos mostraba diferencias significativas en supervivencia a favor del mantenimiento, en 5 estudios sólo se

mostraba beneficio en algún subgrupo de pacientes, 1 estudio tenía peores resultados el brazo de aumento del número de ciclos, y 6 ensayos no mostraron ninguna diferencia. La conclusión del meta-análisis es que no se aconsejaba aumentar más allá de 4-6 ciclos.

Recientemente se han publicado dos estudios fase III en los que tras 6 ciclos de un esquema de quimioterapia convencional, se aleatorizaba a no más tratamiento o a seguir con quimioterapia de mantenimiento durante 3 meses más, con etopósido oral en uno de los estudios<sup>72</sup>, o con 4 ciclos de topotecán en el estudio del grupo cooperativo ECOG<sup>73</sup>. La mediana del tiempo libre a la progresión fue claramente mejor para los brazos de quimioterapia de mantenimiento, pero la supervivencia global no se vio modificada, con lo que se concluye en los dos estudios que el mantenimiento no tiene beneficio en supervivencia global y, por tanto, no se recomienda.

##### 5. *Pacientes ancianos*

La actitud a tomar con pacientes ancianos está siendo uno de los temas más conflictivos en la última década en la oncología en general. Más del 50% de los tumores de pulmón son diagnosticados en pacientes por encima de los 65 años, y sobre el 30% en pacientes que superan los 70 años. En la práctica clínica habitual, los ancianos suelen ser excluidos de los ensayos clínicos, reciben tratamientos no contrastados o inadecuados por la noción que el cáncer en la gente mayor es menos agresivo<sup>74</sup>. Se debe considerar que es muy difícil el establecer un máximo de edad para los pacientes ancianos. Si tenemos en cuenta datos en la literatura de epidemiología, se considera la edad de 65 años como punto de corte para encuadrar a esta población, sin embargo, en los ensayos clínicos se suele considerar la edad de 70 años, mientras que el punto de corte de 75 años es menos común. Aunque hoy día el punto de corte de 70 años parece el más apropiado, se debería considerar la edad biológica preferentemente a la edad cronológica. Hay que tener en cuenta que en individuos entre 65-74 años el número medio de patología crónica es de 6, y un aspecto importante es el de definir el concepto de personas ancianas frágiles<sup>75</sup>. Es necesario realizar una evaluación multidimensional del anciano, de acuerdo a parámetros como son las funciones en su actividad diaria, la comorbilidad,

condiciones socioeconómicas, estado cognitivo, condiciones emocionales, medicación concomitante, estado nutricional, y la presencia o no de síndromes geriátricos clásicos (demencia, delirio, depresión, fracturas espontáneas, etc)<sup>76</sup>.

Muchos pacientes con cáncer de pulmón están infratratados, probablemente a causa de que sus oncólogos tienen la concepción que los ancianos tolerarán peor la quimioterapia y tienen una expectativa de vida limitada; sin embargo otros autores han puesto de relieve que el beneficio en supervivencia que ofrece la quimioterapia se sobrepone a los posibles efectos tóxicos<sup>77</sup>. Lo que sí es cierto, que al igual que en los pacientes jóvenes, en CPCP la quimioterapia mejora la supervivencia dramáticamente, con lo que la cuestión que se plantea es qué tipo de quimioterapia es la más apropiada para esta población, sin que haya un máximo de edad establecido para recibirla. Partiendo de la base que los pacientes ancianos frágiles no son buenos candidatos para recibir quimioterapia, probablemente el mejor tratamiento de soporte sea la mejor opción para ellos. Entre las opciones de tratamiento de población anciana con CPCP, hay tres líneas bien establecidas en la literatura: A) usar la misma quimioterapia que en pacientes jóvenes; B) reducir dosis o número de fármacos empíricamente; C) diseñar regímenes activos bien tolerados específicamente para población anciana.

Respecto al primer aspecto, diversos estudios han analizado de forma retrospectiva la subpoblación de pacientes ancianos en diversos protocolos de tratamiento de ensayos clínicos, tratados con esquemas de quimioterapia óptimos. Aunque en varios de los estudios se muestra que la población anciana se beneficia en respuestas y supervivencia de forma similar que los pacientes más jóvenes, en general suelen recibir menos quimioterapia que la planeada, y la toxicidad es significativamente superior<sup>78</sup>. Por esta razón, y considerando el escaso número de pacientes analizados, se puede concluir que el tratamiento estándar o, en general, los protocolos más utilizados no siempre son seguros para el uso de la práctica clínica habitual, y los pacientes ancianos tratados con esquemas más agresivos suelen ser muy bien seleccionados por su PS (ECOG) y la función de sus órganos<sup>79</sup>. La opción de emplear tratamientos menos agresivos que en población joven, incluyendo la reducción empírica de la dosis ha sido utilizada tam-

bién en la práctica habitual y presentada por diversos autores. Lo que sí está claro es que hay que seleccionar bien los fármacos a emplear ya que, por ejemplo, drogas como adriamicina y cisplatino están absolutamente contraindicadas cuando coexisten comorbilidades relevantes a nivel cardíaco y renal. La reducción empírica de las dosis ha sido una maniobra muy criticada. Los estudios retrospectivos en pacientes ancianos muestran que dosis subóptimas son claramente inferiores y el tratamiento de elección estándar son dosis óptima del esquema elegido<sup>80, 81</sup>. Respecto al empleo de la monoterapia, también es claramente inferior a la terapia en combinación, como se demuestra en 3 estudios aleatorizados, dos de ellos usando vepesid<sup>82, 83</sup>, y uno de ellos con carboplatino<sup>84</sup>, con lo que no se recomienda el uso de la monoterapia. Probablemente, lo más apropiado para estos pacientes serían nuevos regímenes especialmente diseñados para ellos. La combinación de carboplatino y etopósido oral es una posibilidad estudiada en numerosos estudios y que puede ser conveniente para población anciana<sup>85</sup>, o bien otros esquemas empleados en estudios prospectivos. Las líneas de investigación actuales en este sentido son el desarrollo de combinaciones mejor toleradas y la introducción de agentes biológicos dentro de los esquemas de tratamiento<sup>78</sup>.

## 6. Segunda línea

A pesar de la sensibilidad tan alta del CPCP a la quimioterapia con el alto índice de respuestas completas, la mediana de supervivencia libre de progresión suele ser corta (4 meses en EE y 12 meses en EL). La mayoría de los pacientes están destinados a recaer y aquí el pronóstico es pobre. La respuesta a la quimioterapia en segunda línea es ostensiblemente menor, así como la mediana de tiempo a la progresión. Hay que recordar el concepto que aquellos pacientes con recaída menos de 3 meses tras el tratamiento suelen llamarse refractarios, y con más de 3 meses tras la recaída, se denominan sensibles. Estos pacientes con recaídas tardías después de recibir el tratamiento de primera línea, pueden ser tratados con el mismo esquema de inducción que recibieron inicialmente. Para los pacientes refractarios, han sido muchos los estudios fase II que se han realizado, empleando monoterapias o combinaciones de agentes clásicos, o combinadas con drogas de última ge-

neración, o incluso combinación de fármacos de última generación entre sí. El topotecán ha sido el fármaco principal en los últimos estudios en torno al concepto de segunda línea, y de hecho los únicos estudios aleatorizados realizados están enfocados a esta droga. Así, en el estudio de Pawel et al<sup>86</sup> que compara el esquema VAC frente a topotecán en pacientes en recaída al menos 60 días después de completar el tratamiento de primera línea, la respuesta fue de 24,3% en los pacientes tratados con topotecán y 18,3% con VAC. La mediana de tiempo a la progresión 13,3 frente 12,3 semanas, y la supervivencia 25 semanas frente a 24,7 semanas. En ninguno de estas comparaciones hubo diferencias significativas. Sin embargo, el control de síntomas fue mejor con topotecán, aunque la toxicidad fue alta con ambas estrategias. Esquemas de dosis alternativos de topotecán están siendo evaluados para minimizar la toxicidad como los esquemas semanales, o la formulación oral, en la que en un estudio aleatorizado se observó que tiene eficacia similar a la intravenosa, con menor neutropenia y más comodidad de administración<sup>87</sup>. Sin embargo, no es hasta recientemente cuando se comunica el primer estudio aleatorizado que compara en segunda línea topotecán frente al mejor tratamiento de soporte; en el ensayo se incluyeron 141 pacientes, y hubo un beneficio significativo en mediana de supervivencia (14 meses versus 26 meses) y en supervivencia a 6 meses (26% versus 49%)<sup>88</sup> para el topotecán.

## 7. Nuevas terapias

Con las estrategias terapéuticas actuales se ha llegado a un "plateau" en cuanto a la mediana de supervivencia, aunque ciertas controversias en cuanto a la optimización de los regímenes actuales son todavía objeto de debate. Por ello, la tendencia natural es a buscar nuevas fórmulas que mejoren los resultados. De entre ellas, cabe destacar la incorporación de nuevos agentes quimioterápicos como el JM 216 (platino oral), la Amrubicin (SM 5887), o el GI147211 (camptotecina), nuevas combinaciones, y por supuesto, los fármacos contra las nuevas dianas terapéuticas. Respecto a esta última modalidad, se han realizado numerosas experiencias y ensayos fase I/II en CPCP, algunos de ellos con resultados prometedores. Las dianas moleculares más utilizadas son: la Interrupción de vías autocrinas (péptidos

bombesina-Like, receptor Stem Factor y su receptor c-Kit, EGF y EGFR, HER-2); antiangiogénicos como los inhibidores de las metaloproteasas (marimastat, IMM BAY 12-9566) o la thalidomida; Inhibidores de señales traducción (tirosín-quinasas); Terapia génica; Tecnología antisentido (bcl-2); anticuerpos monoclonales; vacunas, etc<sup>89</sup>. Así, por ejemplo, en un estudio aleatorizado en el que se comparan dos dosis de un inhibidor de la mTOR, el tensirolimus (CCI-779), 25 mg frente 250 mg en pauta de administración intravenosa semanal, tanto en pacientes con EE como con EL, tras administración de quimioterapia, encuentra un beneficio ostensible en supervivencia a favor del brazo en el que se emplea dosis más alta (22,5 meses versus 16,5 meses). Aunque en este estudio no se compara a la actitud estándar, que es administrar quimioterapia sola, la mediana de supervivencia alcanzada es muy prometedora<sup>90</sup>.

Sin embargo, los estudios fase III no han tenido los resultados esperados, ya que la adición concomitantemente a la quimioterapia, o bien el uso de estas terapias biológicas como mantenimiento, no han mejorado la supervivencia respecto a pacientes en los que se utiliza la quimioterapia convencional sola. Así, en el estudio de Giaccone et al<sup>91</sup>, en 515 pacientes con EL, tras la administración del tratamiento quimiorradioterápico, se aleatorizó a no recibir nada más, frente a la administración de 5 dosis de la vacuna BEC2/BCG; no se encontraron diferencias significativas en tiempo a la progresión (6,6 meses versus 5,7 meses), ni en supervivencia global (16,3 meses versus 14,3 meses). Respecto a los inhibidores de las metaloproteasas, Shepherd et al<sup>92</sup> publicó recientemente un estudio realizado en 532 pacientes con EE o EL en respuesta tras la quimioterapia, a recibir placebo frente a marimastat, y en el que nuevamente no hubo diferencias significativas ni en tiempo a la progresión (4,4 meses versus 4,3 meses) ni en supervivencia global (9,3 meses versus 9,7 meses), con un aumento de la toxicidad para los pacientes que recibieron el marimastat. En otro estudio fase III en el se aleatorizaba a recibir tratamiento con el inhibidor de la metaloproteasa IMM BAY 12-9566, tras finalizar quimioterapia, comparado con no recibir ningún otro tratamiento, los pacientes del brazo experimental tuvieron más toxicidad, y aunque no hubo diferencias significativas en supervivencia global, el tiempo a la progresión curiosamen-

te, fue significativamente peor en los que recibieron BAY 12-9566 (5,3 meses versus 3,2 meses,  $p = 0,05$ )<sup>93</sup>. Todos estos datos han supuesto un golpe en las expectativas que habían creado las terapias biológicas, aunque todavía se sigue investigando en nuevos fármacos y nuevos diseños experimentales. No obstante, hay que destacar un estudio recientemente comunicado con 119 pacientes en el que con un diseño similar a los estudios comentados, es decir, tras recibir quimioterapia convencional, se aleatorizó a no recibir tratamiento ulterior, frente a la administración oral de un fármaco clásico con propiedades antiangiogénicas, como es la thalidomida; se obtiene un beneficio significativo en supervivencia a favor del brazo experimental (8,7 meses frente 11,3 meses,  $p = 0,03$ )<sup>94</sup>. Todavía hay grandes expectativas con el empleo de fármacos contra las nuevas dianas terapéuticas para mejorar los resultados.

## Conclusiones

La incidencia del CPCP ha ido decreciendo progresivamente en los últimos años. La poliquimioterapia sigue siendo el tratamiento estándar en EE, y asociada a la radioterapia en EL. En los últimos tres decenios han sido publicados numerosos estudios fase III para intentar definir el mejor esquema de quimioterapia. La quimioterapia basada en cisplatino, y más específicamente la combinación con etopósido se considera la referencia actual frente a la que comparar nuevas drogas. El aumento del número de drogas no ha demostrado beneficio, aunque en algún estudio la adición de más agentes a la combinación EP ha mejorado la supervivencia. Los agentes quimioterápicos de última generación asociados a cisplatino pueden ser opciones válidas, pero no han mejorado los resultados. No se recomienda aumentar la dosis por ciclo, ni incrementar el número de ciclos, pero el concepto de densidad de dosis podría ser aplicado de forma individualizada. Hasta el presente, las terapias biológicas no han demostrado tampoco mejoría de la supervivencia, aunque éste es el campo de trabajo más prometedor.

## Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Last accessed May 20, 2005.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111 (6): 1710-7.
3. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990; 8 (3): 396-401.
4. Ihde DC, Glatstein EJ, Pass HI. Small-cell lung cancer, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and practice of Oncology* (ed 5). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997, pp 911-950.
5. Comis RL, Friedland DM, Good BC. Small-cell lung cancer: a perspective on the past and a preview of the future. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12 (1 Suppl 2): 44-50.
6. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD001990.
7. Greco FA, Richardson RL, Snell JD, et al. Small cell lung cancer. Complete remission and improved survival. *Am J Med* 1979; 66 (4): 625-30.
8. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, et al. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (2): 221-30.
9. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3 (11): 1471-7.
10. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in advanced small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979;44:406-11.
11. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434-1441.
12. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty Years of Phase III Trials for Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Perceptible Progress. *J Clin Oncol* 1999; 17:1794-1801.
13. Daniels JR, Chak LY, Sikic BI, et al. Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung: A randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. *J Clin Oncol* 1984; 2:1192-1199.
14. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: A randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:450-456.
15. Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* 1987; 107:451-458.
16. Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, et al. A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1990; 8:230-240.
17. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2594-2599.
18. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, et al. Small-cell carcinoma of the lung: combine chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Intern Med* 1978;88:194-199.
19. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. Vp-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:65-71.
20. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10 (2): 282-91.
21. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 (12): 855-61.
22. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002 Dec 15;20(24):4665-72.
23. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? a meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83:8-15
24. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30(1):23-36.
25. Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of lung cancer. *Oncologist* 1998; 3:143-154 .
26. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, et al. Cisplatin/etoposide vs carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Semin Oncol* 1994; 21(suppl):23-30
27. Kunitoh H. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. *Lung cancer* 2005; 49(Suppl 2). S53:Abs O155.

28. Kjezdic S H. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. Lung cancer 2005; 49(Suppl 2). S53.
29. Simon GR, Wagner H. Small Cell Lung Cancer. Chest 2003;123 (suppl.259S): 259-271.
30. Murren J, Glatsetein E, Pass HI. Small-cell lung cancer, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and practice of Oncology (ed 6). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 2001, pp 983-1018.
31. Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC, et al. Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1990; 8 (1): 39-47.
32. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17 (8): 2300-8.
33. Daniels JR, Chak LY, Sikic BI, et al. Chemotherapy of small-cell carcinoma of lung: A randomized comparison of alternating and sequential combination chemotherapy programs. J Clin Oncol 1984; 2:1192-1199.
34. Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: A multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. Ann Intern Med 1987; 107:451-458.
35. Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, et al. A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1990; 8:230-240.
36. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA 2004;292:470-84.
37. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 1995; 13:2594-2599.
38. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 21;93(4):300-8.
39. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide vs cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001; 12:463-470.
40. Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol.2005; 23(16): 3752-9.
41. Artel-Cortes A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, Barneto I, Carrato A, Isla D, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004; 6(3):175-83.
42. De Marinis F, Nelli F, Lombardo M, Ferrau F, Barbera S, Bertetto O, et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. Cancer. 2005; 15;103(4):772-9.
43. Smit E. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. Lung cancer 2005; 49(Suppl 2).S328: Abs 795
44. Martin R. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. Lung cancer 2005; 49(Suppl 2). S325: Abs 784
45. Eckardt JR. Lung Cancer 2005(suppl). S621: Abs 7003
46. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 346 (2): 85-91, 2002.
47. Langer C. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. Lung cancer 2005; 49(Suppl 2). S53: Abs O-156
48. Galani E, Ellis PA, Harper PG. Small-cell lung cancer. High growth rate, high response rate to chemotherapy: ideal to high-dose chemotherapy? J Clin Oncol 2002; 20 (19):3941-3.
49. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Buchholz E, Biesma B, Karnicka-Mlodkowska H, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. J Clin Oncol. 2002; 20(19):3947-55.
50. Johnson DH, Einhorn, LH, Birch R et al. A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase II trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1987; 5: 1731-1738.
51. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 2022-2034.
52. Pujol JL, Douillard JY, Rivière A et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte- macrophage colony-stimulating

- factor in extensive-stage small-cell lung cancer: A multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2082-2089.
53. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, et al. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: A randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:450-456.
54. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I et al. Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 54-64.
55. Niell HB, Beganovic S, Richey S, Wan JY. The impact of dose per cycle of etoposide and cisplatin on outcomes in patients with extensive small-cell lung cancer *Clin Lung Cancer* 2004;5(5):299-302.
56. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 May 4;97(9):666-74.
57. Pasini F, Durante E, De Manzoni D, Rosti G, Pelosi G. High-dose chemotherapy in small-cell lung cancer. *Anti-cancer Res* 2002; 22(6B):3465-72.
58. Elias AD, Ayash L, Frei E 3rd, et al. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (7): 559-66.
59. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9 (3): 499-508.
60. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-1852.
61. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy vs standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993; 11:1858-1865.
62. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly vs 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994; 12:1806-1813.
63. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor vs standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126-2132.
64. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 652-659.
65. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 306-309.
66. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U et al. Effects of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: A prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642-650.
67. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony stimulating factor support: results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395-404.
68. Tjan-Heijen VC, Wagener DJ, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn. *Ann Oncol* 2002;13(10):1519-30.
69. Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1230-40.
70. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2337-44.
71. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19:141-151.
72. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, Einhorn LH. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol.* 2002 Jan;13(1):95-102.
73. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan vs observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593; a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2114-2122.
74. Gridelli C, De Vivo R, Monfardini S. Management of small cell lung cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:79-88.
75. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998;21:105-113.
76. Balducci L, Extermann M, Carreca I. Management of breast cancer in the older woman. *Cancer Control* 2001;8:431-441.
77. Samet J, Hunt WC, Key C et al. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA* 1986;225:3385-3390.
78. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Del Gaizo F, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist* 2005; 10:399-411.

79. Perrone F, Gallo C, Gridelli C. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1029-1031.
80. Findlay MP, Griffin AM, Raghavan D et al. Retrospective review of chemotherapy for small cell lung cancer in the elderly: does the end justify the means? *Eur J Cancer* 1991;27:1597-1601.
81. Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:64-70.
82. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet* 1996;348:563-566.
83. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomised comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580.
84. White SC, Lorigan P, Middleton MR et al. Randomized phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine compared with single-agent carboplatin in patients with poor prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001;92:601-608.
85. Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, et al. Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:1961-1965.
86. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-667.
87. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001 Mar 15;19(6):1743-9.
88. O'Brien M. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. *Lung cancer* 2005; 49(Suppl 2). S54: Abs O-157.
89. Dómine M. New approaches in the treatment of small cell lung cancer. *Rev Oncología* 2001;3(supl 2):42-53.
90. Pandya KJ. ASCO 2005. *JCO*; 23(16S) (June 1 Supplement): abst 7005.
91. Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al. Phase III study of BEC2/BCG vaccination in limited disease small cell lung cancer (LD-SCLC) patients, following response to chemotherapy and thoracic irradiation (EORTC 08971, the SILVA study). *J Clin Oncol* 2004;22:622s.
92. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada- Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4434-4439.
93. Rigas JR, Denham CA, Rinaldi D et al. Adjuvant targeted therapy in unresectable lung cancer: the results of two randomised placebo-controlled trials of BAY 12-9566, a matrix metalloproteinase inhibitor (MMPI). *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2):S34.
94. Pujol J. 11th World Conference on Lung Cancer, July 2005, Barcelona. *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl 2). S54: Abs O-159.

---

Correspondencia:

Dr. M. Cobo Dols  
 Secretaría del Servicio de Oncología Médica  
 Pabellón A. 3ª planta. Derecha  
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya  
 Avda. Carlos Haya, s/n  
 E-29010 Málaga  
 manuelcobodols@yahoo.es  
 mangel.cobo.sspa@juntadeandalucia.es