

## TRATAMIENTO

### 7.9 Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

---

**Javier Valdivia Bautista.**

---

#### Introducción

El Cáncer de Pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP) se caracteriza por una tasa de duplicación alta, rápido crecimiento y desarrollo temprano de metástasis. Dos peculiaridades de este tumor son la alta tasa de respuestas a la quimioterapia y las recaídas en el primer año. Es un tumor que afecta típicamente a grandes fumadores. Anualmente se diagnostican en nuestro país cerca de 19.000 casos de Cáncer de Pulmón<sup>1</sup>, de los que 4.000 son del subtipo células pequeñas. Un 70% debuta con metástasis clínicamente detectables (enfermedad extendida –EE–), tiene una tasa de respuesta del 60 - 80% a la quimioterapia, 20% completas y supervivencia mediana de 8 a 13 meses y una supervivencia a 5 años del 5%. Aquellos que debutan sin metástasis a distancia (enfermedad limitada –EL–) tienen una tasa de respuesta del 70 - 90%, 50 - 70% completas, supervivencia mediana de 20 meses y una supervivencia a 5 años del 13%. Los factores pronósticos más importantes son la pérdida de peso, la extensión de la enfermedad, el hábito tabáquico, el sexo y la presencia de síndromes paraneoplásicos

La Organización Mundial de la Salud reconoce el origen neuroendocrino de estas neoplasias y las clasifica en neoplasias neuroendocrinas de bajo grado (carcinoide típico y atípico), de alto grado (CPCP y carcinoma neuroendocrino de células grandes con similar comportamiento y el CPCP combinado (con áreas de cáncer no microcítico de pulmón [CNMP]) (tabla 1). El pronóstico y tratamiento de esta forma combinada es el del

CPCP y se ha observado transformación de un 14% de CNMP EGFR positivo hacia rasgos neuroendocrinos y morfología de CPCP lo que apoya la teoría de la diferenciación de células progenitoras pluripotenciales. Las células son de origen epitelial y en el pulmón pueden expresar TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*). A diferencia del carcinoma neuroendocrino de células grandes, los marcadores de estirpe neuroendocrina y neural (sinaptofisina, cromogranina, CD 56 [NCAM -neural cell adhesion molecule-] no son un requisito esencial en el diagnóstico de CPCP aunque pueden estar presentes en el 75% de los casos. El CPCP se caracteriza por tener células pequeñas azules (doble tamaño del linfocito) con citoplasma escaso y cromatina dispersa sin claros nucleolos. Poseen alto número de mitosis y presencia de abundante necrosis. Las células se agrupan formando trabéculas y están separadas por un fino estroma fibrovascular. En ocasiones estas células producen autoanticuerpos con reacción cruzada con el sistema nervioso y la unión neuromuscular o más frecuentemente polipéptidos con capacidad antidiurética (vasopresina) o ACTH.

El CPCP ocurre principalmente en las vías aéreas centrales, infiltra la submucosa y obstruye la luz bronquial. Suele encontrarse como enfermedad ganglionar mediastínica junto a masa hilar. Provoca síntomas de instauración rápida como tos, disnea, pérdida de peso y habitualmente neumonía obstructiva. El 70% de los casos tienen metástasis en hígado, hueso, glándulas suprarrenales y cerebro en el momento del diagnóstico. En raras ocasiones es un hallazgo con un nódulo periférico cuyo abordaje más correcto es una cirugía diagnóstico y terapéutica tras evaluación del mediastino. Habitualmente se presenta con síndrome de secreción inadecuada de ADH.

**Tabla 1. Características anatomopatológicas del carcinoma de células pequeñas**

Tipo tumoral	Criterios
Carcinoide típico	Morfología de carcinoide y <2 mitosis/2 mm <sup>2</sup> (10 campos de gran aumento CGA), sin necrosis y > 0,5 cm
Carcinoide atípico	Morfología de carcinoide con 2 - 10 mitosis/2 mm <sup>2</sup> (10 CGA) o necrosis (a menudo puntual)
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Morfología neuroendocrina (rosetas, trabéculas). Alta tasa mitótica >10/2 mm <sup>2</sup> (10 CGA), mediana de 70/2 mm <sup>2</sup> Necrosis (frecuentemente en grandes zonas) Rasgos citológicos de CPNM, gran tamaño celular, baja relación núcleo citoplasma, cromatina fina o vesicular, y/ o frecuentes nucléolos, algunos con fina cromatina nuclear y sin nucléolos pero calificados como CPNM debido al gran tamaño celular y abundante citoplasma Inmunohistoquímica positiva para uno o más marcadores neuroendocrinos (diferente a NSE) y/o gránulos neuroendocrinos por microscopia electrónica
Necrosis (frecuentemente en grandes zonas)	Pequeño tamaño (generalmente menor al diámetro de 3 linfocitos en reposo) Escaso citoplasma Núcleos: cromatina fina granular nuclear, escasos o ausentes nucléolos. Alta tasa mitótica >11 mitosis/2 mm <sup>2</sup> (10 CGA), mediana 80/2 mm <sup>2</sup> (10 CGA) Necrosis frecuente, a menudo en grandes zonas.

### Estadificación

El sistema de estadificación más utilizado es el VALSG (*"Veterans Affair Study Group"*) en uso desde 1950 por su simplicidad y utilidad clínica. Consideramos dos posibles escenarios:

- Enfermedad limitada (EL): tumor confinado al hemitorax ipsilateral y áreas ganglionares regionales, incluyendo la afectación supraclavicular, abarcable todo en un campo único de radioterapia tolerable.
- Enfermedad extendida (EE): tumor más allá de los límites de la enfermedad limitada con metástasis a distancia, derrame pericárdico o pleural y afectación hiliar y supraclavicular contralateral.

Esta clasificación clínica que no requiere confirmación quirúrgica es fácil de establecer y tiene claras implicaciones pronósticas y terapéuticas ya que la EL incluirá tratamientos radicales (quimiorradioterapia) con intención cura-

tiva mientras que la EE estará basada en la quimioterapia con una intención exclusivamente paliativa.

Actualmente se acepta el sistema de clasificación TNM de la AJCC 7<sup>a</sup> edición (2010)<sup>2</sup> con descriptores según el tumor (T –"tumor"-), localización de ganglios (N –"node"-) y presencia de metástasis (M –"metastasis"-) (tabla 2). El sistema TNM es útil desde el punto de vista pronóstico en aquellos tumores (T1-2 N0) (<5%) en los que el tratamiento es quirúrgico seguido de tratamiento con quimioterapia adyuvante. En el resto no tiene gran poder discriminatorio sobre el sistema de los veteranos aunque se recomienda su uso.

Al ser un tumor de alta tasa de crecimiento el estudio de extensión debe de ser rápido y ante pacientes muy sintomáticos puede completarse tras un primer tratamiento. Una estadificación completa incluye la historia clínica, hemograma y bioquímica, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de tórax y abdomen (TAC), resonancia magnética (RNM) cerebral y tomografía de emisión de positrones con 18- fluoro-2 deoxiglucosa (FDG) (PET). Las metástasis cerebrales se encuentran en un 15% de los pacientes (5 - 8% asintomáticos), la médula ósea infiltrada en un 15 a 30%, frecuentemente acompañados de más sitios metastásicos (hasta 6% asintomáticos). Las metástasis óseas en un 30% de asintomáticos y con fosfatasa alcalina elevada.

La tomografía con emisión de positrones (PET) tiene un 100% de sensibilidad y en diferentes estudios modifica en hasta un 5 - 20% la estadificación inicial. No obstante su resultado debería de ser confirmado cuando el tratamiento difiere tan drásticamente de uno con intención curativa a otro paliativo. Otro campo en el que adquiere mayor importancia la PET es en la definición de los campos y dosis de radioterapia sobre las áreas afectas del mediastino.

### Tratamiento de la enfermedad limitada

El objetivo fundamental en este estadio de la enfermedad es la curación. El pilar fundamental del tratamiento del CPCP descansa en la quimioterapia (QT) dada la alta frecuencia de diseminación precoz. La radioterapia (RT) también tiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad limitada. La tasa de recaída local, habitualmente del 80%, disminuye considerablemente y aumenta levemente la supervivencia con la integración de la QT y RT.

Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos randomizados resultó en una mejora

del 5,4% a los tres años en los menores de 55 años, incluyendo diferentes esquemas de quimioterapia y fraccionamientos de RT. En otro metaanálisis se encontró una mejora del control local del 23 % a los dos años. La mejora de supervivencia fue confirmada en una revisión reciente a favor de la quimiorradioterapia frente a quimioterapia sólo en CPCP EL (13,3 vs 5,7% a 5 años)<sup>3</sup>.

### Radioterapia

Los aspectos relevantes de la RT en el CPCP EL atañen a la dosis, volumen irradiado, fraccionamiento e integración con la quimioterapia.

Dosis: A mayor dosis, existe un mayor control de la enfermedad. Así, un estudio demostró un control local del 96% en 26 pacientes que alcanzaron la dosis de 60 Gy<sup>4</sup>. El grupo cooperativo CALGB (“Cancer and Leukemia Group B”) llevó a cabo un fase I determinando la dosis máxima tolerada (MTD) en > 70 Gy con fraccionamiento convencional de 2 Gy/ fracción y 45 Gy en dos veces diarias. Un fase II posterior demostró la seguridad de 70 Gy con quimioterapia concurrente con un fraccionamiento convencional diario durante 35 días.

Volumen: Los campos a incluir deberían ser los definidos tras la respuesta postquimioterapia y los ganglionares afectados inicialmente. Tradicionalmente el volumen de RT era el de la extensión inicial antes de la quimioterapia pero diversos estudios han demostrado la posibilidad del tratamiento sobre las áreas del tumor postquimioterapia sin comprometer el control local y con menor toxicidad.

Fraccionamiento: El fraccionamiento habitual de 1,8 a 2,0 Gy diarios cinco veces a la semana alcanzando una dosis de 60 a 70 Gy durante 6 semanas continuas es el estándar. Esquemas de hiperfraccionamiento acelerado (45 Gy administrados dos veces al día durante 3 semanas) obtienen los mejores resultados pero requieren una infraestructura no disponible en todos los centros. El uso de hiperfraccionamiento es más complejo, aumenta el tiempo del paciente en el hospital y tiene mayor toxicidad. El grupo cooperativo ECOG (“Eastern Cooperative Oncology Group”) asignó de forma randomizada 417 pacientes con CPCP EL a 45 Gy con quimioterapia concurrente con fraccionamiento convencional durante 5 semanas versus dos veces al día durante 3 semanas. En ambos brazos la quimioterapia con cisplatino y Etopósido cada 21 días empezó el día primero. La supervivencia a 5 años es del 26% versus 16% a favor del fraccionamiento acelerado a expensas de una mayor toxicidad tipo esofagitis (27 versus 11%)<sup>5</sup>. Los ensayos con los mejores resultados

en supervivencia a 5 años son los de regímenes de hiperfraccionamiento si bien no existen datos comparativos con el fraccionamiento convencional.

Tratamiento en Split: La RT en “split”, es decir, alternando con los ciclos de QT obtiene una SLP (supervivencia libre de progresión) del 47% y en otro estudio del grupo cooperativo “Groupe Lyonnais d’Oncologique Thoracique” la mediana de supervivencia fue de 14 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a un año del 42%.

Para pacientes con enfermedad limitada obtiene el máximo grado de recomendación en las guías de práctica clínica la combinación de quimioterapia de un agente de platino con radioterapia concurrente. Los resultados óptimos se obtienen con la administración completa de las dosis de quimiorradioterapia. La administración de radioterapia debe ser concurrente mejor que secuencial y lo más precoz posible (primer y segundo ciclo mejor que tercero o cuarto)

### Quimioterapia

Es conocida la sensibilidad a QT del CPCP y es el tratamiento fundamental de esta enfermedad. Un esquema muy utilizado en la década de los 80 fue CAV que empleaba varios agentes (ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina) pero con gran toxicidad. Posteriormente se demostró la igual eficacia de EP (Cisplatino, Etopósido) con menor toxicidad. La alternancia de regímenes EP y CAV versus CAV o EP sólo, no demostraron beneficio en términos de supervivencia si bien las respuestas fueron mayores CAV/EP 88% frente a EP 77% y CAV 51% y mayor toxicidad en la combinación<sup>6</sup>.

Existen otros regímenes que consisten en sustituir el Cisplatino por Carboplatino para reducir la toxicidad no hematológica pero dado el relativamente escaso número de pacientes evaluados el Cisplatino continúa siendo estándar.

Otros estudios han incorporado mayor número de fármacos al tratamiento con RT. Así en el estudio RTOG 9609 se administraba TEP (EP y Paclitaxel) concurrente con RT 45 Gy y después 3 ciclos de TEP con una mortalidad del 6%, esofagitis grado 3 y 4 del 36%. Respuestas completas de 75% y supervivencia a dos años del 55%<sup>7</sup>.

Otro estudio similar, ECOG 2596, empleaba 2 ciclos de TEP y 2 ciclos de TEP concurrente con RT (63 Gy) en fraccionamiento convencional con 20% de respuestas completas y supervivencia a dos años de 24%. Estos resultados reflejan la idoneidad de la RT precoz en la mejora de los resultados, a igual-

dad de esquemas de quimioterapia.

Tras ensayar diversas estrategias encaminadas a mejorar los resultados de la QT se definió EP como el régimen estándar. La combinación más usada y de mejor resultado en el CPCP EL es la concurrencia de Cisplatino-Etopósido (EP) junto con RT torácica, con supervivencia mediana de 18 - 24 meses (resultados clásicos de 12 - 16 meses), y de supervivencia a 2 años entre 40 - 50% (antes eran el 15%), con una mortalidad terapéutica menor al 3%. El estándar en el CPCP EL consiste en cuatro ciclos de QT (PE) con RT concurrente al inicio del tratamiento sistémico (en los dos primeros ciclos).

#### *Integración de la QT y RT*

Se han estudiado la integración de tratamientos de forma secuencial, concurrente y alternante. Dos ensayos clínicos evalúan el tratamiento secuencial versus concurrente. En el EORTC se alternó CAV con RT frente al tratamiento secuencial sin diferencias entre ambos<sup>8</sup>.

En otro estudio japonés, 9.104, se aleatorizó a recibir EP x 4 concurrente con RT o administrando esta secuencialmente con ventajas a favor de la concurrencia pero no estadísticamente significativas<sup>9</sup>. Estos datos favorecen el empleo de la concurrencia aunque se produjo mayor toxicidad tipo esofagitis.

#### *RT precoz versus tardía*

Existen varias razones para el empleo inicial de QT ya que puede existir ventaja en el tratamiento de la enfermedad metastásica subclínica, permite la evaluación precoz de la sensibilidad a QT y se puede iniciar más rápidamente con QT que con RT torácica. En general, los estudios que muestran un efecto positivo del tratamiento combinado, emplearon la RT de manera precoz junto a la QT. Dos metaanálisis, uno de 2004 y otro de la Cochrane 2005, reflejaron la importancia de un inicio lo más precoz posible de la RT<sup>10</sup>.

Recomendaciones:

1. La QT con un esquema de Platino es la indicada, junto a RT iniciada con el primer o el segundo ciclo.
2. Se sugiere la elección de EP que es compatible con RT concurrente.
3. La dosis de RT es 45 Gy a 1'5 Gy dos fracciones/día (hiperfraccionamiento) o 54 - 61 Gy a 1,8 Gy fracción /día (estándar).
4. Para los pacientes en RC tras el tratamiento de QT-RT, se indica ICP (irradiación craneal profiláctica).

#### **Tratamiento de la Enfermedad Extendida**

Los pacientes con CPCP EE sólo viven unos pocos meses tras el diagnóstico. No obstante con QT pueden doblar su supervivencia. Finalmente una vez que la enfermedad recurre las expectativas son pobres con una mediana de supervivencia de cuatro meses. Varios agentes obtienen respuesta en el CPCP: componentes con platino (cisplatino y carboplatino), podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), camptotecinas (irinotecan, topotecan), agentes alquilantes (ifosfamida, ciclofosfamida), antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina, amrubicina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina), nitrosureas, metotrexate y gemcitabina.

En el manejo inicial de estos tumores es necesario contemplar el escenario de un posible síndrome de lisis tumoral. Los pacientes requieren adecuada hidratación y posible alcalinización de la orina.

La combinación más frecuente empleada es EP, igual de eficaz pero menos tóxica que CAV. Los estudios tendentes a mejorar esta combinación se han basado en la sustitución de Cisplatino por Carboplatino y el Etopósido por Irinotecan.

Un metaanálisis que incluía pacientes de ensayos comparando Cisplatino con carboplatino no encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del cisplatino en supervivencia global (SG), SLP o tasa de respuestas<sup>11</sup>.

La sustitución de Etopósido por camptotecinas en varios estudios randomizados ha resultado negativo. La combinación de Cisplatino-Irinotecan ha obtenido resultados conflictivos en CPCP EE, en dos ensayos fase III que la han comparado a EP. En un primer estudio del grupo japonés (JCOG 9511), la nueva combinación frente a u EP con dosis de platino de 80 mar/m<sup>2</sup>, obtenía mejoría en tasa de respuestas, supervivencia media, y supervivencia a 2 años<sup>12</sup>.

En el estudio confirmatorio norteamericano, con un esquema modificado de la nueva combinación, no se obtuvieron diferencias<sup>13</sup>.

En el estudio SWOG 0124, con diseño idéntico al japonés, en 671 pacientes con CPCP EE, no se detectaron diferencias en la mediana de SLP, SG, ni tasa de respuestas (5,8 versus 5,2 meses, 9,9 versus 9,1 meses, 60 versus 57% para Irinotecan Cisplatino versus PE respectivamente). Se ha visto que existen diferencias significativas en la toxicidad observada entre la población japonesa y la americana, así como en varios polimorfismos (SMS) que afectan al metabolismo del Irinotecan. Si estos SNPs fueron responsables de las diferencias de toxicidad, queda por aclarar.

La combinación de Topotecan con cisplatino, no ha demostrado ventaja

frente a EP: Estudio fase III en ED, Topotecan oral-Cisplatino vs EP. Ni en respuestas ni en supervivencia<sup>14</sup>.

Otra estrategia ha sido la combinación de cisplatino con antraciclinas siendo una alternativa razonable para el tratamiento de CPCP dado que obtiene similar tasa de respuestas, mediana de tiempo a la progresión y SG con menor toxicidad hematológica que EP.

Añadir una cuarta droga a la combinación no ha resultado en un beneficio considerable y sí en mayor toxicidad. El incremento en la intensidad de dosis con escalada de dosis o terapia de dosis densa (tratamientos más cercanos en el tiempo), con soporte de factores estimulantes de colonias o incluso el empleo de trasplante de células hematopoyéticas tampoco han conseguido sustituir la combinación de dos drogas basada en platino.

En cuanto a la duración de la quimioterapia no está bien definida y habitualmente se planifican de cuatro a seis ciclos.

En pacientes ancianos, la sustitución de cisplatino por carboplatino se ha sugerido como una alternativa menos tóxica. Un estudio fase III ha demostrado actividad similar para los dos agentes en 220 pacientes con CPCP EE comparando Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3 y Etopósido 80 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3) o carboplatino AUC 5 día 1. Incluía mayores de 70 años (92%), o menores pero con PS 3. Tenía similar tasa de repuesta (73% para ambos regímenes) y mediana de supervivencia (9,8 versus 10,6 y supervivencia a un año de 35 *versus* 41% respectivamente). La toxicidad fue parecida en ambos grupos excepto para la trombocitopenia grado 3 - 4 que fue mayor para el carboplatino comparado a cisplatino (56 *versus* 16%)<sup>15</sup>.

Por consiguiente, en ancianos con buen estado general debemos de administrar las mismas dosis que en población más joven.

### Recaídas de cáncer microcítico de pulmón

Las clasificaremos en tres tipos:

- Recaída sensible. La progresión tumoral ocurre después de 90 días del último día del tratamiento inicial.
- Recaída resistente. La progresión ocurre antes de los 90 días.
- Refractario. El tumor progresa durante la terapia inicial o no responde al tratamiento inicial.

#### Segunda línea

Es generalmente menos eficaz y aporta paliación a muchos pacientes. Se

pueden obtener supervivencias prolongadas, aumento del tiempo a la progresión y reducción de la carga tumoral. Los pacientes sensibles son los que alcanzan el máximo beneficio. Un estudio con Topotecan<sup>16</sup> y otro con Pico-platino<sup>17</sup>. En el primero, la recaída era a más de 45 días de la primera línea y existía aumento de supervivencia global y calidad de vida. En el segundo, demostraron aumento de supervivencia en el brazo de los refractarios o que progresaron en los primeros 45 días.

#### Otros agentes o reinducción

Existen otros agentes con modesta actividad en la recaída. La evidencia de estos fármacos es de ensayos fase II con escaso número de pacientes y realizados hace más de 10 años, incluyen Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Etopósido oral, Vinorelbina, Gemcitabina, Amrrubicina, Temozolomida o Bendamustina que pueden representar una opción en los no candidatos a Topotecan. La reinducción con el mismo esquema EP fue obtuvo su máximo beneficio transcurrido más de 12 meses del último tratamiento<sup>18</sup>.

### Radioterapia cerebral

Los pacientes en remisión o con enfermedad controlada fuera del cerebro, tienen un 60% de riesgo actuarial de desarrollar metástasis cerebrales antes de 2-3 años. Este riesgo puede ser reducido en más del 50% con la administración de RT craneal profiláctica (PCI) a dosis de 24 Gy. Un meta-análisis de 7 ensayos que estudió el valor de la PCI en pacientes en remisión completa, observó que se obtiene una mejoría en la tasa de recaídas cerebrales, en la supervivencia libre de enfermedad, y en la supervivencia global, y la supervivencia a 3 años mejoró del 15 al 21%<sup>19</sup>.

Los pacientes que alcanzan una respuesta completa a su tratamiento inicial la irradiación cerebral profiláctica (ICP) puede disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y prolongar la supervivencia. El empleo de nuevas técnicas permite el empleo de dosis adecuadas con escasa toxicidad neurológica.

En la enfermedad limitada aquellos pacientes con respuesta completa está indicada la ICP. En aquellos con respuesta menor a la completa se recomienda ICP grado 1B. En los metaanálisis se ha demostrado que esta aproximación puede prolongar la supervivencia y disminuir la aparición de metástasis cerebrales. Los pacientes con enfermedad extensa con evidencia de repuesta tumoral y buen estado general se recomienda la ICP obteniendo aumento de la supervivencia global y disminuyendo la incidencia de metástasis cerebrales.

Aquellos pacientes con respuesta completa al tratamiento inicial pueden recibir o 30 Gy en fracciones de 2 Gy o 25 Gy en fracciones de 2.5 Gy. Existen tratamientos más breves para aquellos pacientes con repuestas incompletas al tratamiento inicial.

### **Papel de la cirugía en el cáncer microcítico de pulmón**

El CMP es altamente respondedor a la quimioterapia y existe una experiencia histórica amplia de fracasos al tratamiento locorregional exclusivo. No obstante existe evidencia de estudios no randomizados que apoyan la conclusión de que la resección en estadios I bien estadificados es una opción de tratamiento razonable. Esto incluye todos los pacientes que debuten con un nódulo pulmonar solitario (4 - 12% de los CMP). Menos soporte bibliográfico tiene la intervención en estadios II. La quimioterapia e ICP están indicadas después de la cirugía extrapolando los datos de otros pacientes tratados en estadios I y II. El papel de la RT torácica postoperatoria es controvertido salvo en aquellos pacientes con N2 incidental en la cirugía. Los estadios IIIA y IIIB no tienen indicación de cirugía.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Globalcancerstatistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55 (2): 74-108.
2. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J ThoracOncol* 2009; 4 (9): 1049-59.
3. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J et al. Limited-stage small cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005; 6 (6):355-60.
4. Papac RJ, Son Y, Bien R et al. An improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy. *IntRadiatOncol-Biol Phys* 1987; 14 (1): 213.
5. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 28; 340 (4): 265-71.
6. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al. Randomized trial of cyclofosfamide, doxorubicine, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1991; 19; 83 (12): 855-61.
7. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA et al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: A Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J ClinOncol* 2005; 1; 23 (22): 4991-8.
8. Gregor A, Drings P, Burghouts J et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J ClinOncol* 1997; 15 (8): 2840-9.
9. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinic Oncology Group Study 9104. *J ClinOncol* 2002; 15; 20 (14): 3054-60.
10. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004700.
11. Rossi A, Di Mario M, Chiodini P et al. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 10; 30 (14): 1692-8.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Carboplatin o Cisplatin compared with Etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 10; 346 (2): 85-91.
13. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006; 1; 24 (13): 2038-43.
14. Eckardt JR, Von Paewl J, Papai Z et al. Open label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006; 1; 24 (13): 2044-51.
15. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide versus Split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor risk patients with extensive disease small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2007, 16; 97 (2): 162-9.
16. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP16 in refractory small cell lung cancer. A Hoosier Oncology Group Study. *SeminOncol* 1990; 17 (1 Suppl 2): 32-5.
17. Ciuleanu T, Samarzija M, Demidchik Y et al. Randomized phase III study (SPEAR) of picoplatin plus best supportive care (BSC) or BSC alone in patients with SCLC refractory or progressive within 6 months after first line platinum based chemotherapy. *J ClinOncol* 2010; 1; 27 (28): 4787-92.
18. Garassino MC, Torri V, Michetti G et al. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with second line chemotherapy: a multi institutional retrospective analysis. *Lung Cancer* 2011; 72 (3): 378-83.
19. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 12; 341 (7): 476-84.