

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
BIBLIOTECA CENTRAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 47 número 220 del libro
correspondiente. 10 ENE. 1996

Sevilla,

El Jefe del Negociado de Teles,

Fernando Castillo Suero

T. 20,
C/454

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

"CANCER DE PULMÓN EN ENFERMO JOVEN"

TESIS DOCTORAL

FERNANDO CASTILLO SUERO

Sevilla, 1995

Fernando Castillo Suero

Fernando Castillo Suero



FACULTAD DE MEDICINA

DTO. DE CITOLOGIA E HISTOLOGIA
NORMAL Y PATOLOGICA

41009 SEVILLA

**DON HUGO GALERA DAVIDSON, CATEDRATICO DE
HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA GENERAL Y ANATOMIA
PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA,**

CERTIFICA: Que bajo su dirección y en el Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de esta Facultad de Medicina, ha sido realizado el trabajo titulado: "**CANCER DE PULMON EN ENFERMO JOVEN**" por **Don FERNANDO CASTILLO SUERO**, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Sevilla, a catorce de Diciembre de mil novecientos noventa y cinco.



FACULTAD DE MEDICINA

DTO. DE CITOLOGIA E HISTOLOGIA
NORMAL Y PATOLOGICA

41009 SEVILLA

El hombre que lucha un día es bueno,
el que lucha un año es mejor,
el que lucha siempre es imprescindible.

AGRADECIMIENTOS:

Al profesor Dr. D. Hugo Galera Davidson, por su dirección y amistad.

Al Dr. D Alfonso del Cuvillo Jimenez, por su colaboración imprescindible en este trabajo.

Al Dr. D. Antonio Puppo Moreno, al Dr. D. Armando Suarez, y a todos mis compañeros de trabajo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Duques del Infantado de Sevilla, por su constante aliento y apoyo.

A D. Jesús Huet, por su aportación en el tratamiento estadístico del trabajo.

A mi mujer y a mis hijos, por su paciencia y comprensión.

A mi hermana Manuela.

A mis padres.

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
	Referencia Histórica	3
	Epidemiología	6
	Etiología y Patogenia del Cáncer de Pulmón	9
	Patogénesis del Cáncer de Pulmón	17
	Anatomía Patológica	26
	Frecuencia de los distintos Tipos Histológicos	41
	Correlación Clínico-Patológica con el tipo Histológico	43
	Precisión del Diagnóstico Histológico	45
	Nuevos Métodos del Diagnóstico Anatomopatológico	49
	Clínica del Cáncer de Pulmón	51
	Diagnóstico del Cáncer de Pulmón	57
	- Diagnóstico de Naturaleza	57
	- Diagnóstico de Extensión	61
	Tratamiento del Cáncer de Pulmón	68
	- Tratamiento Quirúrgico	69
	- Tratamiento Radioterápico	70
	- Tratamiento Quimioterápico	71
	Pronóstico del Cáncer de Pulmón	72
	Cáncer de Pulmón en enfermo joven	76
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	82
III.	MATERIAL Y METODO	85
	I. Material	86
	II. Método	87
	III. Descripción del Método Estadístico	91

IV.	RESULTADOS	93
IVa.	Análisis Unifactorial	94
IVa ₁ :	Grupo I	94
IVa ₂ :	Grupo II	104
IVa ₃ :	Análisis Interfactorial (Intergrupos)	110
V.	DISCUSION	155
VI.	CONCLUSIONES	173
VII.	RESUMEN	178
VIII.	BIBLIOGRAFIA	185

I. I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION:

En los últimos 60 años la frecuencia del carcinoma primario de pulmón ha aumentado de forma que, de ser una lesión oscura y rara, ha pasado a convertirse en la causa de la mayor parte de las muertes por cáncer en el varón (1). La mayoría de los casos se encuentran entre los 55-65 años (2)(3). En el momento del diagnóstico, sólo el 20% tienen la enfermedad localizada, el 25% extensión a ganglios linfáticos y el 55% metástasis a distancia. Por lo general, la supervivencia a los cinco años es más una excepción que la regla, de manera que en el varón aproximadamente un 30% de los casos sobrevive más de cinco años, mientras que la mujer alcanza hasta el 50% (3).

Se estima que si sigue la misma razón de crecimiento, habrán 590 000 nuevos casos cada año en el mundo, de los que el 80-90% serán causados por el tabaco (en los Estados Unidos se ha observado un aumento de incidencia de hasta un 3% anual) (4). Incluso se calcula que para el año 2000 se alcanzarán los 2 millones de fallecimientos debidos a esta enfermedad (5).

REFERENCIA HISTORICA:

En el siglo XVI se reconocía que los trabajadores de las minas de Schneeberg, Alemania, y los que trabajaban en la población cercana de Joachimstal, en Checoslovaquia, contraían trastornos pulmonares graves que acababan matándolos (6). La evolución clínica del minero que sufría esta enfermedad se conoció desde hace cientos de años, y se reconoció su relación con la exposición crónica al ambiente de las minas. La enfermedad solía iniciarse con tos crónica, tras la que aparecía un esputo hemoptóico, disnea y dolor torácico. Los mineros llamaban a este trastorno *Bergkrankheit*, y sabían que acababa por matarlos. La naturaleza del padecimiento quedó sin aclarar hasta 1879, cuando el distinguido patólogo Weigert estudió la enfermedad y fue el primero en diagnosticarla como tumor maligno. De los 600 a 700 trabajadores empleados en las minas, las tres cuartas partes sucumbían de carcinoma pulmonar. En un estudio, el tiempo promedio de trabajo estimado en las minas antes de que se iniciaran los síntomas fue de 17 años, y en las series informadas ningún paciente que había estado en las minas menos de 13 años, tenía carcinoma. No se reconoció al agente etiológico específico durante mucho tiempo, puesto que se achacaba el mal a muchos minerales, entre ellos el hierro, cobre, plata, cobalto, arsénico, bismuto y níquel, lo mismo que la pechblenda, que contiene radio. Se calculó que el minero había inhalado durante los 17 años el equivalente de 3000 roentgens, por lo menos, en gas radón, y probablemente una dosis mucho más elevada.

La opinión preponderante en la actualidad es que estas neoplasias pulmonares son básicamente el resultado de la acción de partículas radiactivas, primariamente radón, inhalado durante el trabajo en las minas.

Se ha atribuido también el padecimiento a otros agentes tóxicos, entre ellos el cromo. Un informe elaborado en 1973 describió un aumento del cáncer pulmonar de ocho veces la cifra ordinaria en trabajadores expuestos al éter clorometílico. De 14 pacientes que presentaron esta lesión, 12 tenían carcinoma de células en grano de avena (7).

Se considera que el agente patógeno más importante en la génesis del carcinoma pulmonar es el fumar cigarrillos. En 1957, Auerbach y colaboradores informaron un estudio de necropsia sorprendente y de gran significación, efectuado en 117 varones, cuyas edades variaron entre 22 y 88 años, y de los cuales dos terceras partes tenía entre 50 y 70 años de edad (8). Se comprobaron con mucho cuidado los antecedentes de tabaquismo en este grupo, y se estudió todo el árbol traqueobronquial en cada paciente, con la ejecución de 200 cortes histológicos en cada uno de ellos. Dos o más patólogos valoraron cuidadosamente todos los cortes. De los 117 pacientes del estudio, 34 murieron por carcinoma broncígeno y todos eran fumadores. Entre los 83 pacientes restantes, todas las muertes fueron causadas por un algún transtorno diferente del carcinoma pulmonar. En este grupo, 16 no habían fumado nunca de manera regular o en lo absoluto, 20 fumaban un paquete de cigarrillos al día y 47 fumaban más de un paquete al día. Se estudiaron los cortes histológicos y se valoraron cuatro cambios:

- 1) Hiperplasia de células basales
- 2) Estratificación
- 3) Metaplasia escamosa
- 4) Carcinoma in situ

Los estudios histológicos demostraron que entre los que murieron de otros trastornos, como hiperplasia de células basales, estratificación, metaplasia escamosa y carcinoma in situ, fueron menos frecuentes en el grupo que nunca fumó con regularidad, y hubo aumento progresivo en la gravedad de los cambios citológicos en quienes habían fumado de manera moderada o intensa. Los mismos cambios, aunque más extensos, se observaron en quienes murieron de carcinoma pulmonar. Estos investigadores concluyeron que los datos coincidieron en su totalidad con el concepto de que fumar cigarrillos es un factor importante en la génesis de carcinoma broncogénico, posición que ahora sostienen numerosos investigadores versados en la materia.

En apoyo ulterior a esta afirmación, en otro estudio de 6071 varones de 45 años o más se observó que 805 pacientes tenían carcinoma broncogénico, y todos ellos eran fumadores.

En otro estudio más, la proporción de muerte por cáncer pulmonar por 100 000 fue de 3.4 en varones no fumadores, 59.3 entre los que fumaban entre 10 a 20 cigarrillos al día, y de 217.3 en quienes fumaban 40 o más cigarrillos al día. Más aún, si una persona deja de fumar, es menos probable que aparezca cáncer pulmonar en ella, que si prosigue haciéndolo (9). En un estudio sobre consumo de tabaco y mortalidad por cáncer y otras enfermedades entre 200 000 personas que habían adquirido seguros de vida, Dorn demostró que quienes fumaban cigarrillos con regularidad están sujetos a un mayor peligro de morir no sólo por cáncer pulmonar, sino por otras muchas enfermedades, entre ellas trastornos cardiovasculares, padecimientos respiratorios y, en menor grado, otras afecciones (10).

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por neoplasia en el varón de más de 35 años, y la segunda en la mujer de 35-74 años. La mayoría de los casos se dan entre los 55 a 65 años (2)(3). Por lo general, las mujeres sobreviven más tiempo que los hombres, y los pacientes de raza blanca más que los de raza negra (11).

Si bien las tasas de mortalidad por cáncer en general (excluyendo el cáncer de pulmón) se mantienen estables o disminuyen con el tiempo, la mortalidad por cáncer de pulmón aumenta progresivamente hasta alcanzar tasas muy por encima de las demás neoplasias (12)(13). Particularmente en los grupos de edades más jóvenes este aumento en la incidencia del cáncer de pulmón se ha hecho más apreciable en estos últimos años (14).

Así, mientras que las muertes por cáncer colo-rectal en los Estados Unidos durante el año 1988 llegaron a 62 000, o las producidas por el cáncer de mama alcanzaron los 42 000 casos, las muertes producidas por el cáncer de pulmón fueron del orden de 139 000, más del doble del colo-rectal y el triple del de mama (15).

En España, aun a pesar de que existen pocos análisis epidemiológicos al respecto, los datos disponibles muestran un crecimiento importante de las tasas de mortalidad por cáncer pulmonar en los últimos años (16).

Aunque hasta 1979 estas tasas eran inferiores a las de otros países occidentales, el aumento más que significativo de las mismas en los últimos años está claramente

influenciado por el consumo de tabaco por la población en general, y especialmente por la incorporación de la mujer a dicho hábito más recientemente (17).

Cabe suponer entonces un aumento aun más importante en la incidencia de neoplasias pulmonares durante los próximos años.

Anualmente el cáncer de pulmón causa del orden de 600 000 muertes en todo el mundo, y para el año 2000 se esperan los 2 millones de fallecimientos (5). Afortunadamente, la velocidad de crecimiento de esta enfermedad ha disminuido en los Estados Unidos, fundamentalmente en la población blanca desde 1984 , cambio que parece relacionado con la disminución del consumo de tabaco. Sin embargo, la incidencia en la mujer ha alcanzado el 400% desde el 7-35 por 100 000 en el periodo de tiempo comprendido entre 1940 y 1984 . Las mujeres están desarrollando cancer primitivo de pulmón a edades cada vez más tempranas debido a la incorporación de este hábito de las más jóvenes. Aunque en general la proporción de los que empiezan a fumar está disminuyendo en los Estados Unidos, existen algunos colectivos tales como los adolescentes y otras minorías en las que esta proporción aumenta. En la población negra, la pérdida de años de vida por consumo de tabaco y la mortalidad es probablemente el doble que en la población blanca.

En nuestro país, el pico de incidencia se encuentra alrededor de los 61 años (51-71). Sin embargo, la incidencia de cáncer de pulmón en el paciente joven (de menos de 40 años) es baja en España, no llega al 5% de todos las neoplasias pulmonares), siendo en los niños una enfermedad rara (18).

El cáncer pulmonar en el adulto joven ocurre en grandes fumadores, habiendo una mayor frecuencia en adolescentes y jóvenes femeninos. En este tipo de enfermos, los adenocarcinomas y el cáncer de células en grano de avena son también mucho más comunes que el epidermoide.

La supervivencia tras la resección quirúrgica es similar a la del adulto, aunque por lo general se practica un tipo de cirugía y un régimen radio-quimioterápico más agresivos.

En pacientes con enfermedad irresecable, la supervivencia es corta (menos de seis meses) y se cree más virulento que en los otros pacientes más viejos.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA DEL CANCER DE PULMON:

A pesar de la aplicación de los mejores procedimientos diagnósticos y de las modalidades terapéuticas más actuales, incluidas la cirugía, radioterapia y quimioterapia, la tasa global de curaciones es de solo un 10% para el cáncer de pulmón, de modo que cualquier mejora en términos de prevención o de nuevos métodos de tratamiento, incluso si afectan solo a un pequeño porcentaje de los casos totales, tendrá una gran repercusión en el número total de vidas salvadas. Estos métodos de prevención se basan en los factores etiológicos que se conocen hasta el momento, en los que se incluyen el hábito de fumar, la exposición a otros carcinógenos del tipo del asbesto y derivados del radón, y el papel preventivo de la dieta.

A) Consumo de tabaco:

La demostración de una relación entre tabaco y cáncer de pulmón es absolutamente incontrovertible. La mayor parte de la extensa documentación se recoge en dos informes: el del Royal College of Physicians y el United States Surgeon General. La demostración global es de tres tipos: estadística, clínica y experimental.

La demostración estadística es la más clara. En muchos estudios retrospectivos de pacientes que murieron de carcinoma broncogénico, en comparación con controles, hubo una asociación estadística constante entre consumo de cigarrillos y cáncer de pulmón (9)(19)(20)(21). Incluso se ha intentado relacionar el cáncer de pulmón con el hábito de fumar marihuana (22). Se ha encontrado que en mujeres radiadas como terapia de un cáncer de mama, en las fumadoras existe un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un

cáncer de pulmón que en las no fumadoras (23). Prácticamente en todos estos informes se observó una relación directa entre la frecuencia de cáncer de pulmón y:

- 1) el número de cigarrillos fumados diariamente (25)(26)(27)
- 2) la tendencia a tragar el humo, y
- 3) la duración del hábito de fumar (28).

La incidencia del cáncer de pulmón en los no fumadores es muy baja, y los pocos casos encontrados parecen estar en relación con la exposición pasiva al humo del tabaco (29)(30)(31)(32), siendo este hecho más significativo en las personas que conviven con un fumador, especialmente el cónyuge (33). Además, la incidencia del cáncer de pulmón disminuye en los ex-fumadores. En comparación con los no fumadores, los fumadores de cigarrillos por término medio tienen un incremento de aproximadamente nueve a diez veces el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar y en los grandes fumadores (más de 40 cigarrillos al día durante años) el riesgo es por lo menos veinte veces mayor. Por otra parte, los que fumaron 20 o más cigarrillos al día, después de diez años sin fumar tienen una mortalidad por cáncer de pulmón similar a la de los no fumadores, pudiendo llegar a una situación histórica muy próxima también a la de los no fumadores (19). Estos estudios también demostraron la asociación entre el consumo de cigarrillos y los cánceres siguientes, en orden de frecuencia: labios, lengua, suelo de boca, faringe, laringe, esófago, vejiga y páncreas. Fumar cigarrillos con filtro parece reducir el riesgo de cáncer. Sin embargo, no cabe esperar ninguna diferencia entre grandes fumadores, de cincuenta a sesenta y nueve años de edad, que cambiaron a cigarrillos con filtro hace menos de cinco años. La mayor parte de estudios en Estados Unidos han asociado también el consumo de puros y pipas con cáncer de pulmón, pero la relación ha sido menos clara que la

observada en algunos países europeos.

Los datos clínicos se refieren principalmente a alteraciones en el epitelio de revestimiento de las vías respiratorias en fumadores y no fumadores. En un estudio sistemático del epitelio bronquial de fumadores, Auerbach y colaboradores valoraron cuantitativamente las anomalías histológicas observadas. Señalaron tres características:

- 1) Pérdida de cilios bronquiales
- 2) Hiperplasia del epitelio basal
- 3) Anomalías nucleares, que a veces se acercan al aspecto del carcinoma in situ.

La incidencia de estos tres tipos de alteraciones no se observó nunca en piezas histológicas de los no fumadores, pero se comprobó en el 10% de los fumadores, en el 1 al 2% de los que fumaban con filtro y en el 15% de los cortes de pacientes que murieron de cáncer pulmonar; el 96.7% de los fumadores de cigarrillos mostraron cierta atipia celular en el árbol bronquial, mientras que sólo 0.9% de los controles tenían células similares.

El tabaco está relacionado de forma más significativa con determinados tipos histológicos de neoplasias de pulmón, especialmente el carcinoma epidermoide y el cáncer indiferenciado de células pequeñas, neoplasias muy infrecuentes en no fumadores (34).

El trabajo experimental se ha dirigido principalmente a intentar provocar el cáncer en animales con extractos de humo de tabaco. Se han identificado más de 1200 sustancias en el humo del tabaco, muchas de ellas carcinógenos potenciales. Contiene

iniciadores (hidrocarburos aromáticos policíclicos, como alfabenzopireno) y promotores, como los derivados del fenol. También puede contener varios elementos radiactivos (polonio-210, carbono-14, potasio-40) y otros contaminantes como arsénico, níquel, mohos y aditivos. La exposición prolongada a estos aditivos provoca tumores cutáneos en ratones. Sin embargo, los esfuerzos para producir un cáncer pulmonar exponiendo los animales al humo del tabaco o al humo combinado con contaminantes del aire, virus y otros posibles carcinógenos han dado resultados negativos. Los pocos cánceres que han sido producidos son carcinomas bronquioloalveolares, que es un tipo de tumor humano no asociado con el tabaco en el hombre. En 1967 Wynder y Hoffman llegaron a la conclusión de que hasta hoy:

- 1) No hay ningún modelo controlado de carcinoma broncogénico producido por exposición al humo del tabaco solamente en animales de experimentación.
- 2) Los tumores pulmonares experimentales que se han producido probablemente dependieron de estímulos carcinógenos complejos.

Estas conclusiones todavía tienen vigencia.

B) Riesgos industriales:

Algunas exposiciones industriales aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer pulmonar. Tiene interés histórico el ya descrito cáncer pulmonar de las minas de Schneeberg en Sajonia. En 1420, poco después de abiertas estas minas (conocidas por su riqueza en diversos metales pero también en radón), Paracelso describió la *Bergkrankheit* o enfermedad de las montañas en los mineros. No fue hasta 1879 cuando

se reconoció la índole maligna de esta enfermedad y hasta 1913 no se logró el diagnóstico preciso de carcinoma de pulmón. Todos los tipos de radiación pueden ser carcinógenos. Hubo un aumento de incidencia de cáncer pulmonar en los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. El uranio es débilmente radiactivo, pero el cáncer pulmonar en mineros de uranio no fumadores es cuatro veces más frecuente que en la población general, y en mineros fumadores lo es unas diez veces. Muchos de estos cánceres de los mineros de uranio son carcinomas de células pequeñas.

El asbesto ha pasado a ser un carcinógeno universalmente admitido. El riesgo medio de cáncer pulmonar en los trabajadores de asbesto no fumadores es cinco veces mayor que en la población general. El periodo de latencia antes del desarrollo del cáncer es de diez a treinta años. Entre los trabajadores del asbesto una muerte de cada cinco es debida a carcinoma broncogénico, una de cada diez a mesoteliomas pleurales o peritoneales, y una de cada diez a carcinomas gastrointestinales. El tabaco es un cofactor importante en la carcinogénesis del asbesto, y el riesgo de cáncer de pulmón en grandes fumadores expuestos al asbesto es 92 veces mayor que en los no fumadores no expuestos al asbesto.

También hay gran riesgo de desarrollar un cáncer respiratorio en individuos que trabajan con níquel, cromatos, alquitrán, gas mostaza, arsénico, berilio y hierro y en trabajadores de periódicos, mineros de oro de Africa y manipuladores de éteres halogenados. También se ha relacionado con personas en contacto con plásticos y resinas industriales (35).

Parece existir una clara relación entre determinadas sustancias industriales y el

tipo histológico de neoplasia pulmonar que produce. Por ejemplo, en los casos de manipulación de cloro-éter la mayoría de los cánceres inducidos fueron del tipo indiferenciado "oat cell". Otro ejemplo es el caso de las sustancias radioactivas, como la hematina, con la que el riesgo de aparición de neoplasia pulmonar es de 30 a 40 veces superior que en los sujetos que no la manipulan. El tipo histológico "oat cell" aparece en el 40% de los casos (36).

C) Contaminación atmosférica:

Indudablemente todos estamos "nadando" en un mar de carcinógenos y cabe pensar que los contaminantes atmosféricos desempeñen cierto papel en el actual aumento de frecuencia del carcinoma broncígeno tales como emisores de partículas alfa del radón. Sin embargo, hay diferencias de opinión acerca de si el peligro es mayor en zonas urbanas que en las rurales después de eliminar los riesgos del tabaco.

D) Factores genéticos:

La acumulación familiar de casos sugiere una predisposición genética para el cáncer de pulmón, cuyo riesgo es variable entre grandes fumadores. En un tiempo se propuso que pacientes con cáncer pulmonar tendrían genéticamente valores celulares elevados de la enzima arilhidrocarburo-hidroxilasa (AHH) que convierte a hidrocarburos policíclicos no carcinógenos en productos intermedios carcinógenos. Esta hipótesis se confirmó con la "prueba del tiempo". En algunos pacientes con cáncer de pulmón hay una respuesta inmunológica disminuida, pero no está claro si se trata de la causa o el efecto del carcinoma.

E) Cicatrización y otras enfermedades asociadas:

Algunos cánceres pulmonares se originan en la vecindad de cicatrices del pulmón. Histológicamente, estos tumores suelen ser adenocarcinomas. Entre las cicatrices inculpadas están infartos viejos, cuerpos extraños metálicos y heridas e infecciones granulomatosas como la tuberculosis (36)(37)(38). En estos casos, la neoplasia tiene un mejor pronóstico dada la posibilidad de un diagnóstico más precoz y la instauración de un tratamiento antes de que se extienda el proceso (39).

Además, parece ser que aquellas enfermedades sistémicas que disminuyen la inmunidad (especialmente la celular), favorecen la aparición de cáncer de pulmón, especialmente cuando coexisten con factores de capacidad carcinogénica (40). Así, se ha encontrado un aumento en la incidencia de neoplasias pulmonares en pacientes seropositivos al VIH (41)(42).

F) El efecto protector de la dieta:

El Beta-caroteno y otros constituyentes de las verduras verdes y amarillas tienen un fuerte potencial como agentes protectores. El Selenio también merece atención como potencial nutriente quimiopreventivo, aunque por el momento existen pocos datos al respecto. La ingesta de Vitamina A está inversamente asociada al riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón, siendo esta relación más fuerte entre los fumadores de cigarrillos. El análisis del índice de carotenoides y de los elementos comestibles individuales sugieren que la Vitamina A de los vegetales puede tener un papel más importante en producir este efecto que la Vitamina A de origen animal (43)(44)(45). Estos hallazgos

han llevado a la práctica de ensayos de quimioprevención con retinoides en personas con alto riesgo (46).

PATOGENESIS DEL CANCER DE PULMON:

A raíz de lo que se conoce hoy en día sobre el cáncer de pulmón, se puede elaborar el siguiente modelo de trabajo en su patogénesis (3):

- 1) Exposición a carcinógenos, probablemente aumentado por la herencia de un cierto fenotipo en el metabolismo de la debrisoquina;
- 2) Producción de péptido liberador de gastrina (GRP), bombesina y otros factores de crecimiento tales como IGF (insulin-like) y tgf (transferrin-like) producidos por células neuroendocrinas del pulmón;
- 3) Estimulación autocrina de crecimiento de éstas células neuroendocrinas para de esta forma aumentar la producción de factores de crecimiento, y probablemente estimulación de crecimiento paracrino de otras células epiteliales bronquiales, con el resultado de proliferación policlonal;
- 4) Continuación de la exposición a carcinógenos conduciendo al desarrollo de deleciones y translocaciones en las células epiteliales en replicación del epitelio bronquial incluyendo a la región cromosómica 3p (14-17) para dar anomalías cromosómicas exponiendo oncogenes recesivos (que podrían haberse desarrollado somáticamente o haber sido heredados);
- 5) Otros cambios genéticos, incluyendo la activación de la familia de oncogenes myc y otros proto-oncogenes de acción nuclear (tales como p53 y c-jun) potencialmente por alteraciones en la transcripción de los oncogenes trayendo como resultado el desarrollo de lesiones invasivas locales;
- 6) Activación constitutiva de los proto-oncogenes de acción nuclear, conduciendo

a un aumento de la transcripción de una familia de genes que aportan el fenotipo maligno tales como el de la colagenasa tipo IV por el factor de transcripción c-jun (AP-1);

7) Adición de otros cambios genéticos como mutaciones de la familia ras, c-raf-1, y otros oncogenes, alguno de los cuales podría incluir genes para factores de crecimiento o para receptores de los factores de crecimiento.

Además, las células cancerosas de las neoplasias de pulmón producen factores capaces de estimular su propio crecimiento tempranamente en su patogénesis, teniendo como resultado una serie de lesiones genéticas que incluyen tanto a los clásicos proto-oncogenes celulares dominantes, como a los descritos genes recesivos (delección cromosómica) o "genes supresores del tumor", que, juntos, avocan a la transformación maligna de las células pulmonares.

Los cambios genéticos son la base de la patogénesis del cáncer de pulmón: Por lo general, no se conoce al cáncer de pulmón como una enfermedad genética. Sin embargo, una serie de pruebas experimentales conducen a la conclusión de que las células cancerígenas han acumulado una serie de cambios genéticos somáticos que, por un lado, activan a los proto-oncogenes de acción celular dominante, mientras que otro grupo de cambios parecen inactivar un segundo tipo de genes que parecen ser recesivos (genes delectores o supresores del tumor). Ambos son probablemente necesarios para la transformación maligna de las células pulmonares. Los sistemas experimentales muestran que incluso los oncogenes de acción dominante requieren la cooperación de más de un oncogén para transformar células normales (como la combinación de c-myc y el gen ras mutado), y que las células cancerígenas han usado muchas secuencias

genéticas en procesos de activación o inactivación.

La predisposición al cáncer de pulmón puede ser heredada: Existen muchas evidencias circunstanciales de que algunos de los cambios genéticos son heredados de forma mendeliana. Los parientes de primer grado de enfermos con cáncer pulmonar tienen un importante riesgo de desarrollar una neoplasia en el pulmón u otros cánceres, de los que la mayoría no están relacionados con el tabaco. Este riesgo puede ser a través de la herencia de una predisposición a padecer Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. De hecho, hay un mayor riesgo de cáncer de pulmón ($p = 0.024$) en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de los que un 8.8% desarrollan cáncer de pulmón a lo largo de 10 años. Más aún, el riesgo de cáncer pulmonar en fumadores se modifica por las características del fumador y la historia familiar. Por ejemplo, para fumadores con cáncer de pulmón, hay un aumento significativo de frecuencia de que uno de los padres haya desarrollado una neoplasia pulmonar (6.9%) ($p < 0.001$; odds ratio = 5.3 ; rango 2.2 - 12.8), y hay un aumento significativo de riesgo de cáncer de pulmón si existe una historia personal de bronquitis crónica o enfisema (odds ratio = 2.0 ; rango 1.4 - 2.8). La relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se acentua más con el hayazgo de que los fumadores con obstrucción ventilatoria tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer pulmonar que los fumadores sin obstrucción. Los pacientes con esclerosis sistémica tienen un aumento significativo del riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón. Finalmente, una anormal distribución del alelo c-Ha-ras ha sido encontrada en células de cáncer de pulmón del tipo no-oat cell, lo que sugiere una relación de un haplotipo del cromosoma 11p a estos tipos de cánceres.

Desarrollo de una segunda lesión maligna tras un cáncer de pulmón: Es importante destacar que pacientes ya curados de un cáncer pulmonar tienen un riesgo muy significativo de desarrollar una segunda neoplasia como un segundo cáncer de pulmón, o una leucemia aguda. Igualmente, aquellos pacientes que han padecido una neoplasia fuera del árbol respiratorio, tienen un riesgo importante de desarrollar un cáncer de pulmón.

Correlación entre el fenotipo metabólico de la Debrisoquina y el cáncer de pulmón: Parece que existe una fuerte asociación entre el fenotipo metabólico para la 4-debrisoquina hidroxilasa y el desarrollo de un cáncer pulmonar. Aquellos con un metabolismo alto para la debrisoquina tienen un riesgo diez veces mayor de padecer una neoplasia de pulmón, de entre los cuales los expuestos al asbesto tienen un riesgo relativo de 20 ó 30 veces. Estos hallazgos nos obligan a preguntarnos si existen personas predispuestas al desarrollo de un cáncer de pulmón, bien sea por genes que determinan cómo van a metabolizar los carcinógenos, bien por genes recesivos que puedan también conducir a la génesis de otros tumores.

La producción de Factor de Crecimiento Autocrino por las células del cáncer de pulmón implica un mecanismo de acumulación de lesiones genéticas: Las células cancerígenas de las neoplasias pulmonares pueden crecer en medios suplementados con muy poca o ninguna cantidad de factores de crecimiento añadidos. Entre los péptidos autocrinos producidos por el cáncer pulmonar están el GRP y aquellos con actividad TGF- e IGF-1-like. En algunas ocasiones, las células neoplásicas expresan múltiples factores de crecimiento.

El factor de crecimiento autocrino mejor caracterizado en el cáncer de pulmón es el GRP, producido por las células en grano de avena. Este actúa a través de receptores de alta afinidad para estimular la movilización del calcio y el turn-over del fosfatidil inositol. Además, interviene en la activación de una proteína-tirosina kinasa que fosforiliza una proteína de 115 KD asociada al complejo del receptor de GRP, funcionando de esta manera como un factor de crecimiento autocrino para el cáncer de pulmón de células en grano de avena.

El GRP es producido en el pulmón de los fetos humanos. De él se conocen efectos mitogénicos *in vitro* e *in vivo*, así como otros efectos como la inducción de la anorexia y la liberación de otras muchas hormonas. El GRP es un péptido importante en la regulación del crecimiento y normal desarrollo del pulmón y puede que esté implicado en algunos de los síndromes paraneoplásicos asociados con el cáncer de pulmón. Además de estimular el crecimiento de las células neoplásicas en grano de avena, el GRP puede estimular el crecimiento de las células normales del epitelio bronquial, lo que le da un papel de factor de crecimiento paracrino. De gran interés es la producción de altos niveles de inmuno-reactividad de bombesina-like detectable en el líquido del lavado bronquial de los fumadores.

Evidencia de Daño Genético con participación de genes recesivos o supresores del tumor: Una serie de estudios citogenéticos han puesto de manifiesto muchos cambios cromosómicos en el cáncer de pulmón tales como aberraciones numéricas y estructurales incluyendo deleciones y translocaciones. Además, se ha demostrado que muchos de estos cambios citogenéticos están asociados a auténticas pérdidas de ADN de la célula tumoral. La más importante de estas pérdidas es la deleción de material de la región

cromosómica 3p (14-23), de la que destaca la 3p21. Estos cambios en 3p21 se encuentran en todos los tipos de cáncer pulmonar, lo que sugiere que estos cambios son un requisito común para el desarrollo del cáncer de pulmón o un paso temprano en la patogénesis. Delecciones similares han sido encontradas esporádicamente en algunos carcinomas renales (hay familias donde las anomalías citogenéticas de la región 3p están relacionadas con el desarrollo de tumores renales). Es de gran interés que esta región es un lugar frágil en el genoma humano, y que un aumento de esta fragilidad se observa en las células normales de los fumadores de cigarrillos. Más recientemente se han identificado pérdidas de ADN en otros cromosomas, como el 13, 17 y 11. En el caso del cromosoma 13, la pérdida de ADN ha sido localizada en el locus *rb*, coincidiendo con que la gran mayoría de las células tumorales en grano de avena tienen ausente o dramáticamente reducida la expresión del gen *rb*.

Todos estos cambios apuntan a la posibilidad de existir mutaciones recesivas en el material cromosómico remanente siendo descubierto por la delección. Una prueba que apoya a esta hipótesis es la disminución de la expresión de la aminociclase (un gen asignado a la región cromosómica 3p21) en algunos cánceres de células en grano de avena. Estos hallazgos también apuntan a la posibilidad de corregir el defecto introduciendo en la célula tumoral una copia normal del gen. Los resultados de experimentos sobre híbridos celulares somáticos sugieren que esto es posible. Estos experimentos demuestran que es posible suprimir la malignidad de una célula tumoral cuando ésta es fusionada con una célula no-maligna del ratón. Entre los genes candidatos que residen en la región cromosómica 3p se incluyen un receptor ErbA beta para la hormona tiroidea y genes para receptores-like del ácido retinóico Hap-1, de manera que una posibilidad es que los genes que son inactivados codifiquen receptores hormonales

que transmitan señales de diferenciación.

Evidencias del daño genético de genes dominantes: Activación de oncogenes:

Algunas familias de oncogenes sufren cambios en las células tumorales del cáncer pulmonar. Estos cambios incluyen mutaciones puntuales en miembros de la familia ras y cambios que predisponen a la expresión de proto-oncogenes celulares que actúan en el núcleo, incluyendo myc, N-myc, L-myc, c-myc y p53.

Los cambios en la expresión de la familia myc han sido asociados con la amplificación genética, reordenamiento genético y la pérdida de la función de "atenuador". Estudios experimentales demuestran que transfiriendo un gen ras mutado a una célula tumoral de un cáncer de pulmón tipo Oat-cell, ésta cambia su fenotipo hacia otra de apariencia No-Oat-cell. Además, la expresión constitutiva de c-raf-1 ha sido encontrada en todos los tipos de cáncer de pulmón. Esto es particularmente intrigante, ya que c-raf-1 está asignado a la región cromosómica 3p25, un área frecuentemente implicada en deleciones terminales del cromosoma 3 en el cáncer de pulmón (47).

La relevancia clínica del gen c-myc ha sido la primera en ser explorada con algún detalle. Las líneas celulares del cancer pulmonar de células en grano de avena con alto nivel de expresión del gen c-myc muestran un crecimiento más rápido, una mayor eficiencia de clonación in vitro, un cambio en la morfología hacia las características de las variantes de células más grandes, y marcan un pobre pronóstico en el estadiaje del paciente. Además, si un gen c-myc es transferido a una línea celular de carcinoma de células en grano de avena que inicialmente no expresa el gen, las células transferidas toman las características de crecimiento y morfología de las líneas celulares tumorales,

demostrando una relación directa entre la expresión de un oncogén particular y el fenotipo celular.

El gen L-myc fue descubierto en células tumorales en grano de avena, donde puede ser amplificado y sobre-expresado. De cualquier forma, es de particular interés porque puede ser expresado tanto en cánceres tipo Oat-cell como No Oat-cell debido a que poseen un restringido patrón de expresión durante el desarrollo, (especialmente cerebro, riñón y pulmón), y porque está asociado con las señales para la transducción relacionadas con el GRP. Además, el gen L-myc sufre una compleja serie de procesos del RNA-m alternativos y de selección de lugares de poliadenilación para generar cuatro RNA mensajeros diferentes, que generan una serie de productos protéicos para este gen. Estos productos transforman células embrionarias de rata cuando son cotransferidas con un gen ras mutado. Esto se realiza con una eficiencia del 1 al 10% para el c-myc, lo que sugiere la necesidad de que existan otras lesiones genéticas como deleciones u otra activación oncogénica u otro tipo celular más restringido para actuar. Recientemente, algunos haplotipos del gen L-myc han sido implicados en el comportamiento metastásico del cáncer de pulmón de varios tipos histológicos.

Se ha encontrado que otro producto oncogénico nuclear, c-jun, que se expresa a altos niveles en el cáncer de pulmón, tanto Oat cell como No-Oat cell, así como en células normales pulmonares. El interés de esto radica en que el gen c-jun se localiza en la misma región cromosómica que el L-myc (1p31-32), y el producto del c-jun parece ser un proto-oncogén equivalente al factor de transcripción AP-1 por lo que está implicado en la regulación de la transcripción y mediación de los efector del promotor tumoral.

Debido a la activación de los proto-oncogenes celulares dominantes, incluyendo a aquellos cuyos productos actúan en el núcleo, así como fosfoquinasas y otros productos oncogénicos, y debido a la presencia de genes supresores de tumor recesivos, parece inevitable que nuevas estrategias de prevención y tratamiento del cáncer de pulmón deben ser en última instancia dirigidas contra el desarrollo de la expresión desregulada o el efecto funcional de estos genes.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Los cuatro tipos histológicos principales de cáncer de pulmón son: Carcinoma de Células Escamosas (o Epidermoide), Carcinoma de Células Pequeñas (o también llamado Oat Cell), Adenocarcinoma, y Carcinoma de Células Grandes (conocido también como Anaplástico de Células Grandes).

Actualmente, la clasificación más utilizada es la de la OMS, revisada en 1981 (48), que se expone a continuación:

I. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS:

1.- Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide

a) Variante de células en uso.

2.- Carcinoma de células pequeñas

a) Oat cell.

b) Intermedio.

c) combinado.

3.- Adenocarcinoma

a) Acinar.

b) Papilar.

c) bronquioloalveolar.

d) Sólido con mucina.

4.- Carcinoma de células grandes

a) Células gigantes.

b) Células claras.

5.- Carcinoma adenoescamoso

6.- Tumor carcinoide

7.- Carcinoma de glándulas bronquiales

a) Adenocístico.

b) Mucoepidermoide.

c) Otros.

8.- Otros

II.- TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS

III.- TUMORES MESOTELIALES

a) Mesotelioma maligno.

IV.- TUMORES DIVERSOS

a) Carcinosarcoma.

b) Blastoma pulmonar.

c) Melanoma maligno.

d) Linfoma maligno.

e) Otros.

V.- TUMORES SECUNDARIOS

VI.- TUMORES INCLASIFICABLES

Los carcinomas del epitelio de superficie bronquial o bronquioalveolar y de las glándulas mucosas bronquiales suponen un 90 a 95% de todos los cánceres pulmonares. Aproximadamente, de un 2 a un 4% de estos tumores contienen una combinación de elementos escamosos y glandulares, por lo que se les denomina Carcinomas de Células Adenoescamosas.

Cada una de estas variedades histológicas se comporta de forma diferente, en cuanto a su historia clínica y a la respuesta al tratamiento. Por esta razón, la correcta identificación histológica del tipo celular es la base de un plan terapéutico eficaz. Ello se consigue mediante la obtención de una adecuada cantidad de material tumoral para evaluación citológica e histológica. Si existiera alguna duda en estos estudios, es importante hacer que este material sea revisado por un anatomopatólogo con experiencia en la tipificación histológica del cáncer de pulmón.

Parece haber habido un cambio en la incidencia de los tipos histológicos en los últimos 20 años, con una caída en la fracción de los casos de Carcinoma Epidermoide y un aumento del porcentaje de Adenocarcinomas. Este cambio debe en parte al aumento de la incidencia del cáncer de pulmón en la mujer, que desarrolla más Adenocarcinomas que Carcinomas Epidermoides. Además, un aumento de los adenocarcinomas también ha sido observado en los hombres.

Embriología y anatomía de la patogénesis:

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas, aparece el primordio del Aparato Respiratorio en forma de evaginación de la pared ventral del Intestino Anterior. En consecuencia, el epitelio de revestimiento interno de la laringe, tráquea y brónquios, lo mismo que el de los pulmones tiene origen endodérmico. Los componentes cartilaginoso y muscular de la tráquea y pulmones, empero, derivan del mesodermo esplácnico que circunda al intestino anterior.

En un periodo inicial, el divertículo respiratorio comunica ampliamente con el

intestino anterior, pero cuando el divertículo se extiende en dirección caudal queda separado por la aposición de dos rebordes longitudinales (rebordes traqueoesofágicos). Al fusionarse más tarde los rebordes forman un tabique (tabique traqueoesofágico) y el intestino anterior queda dividido en la posición dorsal, el esófago, y una ventral, la tráquea y los esbozos pulmonares. Sin embargo, el primordio respiratorio sigue comunicado con la faringe a través del orificio laríngeo (153).

Mientras que las ramas del divertículo embrionario del pulmón forman los esbozos broncopulmonares, el mesénquima esplácnico rodea a estas estructuras y da asiento a los componentes fibroelásticos, vasculares, musculares y cartilagosos del pulmón y forma la pleura visceral. La pleura parietal se deriva del correspondiente mesénquima somático.

Las células secretoras de moco, células ciliadas, células del ribete en cepillo, células pequeñas basales o células de reserva, y las células granulares basales que descansan sobre la membrana basal, las cuales pueden ser distinguidas por microscopía electrónica, dan a la mucosa un aspecto pseudoestratificado. Las células granulares basales son llamadas células de Kulchitsky células tipo K. Estas poseen gránulos neurosecretores que pueden sintetizar hormonas polipeptídicas o aminas biogénicas asemejándose así a las células del carcinoma tipo Oat Cell (3) .

Las células de origen de cada tipo de cáncer pulmonar están siendo reexaminadas. De hecho, el hallazgo de diferentes tipos de diferenciación de un tumor sugiere la existencia de una célula madre común para todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón (49).

El cáncer de pulmón aparece en bronquios segmentarios y subsegmentarios en respuesta a un daño repetido y a la inflamación crónica (50). En las bifurcaciones bronquiales segmentarias, el epitelio es particularmente susceptible a la agresión, y los carcinógenos pueden ser depositados en estas áreas. De entre los carcinógenos implicados en este proceso destacan los constituyentes del humo del tabaco, radioisótopos, asbestos, compuestos hidrocarbonados policíclicos, éteres halogenados, níquel, cromo, arsénico inorgánico, mineral de hierro, tintas de impresión, y posiblemente otras sustancias polucionantes ocupacionales y atmosféricas. Inicialmente, las células basales responden a la agresión proliferando para generar células secretoras de mucina. Cuando la agresión se repite, las células columnares son reemplazadas por epitelio escamoso pseudoestratificado. Finalmente, el epitelio se desorganiza, descubriéndose entonces atipias nucleares y mitosis en la mitad basal de la mucosa, hallazgos que son llamados metaplasia atípica o displasia. Cuando este proceso ocurre a través de todo el espesor de la mucosa, se hace el diagnóstico de Carcinoma in Situ (o Carcinoma Intraepitelial). Finalmente, la membrana basal es invadida por las células neoplásicas, la cual va seguida de la infiltración del estroma adyacente (51). Esta secuencia de acontecimientos en la historia natural del cáncer de pulmón se relaciona significativamente con el carcinoma epidermoide. Esta sucesión de cambios histológicos se ha apreciado en los mineros de uranio que además fuman. En este caso la transformación de las células basales será hacia un carcinoma de células pequeñas (52). Este proceso puede durar de 10 a 20 años y representa la primera fase de la historia del cáncer de pulmón. El lugar de origen de una célula neoplásica en grano de avena generalmente es difícil de identificar. Estos tumores infiltran la submucosa, mientras que la metaplasia escamosa o la displasia se observa en la mucosa más superficial. En muchos casos también es difícil de distinguir si los adenocarcinomas o los carcinomas de células grandes provienen de la superficie

del epitelio bronquial o de las glándulas mucosas.

Una marcada atipia en las células de la citología de esputo es altamente sugestiva de la existencia de un cáncer de pulmón, aunque la citología por sí misma no es útil como marcador en los ensayos para la detección precoz del cáncer de pulmón. En cualquier caso, la evidencia histológica sugiere que la metaplasia epidermoide bronquial puede regresar si el individuo cesa de fumar y se trata con retinoides.

El carcinoma Epidermoide y el Oat Cell son, por lo general, de localización central, mientras que el Adenocarcinoma y los tumores de Células Grandes son amenudo periféricos y están asociados con condiciones pulmonares que causan destrucción pulmonar, fibrosis, reconstrucción de la vía aérea hacia espacio no funcional, e hiperplasia de neumocitos. Las enfermedades pulmonares crónicas intersticiales como, por ejemplo, la Esclerodermia, Enfermedad Reumatoide, Sarcoidosis, Neumonitis Intersticial, Tuberculosis (38), Abscesos Crónicos y otras enfermedades crónicas necrotizantes pulmonares, han sido descritos como factores predisponentes. Con la fibrosis pulmonar progresiva, la avascularidad, la anoxia tisular local, y la proliferación del epitelio bronquioloalveolar son estimuladas, dando como resultado focos adenomatosos que frecuentemente se convierten en metaplásicos productores de moco (50). De entre los agentes exógenos implicados en estos procesos destacan los asbestos, el cadmio, berilio, gases, aceites minerales, virus, micobacterias y polvos neumoconióticos (53).

Carcinoma epidermoide:

Se define como un tumor epitelial maligno que produce queratina y/o posee puentes intercelulares. La mayoría de los casos se desarrollan sobre un epitelio escamoso metaplásico, del revestimiento bronquial, que sufre cambios de displasia progresiva, carcinoma in situ y posteriormente infiltra el estroma subyacente, convirtiéndose en un verdadero carcinoma invasor (51).

Los tumores epidermoides crecen centralmente hacia el bronquio principal e invaden localmente el cartílago bronquial subyacente, uniéndose al parénquima pulmonar e infiltrando gánglios linfáticos. La mucosa bronquial usualmente presenta metaplasia escamosa, displasia, o una franca neoplasia intraepitelial, hallazgos que nos dan una evidencia clara de la naturaleza primaria del tumor en el pulmón.

El carcinoma escamoso se subdivide a la vez según del grado de diferenciación, aunque no se observan diferencias pronósticas significativas entre estos subgrupos (54).

Este tipo de cáncer de pulmón tiene propensión a formar grandes nidos tumorales, lo que provoca una vascularización insuficiente del estroma tumoral con la consiguiente necrosis. Cuando las zonas necrosadas son amplias, se produce cavitación del carcinoma, que dará lugar a unas imágenes radiográficas características.

El carcinoma epidermoide metastatiza fácilmente a gánglios linfáticos y mediastínicos, dando posteriormente metástasis hematógenas, óseas, suprarrenales, etc.

Esta variedad histológica de carcinoma broncopulmonar ocasionalmente puede producir sustancias hormonales, siendo la más usual de estas una semejante a la parathormona, provocando un síndrome de pseudohiperparatiroidismo (55).

Adenocarcinoma:

Se trata de un tumor epitelial maligno con formación de moco y/o acinos y/o túbulos y/o papilas (55).

La mayoría de los adenocarcinomas se localizan en la perifería, sin relación con los bronquios excepto por el la infiltración por contigüidad o las metástasis en nódulos linfáticos. Por ello su incidencia dentro del grupo de diagnósticos endoscópicos es de sólo del 9%, mientras que su frecuencia global asciende en nuestro país hasta un 16% (54).

Los tumores provocan una respuesta desmoplástica, representada por masas subpleurales firmes y localizadas, que tienden a invadir la pleura adyacente. Los tumores que crecen del epitelio bronquial se presentan como estructuras gruesas, firmes, de coloración blancogrisácea, con una estrecha luz. Pueden ser difíciles de distinguir estos tumores pulmonares de aquellos cánceres de páncreas, riñón, mama o colon que metastatizan en los bronquios (50). Los adenocarcinomas que crecen de las glándulas mucosas de los brónquios forman lóbulos de glándulas neoplásicas que pueden producir mucina o exhibir un patrón cribiforme.

Una variedad dentro de los adenocarcinomas es el carcinoma bronquioloalveolar, originado a partir de células bronquiolares principales, que presentan rasgos de células

epiteliadas ciliadas y de célula de Clara (56). Presenta una morfología muy similar a la enfermedad inducida por el virus Jaagsiekte en el cordero (57).

El carcinoma bronquioloalveolar puede presentarse como un nódulo simple o bien con un patrón multinodular. Esta última presentación sugiere que hayan existido múltiples tumores primarios. Las configuraciones papilares pueden ser observadas tanto en los adenocarcinomas que crecen a partir de los brónquios como en el carcinoma bronquioloalveolar clásico. Los cuerpos de Psamoma se observan en el 5-15% de los tumores papilares. El cáncer bronquioloalveolar puede ser indistinguible histológicamente de metástasis pulmonares de otros carcinomas, como los del riñón, ovario, tiroides, útero o colon, aunque estudios ultraestructurales sugieren que la célula de origen es la célula bronquioloalveolar, con características celulares de las células claras y epiteliales. Algunos de estos tumores tienen cuerpos lamelares osmiofílicos y demuestran producción de surfactante, relacionándolos con los neumocitos tipo II. El tumor es similar al carcinoma pulmonar inducido por virus de la oveja. Los ratones, los caballos y los cerdos de Guinea tienen también enfermedades similares.

El carcinoma bronquioloalveolar usualmente se relaciona con una enfermedad pulmonar previa que conduzca a fibrosis, incluyendo neumonías repetidas, fibrosis idiopática pulmonar, granulomas, inflamación, asbestosis, alveolitis fibrosante, esclerodermia y enfermedad de Hodgkin. En algunos casos aislados no se ha encontrado ningún antecedente de daño pulmonar. Este tipo histológico también se encuentra en familias con otros tumores y ha sido observado en gemelos univitelinos. El carcinoma bronquioloalveolar no está relacionado con el tabaco. Debido a su relación con las enfermedades pulmonares fibrosantes, cualquier nueva masa observada en la radiografía

o un infiltrado persistente en estos pacientes deberían ser sospechosos de ser un carcinoma bronquioloalveolar (58).

Existe otra variedad histológica dentro del adenocarcinoma, el carcinoma sólido con secreción de moco, que presenta una morfología semejante al carcinoma de células grande, con el que se debe hacer diagnóstico diferencial, pero la presencia de moco hace que se le incluya en este grupo (54).

Los adenocarcinomas se propagan por vía linfática y además tienen mayor capacidad de diseminación hematogena que el carcinoma epidermoide, por lo cual puede provocar diseminación a distancia en estadios evolutivos tempranos.

Carcinoma de células grandes:

Los carcinomas de células grandes se presentan como grandes lesiones periféricas subpleurales con superficies necróticas o cavitarias. Por lo general estos tumores no están relacionados con los bronquios excepto por crecimiento por continuidad, y tienen la tendencia de invadir el parénquima pulmonar y la pleura adyacente. En pequeños focos pueden ser identificados algunos intentos de diferenciación, usualmente glandular, pero lo normal es que estos tumores sean de naturaleza anaplástica. Microscópicamente, estos tumores son una mezcla de todos los tipos anaplásicos de los carcinomas espinocelulares y adenocarcinomas muy pobremente diferenciados (3).

Un subtipo de carcinoma de células grandes, el carcinoma de células gigantes, se compone de células bizarras con núcleos gigantes y grandes cantidades de citoplasma que

a menudo presentan actividad fagocítica o contienen vacuolas de mucina. El 30% de los cánceres pulmonares tienen áreas de claros cambios celulares, de los que más de dos tercios de los carcinomas de células grandes pueden presentar estos cambios, y casi un tercio de los adenocarcinomas y carcinomas epidermoides presentan estos hallazgos.

Otro subtipo es el de células claras. Las células claras contienen gran cantidad de glucógeno, pero son pobres en mucina y su citoplasma se tiñe positivamente para la tinción de PAS. De cualquier forma es raro encontrar un tumor compuesto únicamente de células claras. El pronóstico de los tumores que contienen grandes áreas de células claras no es diferente de aquellos cánceres de pulmón de otros tipos histológicos más comunes; la importancia de reconocer el tipo celular claro del cáncer primario de pulmón es la de diferenciarlo de las metástasis de otros carcinomas de células claras con otra localización, como el carcinoma renal metastásico (54).

Carcinoma de células pequeñas:

Esta variedad de cáncer de pulmón parece ser que se origina en las células de Kulchitsky (59).

El carcinoma de células pequeñas tiene una actividad mitótica elevada y muestra una gran tendencia a la formación de focos de necrosis, debido a su rápido crecimiento. Es un tumor que suele localizarse en zonas parahiliares y presenta una gran tendencia a la diseminación mediastínica y extrapulmonar, por lo que cuando se diagnostica existen ya metástasis periféricas. Rara vez se detecta en estadios evolutivos iniciales.

Como su nombre indica, el tamaño de sus células es pequeño si se compara con otras células epiteliales, siendo éste parecido al de un linfocito grande (54).

Los carcinomas de células pequeñas aparecen como infiltrados submucosos en la fase temprana de la enfermedad. La mucosa puede estar normal o ligeramente elevada por una placa que oblitera los límites bronquiales normales. En estadios avanzados, la luz bronquial puede estar obstruida por compresión extrínseca o un tumor endobronquial (50). Las tinciones de plata son positivas focalmente en aproximadamente la mitad de los casos, y los gránulos neurosecretorios se encuentran en estudios de microscopía electrónica. En cualquier caso, los hallazgos en el microscopio electrónico, incluyendo la ausencia de gránulos neurosecretorios, no predicen la respuesta al tratamiento con mayor fidelidad que los encontrados con microscopía convencional.

La clasificación WHO de 1981 (48) divide a los cánceres de células pequeñas en tres subtipos, incluyendo al oat cell o linfocito-like, el intermedio, y el mixto (oat cell combinado con epidermoide o adenocarcinoma). El tipo de oat cell clásico está caracterizado por células pequeñas redondeadas u ovals con núcleos que se tiñen fuertemente, nucleolos indistinguibles o ausentes, y citoplasma escaso. El tipo intermedio se compone de células mayores, con una razón núcleo/citoplasma más pequeña y núcleos poligonales o fusiformes. Todos los subtipos de carcinomas de células pequeñas se componen de células que son dos o tres veces mayores que un linfocito maduro y presentan su cromatina con la típica apariencia de distribución "en sal y pimienta", áreas de necrosis celular y depósito de material derivado de ADN en las fibrillas elásticas. Pueden identificarse numerosas mitosis atípicas. Frecuentemente se observan en un mismo tumor mezclas de células tipo linfocito-like y subtipos intermedios de células en

grano de avena. La distinción histológica entre células pequeñas y las que no lo son es de suma importancia clínica. El subtipo intermedio de carcinoma de células pequeñas puede confundirse a veces con el carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, carcinoma de células grandes, o adenocarcinoma pobremente diferenciado, particularmente en las metástasis. Además, algunos tumores forman también túbulos al igual que rosetas y pueden ser confundidos con adenocarcinomas. En algunos tumores de células pequeñas, pueden encontrarse celdillas prominentes de células grandes anaplásicas; en otros, nidos de células escamosas.

A pesar de su localización submucosa, los carcinoma de células pequeñas presentan a menudo células malignas exfoliadas en el esputo y en lavados citológicos, y la broncoscopia aporta células malignas en más del 90% de los pacientes con enfermedad clínicamente aparente. Con un material bien preservado, el diagnóstico citológico parece tan preciso como el obtenido con la biopsia. Otras características de interés clinicopatológico en el cáncer de células pequeñas incluyen la presencia de una marcada actividad osteoblástica e una minoría de pacientes con metástasis oseas, con formación de hueso nuevo similar a lo que ocurre con las metástasis de los cánceres de próstata y mama; las adenopatías peripancreáticas pueden producir una pancreatitis focal con incluso necrosis grasa severa; y un número significativo de metástasis en órganos endocrinos (por ejemplo, tiroides en el 8%, hipófisis en el 15%, testículos en el 7% y paratiroides en el 1%).

Otros tipos histológicos de cáncer de pulmón:

Carcinoma adenoescamoso: Es un tumor con un doble componente, escamoso y

glandular, ambos malignos y claramente diferenciados. Su comportamiento evolutivo, suele ser el de un adenocarcinoma (55). La frecuencia es variable, ya que en un mismo tumor, no es rara la presencia de pequeños focos de diferenciación, por lo que, si no se utilizan criterios estrictos de clasificación, este grupo podría ampliarse desmesuradamente.

Tumor carcinoide:

Es una neoplasia de malignidad intermedia. Suele localizarse centralmente en un brónquio principal, creciendo en forma de "iceberg", con una superficie lisa y redondeada endobronquial (60). Entre sus principales características, se encuentran: su rica vascularización, por lo que es una neoplasia muy sangrante cuando se biopsia; y su capacidad de dar ocasionalmente metástasis hepáticas, que pueden provocar el síndrome carcinoide.

Hay que distinguir un tipo de tumor carcinoide denominado atípico, por presentar pleomorfismo celular y/o necrosis y/o mitosis y/o pérdida de la estructura organoide, tiene peor pronóstico que el típico y parece ser un grado intermedio entre el tumor carcinoide típico y el carcinoma de células pequeñas (61).

Carcinoma de células bronquiales:

Estos tumores suelen localizarse en bronquios principales. Son poco frecuentes y, habitualmente, corresponden a un tumor mucoepidermoide o a un carcinoma adenoide quístico, muy frecuentes en otras localizaciones, pero excepcionales en el aparato

broncopulmonar.

En pulmón pueden existir otras muchas neoplasias malignas originadas en sus componentes no epiteliales. Todas ellas son muy infrecuentes, por lo que ante su presencia hemos de descartar su origen metastático (55). Entre ellos se encuentran: carcinosarcomas, blastomas pulmonares, linfomas malignos, sarcomas fusocelulares, tumores vasculares, etc.

FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLOGICOS :

Es interesante destacar que, mientras en España el carcinoma escamoso de pulmón sigue siendo el tipo histológico más frecuente, con una frecuencia aproximada de un 47 % (1)(54), en Estados Unidos parece que ha existido un cambio en la frecuencia de los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón en los últimos 20 años, con una caída en el porcentaje de casos de carcinoma epidermoide, y un aumento en el número de adenocarcinomas (50)(62). Hasta el punto de llegar a considerar el adenocarcinoma como la variedad más frecuente actualmente (1). Argumentando, para realizar esta afirmación, el hecho de haber aumentado la frecuencia de cáncer de pulmón en las mujeres, que presentan mayor incidencia de adenocarcinomas que de carcinomas epidermoides. Sin embargo, también, parece ser, que se ha observado en Estados Unidos un incremento de adenocarcinomas en el hombre (62).

En España, el segundo tipo histológico en frecuencia es el carcinoma de células pequeñas, con una incidencia aproximada del 21% (54). Considerando que se ha realizado dicha estimación sobre un estudio global, incluyendo diagnóstico endoscópico, pues el carcinoma de células pequeñas en pocos casos recibe tratamiento quirúrgico, si nos basáramos en el estudio de una muestra obtenida en una toracotomía exploradora, su frecuencia descendería hasta un 7%.

Si además relacionamos el tipo histológico con la edad, nos encontramos que durante la infancia los tumores pulmonares presentan una frecuencia distinta a la que muestran en los adultos (63). El seudotumor inflamatorio o granuloma de células plasmáticas es la lesión tumoral más frecuente por debajo de los 16 años, seguido del

adenoma bronquial, que incluye a su vez al tumor carcinoide, al carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico. Y, en tercer lugar, el carcinoma broncogénico, que en estas edades suele ser adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o carcinoma indiferenciado de células pequeñas, pero rara vez carcinoma epidermoide (64).

Entre los pacientes portadores de un carcinoma broncopulmonar que tienen menos de 40 años de edad se ha encontrado una menor incidencia de carcinoma epidermoide que en adultos de más edad y mayor número de adenocarcinomas (65). Sin embargo, el tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuente en estos pacientes es el carcinoma indiferenciado de células pequeñas (64)(66).

También existen diferencias significativas en las frecuencias de las variedades de carcinoma broncogénico, cuando se hace el estudio sobre material de autopsia, ya que en dicho casos, tanto en nuestro medio como en Estados Unidos y otros países (62)(67)(68), se observa una importante reducción en las cifras de presentación del carcinoma epidermoide con respecto a los demás tipos histológicos. En la serie de SOLE, BOMBI et al (67), el adenocarcinoma fue la variedad que se presentó en un mayor número de ocasiones, con un 27%, seguido del carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas, con un 26%.

En cuanto a la correlación entre el tipo histológico y el sexo, el carcinoma epidermoide es más frecuente en los hombres y el adenocarcinoma es más habitual en las mujeres. En el resto de las variedades histológicas del cáncer de pulmón, existe una distribución por sexos similar, en cuanto al número de casos (3).

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA CON EL TIPO HISTOLOGICO:

Las diferencias en las tasas de supervivencia a largo plazo han sido analizadas en un gran número de pacientes. Estos pacientes fueron tratados en su mayoría de forma local (cirugía y radioterapia, por ejemplo). En el presente, son los pacientes afectos de carcinoma epidermoide los que tienen las mejores supervivencias, seguido de aquellos que presentan adenocarcinomas y carcinomas de célula grandes. Hasta hace poco tiempo, las supervivencias de 5 años del carcinoma epidermoide eran raras.

El carcinoma epidermoide es más común en varones; el adenocarcinoma lo es en la mujer. El resto de los tipos celulares tiene la misma distribución e ambos sexos. Por lo general, las mujeres tienen mejores supervivencias que los hombres, independientemente del estadio del cáncer. El carcinoma epidermoide y el de células pequeñas presentan mayor incidencia en fumadores que en no fumadores, mientras que el adenocarcinoma es el tipo predominante en no fumadores.

La localización del tumor primario va a determinar los signos y síntomas y dictarán los métodos para obtener el diagnóstico histológico. El material obtenido por broncoscopia o citología de esputo se usa generalmente para el diagnóstico de los tumores proximales, mientras que las lesiones distales se detectan por radiografía de tórax y son diagnosticadas por biopsia transbronquial o percutánea o en el momento de la resección.

En el momento de la resección, el carcinoma de células pequeñas incluye nódulos linfáticos en la mayoría de los casos, mientras que los cánceres no células pequeñas

afectan gánglios linfáticos en el 40 % de los casos aproximadamente. Los carcinomas epidermoides (28 %) y los carcinomas de células grandes (22 %) se cavitan más frecuentemente que los adenocarcinomas (12 %) o los carcinomas de células pequeñas (8 %). Sin embargo, los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes presentan invasión de la pleura visceral más amenudo que otros tipos de tumores, posiblemente por su localización periférica.

La correlación clinico-patológica de importancia terapéutica para el carcinoma bronquioloalveolar está en relación con el número de nódulos (solitario o multicéntrico) y el grado de diferenciación. Las metástasis linfáticas ocurren en solo el 23 % de los pacientes con lesiones multicéntricas. La mayoría (84 %) de los pacientes con nódulo solitario tienen tumores bien diferenciados, mientras que esto solo ocurre en el 45 % de los tumores multicéntricos. El 80 % de los tumores poco diferenciados tienen metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico, cosa que ocurre en solo el 20-30 % de los tumores bien diferenciados.

PRECISION DEL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

El primer principio del tratamiento es un correcto diagnóstico histológico. La calidad y cantidad de las muestras son importantes para tal diagnóstico. Los problemas más comunes para el anatomopatólogo son los artefactos en la recogida de material, una mala fijación, un exceso de tinción, o una cantidad inadecuada de materiales. Los artefactos de la recogida de la muestra por aspiración con aguja no deben ser confundidos con el carcinoma de células pequeñas, como ocurre a veces. Un diagnóstico de malignidad puede estar basado en una muestra de citología, y tanto los tumores bien diferenciados como los carcinomas de células pequeñas pueden diagnosticarse de forma tan precisa a partir de muestras de citología como de pequeñas biopsias. En cualquier caso, es preferible una muestra histológica (bloque de tejido) es preferible a una citológica.

Un problema significativo en el uso de criterios histológicos a la hora de determinar el pronóstico y el tipo de tratamiento del tumor es el grado de variabilidad de lectura de las muestra entre los observadores a la hora de leer la misma muestra. Además, hay una gran heterogeneidad en el mismo tumor entre la localización primaria y las metástasis. Los tumores muestran a menudo varios subtipos histológicos, lo que sugiere una continuidad morfológica. Este problema se presenta más claramente en el carcinoma de células pequeñas. Algunas series han mostrado correlaciones imperfectas entre el diagnóstico citológico y el histológico del tipo celular, y los resultados más engañosos pueden ser obtenidos con la biopsia de lesiones cavitadas y tumores necróticos. La distinción entre carcinoma no-oat cell y oat cell es adecuada en el 90 % de los casos, cuando el material adecuado es revisado por observadores con experiencia

en la patología tumoral del pulmón. La distinción entre los principales tipos de carcinomas de células pequeñas es menos efectiva (aproximadamente el 70 %). Los intentos de subdividir los cuatro tipos principales actualmente están sujetos a un grado aun mayor de variaciones entre los observadores. Este problema es más marcado cuando se trata de diagnosticar subtipos de carcinomas de células pequeñas mezclados con otros tipos histológicos, especialmente el carcinoma de células grandes. Puede ser necesario obtener la opinión de diferentes patólogos a menos que se puedan encontrar marcadores bioquímicos o inmunológicos del carcinoma de células pequeñas.

Si varios anatomopatólogos coinciden en que existe de forma definitiva un componente de carcinoma de células pequeñas, el paciente probablemente debería ser considerado como portador de este tipo tumoral.

El epidermoide y el adenocarcinoma han sido subdivididos en la clasificación WHO en grupos que presentan diferentes grados de diferenciación histológica. Los tumores escamosos presentan con aproximadamente la misma frecuencia lesiones bien, moderada y pobremente diferenciadas, mientras que los adenocarcinomas aparecen más frecuentemente como lesiones pobremente diferenciadas. En el presente, parece existir una ventaja de cinco años de supervivencia para los carcinomas epidermoides bien y moderadamente diferenciados (20-39 %) comparados con las lesiones pobremente diferenciadas. No hay diferencia entre los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados (23 %) y los pobremente diferenciados (26 %).

En estudios para subdividir los carcinomas de células pequeñas, un gran número de pacientes fueron evaluados extensivamente previamente a la terapia; luego fueron

tratados intensivamente con una combinación de quimioterapia o con quimioterapia y radioterapia. Con una sola excepción, no se encontró ninguna diferencia entre los diferentes subtipos con relación al estadio de la enfermedad, lugares de las metástasis, respuesta al tratamiento o número de respuestas completas, duración de la respuesta o supervivencia.

En el presente, no parece haber ninguna razón que apoye la clasificación en subtipos histológicos del carcinoma de células pequeñas, con una sola excepción: el carcinoma mixto de células pequeñas y células grandes, que se presenta en el 6-14% de los casos de carcinoma de células pequeñas. Este tipo histológico tiene una peor respuesta a la quimioterapia combinada, una tasa de respuestas completas menor, y una supervivencia media más corta que el carcinoma de células pequeñas sin el componente de células grandes.

El Oat-cell y sus subtipos intermedios tienen un perfil clínico y un pronóstico similares, y debido a que el subtipo Oat-cell (que nunca se observa *in vitro*) puede bien ser un artefacto de la fijación del tejido, una nueva subclasificación del carcinoma de células pequeñas que combina a estos dos subtipos como "carcinoma de células pequeñas clásico" está en preparación. Los estudios en autopsias y de biología celular indican que puede ocurrir una transición entre el carcinoma de células pequeñas y el de células grandes, acompañada de una pérdida de la expresión de funciones diferenciadoras por las células. Las células con histología de carcinoma de células pequeñas expresan propiedades de las células del sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) con altos niveles de DOPA-Decarboxilasa (L-aromático amino decarboxilasa), fluorescencia inducida por formaldehído tras la exposición al 5-

hidroxitriptófano, y gránulos neurosecretores, propiedades que no poseen los carcinomas de células grandes. Actualmente parece claro que existe heterogeneidad en la expresión de las propiedades de los marcadores APUD en células pequeñas y en células del carcinoma de pulmón no-células pequeñas, y que existen células dentro de cada tipo de tumor que expresan elevados niveles de todos los marcadores APUD y otras en las que hay una pérdida selectiva de tales marcadores. Según resultados preliminares de algunos estudios, se ha sugerido que aquellos pacientes, en los cuales se han establecido líneas celulares variantes, tienen un tiempo de supervivencia significativamente menor que pacientes con líneas celulares de morfología clásica (69). Recientes estudios de biología molecular han mostrado que muchas de las variantes de células grandes de los carcinomas de células pequeñas (células SCLC-V) tienen una amplificación del oncogén c-myc, y expresan grandes cantidades de ARN-mensajero del c-myc (49). Así, un mecanismo de producción de estas variantes histológicas y bioquímicas con pobre pronóstico puede ser la amplificación oncogénica.

NUEVOS METODOS DE DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

Los nuevos hallazgos en materia de biología celular podrán permitir a los anatomopatólogos distinguir el carcinoma de células pequeñas del no-células pequeñas, así como subclasificarlos por tests diferentes a los usados con el microscopio óptico. Ha sido demostrado claramente que los tumores de células pequeñas expresan la hormona peptídica GRP, L-DOPA decarboxilasa, enolasa específica neuronal, y la isoenzima BB de la creatín kinasa, así como gránulos densos nucleares demostrados por microscopía electrónica, mientras que los tumores no-células pequeñas expresan estos marcadores con mucha menos frecuencia (49). La identificación de estos marcadores ha sido origen del desarrollo de muchos estudios, que intentan evaluar el papel que los mismos tienen en la monitorización clínica del paciente con cáncer de pulmón (70).

Nuevas aproximaciones a la identificación de células malignas incluyen el aislamiento de anticuerpos reactivos con el cáncer de pulmón pero no con el epitelio respiratorio o con productos producidos por células tumorales pulmonares. Han sido descritos antisueros contra antígenos del cáncer de pulmón que reaccionan con antígenos que derivan aparentemente del endodermo y la cresta neural. Recientemente han sido preparados anticuerpos monoclonales con especificidad para las células del cáncer pulmonar. Otra aproximación incluye la identificación de células con un contenido de ADN aumentado, una condición frecuentemente encontrada en las células malignas. Parece haber un aumento progresivo en la cantidad de ADN por célula en las células de metaplasia escamosa o en las células neoplásicas, mostrando progresivos grados de atipia. La combinación de tinciones de ADN con nuevos instrumentos de ordenamiento de células permitirá el screening de un gran número de células por citometría de flujo en

las muestras de esputo. Usando la citometría de flujo, el 83 % de las muestras tumorales de lugares metastáticos de los pacientes con carcinoma de células pequeñas, y el 85 % de los que tienen carcinoma de células no-pequeñas fueron aneuploides. Un reciente estudio sobre 100 pacientes con carcinoma de células no-pequeñas tratados quirúrgicamente mostró que los pacientes que tienen tumores con un contenido de ADN aneuploide tuvieron menor supervivencia.

CLINICA DEL CANCER DE PULMON:

El cáncer de pulmón se diagnostica de forma asintomática en un 10% aproximadamente de los casos (71). Los signos y síntomas del cáncer de pulmón pueden ser debidos al crecimiento local del tumor, a la invasión de estructuras adyacentes, al crecimiento regional (a partir de metástasis de los ganglios peribronquiales, hiliares, mediastínicos y supraclaviculares) vía diseminación linfática, crecimiento a distancia tras la diseminación hematogena o bien por un síndrome paraneoplásico. Desafortunadamente, para cuando aparece un signo o síntoma típico del tumor, éste ya se ha extendido, por lo general, a otras zonas de la economía.

Los signos, síntomas y hallazgos radiográficos están relacionados con la localización inicial del tumor primario. Como norma general, los cánceres epidermoides tienen una localización central, lo que da lugar a atelectasias, neumonitis (debido a la obstrucción bronquial), adenopatía hilar y tendencia a la cavitación; los adenocarcinomas se presentan como un nódulo definido de localización periférica con extensión a la pleura y a la pared torácica; los carcinomas de células grandes aparecen como una gran masa de localización periférica, con neumonitis y adenopatía hilar; y los carcinomas de células pequeñas se definen como una lesión central con atelectasia o neumonitis y adenopatías hiliares y mediastínicas.

La tos suele ser el síntoma más frecuente, y se presenta aproximadamente en el 75% de los afectos por un cáncer de pulmón (72). La hemoptisis aparece entre el 25 y el 40% de los pacientes (1) y puede ser la única manifestación clínica en pacientes con radiografía de tórax normal, constituyendo el síntoma de alarma que nos permita

sospechar la presencia del tumor y encaminarnos hacia su diagnóstico (73)(74). En la mayoría de las ocasiones, se trata de esputos hemoptóicos y rara vez se producen hemoptisis copiosas, excepto en neoplasias muy avanzadas o en pacientes con tratamiento poliquimioterápico o radioterápico. La hemoptisis, cuando aparece, suele ser pertinaz durante varios días, para desaparecer espontáneamente después y reaparecer unos días más tarde. La presencia de tos y espectoración hemática en un individuo de alto riesgo para desarrollar un carcinoma de pulmón, es decir, fumador mayor de 40 años con exposición a agentes cancerígenos o antecedentes de neoplasias en vías aéreas superiores, es indicación clara para realizar una broncoscopia, y si ésta da resultados negativos, se debería hacer un control periódico sobre dicho paciente con citología de esputo y radiografías de tórax (75).

Los síntomas de los tumores de localización central incluyen tos, sibilantes, estridor, dolor torácico, hemoptisis y disnea causados por la obstrucción con o sin neumonitis post-obstructiva. La disnea es un síntoma poco específico y en general tardío en el cáncer de pulmón, aunque en algunas series (73) se presenta como inicio en el 19% de los casos. El dolor torácico suele ser, sobre todo en los carcinomas de localización central, sordo, intermitente y mal localizado, y al igual que ocurre con el linfoma puede verse agravado en ocasiones por la ingestión de alcohol (54). En la serie de Marín Pérez et al (73) el dolor torácico fue la manifestación clínica inicial en el 14% de los pacientes. En otras series, como la de López Encuentra et al (76) se consideró el dolor torácico como el síntoma que se presentaba en mayor número de ocasiones. Otros autores (77) afinan mucho más en sus observaciones y afirman que el dolor torácico sería el síntoma más frecuente en el carcinoma indiferenciado de pulmón.

Las lesiones periféricas se presentan con dolor y tos de oriden pleurítico o de la pared costal, efusión pleural y disnea de tipo restrictivo. En el carcinoma bronquioloalveolar, la tos se puede acompañar de la expulsión de gran cantidad de secrección mucosa (54). Ocasionalmente, las grandes masas tumorales, usualmente el epidermoide o el carcinoma de células grandes, se cavitan y se presentan como abscesos pulmonares.

El cáncer de pulmón se acompaña con frecuencia de derrames pleurales debidos bien a la afectación de los gánglios linfáticos mediastínicos (derrame seroso) o bien a la invasión directa de la pleura (derrame hemorrágico). Frecuentemente adopta una disposición atípica, con atracción del líquido hacia el lóbulo afecto. Si el derrame es masivo y el mediastino permanece centrado debemos sospechar la coexistencia de una atelectasia lobar (74).

Cuando un tumor, usualmente el carcinoma epidermoide (1)(3), aparece en el apex del pulmón y crece envolviendo el octavo nervio cervical y primero torácico aparece el denominado síndrome de Pancoast (78). Con menor frecuencia se observa en el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes, y raramente en el de células pequeñas (79). Este síndrome incluye característicamente dolor en el hombro, síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis, y pérdida ipsilateral de la capacidad para sudar) y destrucción radiológicamente visible de la primera y segunda costilla.

La diseminación intratorácica del tumor, bien por extensión directa, bien por metástasis linfáticas, produce síntomas regionales en el tórax. El atrapamiento nervioso puede conducir a la parálisis del nervio laríngeo recurrente que se traduce en ronquera.

Debido a la disposición anatómica del nervio, la ronquera es más frecuente en el recurrente izquierdo que en el derecho. La afectación del nervio frénico puede conducir a la parálisis y elevación de un hemidiafragma, con la consiguiente disnea (74). La compresión del esófago por el tumor produce disfagia que se asocia con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas (54). La afectación del nervio laríngeo recurrente puede producir disfagia a sólidos y líquidos (y aspiración) debido a que este nervio inerva parte de la musculatura del esófago proximal (1).

Con frecuencia, un tumor en el pulmón derecho o en ganglios linfáticos mediastínicos derechos, comprime la vena cava superior, dando lugar a un síndrome vascular obstructivo (el síndrome de vena cava superior). El tipo de síndrome de vena cava superior depende del grado de obstrucción y de la rapidez con que se instaura. En el carcinoma epidermoide, la obstrucción se desarrolla gradualmente y el paciente desarrolla un buen sistema venoso colateral visible en la exploración física. En el carcinoma de células pequeñas, la aparición es más rápida y frecuentemente no llega a dar tiempo a que se desarrollen colaterales. El tumor que más frecuentemente produce este síndrome es el carcinoma de células pequeñas (54), aunque en alguna serie (80) la variedad histológica más frecuente fue el carcinoma epidermoide seguido del de células pequeñas. Si la obstrucción está sobre la unión de la cava superior con la ácigos se produce la distensión de las venas del brazo y el cuello, edema de la cara, cuello y brazos y sufusión de las membranas mucosas con colaterales tortuosas dilatadas en el tórax superior y espalda. Si la obstrucción es proximal a la entrada de la ácigos aparece un síndrome clínico más severo, con la aparición de colaterales en el abdomen cuyo flujo es descendente, para que la sangre llegue al corazón vía cava inferior (81). Clínicamente la obstrucción da lugar a disnea y tos que empeoran con el decúbito que a veces se

acompaña de cefaleas, vértigo y comportamiento psicótico (54). Es necesario prestar atención a la asociación de síndrome de vena cava superior y la compresión de la médula espinal por la extensión del tumor y la posible congestión vascular. Otra asociación relativamente frecuente se da cuando el síndrome de vena cava superior se acompaña de la extensión del tumor al pericardio, originando taponamiento cardíaco. A veces se asocia con cefaleas, vértigo y comportamiento psicótico (54).

En autopsias se ha encontrado afectación del pericardio en un 88% de los casos con cáncer de pulmón, y en miocardio en un 45% (82). Entre las complicaciones que se dan derivadas de la infiltración cardíaca están el taponamiento cardíaco, las arritmias, y el fallo cardíaco congestivo (3).

Las metástasis extratorácicas pueden darse en cualquier órgano del sistema y en ocasiones pueden constituir el primer síntoma de la enfermedad (74). Existen diferencias en la frecuencia de las metástasis según el tipo histológico del tumor. El carcinoma epidermoide presenta metástasis extratorácicas en un 25-54% de las autopsias; el adenocarcinoma en el 50-82%; el carcinoma de células grandes en el 48-86%; y el carcinoma de células pequeñas en el 74-96%. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran los déficits neurológicos, fracturas patológicas, dolores óseos, disfunción hepática y dolor. Se han descrito metástasis incluso a nivel ocular o gingival (83). Las metástasis linfáticas suelen darse en la región supraclavicular y su biopsia da el diagnóstico anatomopatológico en el 85% de los casos (54).

Las metástasis cerebrales aparecen en el 10% de los casos en el momento del diagnóstico, y hasta en el 30% de las necropsias (54). Las metástasis oseas se dan en el

10-35% de los pacientes (71)(84). Las metástasis hepáticas aparecen en el 1% en el momento del diagnóstico, encontrándose en las autopsias hasta en el 35% (54).

El cáncer de pulmón tiene manifestaciones paraneoplásicas muy a menudo, siendo probablemente la neoplasia que se acompaña de mayor número de síndromes paraneoplásicos (85). La clínica paraneoplásica está en relación con el tipo de péptido que sintetice el tumor. Ejemplos clásicos de síndrome paraneoplásico son la hiponatremia causada por hiperproducción de vasopresina y el síndrome de Cushing secundario al exceso de ACTH (ambos asociados al carcinoma de células pequeñas), o la hipercalcemia relacionada con la producción de parathormona ectópica por el carcinoma epidermoide. Se han descrito casos de falsos embarazos como síndrome paraneoplásico en adenocarcinomas secretores de gonadotrofina coriónica (86).

En otras ocasiones, la sintomatología paraneoplásica está en relación con la respuesta inmune contra antígenos tisulares presentes en el tumor, como ocurre en el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert (por bloqueo inmune de los canales calcio-dependientes), la ceguera retiniana y la neuropatía sensorial.

En coexistencia con el carcinoma pulmonar pueden aparecer una gran variedad de anomalías cutáneas como dermatomiositis, esclerodermia y acantosis nigricans, siendo excepcionales la hipertrichosis lanuginosa, el eritema gyratum repens y urticaria (87).

Por otra parte, se ha observado que tras la extirpación del tumor o su tratamiento con citostáticos o radioterapia pueden desaparecer estos síndromes paraneoplásicos, lo que podría utilizarse para valorar la eficacia terapéutica (88).

DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PULMON

El diagnóstico del cáncer de pulmón debe ser lo más temprano y exacto posible. Sin embargo, los programas de detección precoz realizados hasta el momento aparte de utilizar pruebas de screening no del todo inocuas (89), no han demostrado ser demasiado efectivos dado su elevado coste y lo limitado de sus objetivos (90). Tal proceso debe realizarse a dos niveles: por un lado habrá que distinguir el tipo histológico, esto es, se hará un diagnóstico de la naturaleza del tumor; por otro, se determinará el grado de diseminación neoplásica, el diagnóstico de extensión.

A) DIAGNOSTICO DE NATURALEZA

A.1.- Citología de esputo:

Uno de los métodos más útiles de diagnóstico de esta neoplasia. Se puede conseguir el diagnóstico de naturaleza hasta en el 50-95% de los casos (91)(92).

La fiabilidad diagnóstica de esta prueba va en función de una serie de factores, como son la técnica de recogida y procesado de la muestra, el número de muestras examinadas (una sola muestra de citología de esputo aporta un diagnóstico correcto de malignidad del 40%, dos un 56%, tres un 69% y cuatro un 85%(93), la localización (los tumores de situación central producen mayor índice de diagnósticos positivos que las lesiones periféricas)(94), tamaño y tipo anatomopatológico de la muestra (la correlación con el tipo histológico, comprobada posteriormente por el

estudio de la pieza resecada, se confirma en el 80% de los carcinomas escamosos y en el 75% del los carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas)(93).

A.2.- Estudios radiológicos convencionales:

Si bien la radiografía de tórax es la prueba diagnóstica a partir de la cual el médico sospecha la presencia del tumor en la mayoría de las ocasiones (58), ésta nunca ofrece un diagnóstico de certeza.

Cuando el carcinoma se hace sintomático, la radiología casi siempre es patológica. Un nódulo pulmonar es visible en la placa de tórax si su diámetro es igual o superior a 6 mm, siempre que no esté superpuesto a la opacidad de una costilla (93).

A.3.- Fibrobroncoscopia:

La técnica de elección en el diagnóstico del carcinoma broncogénico (95). En la mayoría de las ocasiones nos proporciona el diagnóstico de naturaleza del cáncer de pulmón (93).

Este estudio tiene su mayor rendimiento diagnóstico en los tumores pulmonares de localización central, donde da una certeza diagnóstica en el 90% de los casos (95).

Dentro de las técnicas fibrobroncoscópicas podemos encontrar:

- Broncoaspirado: Técnica con la que se consigue llegar a las zonas más periféricas del pulmón, sobre todo cuando se realiza guiada por control fluoroscópico (93). En un estudio realizado sobre 133 carcinomas broncogénicos diagnosticados por endoscopia, se ha llegado a la conclusión de que la mejor pauta para el diagnóstico sería recoger un broncoaspirado previo a otras técnicas, como biopsia, punción o legrado y realizar otro broncoaspirado después de dichas pruebas (96). En el caso de que no halla hemorragia se pueden procesar ambas muestras como una sola.

Con la técnica de broncoaspirado debemos ser cautos a la hora de valorar sus resultados porque pueden existir falsos positivos cuando existe alguna tumoración de vías aéreas superiores, por el arrastre de células malignas.

- Legrado bronquial: Se trata de una técnica que nos permite conseguir muestras de las zonas periféricas y de aquellas que pueden observarse directamente con el fibrobroncoscopio.

- Biopsia bronquial: se debe realizar ante cualquier alteración de la pared bronquial observada por fibrobroncoscopia. La sensibilidad global de esta técnica varía entre el 75%, si el tumor es visible (73), y el 61-82% si no lo es (97).

El número de biopsias realizadas para el diagnóstico de cáncer de pulmón está en relación con la probabilidad de obtenerlo (98). Así,

la probabilidad de diagnosticar una neoplasia pulmonar es de 0.89 si se realiza una sola biopsia, 0.99 si se realizan dos, y 0.999 si se hacen tres.

- Biopsia transbronquial: Permite la obtención de muestras de parénquima pulmonar. La rentabilidad de esta técnica varía en función del tamaño del tumor, y la experiencia del endoscopista y anatomopatólogo que examine la muestra, variando entre el 50 y el 80% el porcentaje de resultados positivos (89).

Si se realiza la biopsia transbronquial bajo control fluoroscópico, el porcentaje de diagnósticos positivos es del 70-75% de los casos (99), aunque si las lesiones periféricas tienen un diámetro inferior a 2 cm, la rentabilidad baja a sólo un 28% de los casos (100).

- Punción aspirativa transbronquial: Utilizada en el estadiaje de las neoplasias pulmonares (101). Se puncionan ganglios paratraqueales, paracarinales y parahiliares.

Con esta técnica, la sensibilidad alcanzada es de hasta un 84% (73).

A.4.- Punción transtorácica:

Si con los medios endoscópicos anteriormente nombrados no se obtiene un diagnóstico citohistológico, se puede recurrir a la punción transtorácica, técnica con la que se pueden estudiar tumoraciones pulmonares de hasta 5mm de

diámetro (93).

Algunas de las indicaciones de esta técnica son:

- Estudio de nódulos pulmonares solitarios, intentando evitar un tratamiento quirúrgico en casos innecesarios.

- En pacientes con una neoplasia previa, para diferenciar entre nueva neoplasia, lesión metastásica o proceso inflamatorio.

- Durante una toracotomía si se considera que la biopsia podría ser peligrosa o difícilmente proporcionaría un diagnóstico definitivo (102).

Las complicaciones más frecuentes de esta técnica son: neumotórax (27%), hemoptisis (2-5%) y hemorragias alrededor de la lesión (4-11%). El porcentaje de falsos positivos viene a ser del 2.4% y el de falsos negativos del 0.23% (103)(104).

B) DIAGNOSTICO DE EXTENSION:

Una vez obtenido el diagnóstico histológico del cáncer de pulmón, habrá que proceder a la clasificación por estadios con el propósito de ayudar en la selección de un tratamiento adecuado, estimar el pronóstico, facilitar futuras comunicaciones acerca del

estado del paciente y comparar los resultados de diferentes series clínico-terapéuticas (105).

El estadiaje de estas neoplasias se realiza siguiendo el Sistema TNM (Tamaño del tumor primario, Nódulos linfáticos afectos, Metástasis a distancia). La clasificación TNM (106) se expone a continuación:

* Tamaño del tumor primario:

- Tx: Tumor probado por la presencia de células malignas en secrecciones broncopulmonares, pero no visualizado radiológica o broncoscópicamente, o cualquier tumor que no puede ser evaluado, como ocurre en la clasificación de retratamiento.

- T0: Sin evidencia de tumor primario.

- Tis: Carcinoma in situ.

- T1: Tumor cuyo diámetro mayor es de 3cm o menos, rodeados de pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en endoscopia.

- T2: Tumor cuyo diámetro mayor es de más de 3cm, o tumor de cualquier tamaño que invade pleura visceral o presente atelectasia o neumonitis obstructiva asociada, extendiéndose hasta la región hilar. En la broncoscopia, la

extensión más proximal demostrable del tumor debe estar en un bronquio lobar o a más de 2cm de la carina. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada debe afectar a menos de un pulmón entero.

- T3: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluido tumores del sulcus superior), diafragma, o a la pleura mediastínica pericárdio sin afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral, o un tumor en el bronquio principal en los 2cm cercanos a la carina pero sin invasión de la misma.

- T4: Tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino o que afecta al corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o presencia de derrame pleural maligno.

* Afectación ganglionar:

- N0: No se demuestran metástasis en adenopatías regionales.

- N1: Metástasis en adenopatías peribronquiales o de la región hilar homolateral, o ambas, incluyendo extensión directa.

- N2: Metástasis en adenopatías homolaterales y subcarinales.

- N3: Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales o en adenopatías de la región escalénica o supraclavicular homo o

contralateral.

*** Metástasis a distancia:**

- M0: Sin metástasis a distancia.

- M1: Metástasis a distancia.

ESTADIOS:

Carcinoma oculto	Tx N0 M0
Estadío 0	Tis (carcinoma in situ)
Estadío I	T1 N0 M0 T2 N0 M0
Estadío II	T1 N1 M0 T2 N1 M0
Estadío IIIa	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
Estadío IIIb	T1-4 N3 M0

T4 N1-3 M0

Estadío IV

T1-4 N1-3 M1

El sistema de clasificación TNM no tiene el mismo valor en todos los tipos histológicos de carcinoma pulmonar, de manera que es poco útil en los carcinomas de células pequeñas, ya que en éstos existen micrometástasis desde el principio. Para clasificar a este tipo de tumores se utiliza el sistema VALG (107), que consta de dos estadíos:

- **Estadío de enfermedad limitada:** cuando sólo hay afectación de un hemitórax y de los ganglios linfáticos regionales, incluyendo los mediastínicos e hiliares y generalmente los ganglios supraclaviculares homolaterales.

- **Estadío de enfermedad extendida:** cuando la diseminación del proceso tumoral va más allá de los límites especificados en el estadío anterior, incluyendo adenopatías a distancia, cerebro, hígado, huesos, médula ósea, metástasis intraabdominales y en tejidos blandos.

Por tanto, se utilizará el Sistema de clasificación TNM para el estudio del carcinoma escamoso, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma y cáncer de células pequeñas en algunos casos quirúrgicos, con tumores periféricos de pequeño tamaño y sin afectación ganglionar. Se utilizará el sistema VALG en el resto de los casos de carcinoma pulmonar de células pequeñas y en el carcinoma bronquioloalveolar, este último debido a su frecuente carácter multifocal, con lo que no se podría establecer el

parámetro T (108).

Ante la sospecha de una neoplasia pulmonar, se deben realizar una serie de pruebas para determinar el diagnóstico etiológico y de extensión. Algunas ya han sido expuestas anteriormente, el resto lo comprenden las siguientes:

- Esofagograma: fácil de realizar y de gran rentabilidad. Da idea de los posibles agrandamientos de los ganglios subcarinales y retrotraqueales, cuyo aumento, caso de existir, no sería visible en la radiografía de tórax postero-anterior (89).

- Bioquímica (108): Determinar la fosfatasa alcalina. Si ésta estuviese elevada habría que descartar que existiese colestasis hepática o un origen óseo, en cuyo caso habría que practicar un estudio isotópico en busca de metástasis óseas.

Determinar también los niveles de Gamma glutamil transpeptidasa. Una elevación de la misma sugeriría la existencia de metástasis óseas. Se trata de una prueba muy sensible aunque de poca especificidad.

- Determinación de marcadores tumorales (108): como el antígeno carcinoembrionario (CEA), de alta especificidad y un 53% de positividad, o como la fosfohexosaisomerasa, con una baja especificidad y un 75% de positividad.

El valor de estos marcadores está en el seguimiento de los pacientes y en la detección precoz de las recidivas.

Otros marcadores tumorales son la enolasa neuronal específica, que se eleva en el carcinoma de células pequeñas y ante la existencia de metástasis cerebrales; la Enzima Convertidora de Angiotensina (109), disminuida en los pacientes con carcinoma broncogénico y elevada en otros tumores extrapulmonares y en patologías benignas como la hidatidosis.

- Gammagrafía ósea, recomendada en los casos de cáncer de pulmón de células pequeñas, por su gran tendencia a presentar metástasis hematógenas.
- Gammagrafía hepática: para descartar metástasis hepáticas, aunque su eficacia ha sido superada por el TAC.
- Ecografía abdominal: prueba rápida, cómoda y sensible para detectar metástasis hepáticas y suprarrenales.
- Tomografía Axial Computerizada (TAC): de gran precisión a la hora de determinar la extensión tumoral (61-95%) (110).
- Resonancia Magnética Nuclear: puede ser útil para diagnosticar aquellas metástasis en mediastino y tronco cerebral que no fueron detectadas con la TAC (108).
- Gammagrafía pulmonar con Citrato de Galio 67, con una sensibilidad diagnóstica del 0.22 y una especificidad de 0.97 (111).
- Cirugía: mediastinoscopia, toracoscopia, pleuroscopia.

- Estudio de la función pulmonar: para identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias y/o establecer una posible contraindicación quirúrgica en aquellos considerados "de riesgo excesivo" (108).

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON

Tres son los grandes pilares sobre los que se apoya el tratamiento del cáncer de pulmón: cirugía, radioterapia y quimioterapia. De distintos factores, como el tipo histológico del tumor, estadio y el estado general del paciente va a depender el tipo de tratamiento a seguir.

A) TRATAMIENTO QUIRURGICO

La cirugía se utiliza en el cáncer de pulmón tanto como tratamiento como para diagnóstico y determinación de la extensión del mismo.

En el diagnóstico del cáncer de pulmón la cirugía podría utilizarse, en el caso de un tumor ya conocido, para conocer su extensión, o, sin diagnóstico previo, se podría realizar una intervención quirúrgica en el curso de la cual se hallase el tumor, procediéndose a su exéresis, según las posibilidades técnicas. Por supuesto, lo ideal sería que la calidad de los métodos utilizados para el diagnóstico preoperatorio fuese tal que esta circunstancia se diera en un número reducido de casos (112).

El tratamiento quirúrgico radical constituye el ideal de cirugía oncológica, ya que se intentaría la exéresis del tumor y del territorio linfático regional que le corresponde.

Los carcinomas broncopulmonares de células no pequeñas, en el momento de ser diagnosticados, presentarían metástasis en el 50% de los casos, siendo por tanto inoperables, y un 25% más son irreseables cuando son detectados (113). Solo el 25% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de pulmón sobrevivirán a los 5 años de la cirugía (114).

El tratamiento quirúrgico del cáncer de células pequeñas fue abandonado al comprobarse que la mayoría de estos pacientes intervenidos presentaba metástasis a distancia poco tiempo después de la cirugía. Sin embargo, en algunas series se han

descrito supervivencias del 30 al 50% a los 5 años en el estadio de enfermedad localizada, cuestionando el dogma de la inoperabilidad absoluta de este tipo de neoplasias (115). Ante tales buenos resultados, algunos autores recomiendan el tratamiento quirúrgico en los casos localizados de carcinoma de células pequeñas, aunque acompañados siempre de poliquimioterapia adyuvante (116).

La citorreducción es otro tipo de técnica quirúrgica en el cáncer de pulmón, con la que se elimina la mayor proporción posible de la neoplasia y los ganglios linfáticos afectados. Este tipo de cirugía debe siempre ir acompañada de otro tipo de tratamiento.

En último lugar está la cirugía paliativa, con el fin de tratar aquellas otras alteraciones que ocasionarían graves trastornos al paciente afecto de un carcinoma broncogénico, como podrían ser síndromes álgicos, procesos supurativos o derrame pleural maligno (112).

B) TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

La radioterapia continúa teniendo importancia en el tratamiento del cáncer de pulmón epidermoide o glandular, que, por motivos generales o locales, han sido descartados para la cirugía, ofreciendo buenos resultados funcionales (117). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones tiene sólo una finalidad paliativa.

Dos indicaciones específicas tiene la radioterapia en el caso del carcinoma de células pequeñas: a) En las neoplasias intratorácicas, se realiza la radioterapia del tumor primitivo y, profilácticamente, del mediastino. Se demuestra así que la tasa de recidivas locales sería significativamente menor, cuando se añadiera la radioterapia a la poliquioterapia, que continuaría siendo el tratamiento de elección en este tipo de neoplasias (118); b) Radioterapia profiláctica a nivel holocraneal, que reduce la incidencia de metástasis cerebrales (119).

C) TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO

Los carcinomas de pulmón de células no pequeñas serían, en líneas generales, resistentes a la quimioterapia (120). Sin embargo, se han encontrado ciertos agentes citostáticos útiles en este tipo de neoplasias, tales como la IFOSFAMIDA, CISPLATINO, MITOMICINA C y VINDESINA (121).

La poliquimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado, pero no diseminado, conseguiría respuesta positiva en el 50% de los casos y, además, en ocasiones con la adicción o no de la radioterapia, convertiría en operables tumores que inicialmente no habrían sido candidatos a un tratamiento quirúrgico por su excesiva extensión local (120).

En el cáncer de pulmón de células pequeñas se utilizan tres o más fármacos, en vista de los tratamientos agresivos han proporcionado un aumento de remisiones

completas y de tasas de supervivencia. Estos resultados han sido particularmente notables en los localizados intratorácicamente, en los que incluso se podría esperar su curación (122).

En el carcinoma de pulmón de células pequeñas se utilizarían fundamentalmente las siguientes combinaciones de citostáticos:

- CICLOFOSFAMIDA más ADRIAMICINA más VINCRISTINA (AV)
- VP16 más CICLOFOSFAMIDA
- VP16 más CISPLATINO

Para mejorar los resultados de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas, se está trabajando con la quimioterapia alternante, con la intensificación tardía y autotransplante de médula ósea y con inmunquimioterapia.

PRONOSTICO DEL CANCER DE PULMON

A pesar de los evidentes adelantos que se han conseguido en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, la supervivencia de estos pacientes con esta neoplasia a los 5 años continúa siendo escasa, con un valor del 13%, según estadísticas norteamericanas (123).

La supervivencia de estos pacientes está influenciada por múltiples factores, unos dependientes del huésped y otros del mismo tumor. De entre los factores pronósticos destacan:

- Sexo:

Algunos autores opinan que existe mejor evolución en la mujer que padece un cáncer de pulmón (124)(11). Otros, no encuentran diferencias significativas entre los dos sexos (125). Incluso hay quien describe peores pronósticos en las mujeres (126).

- Edad:

Diversos estudios han encontrado que el pronóstico del cáncer de pulmón es peor en pacientes de más de 60 años de edad, mientras que los de edades comprendidas entre 41 y 50 años y 51 y 60 años tienen una supervivencia similar y mejor (124)(127).

- Raza:

Parece ser que la evolución es mejor en pacientes de raza blanca que en los de raza negra (11).

- Conservación del estado general:

Algunos autores consideran que la conservación del estado general es el principal factor pronóstico en el cáncer de pulmón (3)(128)(129). Se ha comprobado una relación estadísticamente significativa entre la conservación de ~~est~~ general o "performance status" y la supervivencia por carcinoma broncopulmonar (130).

- Pérdida de peso:

Se ha encontrado una relación inversa estadísticamente significativa entre la pérdida de peso y la supervivencia (128).

- Tamaño del tumor:

Solo el 11.5% de los pacientes que tienen un cáncer de pulmón con un tamaño superior a 5 cm sobreviven 2 ó más años (131).

- Tipo histológico:

La mayoría de los autores consultados coinciden en estimar que el carcinoma epidermoide es el tipo de neoplasia pulmonar de mejor pronóstico (3)(124)(127)(131). Otros autores difieren de esta opinión y señalan al adenocarcinoma como el tumor pulmonar de pronóstico más favorable (132).

- Tratamiento recibido:

El tratamiento quirúrgico aumenta la supervivencia de los pacientes afectos de carcinoma broncogénico. Por desgracia, una gran proporción de pacientes son inoperables en el momento del diagnóstico.

- Invasión ganglionar regional:

El cáncer de pulmón manifiesta un pronóstico peor cuando se produce invasión ganglionar regional (133). La existencia de estas adenopatías reduce la supervivencia a largo plazo al 50%, comparándola con los pacientes que tienen la neoplasia confinada en el pulmón (3).

-Metástasis a distancia:

Estas metástasis empeoran el pronóstico del cáncer de pulmón y son una causa frecuente de mortalidad tardía (134).

- El estadio postoperatorio:

Las tasa de supervivencia para el estadio I son similares para el carcinoma epidermoide y el de células grandes. En los casos de estadio II y III, la supervivencia parece ser mejor para el carcinoma epidermoide (3). En la siguiente tabla (3) podemos observar el valor pronóstico de los estadios posttratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de pulmón. El total de pacientes estudiados asciende a 794:

Estadio posttratamiento quirúrgico	Porcentaje de supervivientes totales a los 5 años
I (330 pacientes)	53%
II (103 pacientes)	29%
III (361 pacientes)	16%

CANCER DE PULMON EN ENFERMO JOVEN

La frecuencia del carcinoma primario de pulmón ha aumentado de forma vertiginosa durante los últimos 50 años. Si bien estos tumores suelen tener una incidencia máxima entre la quinta y la sexta década de la vida, la presentación en el enfermo joven viene siendo cada vez más preocupante. En nuestro medio tiene su máxima frecuencia en los 61 años, con una oscilación de 10 años por encima y por debajo de dicha edad

(73); sin embargo, la frecuencia en el adulto joven llega a alcanzar el 5% en algunas series (135).

En un estudio publicado en 1992 que abarcaba el periodo de tiempo comprendido entre 1950 y 1989 en 24 países europeos se observó un incremento en la incidencia del cáncer de pulmón en el enfermo joven, tanto en hombres como mujeres (14). Actualmente los pacientes menores de 40 años con neoplasias pulmonares representan entre el 1.2 y el 5% de la población total (136).

Hasta hace poco tiempo se consideraba que el cáncer primitivo de pulmón en el enfermo joven tenía un comportamiento mucho más agresivo y un pronóstico más sombrío que en edades más avanzadas de la vida (135). Para el médico generalista, una sintomatología anodina o incluso una clínica que en un paciente mayor de 50 años es muy sugerente de neoplasia pulmonar, es relativamente fácil de confundir con otras enfermedades respiratorias más propias de edades más tempranas (como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Tuberculosis, Sarcoidosis, enfermedades intersticiales, vasculitis, etc). Por esta razón, el diagnóstico de la neoplasia es diferido en el tiempo de manera que a la hora de aplicar un tratamiento eficaz, la enfermedad se encuentra ya en estadios muy avanzados (137). Además, parece existir una cierta resistencia del médico para realizar una evaluación diagnóstica agresiva de los síntomas del cáncer de pulmón en pacientes jóvenes (136).

Sin embargo, los últimos estudios sobre el pronóstico del cáncer de pulmón en personas jóvenes lanzan estadísticas muy diferentes, sobre todo en aquellos tratados con cirugía: en un estudio realizado sobre 82 pacientes tratados quirúrgicamente en el

Hospital Marie-Lannelongue (Estados Unidos) entre 1982 y 1990 se observó que la supervivencia por estadios en pacientes menores de 40 años no difería de la encontrada en otras edades (138); en otro estudio, realizado en Japón, sobre 17 pacientes tratados quirúrgicamente con edades menores de 40 años se encontraron cifras similares, concluyendo que la esperanza de vida de estos pacientes con cáncer primitivo de pulmón no sólo no era mayor que otros de edad más avanzada sino que podría incluso ser mejor si se aplicaran campañas de diagnóstico precoz y una intervención quirúrgica activa (139); datos similares pueden encontrarse en otros estudios de la misma índole (135)(136)(140)(141)(142). Sin embargo, existen algunos estudios donde parece observarse incluso un descenso en la mortalidad en este grupo de pacientes (143).

La supervivencia global a los 5 años en estos enfermos es del 41% en las series revisadas, y la de aquellos que fueron tratados con cirugía es del 56%. La supervivencia a los 5 años por estadios es como sigue (138)(139):

- Estadio I:	62.4 -70%
- Estadio II:	54%
- Estadio IIIa:	28%
- Estadio IIIb:	0%
- Estadio IV:	0%

La actitud terapéutica ante este tipo de neoplasias varía en función del tipo histológico del tumor y del estadio en que se encuentra. Existen diferencias significativas en la incidencia de los distintos tipos histológicos según la edad del paciente (138)(139)(144)(145)(146)(147):

- Adenocarcinoma: 20-63.3% (13% en mayores de 45 años)
- Carcinoma epidermoide: 10.0-28% (48% en mayores de 45 años)
- Carcinoma de células pequeñas: 8.5-34% (24% en mayores de 45 años)
- Carcinoma indiferenciado de células grandes: 6%
- Carcinoma mixto: 16%

La incidencia por sexos también difiere de la observada en el enfermo de más de 45 años: un 35% en mujeres (frente al 28% en edades más avanzadas)(144)(142).

Existen también diferencias en cuanto a las características clínicas, hallazgos anatomopatológicos y el pronóstico de los enfermos más jóvenes con cáncer de pulmón no sólo con respecto al grupo de mayor edad, sino entre diferentes regiones.

En un estudio retrospectivo durante el periodo comprendido entre 1977 y 1988 sobre enfermos asistidos en 3 países diferentes (Northwestern Memorial Hospital-EEUU, Rambam Medical Center-Israel, Hospitales de Sta. Ana y U. de Pavia-Italia) se encontró que los pacientes más jóvenes presentaban una mayor incidencia de dolor torácico, fiebre y síntomas neurológicos al principio de su enfermedad. Además, presentaban una mayor incidencia de lesiones en lóbulos inferiores diagnosticadas por radiografía convencional; una mayor frecuencia de adenocarcinomas; estadios de la enfermedad más avanzados; un incremento de indicaciones de quimioterapia; y una reducción en la supervivencia ($p < 0.03$) (137). El pobre pronóstico era debido a la presentación de la enfermedad en estadios más avanzados. En Israel, los pacientes más jóvenes presentaban más frecuentemente un estadio I de la enfermedad, tenían una mayor incidencia de adenocarcinomas, un aumento de la posibilidad de tratamiento, especialmente cirugía,

y una mejor supervivencia ($p < 0.02$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos de edad en cuanto a los síntomas de presentación, duración de los síntomas y los hallazgos en las radiografías de tórax. En comparación con los pacientes más jóvenes de Chicago e Israel, los enfermos del Norte de Italia presentaron una mayor proporción de carcinomas epidermoides (y menos adenocarcinomas), encontrados más frecuentemente en el estadio I ó II de la enfermedad, recibieron radioterapia con menor frecuencia y se les mantuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos durante un periodo de tiempo mayor. La supervivencia fue baja, al igual que la serie de Chicago, en comparación con la de Israel. Las diferencias en cuanto al pronóstico están en relación en parte con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y en parte con la habilidad en la resección quirúrgica (137).

Se ha intentado relacionar también al cáncer de pulmón de presentación en el enfermo joven con el virus de la inmunodeficiencia humana (148)(41)(42). Esta asociación, si bien es poco frecuente, se define dentro de un perfil determinado de enfermo: edad joven (media 38 años), abuso de drogas via intravenosa, preponderancia de Adenocarcinoma sobre otros subtipos celulares, y un estadio clínico avanzado en el momento del diagnóstico (la mayoría estadios III ó IV).

Las indicaciones quirúrgicas del cáncer de pulmón en el enfermo joven son las mismas que las de los enfermos más viejos, si bien la mayoría de los cirujanos apuestan por una cirugía lo más radical y agresiva posible con vistas a obtener supervivencias más a largo plazo (135)(140)(148)(149)(150).

Sin embargo, el mejor tratamiento hoy en día del cáncer en general y en

particular del de pulmón es la prevención, que debe ir encaminada en este sentido a la identificación de los factores de riesgo y a la reducción de la exposición a los carcinógenos como primeros pasos (prohibición del consumo de tabaco a menores de edad, reducción de la producción mundial de tabaco, aumento de los impuestos sobre el tabaco, información precisa del posible consumidor de las consecuencias que trae el consumo de tabaco, etc) (151). En la actualidad, los niños y jóvenes poseen considerable conocimiento sobre el cáncer, especialmente sobre la relación entre el cáncer de pulmón y el tabaco, gracias a los mensajes que reciben sobre educación sanitaria (152). La causa de muerte que más se puede prevenir es el consumo de cigarrillos (24).

Un nuevo concepto en la prevención del cáncer de pulmón es el de la quimioprevención. El National Cancer Institute financió la investigación de 14 compuestos o combinaciones de compuestos como agentes de quimioprevención. Los biomarcadores de lesiones tempranas son usados por lo general para monitorizar la eficacia de los agentes quimiopreventivos. Los biomarcadores que han sido estudiados para el cáncer de pulmón son: el índice de metaplasia del tejido bronquial y las células bronquiales atípicas recogidas por cepillado (5).

II. P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A

El cáncer de pulmón, es la neoplasia más frecuente en el hombre, siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados.

La edad de aparición de esta neoplasia, ha ido variando a través de los años, posiblemente por el aumento de factores negativos epidemiológicos. Parece demostrado que el aumento del consumo del tabaco y la industrialización, son los responsables del aumento de su incidencia, pero también al mismo tiempo, de las variaciones en la edad de aparición de dicha neoplasia.

En los años 60, la edad media al diagnóstico estaba alrededor de los 65 años. En la actualidad, esta media ha disminuido hasta encontrarse en 61 años.

Partiendo del supuesto de que dicho tumor no debe tener el mismo comportamiento en los pacientes en razón de su edad, variaciones en su velocidad de crecimiento, histología, curso evolutivo en relación al estado general y las implicaciones del tratamiento entre otros, es por lo que nos hemos decidido a estudiar particularmente esta enfermedad en los enfermos jóvenes, al objeto de conocer mejor su historia actual.

Teniendo en cuenta como decíamos, que es la mayor causa de mortalidad por cáncer en el varón, es por lo que hemos incidido en el estudio de este grupo de edad, cuyo

pronóstico es tan desfavorable.

A pesar de los innumerables estudios y publicaciones que se han realizado a lo largo de la historia, sobre distintos aspectos de esta enfermedad, no hemos encontrado específicamente ningún estudio importante sobre el tema que estamos planteando.

Por todo ello, nos hemos decidido a estudiar las características diferenciales del cáncer de pulmón en el paciente joven, al objeto de conocer las diferencias epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas, así como la incidencia de los distintos tipos histológicos y la problemática que esta neoplasia puede presentar en edades jóvenes de la vida.

III. MATERIAL Y METODO

I) MATERIAL:

Ia) Pacientes: Se efectuó un estudio retrospectivo de todas las historias clínicas de pacientes ingresados en el Centro Regional de Oncología de Sevilla con el diagnóstico cierto de Ca. de pulmón entre los años 1.982 y 1.988.

Ib) Criterios de selección: Se establecieron dos grupos en relación con la edad:

Grupo 1: pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón hasta 44 años inclusives.

Grupo 2: pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón igual o superior a 45 años sin límite de edad.

Ic) Confirmación diagnóstica: A todas las historias clínicas de cada paciente, se les exigió que aportaran los siguientes datos:

- Anamnesis, antecedentes y exploración clínica.
- Rx. Tórax PA y L.
- Estudio histopatológico de confirmación cierta de muestras del tumor primario o sus metástasis, extraída mediante fibroendoscopia, punción o cirugía.

Id) Rx. Tórax: Todos los pacientes fueron sometidos a estudio radiológico de tórax P A y L.

Ie) Fibroendoscopia: Se realizó esta técnica en el Servicio de Respiratorio de nuestro Hospital, bien para la localización del tumor, como para los pacientes que requirieron confirmación diagnóstica.

II) METODO:

De cada historia clínica se analizaron los siguientes datos:

- **Sexo:** Varón/Hembra

- **Edad.**

- **Profesión:** Hemos considerado tres grupos:

- Polucionable.

- No polucionable.

- Desconocido.

Siguiendo los criterios habituales descritos en la Bibliografía.

- **Medio:** Hemos considerado su hábitat natural. Se han establecido los siguientes grupos: Rural, urbano y desconocido.

- **Tabaco:** Se consideraron dos grupos:

- Fumadores.
- No fumadores.

Dentro del primer grupo se han establecido tres sub-grupos en razón al número de cigarrillos consumidos al día:

- < 15
- 15 - 20
- > 20

- **Antecedentes respiratorios:** Incidiendo en aquellos que clásicamente se les ha relacionado con la patología neoplásica: EPOC, TBC, procesos inflamatorios, etc.

- **Clínica:** Se han recogido los síntomas al diagnóstico, agrupándolos en tres variables.:

- Hallazgos casual (asintomático).
- Síndrome respiratorio.
- Síndrome extrarrespiratorio.
- Índice de Karnofsky: Se ha seguido la escala Karnofski para referir el

estado constitucional del paciente al diagnóstico.

- **Síndromes paraneoplásicos:** Se han recogido para su valoración los más reconocidos.

- **Tipo histológico:** Seguimos la clasificación de la OMS. Aunque como es bien sabido la mayoría de las neoplasias pulmonares pertenecen a los cuatro grupos referidos (Adenocarcinoma, epidermoide, células pequeñas y células grandes).

- **Estadío:** Según clasificación T N M.

- **Biopsia y citología:** Se consignó la realización de dichas técnicas y sus resultados.

- **Radiología:** A partir de las proyecciones radiológicas postero anterior y lateral, se consideraron los siguientes signos radiológicos:

- a) Ausencia de signos radiológicos.
- b) Existencia de signos radiológicos sugestivos de neoplasia.

Dentro de este segundo grupo se analizaron las siguientes características:

- Existencia de:
- Masa
 - Nódulos.
 - Neumonitis.
 - Atelectasia.
 - Derrame
 - Ensanchamiento mediastínico.
 - Infiltración costal.

- **Fibroendoscopia:** Hemos valorado la existencia de signos directos o indirectos de neoplasia y dentro de los primeros, su localización.

- **Metástasis al diagnóstico:** Se valora su existencia y localización.

- **Metástasis evolutivas:** Se consideró su aparición y localización en el transcurso de la enfermedad.

- **Características terapéuticas:** Se valoró independientemente el tipo de tratamiento instaurado en tres grupos:

- Quimioterapia.

- Radioterapia.

- Cirugía.

En este último grupo se consideró además el tipo de cirugía. Así mismo se valoró la respuesta al tratamiento y su duración.

- **Respuesta:** Regresión parcial o total de los síntomas y signos relacionados con el proceso tumoral.

- **Respuesta parcial:** Aquella que con los métodos visuales del diagnóstico percibe un éxito del 50% o más del proceso tumoral.

- **Respuesta completa:** Aquella en la que se objetiva desaparición completa del tumor. Entendiéndose que para definirla se utilizan los métodos diagnósticos que se encuentran en los protocolos habituales.

- **Duración:** Tiempo transcurrido en meses desde que se objetiva regresión de la enfermedad, hasta la progresión de la misma.

- **Supervivencia:** Se valora el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el exitus

III) DESCRIPCION DEL METODO ESTADISTICO.

Los datos se importan en una base de datos DBase III+ mediante el programa de análisis estadístico SPSSPC+, la base de datos consta de 52 variables originales y 7 creadas mediante la dicotomización de las originales.

Para la descripción de la muestra se utilizan frecuencias y porcentajes en el caso de variables cualitativas y medias, desviaciones standard y rangos en el caso de variables cuantitativas. Los supuestos básicos de normalidad para estas últimas son analizados mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, asumiendo como variable de distribución normal $p < = 0,05$.

Las comparaciones entre las variables cualitativas se realizan mediante la prueba X^2 , empleando en el caso de existir celdas con menos de 5 casos o un 25% de la muestra, la corrección de Yates. El contraste de las diferencias entre variables cuantitativas se realiza mediante las pruebas no paramétricas de Mann-Whitman, en el caso de 2 grupos independientes y Kruskal-Wallis si existen k grupos. Para todas estas comparaciones se utiliza un nivel de significación $\alpha < = 0,05$.

El análisis de la supervivencia se realiza mediante el método de Kaplan-Meier, las comparaciones en esta probabilidad de supervivencia entre varios grupos, se efectúan mediante la prueba Log-Rank, con el mismo nivel de significación que las pruebas anteriores.

IIIa) Variables

T A B L A D E V A R I A B L E S

- Edad
- Sexo
- Profesión
- Medio
- Tabaco
- Antecedentes respiratorios
- Clínica
- Síndromes paraneoplásicos
- Tipo histológico
- Estadío
- Biopsia
- Citología
- Radiología:
 - Rx. positiva
 - Rx. masa
 - Rx. nódulo
 - Rx. neumonitis
 - Rx. atelectasia
 - Rx. derrame
 - Rx. ensanchamiento mediastínico
 - Rx. infiltración costal
- Fibrobroncoscopia:
 - Fibrobroncoscopia
 - Infiltración bronquio principal
 - Infiltración bronquio lob.
 - Infiltración traqueal
 - Signos indirectos
- Metástasis al diagnóstico:
 - Oseas
 - Hepáticas
 - Cutánea
 - Cerebrales
 - Adrenales
 - Ganglionares
 - Pulmonares
- Metástasis evolutivas:
 - Oseas
 - Hepáticas
 - Cutánea
 - Cerebrales
 - Adrenales
 - Musculares
 - Pulmonares
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Cirugía
- Tipo de cirugía
- Respuesta
- Duración
- Supervivencia

IV. RESULTADOS

IV RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio, obtuvimos un total de 425 pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón.

A partir de ahora, para la descripción de los resultados, se seguirá la siguiente nomenclatura:

Grupo I: Pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón < 45 años.

Grupo II: Pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón \geq 45 años.

IV a) Análisis Unifactorial:

IV a₁ : Grupo I: Quedó constituido por 66 pacientes, lo que constituye el 15,4 % del total de enfermos con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón.

- **Edad:** La edad media de este grupo fue de 39,3 \pm 4,59, con un rango máximo de 44 años y mínimo de 21 años.

En la Fig. 1, representamos gráficamente la distribución de los pacientes por edad.

- **Sexo:** En este grupo la distribución de sexos fue la siguiente:

Varones	59	(89,4%)
Hembras	7	(10,6%).

En la Fig.2 se representa gráficamente la distribución por sexo.

- **Profesión:** El análisis de las características profesionales de este grupo, fué como sigue:

Polucionable	13	(19,7%)
No Polucionable	49	(74,2%)
Desconocido	4	(6,1%)

Estos datos quedan representados en la Fig.3

- **Medio:** El análisis del hábitat fué el siguiente:

Rural: 25 (37,9%)

Urbano: 38 (57,6%)

Desconocido: 3 (4,5%).

En la Fig. 4 se representa este análisis.

- **Tabaco:** La distribución del hábito tabáquico, fué de la siguiente forma:

Fumadores: 63 (95,5%)

No fumadores: 3 (4,5%)

Del análisis cuantitativo de dicho hábito se obtuvieron los siguientes datos, según el número de cigarrillos consumidos al día:

< 15 : 5 (7,9%)

15 - 20: 2 (3,1%)

> 20 : 56 (88,8%)

En las Figs. 5 y 6 quedan representados dichos parámetros.

- **Antecedentes respiratorios:** Se distribuyeron de la siguiente forma:

EPOC: 9 (13,6%)

EPOC + Neumonía: 1 (1,5%)

EPOC + TBC: 1 (1,5%)

Neumonía: 3 (4,5%)

No constan: 52 (78,8%)

En la Fig. 7 queda representada dicha distribución.

- **Características clínicas:** El hallazgo clínico mostró la siguiente distribución:

Hallazgo casual: 2 (3%)

Respiratorios: 38 (57%)

Extrarrespiratorios: 26 (39,4%).

Fig.8

- **Diagnóstico (Tipo histológico):** Las características histopatológicas al diagnóstico, fué como sigue:

Adenocarcinoma: 22 (33,3%)

Oat-Cell: 17 (25,8%)

Ca. Epidermoide: 17 (25,8%)

Ca. células grandes: 4 (6,1%)

No tipificado: 6 (9,1%)

Fig.9

- **Citología:** Del total de los 66 pacientes, los resultados citológicos fueron:

Citología positiva: 52 (78,8%)

Citología negativa: 1 (1,5%)

No realizada: 13 (19,7%)

- **Biopsia:** Los resultados obtenidos siguieron la siguiente distribución:

Biopsia positiva:	36 (54,5%)
Biopsia negativa:	2 (3%)
No realizada:	28 (43,4%)

Los datos quedan referidos en la Fig.10.

- **Radiología:** El estudio radiológico resultó diagnóstico en 63 pacientes, lo que constituye el 95,5%, no resultando diagnóstico en los 3 pacientes restantes (4,5%).

El grupo de pacientes con hallazgo radiológico positivo (n= 63), presentó las siguientes características:

	<u>S I</u>	<u>N O</u>
Nódulo	8 (12,1 %)	58 (87,9%)
Masa	45 (68,2%)	21 (31,8%)
Neumonitis	19 (28,8%)	47 (71,2%)
Atelectasia	8 (12,1%)	58 (87,9%)
Derrame	12 (18,2%)	54 (81,8%)
Ensanchamiento mediastínico	21 (31,8%)	45 (68,2%)
Infiltración costal	4 (6,1%)	62 (93,9%)

El análisis topográfico mostró las siguientes localizaciones:

Localización derecha:	27 (40,9%)
Localización izquierda:	19 (28,8%)
No tipificada:	20 (30,3%)

En la Fig. 11 se expresa dicho estudio.

- **Fibroendoscopia:** Los resultados de la realización de esta técnica, fue como sigue:

Positiva: 42 (63,6%)

Negativa: 10 (15,2%)

No realizada: 14 (21,2%)

El análisis de la localización del tumor fue:

	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Bronquio principal:	23 (34,8%)	43 (65,2%)
Bronquio Lobar	17 (25,8%)	49 (74,2%)
Traquea	5 (7,6%)	61 (92,4%)

Los signos indirectos estuvieron presentes en 15 pacientes (22,7%) y no se encontraron en 51 casos (77,3%).

En la Fig.12 se representan los datos referidos.

- **Estadio:** Del grupo de 66 pacientes el estadiaje en el momento del diagnóstico resultó de la siguiente forma:

Estadio I: 2 (3%)

Estadio II: 4 (6,1%)

Estadio III_A: 17 (25,8%)

Estadio III_B: 7 (10,6%)

Estadio IV: 34 (51,5%)

No clasific.: 2 (3%)

Referidos en la Fig.13.

- **Metástasis:** En el momento del diagnóstico, 31 pacientes (47%) presentaron metástasis mientras que en 35 (53%) pacientes no hubo evidencia de metástasis.

Durante la evolución de la enfermedad presentaron metástasis 19 pacientes (28,8%), mientras que en 47 casos (71,2%) no se constató este dato.

En cuanto a la localización de la enfermedad metastásica, mostró la siguiente distribución:

Metástasis al diagnóstico:	31 (47%)
Oseas:	6 (9%)
Hepáticas:	6 (9%)
Cutáneas:	5 (7,6%)
Cerebrales:	8 (12,1%)
Adrenales:	1 (1,5%)
Pulmonares:	2 (3%)
Ganglionares:	3 (4,5%)

Representadas en la Fig.14

Metástasis evolutivas:	19 (28,8%)
Oseas:	4 (6,1%)
Hepáticas:	5 (7,6%)
Cutáneas:	4 (6,1%)
Cerebrales:	12 (18%)
Pulmonares:	1 (1,5%)

Representadas en la Fig.15

- **Síndromes paraneoplásicos:** La presencia de síndrome paraneoplásico en

esta serie fue la siguiente:

Acropaquias:	13 (19,7%)
Síndrome constitucional:	4 (6,1%)
Síndrome Eaton-L	1 (1,5%)
Dermatitis	1 (1,5%)
Síndrome febril	1 (1,5%)
No Síndromes	46 (69,7%)

Se representan en la Fig.16

- **Características terapéuticas:** Fueron sometidos a quimioterapia 44 pacientes (66,7%) del total de la muestra (n=66). Fig. 17.

La radioterapia se siguió en 42 pacientes (63,6%). Fig. 17.

En relación a la cirugía 11 pacientes (16,7%) fueron intervenidos, mientras que en 55 casos (83,3%) no se llevó a cabo este procedimiento terapéutico. el tipo de cirugía fue el siguiente:

Lobectomía:	1 (9%)
Neumectomía:	6 (54,5%)
Toracotomía:	3 (27,2%)
No tipificada:	1 (9%)

En la Fig.18 representamos gráficamente estas características.

- **Respuesta terapéutica:** Tras los distintos procedimientos terapéuticos empleados, se obtuvo respuesta en 26 pacientes (39,4%), no consiguiéndose este objetivo

en 40 (60,6%). El análisis de la respuesta terapéutica en los 26 pacientes fue parcial en 24 (92,3%) y completa en 2 (7,7%).

La respuesta se representa en la Fig.19.

- **Duración:** La duración media entendida como el tiempo transcurrido en meses desde que se objetiva regresión de la enfermedad hasta la progresión de la misma, fue de $1,80 \pm 3,94$ meses, con un rango que osciló entre 0 - 23 meses.

- **Índice de Karnofsky:** El I.K. fue de 57.2 ± 17.9 , con un rango mínimo de 30 y máximo de 80.

- **Supervivencia:** La supervivencia media fue de $8,23 \pm 8,94$ meses con un rango de 1 - 36 meses.

A continuación se realizó una prueba de rango (Long-Rank) para la comparación del grupo de variables analizadas.

El objetivo de este test al establecer la hipótesis nula, es que el riesgo de muerte es el mismo para los dos grupos, entendiéndose por grupo la presencia o ausencia de la variable. (Tabla I)

T A B L A I

COMPARACION DE SUPERVIVENCIAS (LOG-RANK)

VARIABLE	L(*)	p	NIVEL (**)
Sexo	0,5399	NS	
Medio	0,0055	NS	
Tabaco (dicotom.)	1,8868	NS	
Tabaco (niveles)	0,2962	NS	
Respuesta	18,2479	<0.001	SI
Quimioterapia	2,301	NS	
Cirugía	5,2281	0,02	SI
Radioterapia	6,3072	0,01	SI
Estadío	11,4749	0,009	I,II,III,IV (+a-)
Metastasis evolutiva	5,2926	0,02	SI
Metástasis diag.	9,3520	0,002	NO

(*) Prueba Log-rank

(**) Nivel con mayor supervivencia

De los datos de la tabla se desprende un nivel con mayor supervivencia en relación con: Respuesta, Cirugía, Radioterapia, Estadío, Metástasis evolutiva y no presentar metástasis al diagnóstico.

- Supervivencia actuarial (Kaplan Meier): (fig.20)

T A B L A I I

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA PARA TODA LA MUESTRA

(KAPLAN - MEIER)

MES	PROBAB. SUPERV.	ERR.ESTAND.	IC < 95%	IC > 95%
1	0,8939	0,0379	0,8196	0,9681
2	0,7822	0,0515		
3	0,7322	0,0557		
4	0,6115	0,0618		
5	0,4826	0,0639	0,3573	0,6078
6	0,4659	0,0638		
7	0,4142	0,0633		
8	0,3969	0,0630		
9	0,2934	0,0590		
10	0,2761	0,0580		
11	0,2416	0,0557	0,1324	0,3507
12	0,1898	0,0511		
13	0,1553	0,0473		
16	0,1380	0,0451		
18	0,1208	0,0426	0,0373	0,2042
23	0,1035	0,0398		
28	0,0828	0,0369		
33	0,0621	0,0329	0	0,1265

IVa₂: Grupo II: Quedó constituido por 359 pacientes lo que constituye el 84,6% del total de enfermos con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón.

- **Edad:** La edad media de este grupo fue de 63,3 ± 9,4 años con un rango máximo de 88 años y mínimo de 45. La Fig.21 muestra la incidencia por años.

- **Sexo:** Como en el caso del Grupo I se puso también de manifiesto una baja prevalencia de enfermedad en el sexo femenino como muestra la Fig. 22. El predominio sexual fue de 343 varones (95,5%) frente a 16 hembras (4,4%).

- **Profesión:** Las características del tipo de profesión fueron:

Polucionable:	74 (20,6%)
No Polucionable:	267 (74,4%)
Desconocida:	18 (5%)

Representadas en la Fig. 23.

- **Medio:** El análisis del hábitat fue el siguiente:

Rural:	252 (70,2%)
Urbano:	94 (26,2%)
Desconocido:	13 (3,6%)

Representado en la Fig. 24.

- **Tabaco:** En este grupo 335 pacientes (93,3%) eran fumadores, mientras que 24 (6,7%) no consumían tabaco. La distribución del consumo de cigarrillos fue:

< 15	11 (3,3%)
15 - 20	9 (2,7%)
> 20	315 (94%)

Grupo representado en la Fig.25.

- Antecedentes respiratorios:

EPOC	96 (26,7%)
TBC	25 (7%)

- Características clínicas: En este grupo de pacientes los síntomas predominantes al diagnóstico fueron:

Respiratorios	144 (44,7%)
Extrarrespiratorios	178 (55,3%)

Representadas en la Fig.26.

- Diagnóstico: (Tipo histológico). En el momento del diagnóstico las características histopatológicas fueron las siguientes:

Adenocarcinoma	66 (18,4%)
Oat-Cell	78 (21,7%)
Ca. epidermoide	184 (51,3%)
Ca. células grandes	17 (4,7%)
No tipificado	14 (3,9%)

Expresadas en la Fig. 27.

- **Características radiológicas:** Las imágenes radiológicas al diagnóstico

mostraron las siguientes características:

Atelectasia	31 (8,6%)
Derrame	51 (14,2%)
Ensanchamiento mediastínico	62 (17,3%)
Infiltración costal	15 (4,2%)

Expresados en la Fig.28.

- **Fibrobroncoscopia:** Se realizó esta técnica en el 82,5% de los pacientes.

El resultado fue:

Positiva:	70,6%
Negativa:	29,4%

Los signos indirectos estuvieron presentes en 39 pacientes (10,9%).

Representados en la Fig.29

- **Estadío:** Del grupo de 359 pacientes, el estadiaje en el momento del

diagnóstico mostró la siguiente distribución:

Estadío I:	20 (9,3%)
Estadío II:	3 (1,4%)
Estadío III:	101 (47%)
Estadío IV:	90 (41,9%)
No clasificado	1 (0,5%)

Se representan en la Fig.30.

- **Metástasis:** En el momento del diagnóstico 108 pacientes (30,1%) presentaban metástasis.

Durante la evolución de la enfermedad, 81 pacientes (22,6%) presentaron enfermedad metastática.

En cuanto a su localización en el momento del diagnóstico, estas presentaban la siguiente distribución:

Metástasis al diagnóstico:	108 (30,1%)
Oseas:	35 (9,7%)
Hepáticas:	20 (5,6%)
Cutáneas:	17 (4,7%)
Cerebrales:	16 (4,5%)
Adrenales:	4 (1,1%)
Pulmonares:	6 (1,7%)
Ganglionares:	18 (5%)

Fig. 31

Metástasis evolutivas:	81 (22,6%)
Oseas:	31 (8,6%)
Hepáticas:	11 (3,1%)
Cutáneas:	13 (3,6%)
Cerebrales:	22 (6,1%)
Pulmonares:	9 (2,5%)

Descritas en la Fig.32.

- **Características terapéuticas:** Fueron sometidos a quimioterapia 65 pacientes (18,1%), del total de la muestra (n=359). Fig. 33.

La radioterapia se siguió en 180 pacientes (50,1%).

En relación a la cirugía 65 pacientes (18,1%) fueron sometidos a intervención.

- **Respuesta terapéutica:** Tras los distintos procedimientos terapéuticos empleados se obtuvo respuesta en 62 pacientes (17,3%). Fig. 34.

- **Índice de Karnofsky:** El I.K. fue de 58.3 ± 19.1

- **Supervivencia y Supervivencia actuarial:** La supervivencia media del grupo de mayor edad fue de $7,1 \pm 9,3$ meses con un rango de 0 - 63 meses. Tabla III y Fig. 35.

T A B L A I I I
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL GRUPO II
(KAPLAN - MEIER)

MES	PROBAB.SUPERV.	IC < 95%	IC > 95%
1	0.7353	0.7807	0.6898
2	0.6378		
3	0.5515		
4	0.4791		
5	0.4206	0.3696	0.4715
6	0.3593		
7	0.3091		
8	0.2813		
9	0.2618		
10	0.2423		
11	0.2005	0.1591	0.2418
12	0.1699		
13	0.1420		
14	0.1253		
15	0.1114		
16	0.0947		
17	0.0863		
18	0.0668	0.0411	0.0924
20	0.0612		
21	0.0501		
23	0.0473		
25	0.0445		
26	0.0417		
27	0.0389		
28	0.0362		
29	0.0306		
32	0.0278	0.0109	0.0446
36	0.0250		
39	0.0222		
41	0.0194		
43	0.0111		
48	0.0083		
50	0.0055		
63	0.0027	0	0.0079

IV a₃)

ANALISIS INTERFACTORIAL (Intergrupos):

Para la obtención de estos resultados se ha realizado un análisis comparativo entre los Grupos I y II, siempre y cuando las variables fueran homogéneas y tipificadas de la misma forma.

No han podido ser comparadas otras variables dado el carácter retrospectivo con el que se han obtenido estos datos.

- **Edad:** Como era de esperar al ser criterio de selección de pacientes la edad, obviamente esta variable resultó significativa con una $p < 0,0001$. Aunque esta significación carece de interés sí merece mención especial comprobar como en las dos series existe una prevalencia de carcinoma cierto de pulmón entre las edades:

21 - 32 años	7,6% (5 casos)
33 - 44 años	92,4% (61 casos)
45 - 66 años	59,9% (215 casos)
67 - 88 años	40,1% (144 casos)
	$p < 0,0002$

- **Sexo:**

	Grupo I	Grupo II
Varón	59 (89,4%)	343 (95,5%)
Hembra	7 (10,6%)	16 (4,4%)

* No significativa

Como queda de manifiesto en la Tabla, existió predominio de sexo masculino en ambos grupos, aunque en el Grupo I puede comprobarse una tendencia en términos porcentuales (10,6% vs 4,4%) de mujeres con carcinoma cierto de pulmón.

	Grupo I	Grupo II
- Profesión:		
Polucionable	13 (19,7%)	74 (20,6%)
No Polucionable	49 (74,2%)	267 (74,4%)
Desconocido	4 (6,1%)	18 (5%)

* No significativa.

Existió un predominio de pacientes con Ca. cierto de pulmón y profesión no polucionable. No existiendo diferencia significativa entre ambos grupos.

	Grupo I	Grupo II
- Medio:		
Rural	25 (37,9%)	252 (70,2%)
Urbano	38 (57,6%)	94 (26,2%)
Desconocido	3 (4,5%)	13 (3,6%)

* $p < 0,001$

Como se pone de manifiesto en la gráfica, existió significación estadística

en el medio o hábitat entre los dos grupos, mientras que en el Grupo I (< 45 años) existió una marcada prevalencia del medio urbano (57,6% vs 26,2%), en el Grupo II (> 45 años) esta relación se invierte destacando el hábitat rural (70,2% vs 37,9%).

	Grupo I	Grupo II	p (*)
- Tabaco:	63 (95.5%)	335 (93.3%)	NS
< 15 cig.	5 (7.9%)	11 (3.3%)	NS
15-20 cig.	2 (3,2%)	9 (2.7%)	
> 20 cig.	56 (88.9%)	315 (94%)	

(*) X²

El consumo de cigarrillos entre ambos grupos no ofreció significación estadística, aunque existe una tendencia a fumadores con menor consumo de cigarrillos (< 15 cigarrillos/día) en el grupo de pacientes con mayor edad (3,3% vs 7,9%). El hábito hipertabáquico (>20 cigarrillos/día) fue prácticamente una constante en ambos grupos (88,9% /94%) .

- Antecedentes respiratorios:

	Grupo I	Grupo II
EPOC	11 (16,7%)	96 (26,7%)
TBC	1 (1,5%)	25 (7%)

* No significativo.

De los datos de la Tabla se desprende que aunque no existió diferencia significativa entre los dos grupos en relación a los antecedentes, se comprueba un mayor predominio de EPOC en los pacientes con mayor edad, así como un mayor porcentaje de

TBC para este mismo grupo.

- Características clínicas:

	Grupo I	Grupo II
Síndrome extrarrespiratorio	26 (40,6%)	178 (55,3%)
Síndrome respiratorio	38 (59,4%)	144 (44,7%)

Los datos referentes a las características clínicas de este estudio, muestran diferencia significativa ($p = 0,05$) respecto al síndrome extrarrespiratorio (40,6% vs 55,3%). En cuanto a la aparición del síndrome respiratorio en el momento del diagnóstico existió así mismo significación estadística ($p = 0,05$) entre ambos grupos, 59,4% en el Grupo I vs 44,7% en el grupo de mayor edad (Grupo II).

- Diagnóstico (Tipo histológico):

	Grupo I	Grupo II	p
Adenocarcinoma	22 (33,3%)	66 (18,4%)	0,001(*)
Oat Cell	17 (25,8%)	78 (21,7%)	
Ca. epidermoide	17 (25,8%)	184 (51,3%)	
Ca. células grandes	4 (6,1%)	17 (4,7%)	
No tipificado	6 (9,1%)	14 (3,9%)	

El análisis de la naturaleza histopatológica mostró una diferencia estadística claramente significativa, de tal forma que el Grupo I puso de manifiesto un mayor porcentaje de adenocarcinoma 33,3% vs 18,4%. El Oat-Cell mostró mayor incidencia en el Grupo I (25,8% vs 21,7%). En cuanto al carcinoma de células grandes y el no tipificado tuvieron una incidencia superponible. En el caso del carcinoma

epidermoide se obtuvo una frecuencia prácticamente superior al doble en el Grupo II respecto al Grupo I (51,3% vs 25,8%).

- Radiología:

	Grupo I	Grupo II	p (*)
Atelectasia	8(12,1%)	31(8,6%)	NS
Derrame	12(18,2%)	51(14,2%)	NS
Ensanch.mediastr.	21(31,8%)	62(17,3%)	0,01
Infiltración costal	4(6,1%)	15(4,2%)	NS

Cuando se confrontaron los hallazgos radiológicos de ambos grupos, ni la existencia de atelectasia, derrame o infiltración costal mostraron diferencias significativas.

En lo que se refiere al hallazgo de ensanchamiento mediastínico mostró una clara significación estadística ($p = 0,01$), siendo más frecuente como hallazgo en el grupo de pacientes con menor edad (31,8% vs 17,3%).

- Fibrobroncoscopia:

	Grupo I	Grupo II	(p*)
Signos indirectos	15 (22,7%)	39 (10,9%)	0,01

(*) X^2

En los hallazgos de esta exploración existía una diferencia significativa ($p = 0,01$) cuando se comparó la existencia de signos indirectos. En el Grupo I se hallaron

signos indirectos en el 22,7%, frente a un 10,9% en el grupo de pacientes con mayor edad.

- Estadío:

	Grupo I	Grupo II
I	2 (3%)	20 (9,3%)
II	4 (6,1%)	3(1,4%)
III	24 (36,4%)	101 (47%)
IV	34 (51,5%)	90 (41,9%)
No clasificado	2 (3%)	1 (0,5%)

Significativa: $p = 0,01$

De los datos observados en la tabla resultante de la comparación del estadio tumoral entre los dos grupos en el momento del diagnóstico, se desprende que:

El porcentaje diagnosticado en estadio I fue mayor en el grupo de pacientes con mayor edad.

El porcentaje de pacientes de < 45 años en estadio IV fue del 51,5%, mientras que en el grupo de mayor edad este fue de 41,9%.

Con respecto al estadio III fue más frecuente el diagnóstico en los pacientes del Grupo II (47% vs 36,4%).

Todo ello pone de manifiesto que en el grupo de pacientes con < 45 años el diagnóstico se realiza de forma tardía.

- Metástasis:

	Grupo I	Grupo II	p
Al diagnóstico	31 (47%)	108 (30,1%)	0,01
Oseas	6 (9%)	35 (9,7%)	NS
Hepáticas	6 (9%)	20 (5.6%)	NS
Cutánea	5 (7,6%)	17 (4.7%)	NS
Cerebrales	8 (12,1%)	16 (4,5%)	0,02
Adrenales	1 (1,5%)	4 (1,1%)	NS
Pulmonares	2 (3%)	6 (1,7%)	NS
Ganglionares	3 (4,5%)	18 (5%)	NS

En el momento del diagnóstico, existía una mayor prevalencia en el Grupo I respecto al Grupo II (47% vs 30,1%) $p = 0,01$, resultando significativa desde el punto de vista estadístico.

Mientras que la incidencia de las distintas metástasis en cuanto a su localización no mostró diferencia significativa, sí merece destacar que en el caso de las metástasis cerebrales, su mayor incidencia (12,1% vs 4,5%) sí alcanzó esta diferencia. $p=0.02$

- Metástasis:

	Grupo I	Grupo II	p
Evolutivas	19 (28%)	81 (22,6%)	NS
Oseas	4 (6,1%)	31 (8,6%)	NS
Hepáticas	5 (7,6%)	11 (3,1%)	NS

Cutánea	4(6,1%)	13 (3,6%)	NS
Cerebral	12 (18%)	22 (6,1%)	0.002
Pulmonar	1 (1,5%)	9 (2,5%)	NS

Durante el proceso de la enfermedad, la aparición de metástasis no ofreció diferencias significativas entre ambos grupos (28% vs 22,6%). Cabe, no obstante, destacar que así como ocurriera en el caso de las metástasis al diagnóstico, de nuevo existió una mayor incidencia de las metástasis cerebrales en el grupo de pacientes con menor edad (18% vs 6,1%) $p = 0,002$.

- Características terapéuticas:

	Grupo I	Grupo II	p (*)
Cirugía	11 (16,7%)	65 (18,1%)	NS
Quimioterapia	44 (66,7%)	67 (18,7%)	0,0001
Radioterapia	42 (63,6%)	180 (50,1%)	0,05

(*) X^2

Cuando se comparó la estrategia terapéutica empleada en ambos grupos, se puso de manifiesto unos porcentajes similares en relación con el tratamiento quirúrgico (16,7% vs 18,1%).

El empleo de quimioterapia fue más frecuente en los pacientes del Grupo I (66,7% vs 18,7%) $p = 0,0001$.

La radioterapia se utilizó como tratamiento más frecuente en los pacientes del Grupo joven (63,6 % vs 50,1%), aunque en el límite de la significación estadística. $p=0,05$

- Respuesta terapéutica:

	Grupo I	Grupo II	p (*)
Respuesta	26 (39,4%)	62 (17,3%)	0,0001

(*) X^2

Los distintos procedimientos terapéuticos empleados produjeron un nivel de respuesta significativamente superior ($p=0,0001$) en el grupo de pacientes con menor edad (39,4% vs 17,3%).

- Supervivencia:

La probabilidad de supervivencia fue del 6% a los 33 meses para el grupo joven, mientras que en el grupo de mayor edad esta se situó en el 2%. (Este mismo análisis se situó a los 12 meses en el 18% para el grupo joven, frente al 16% para el grupo de mayor edad). Fig. 36

EDAD

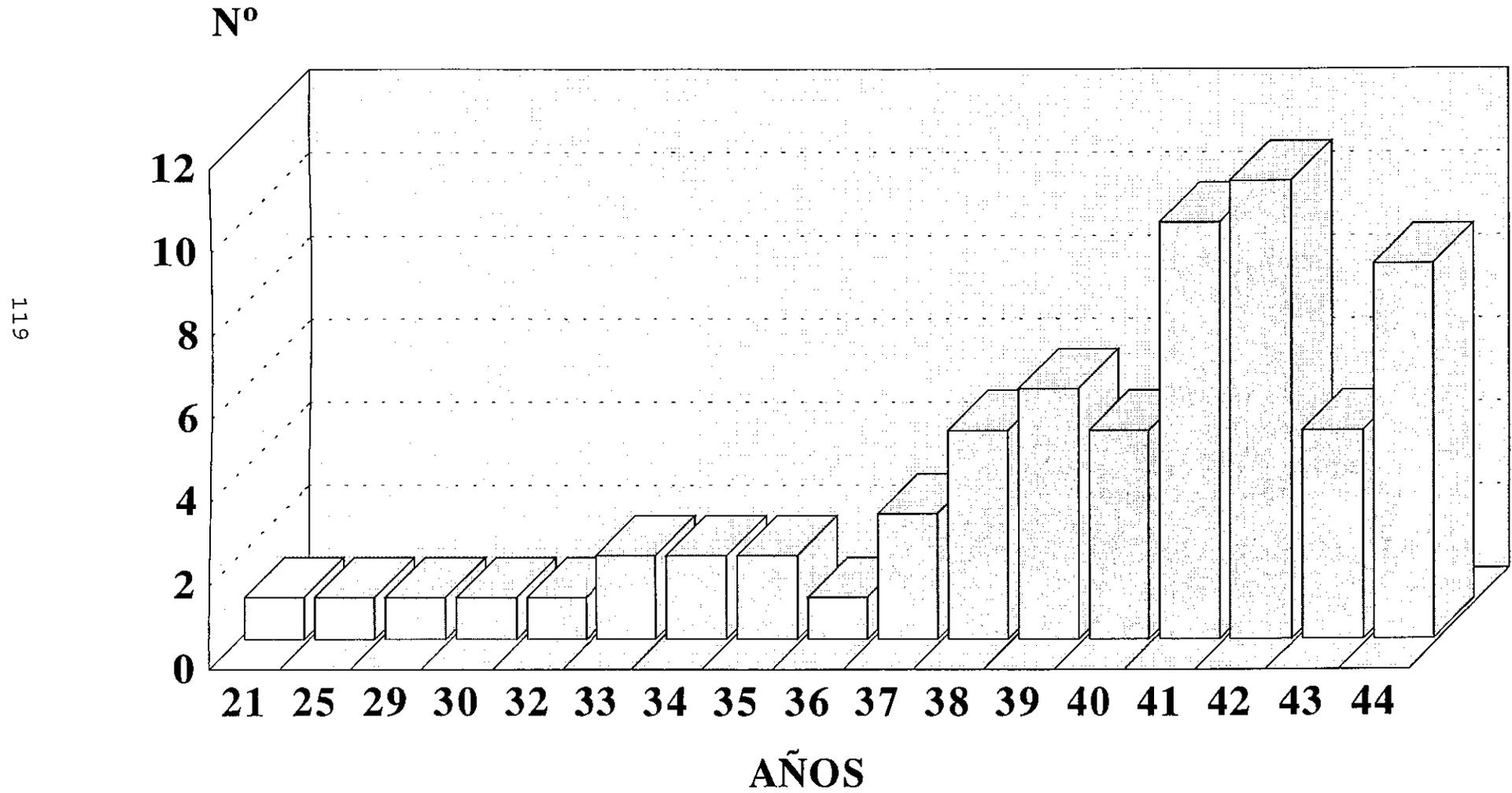
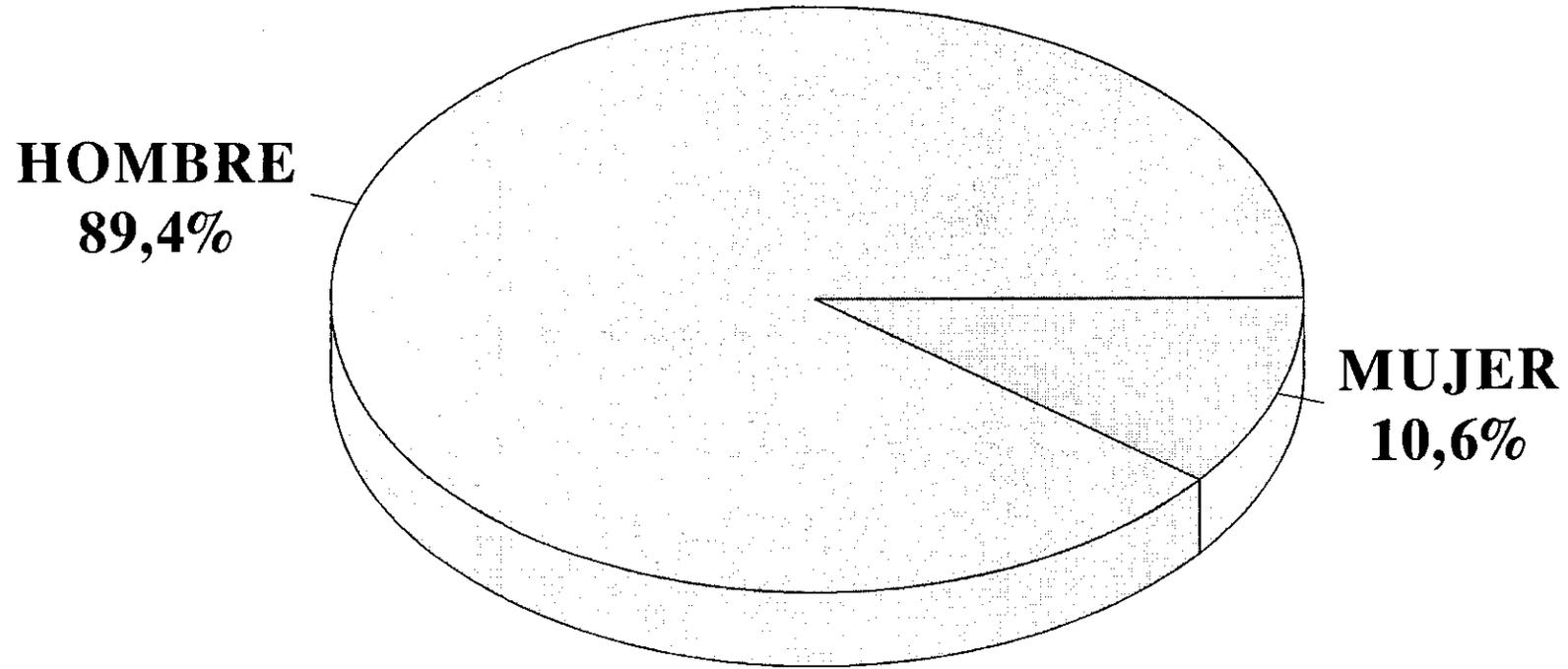


Fig. 1

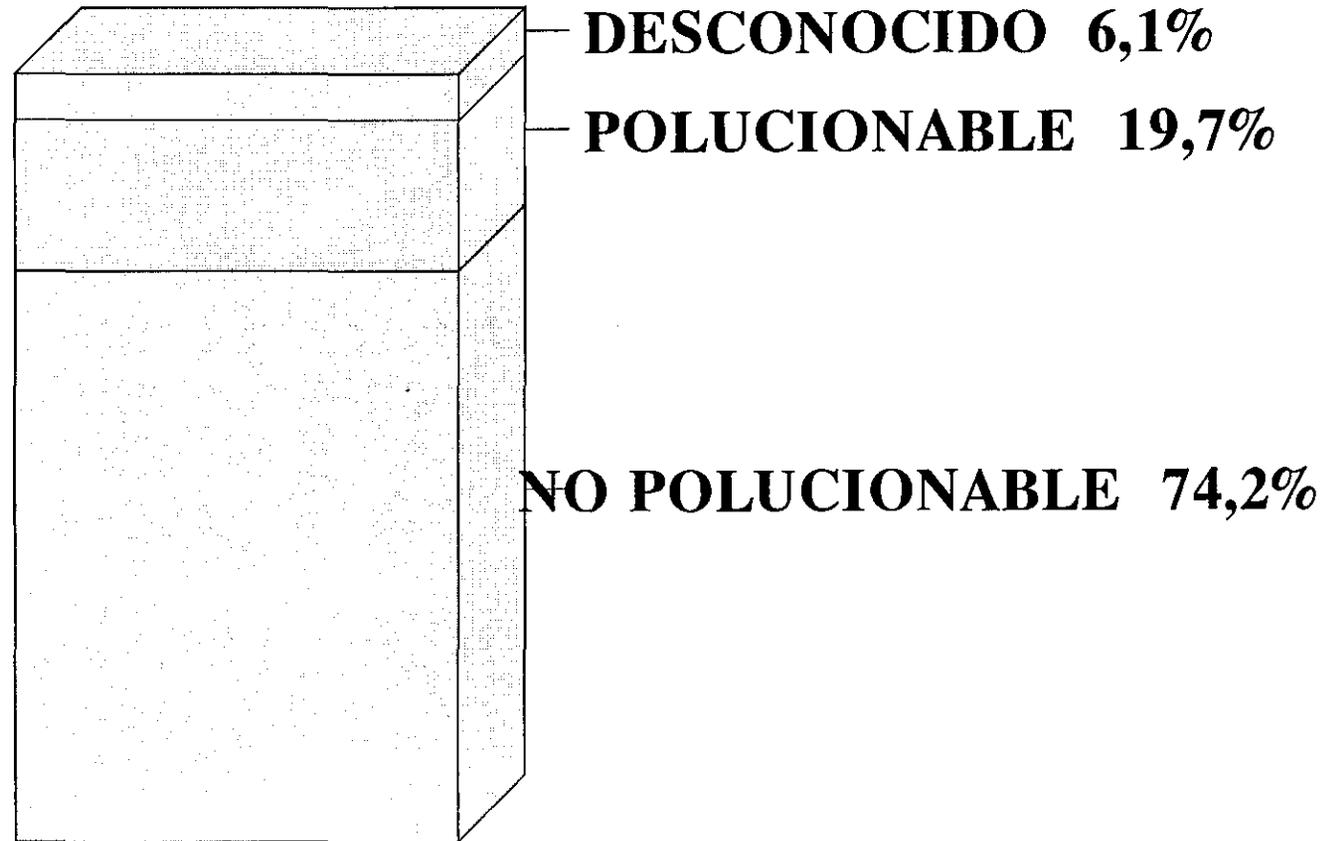
SEXO



120

Fig. 2

PROFESION



121

Fig. 3

MEDIO

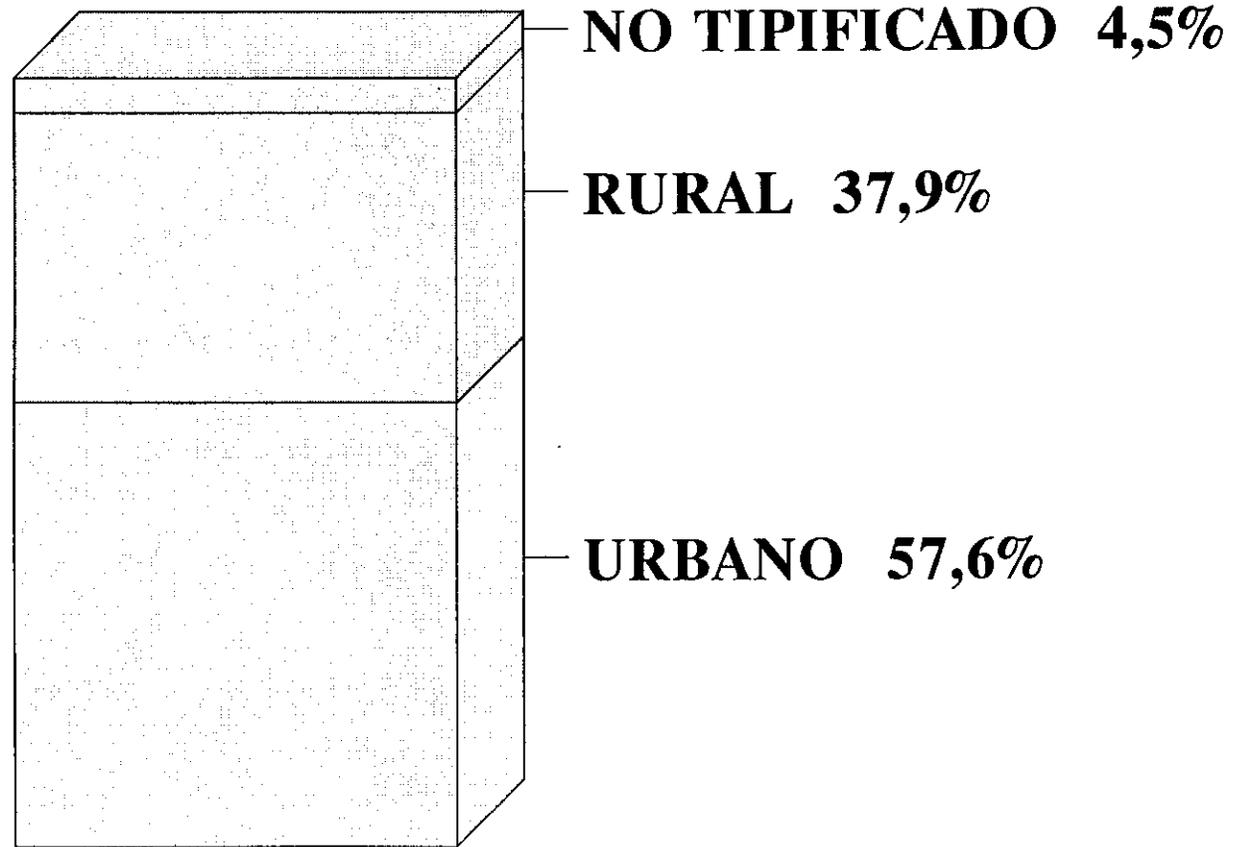
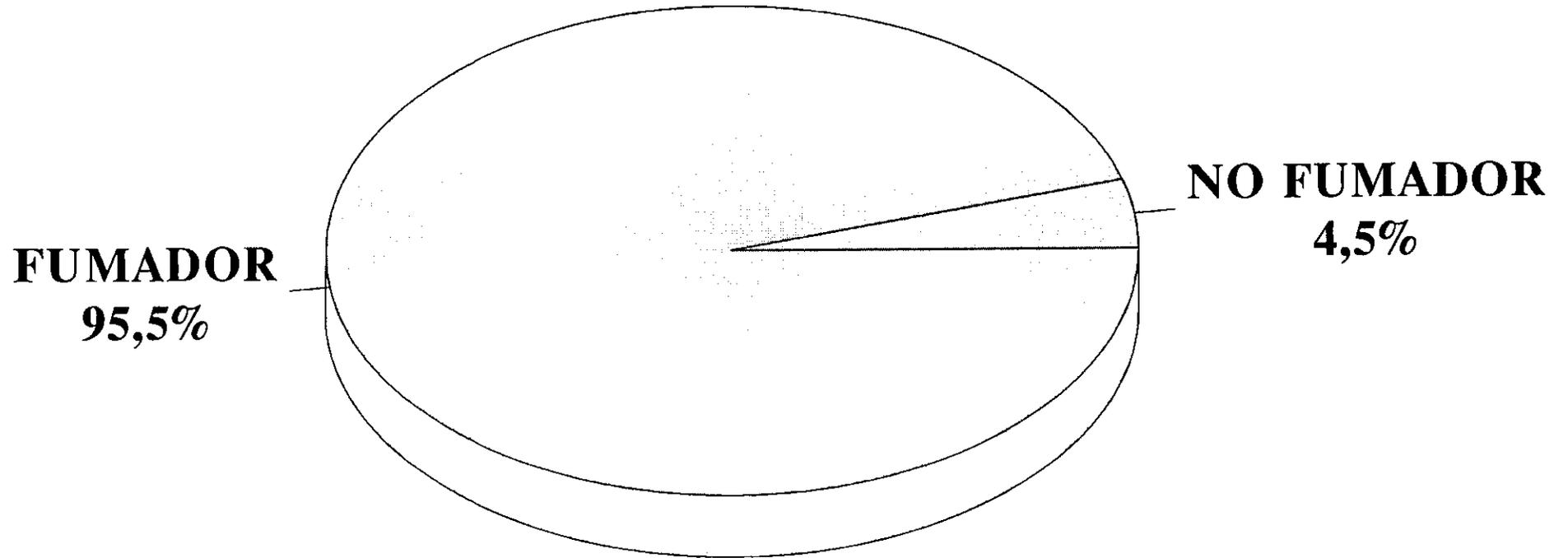


Fig. 4

TABAQUISMO

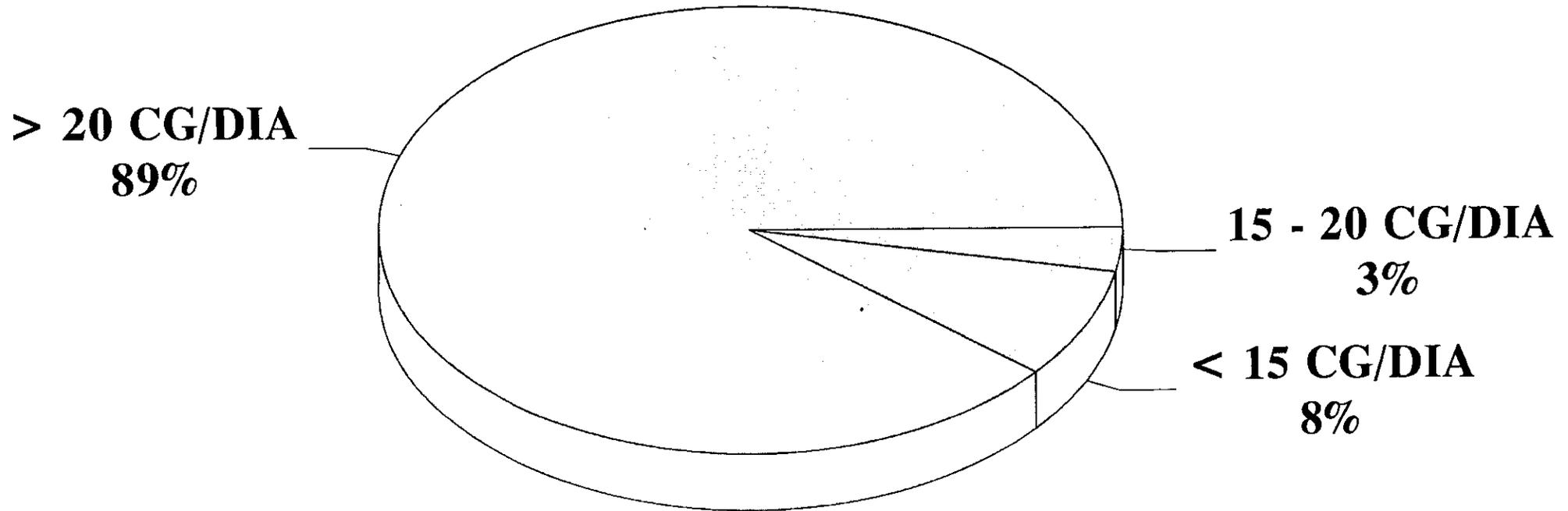


123

Fig. 5

TABACO

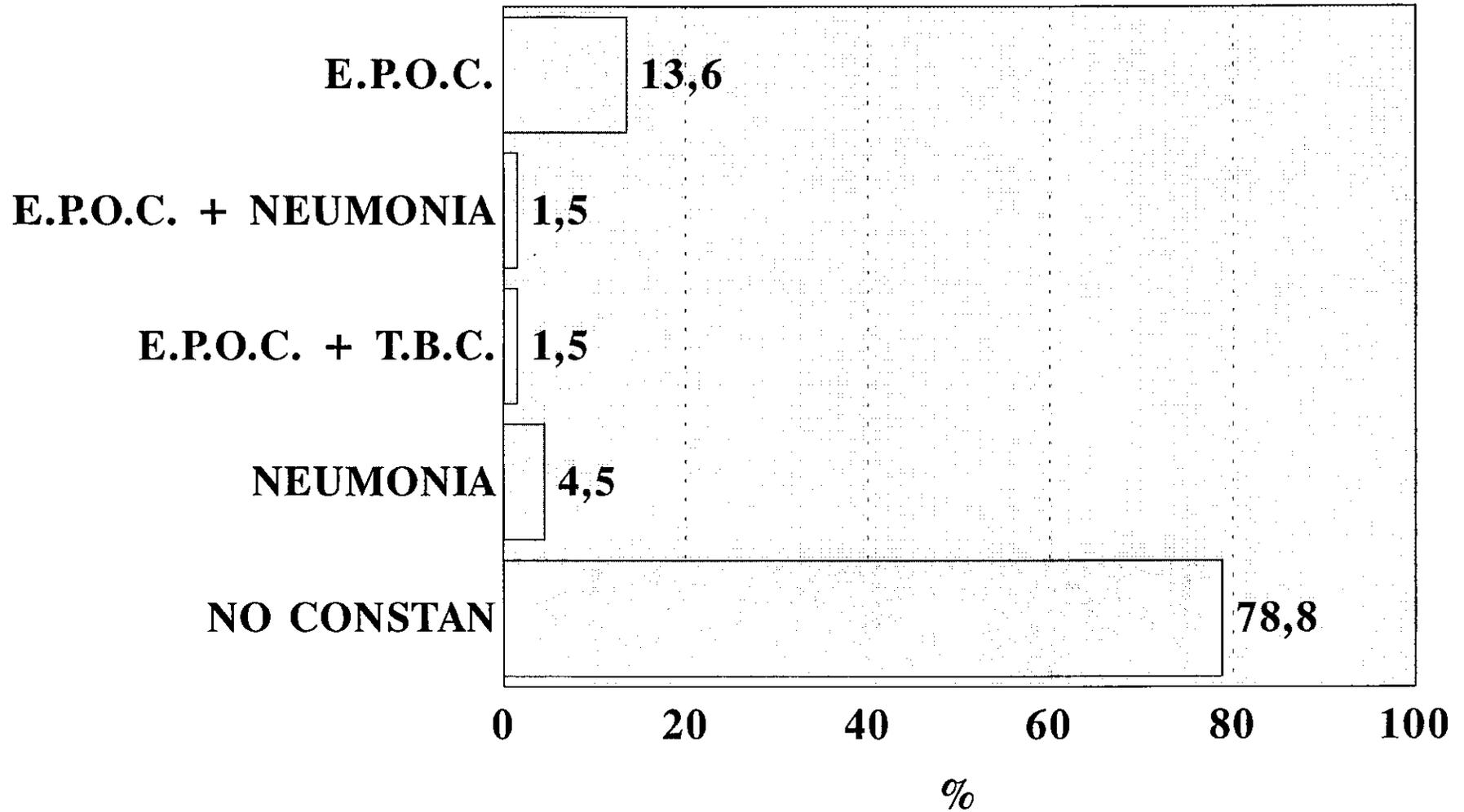
CIGARRILLOS / DIA



124

Fig. 6

ANTECEDENTES RESPIRATORIOS



125

Fig. 7

CLINICA

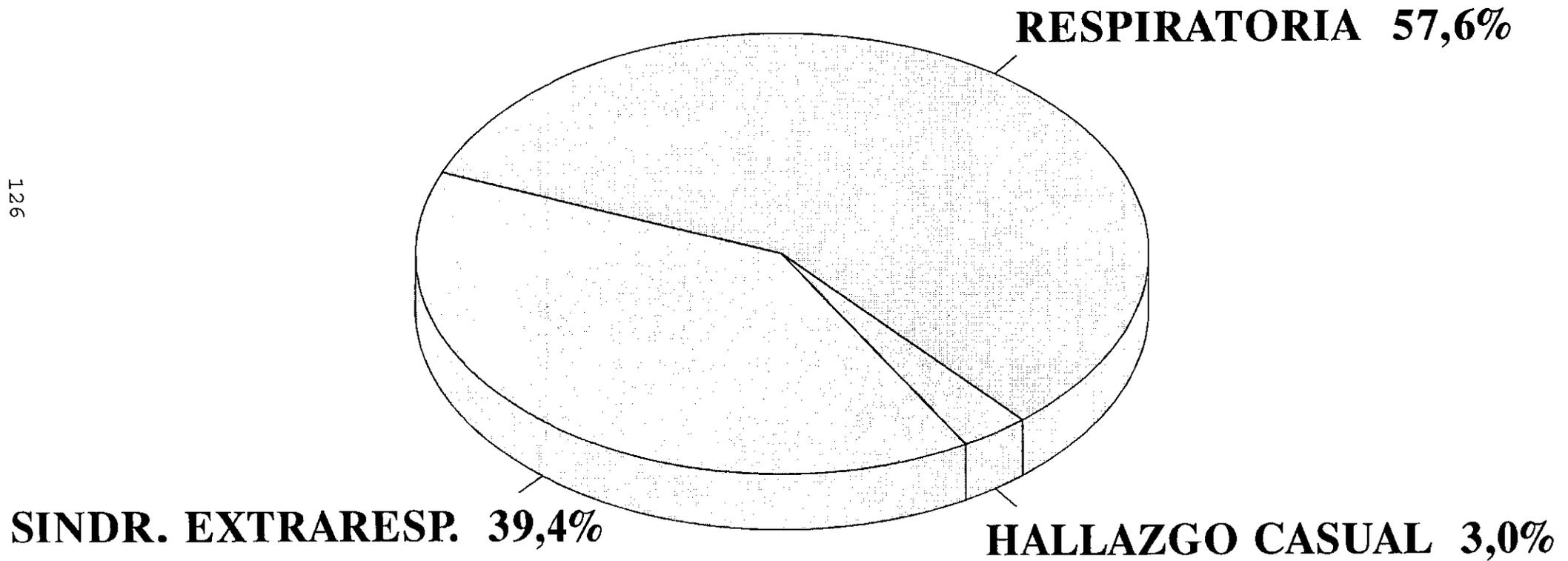


Fig. 8

DIAGNOSTICO (TIPO HISTOLOGICO)

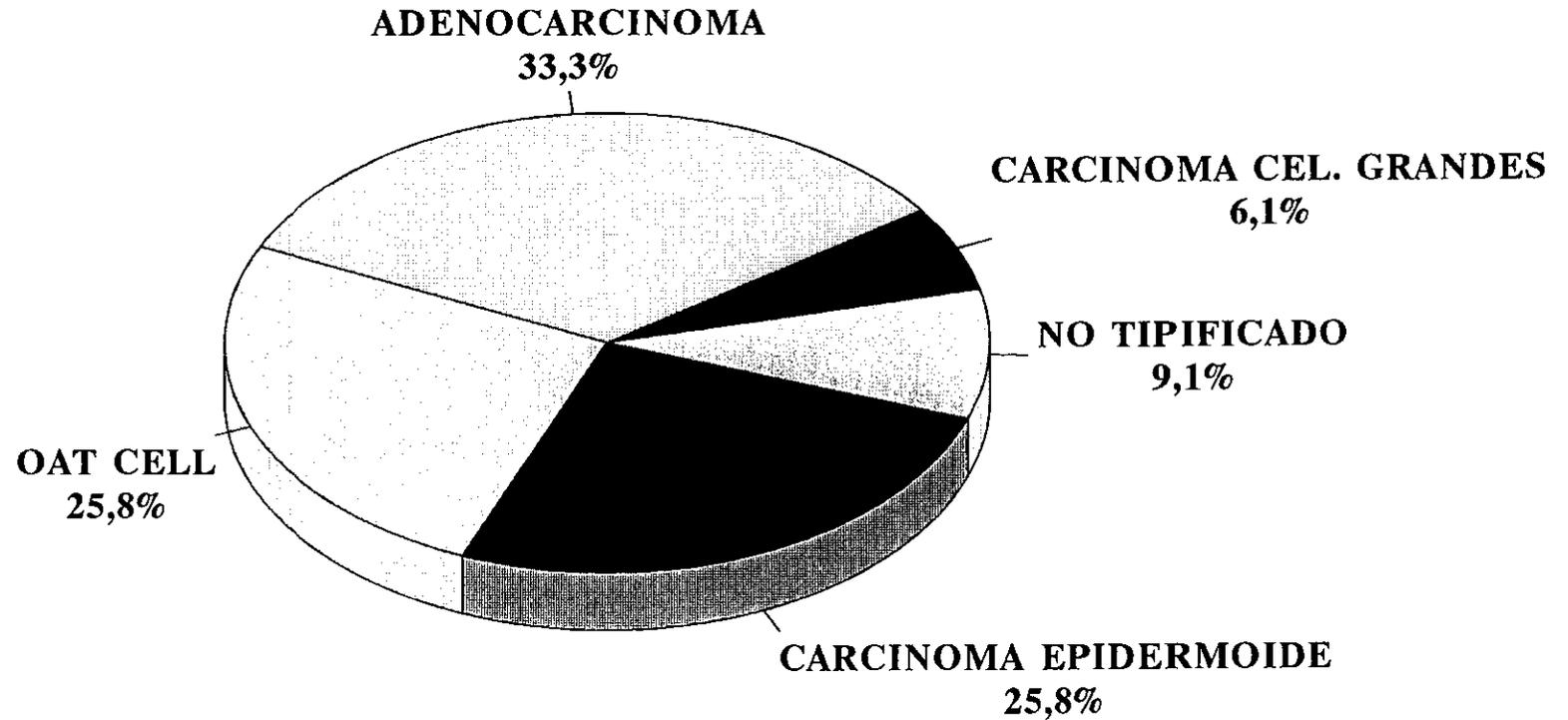


Fig. 9

MEDIOS DIAGNOSTICOS

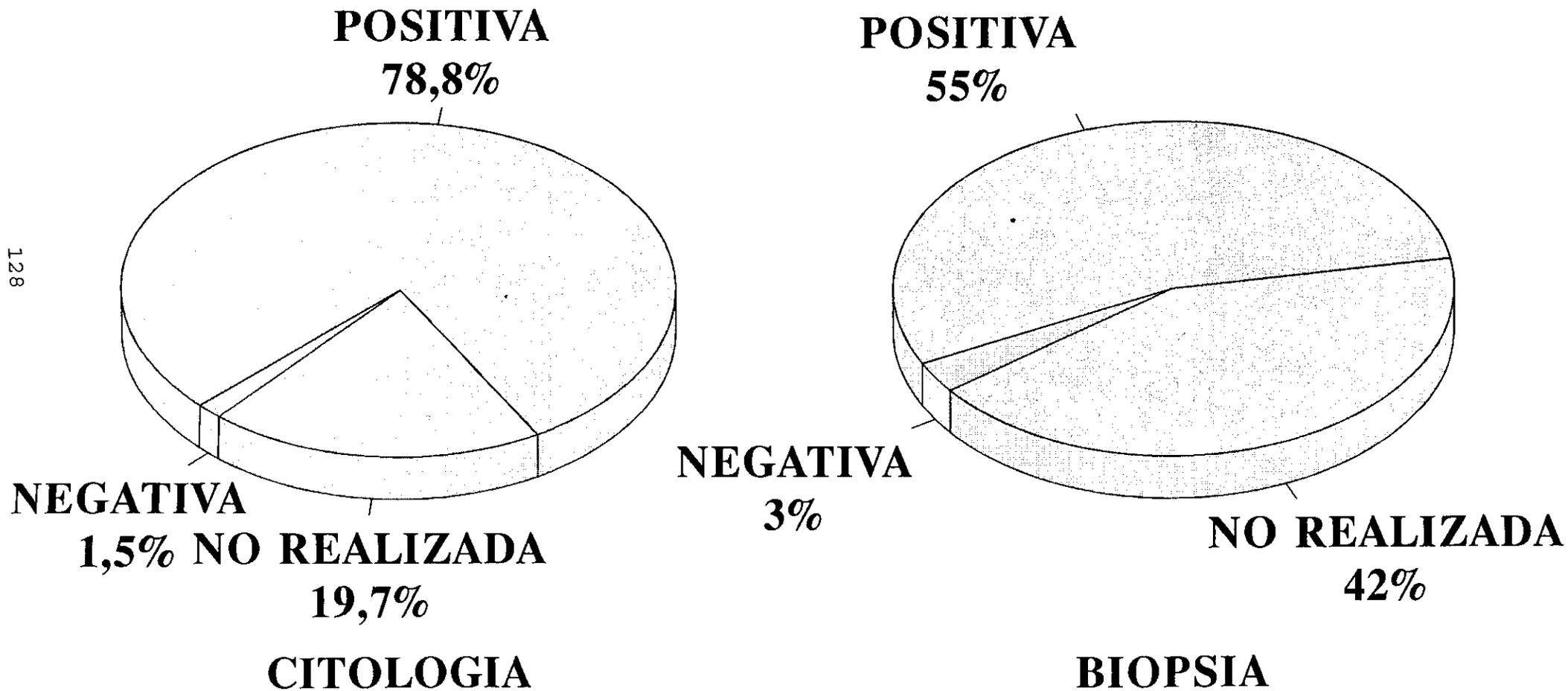


Fig. 10

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS

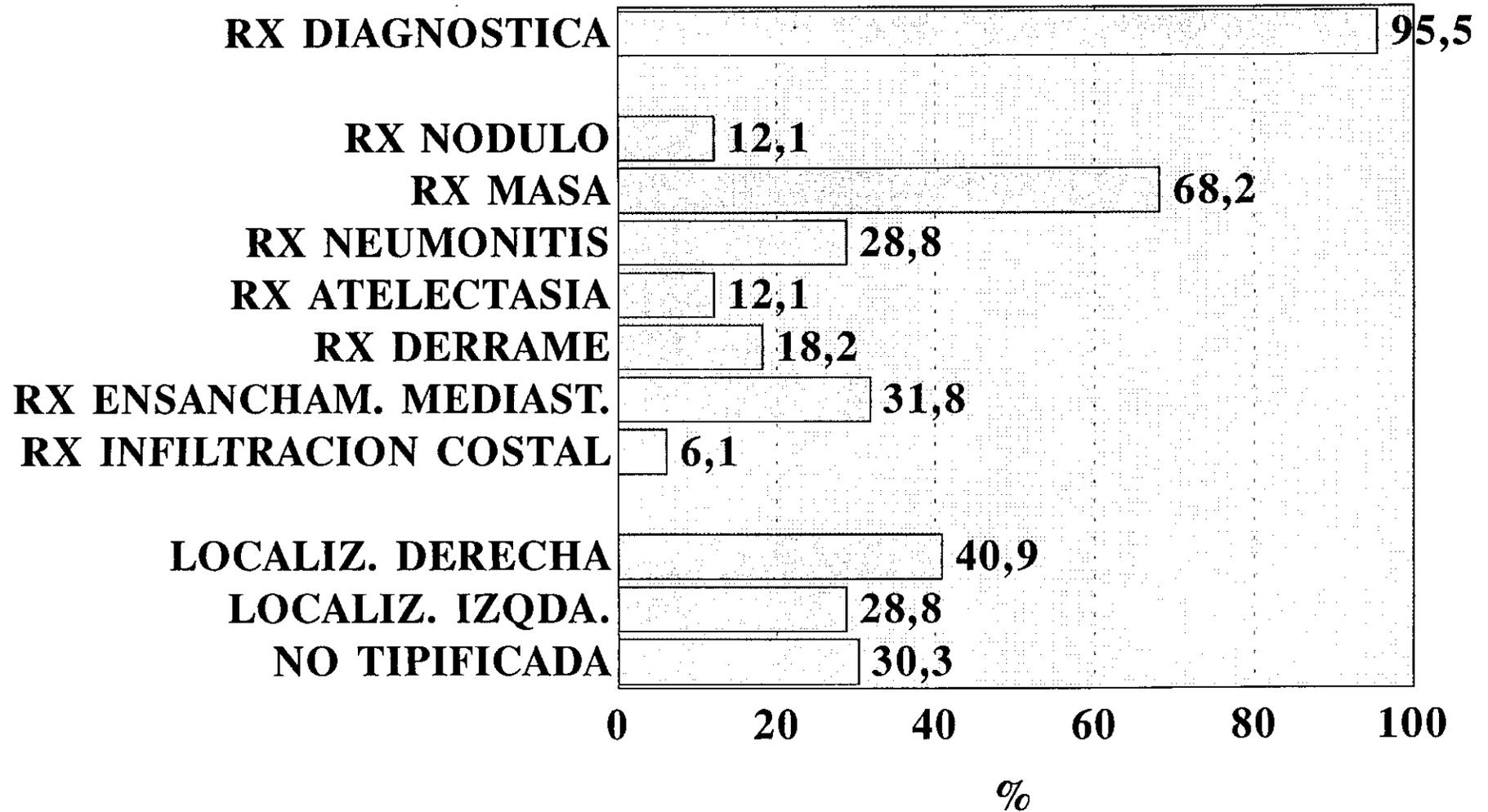


Fig. 11

MEDIOS DIAGNOSTICOS

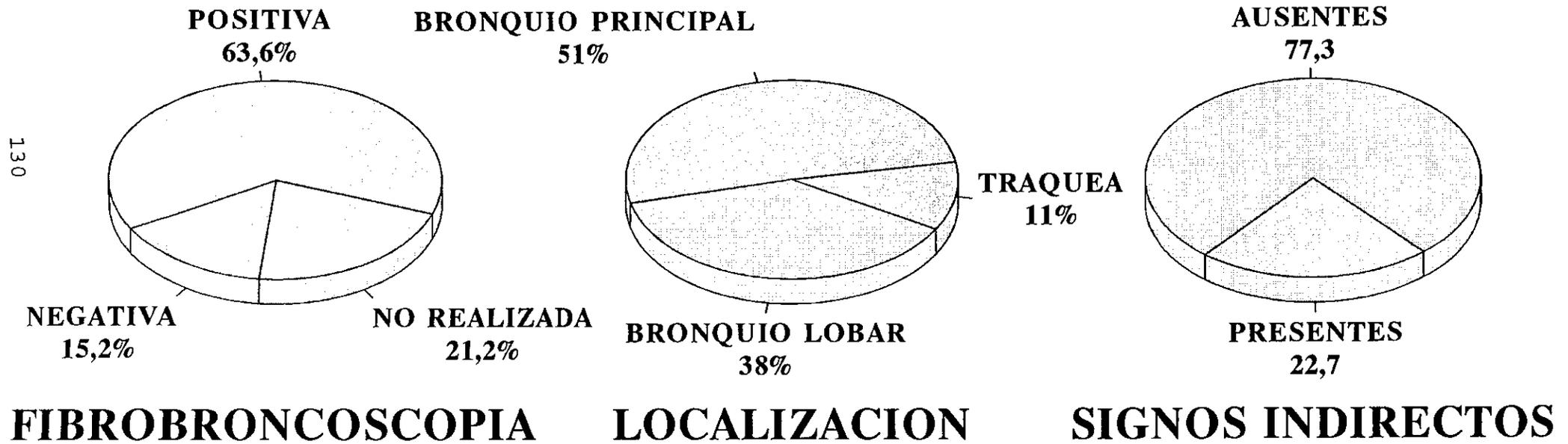
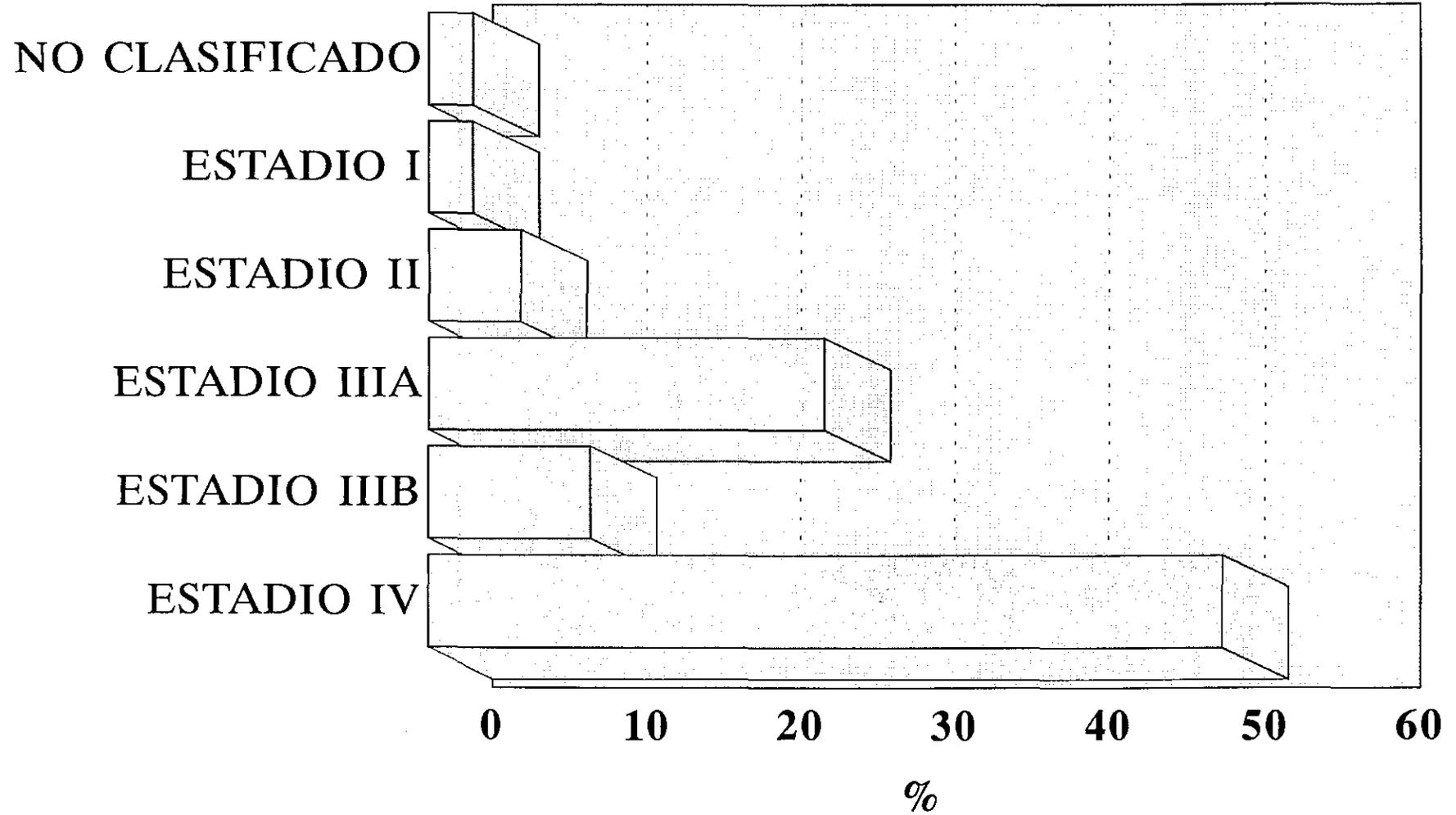


Fig. 12

ESTADIO



131

Fig. 13

METASTASIS AL DIAGNOSTICO (47%)

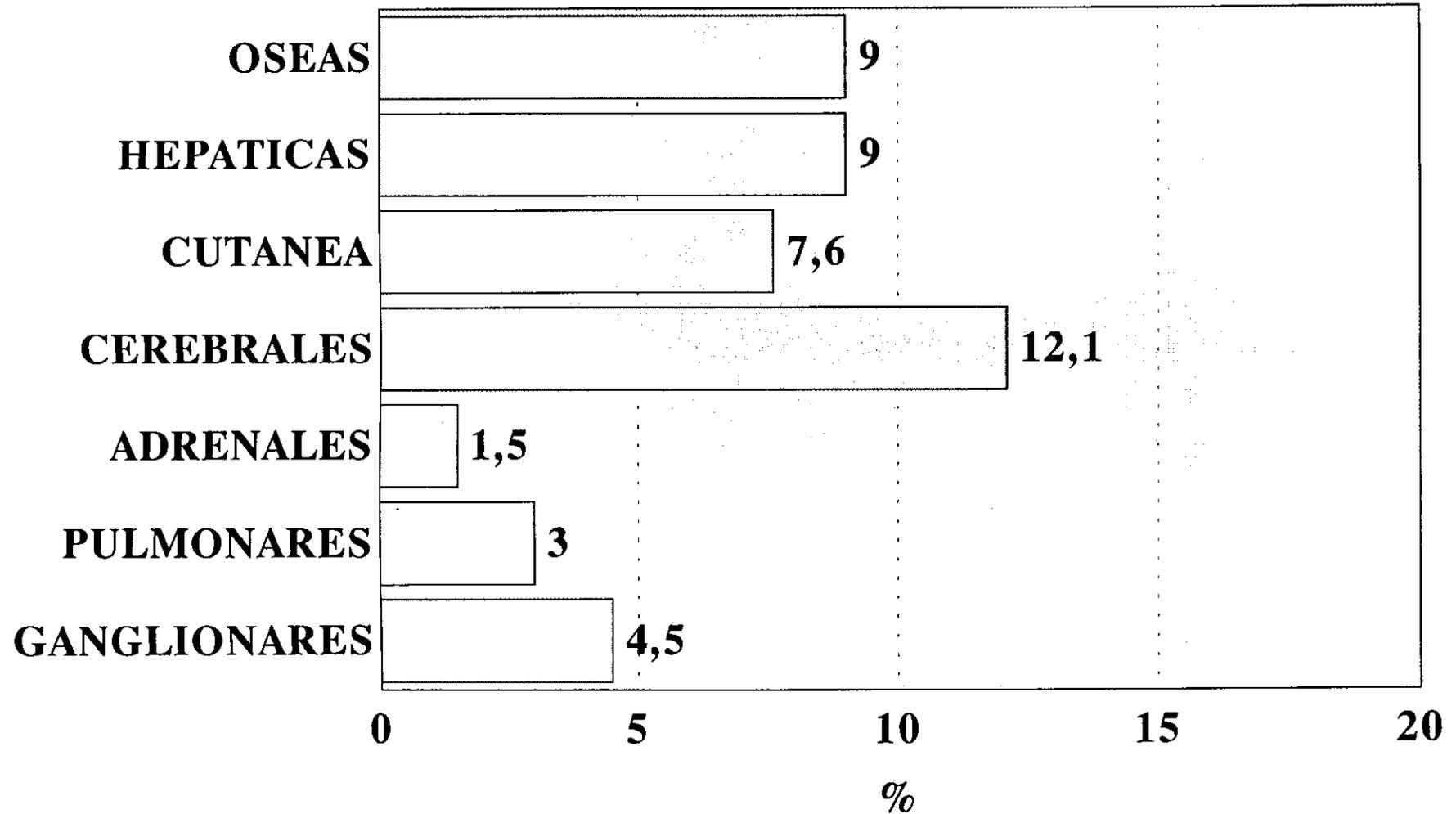


Fig. 14

METASTASIS EVOLUTIVAS (28.8%)

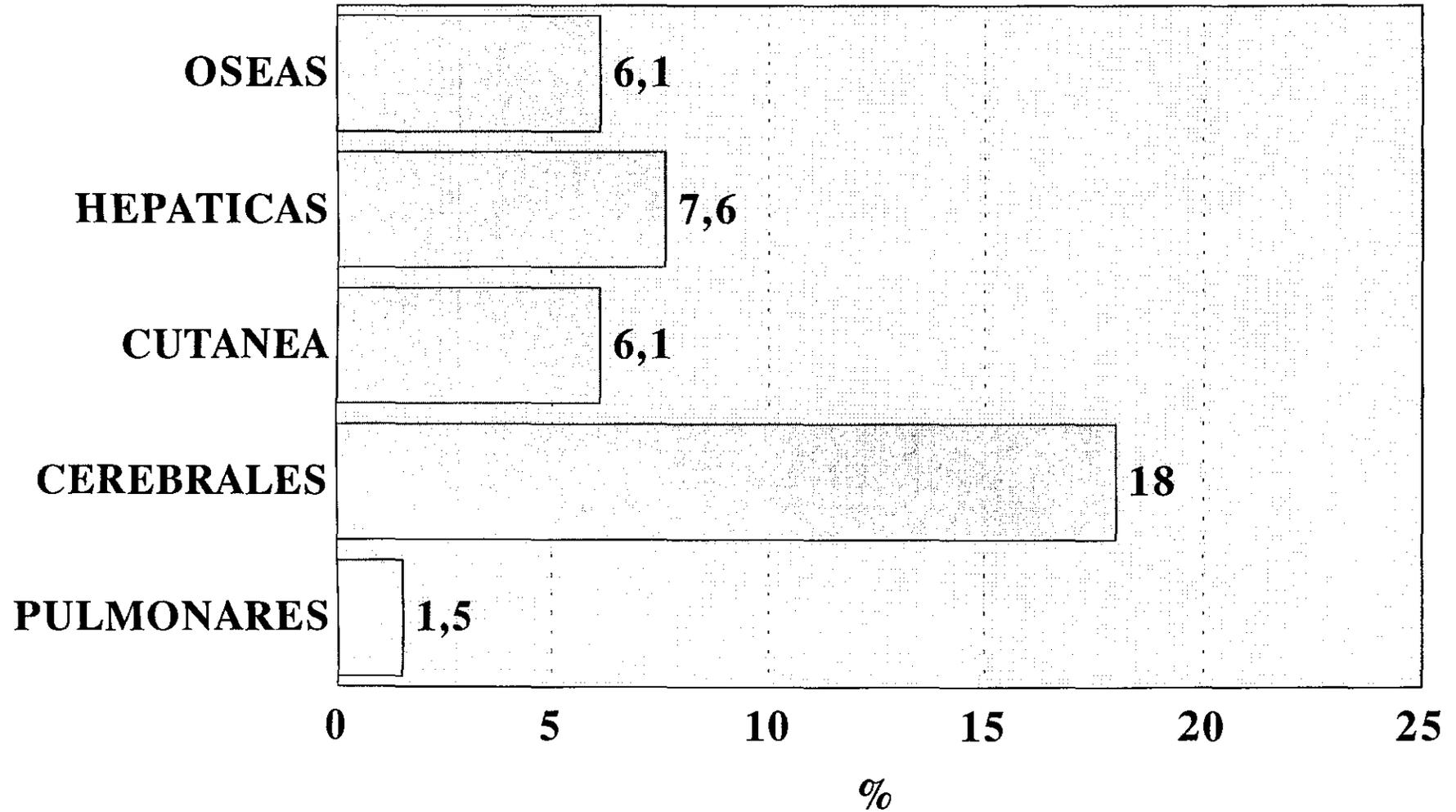
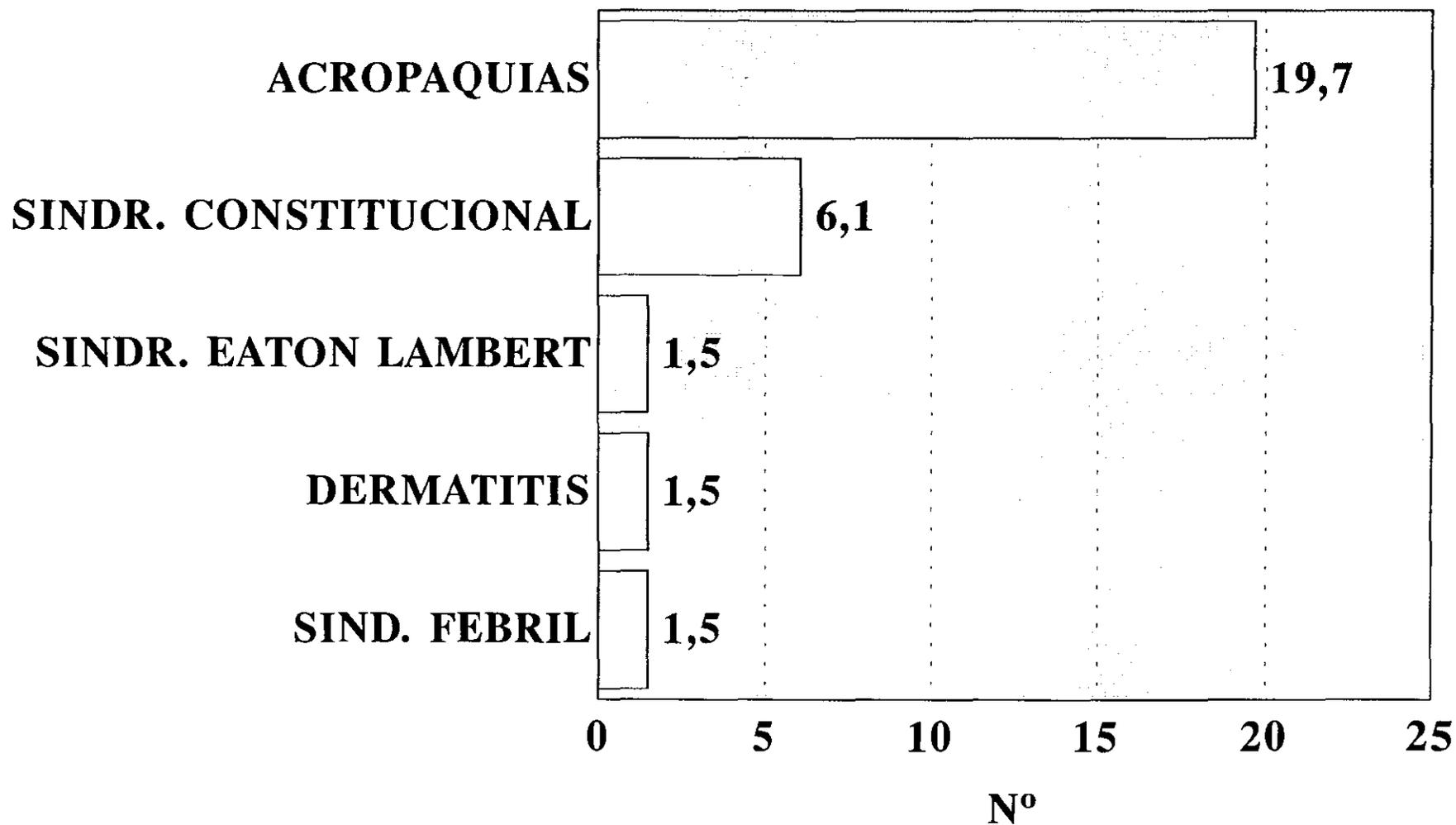


Fig. 15

SINDROMES PARANEOPLASICOS (30,3%)



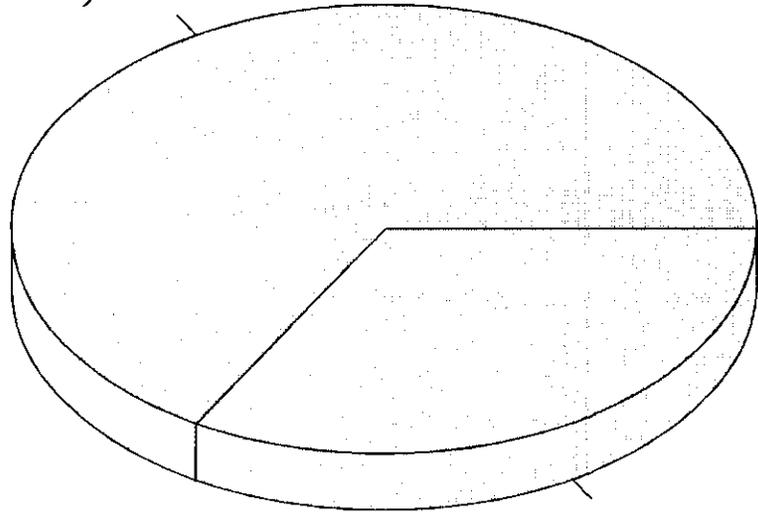
134

Fig. 16

CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS

135

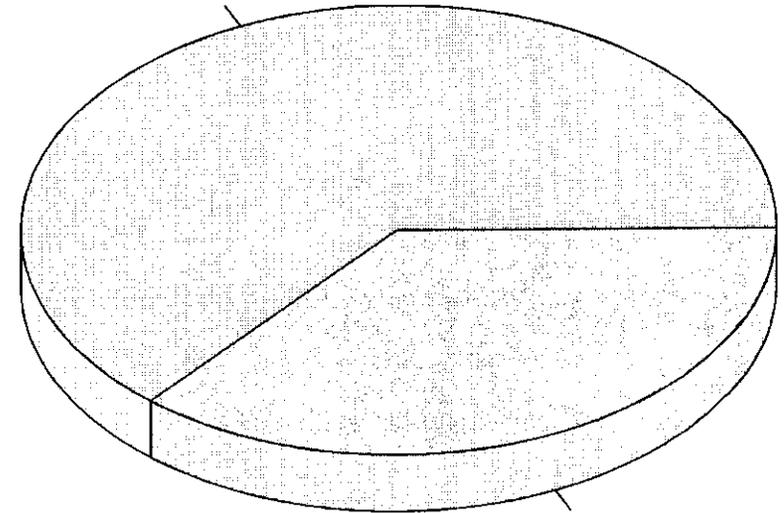
SI 66,7%



NO 33,3%

QUIMIOTERAPIA

SI 63,6%



NO 36,4%

RADIOTERAPIA

Fig. 17

CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS

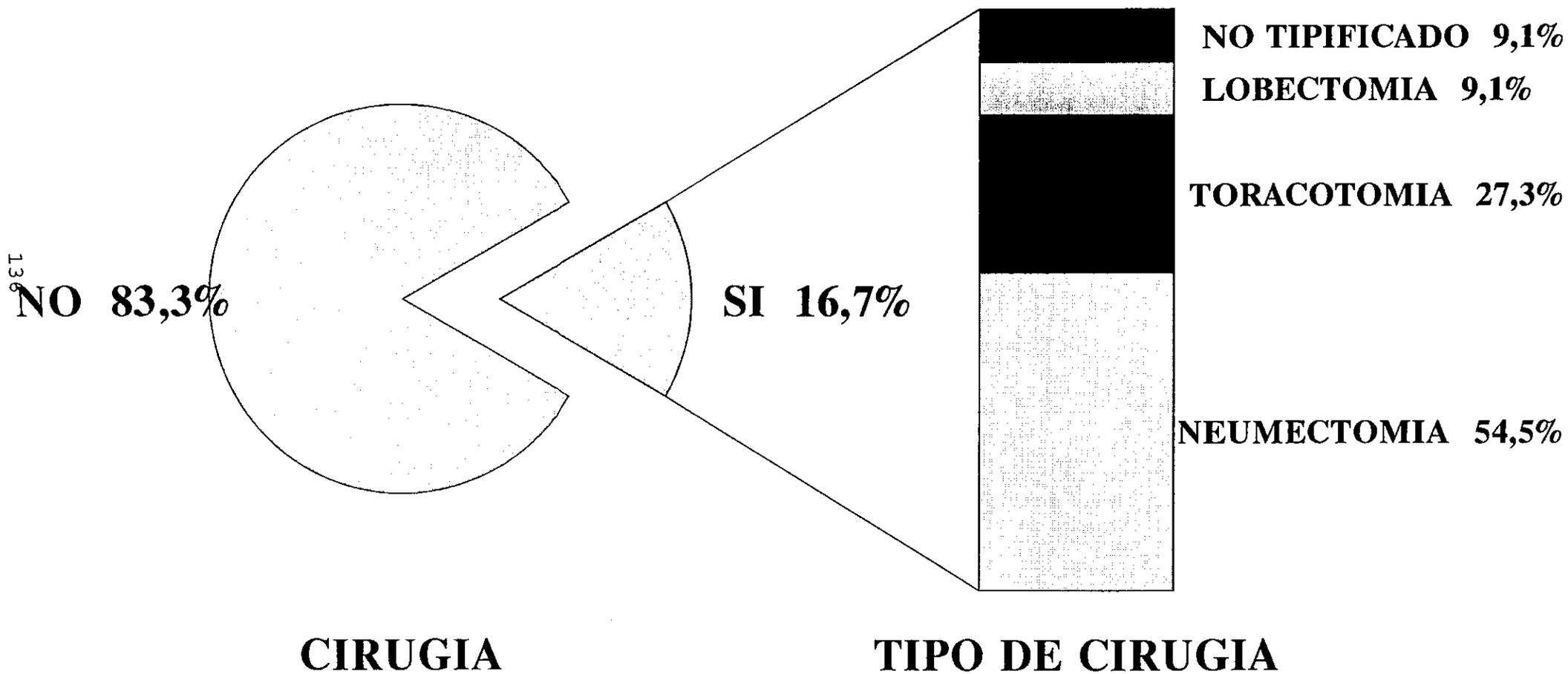


Fig. 18

RESPUESTA TERAPEUTICA

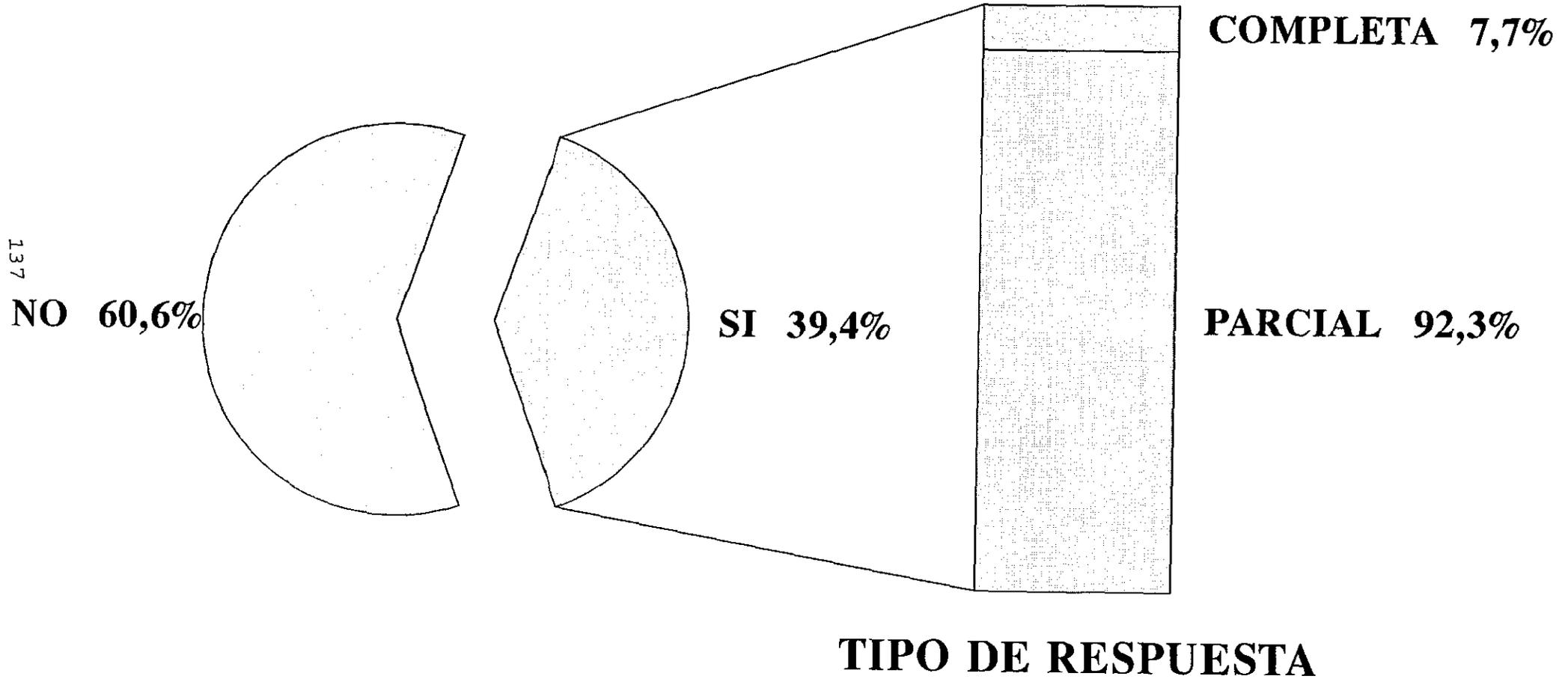


Fig. 19

SUPERVIVENCIA ACT. (GRUPO I)

PROBABILIDAD SUP.

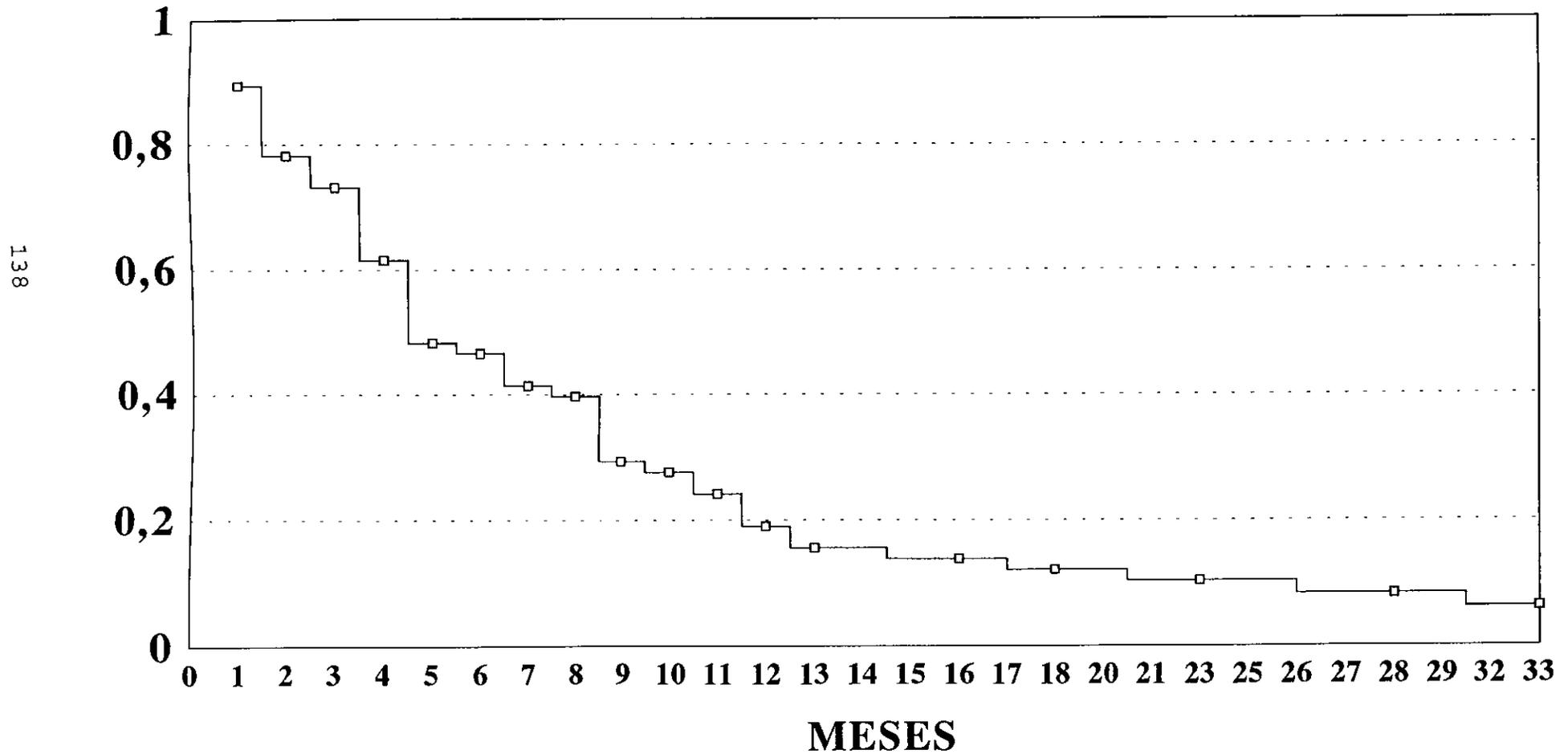
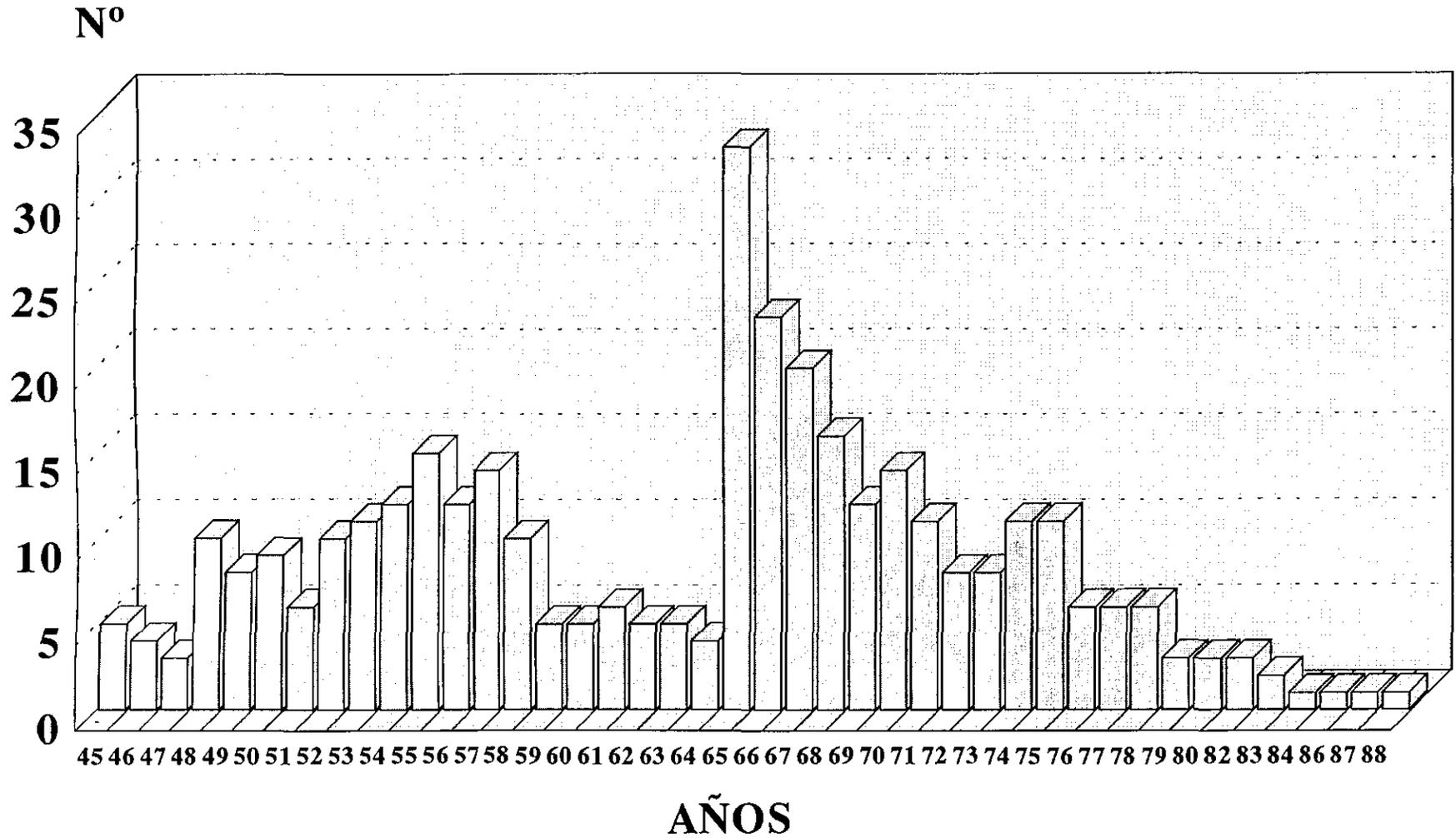


Fig. 20

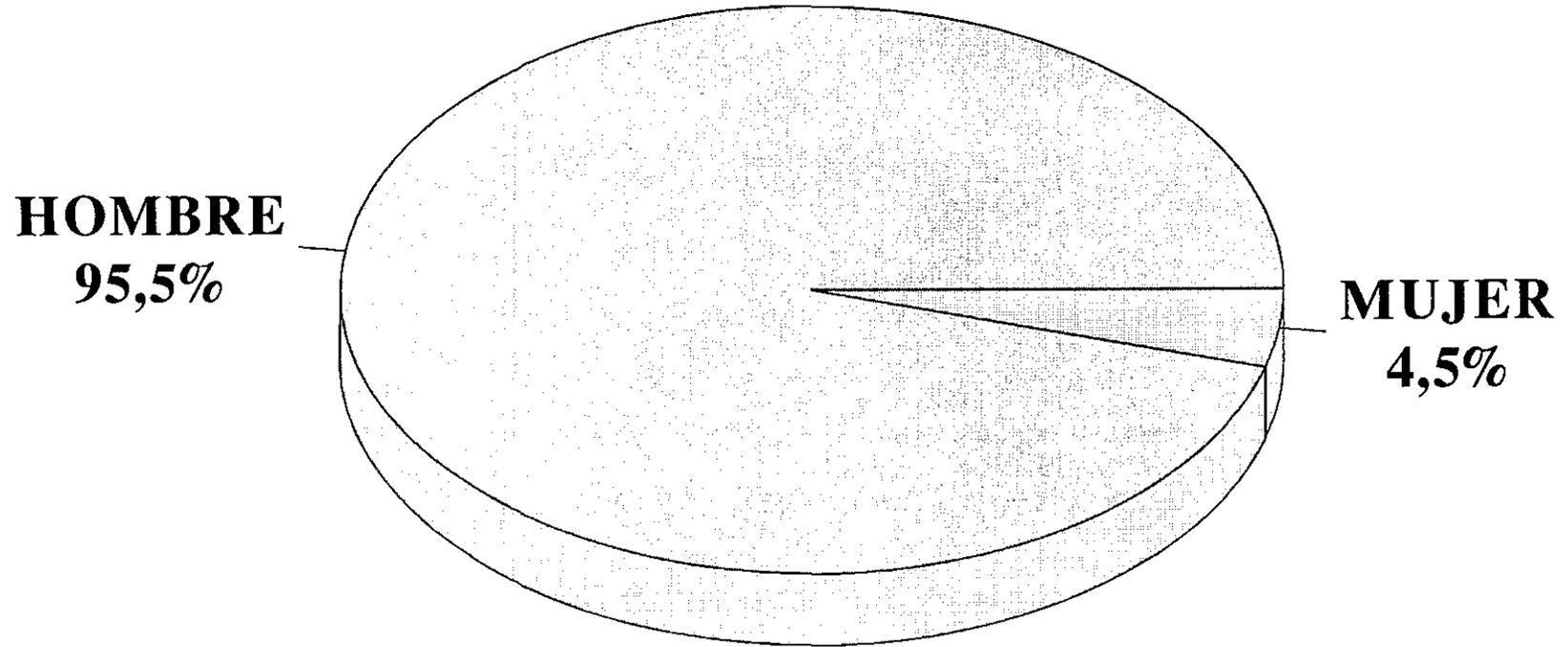
EDAD



139

Fig. 21

SEXO



140

Fig. 22

PROFESION

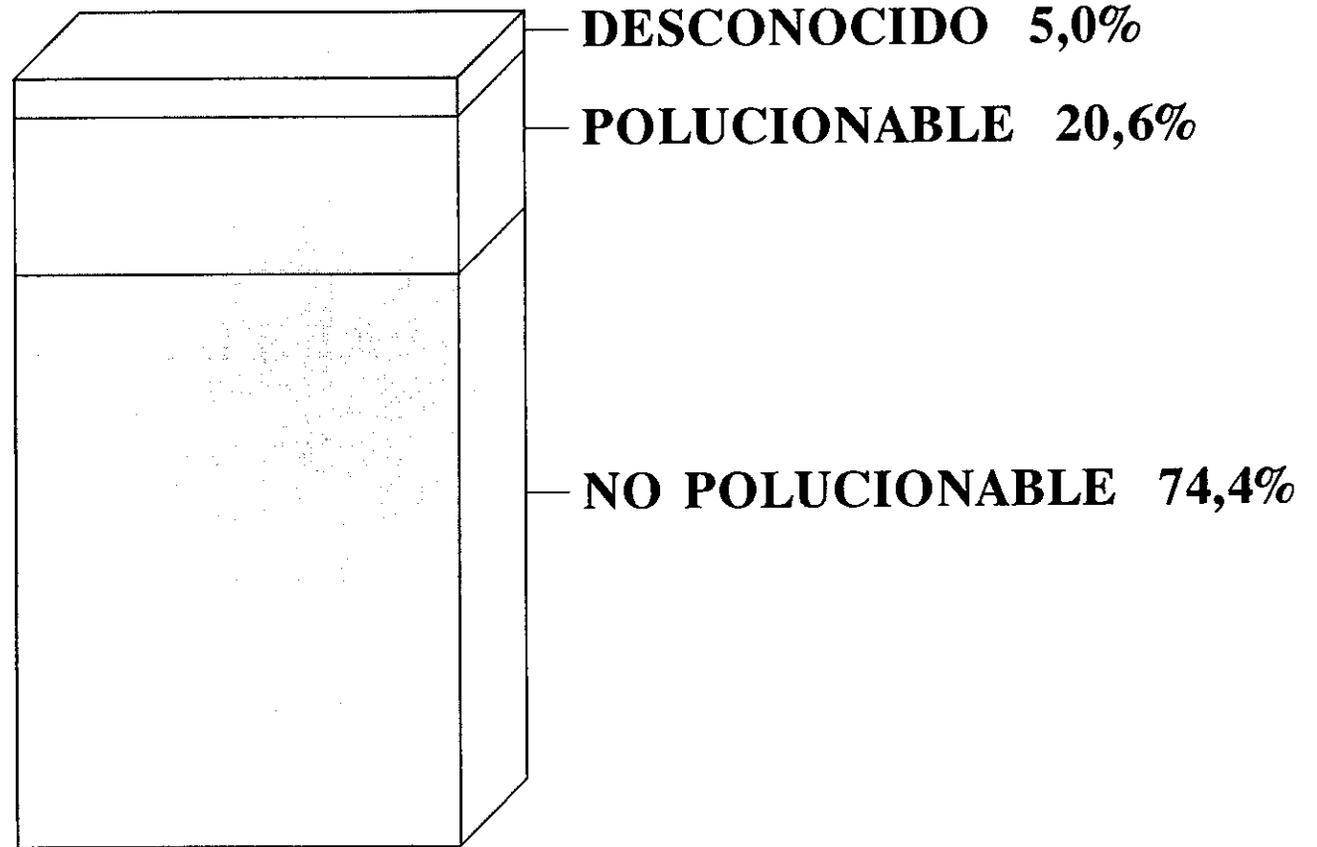


Fig. 23

MEDIO

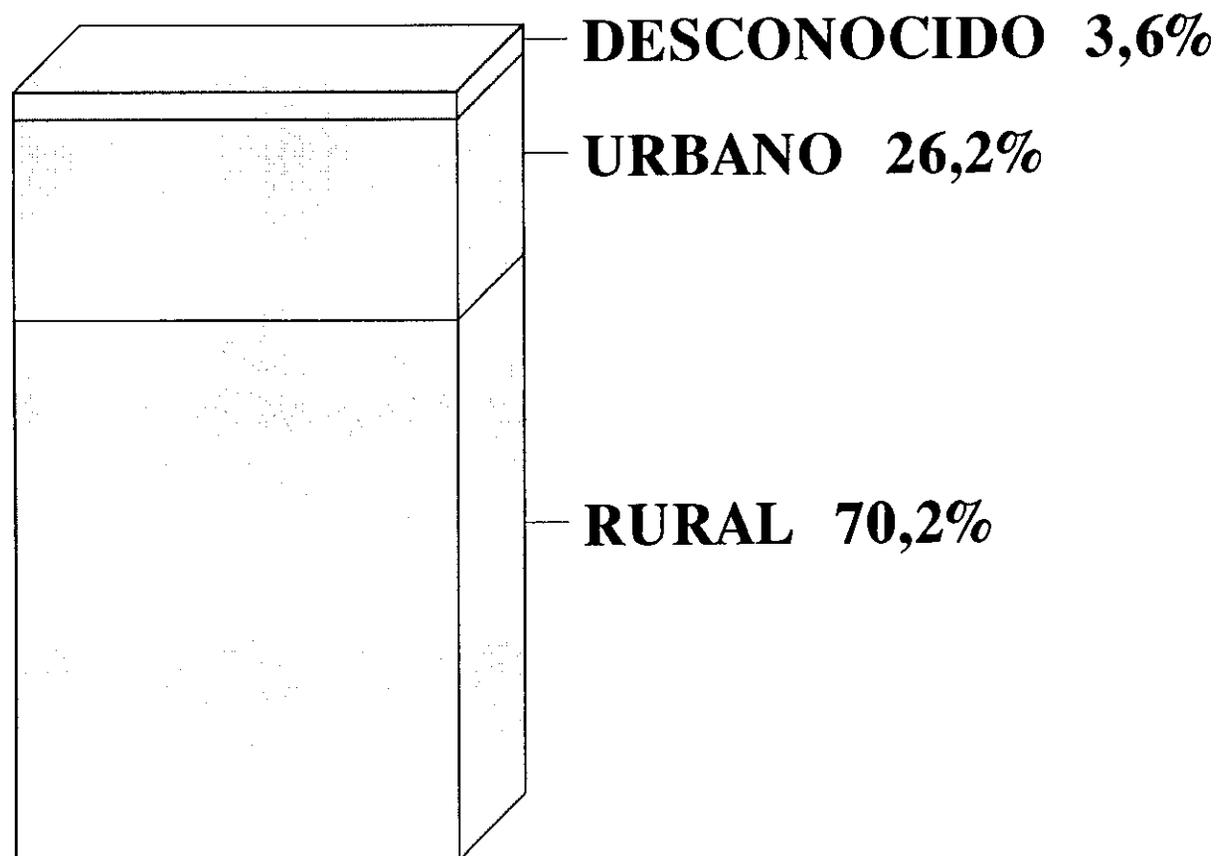
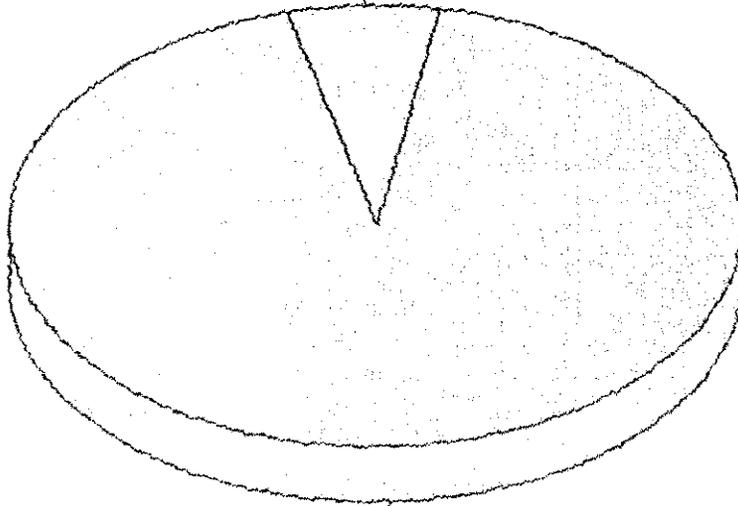


Fig. 24

TABACO

NO FUMADOR

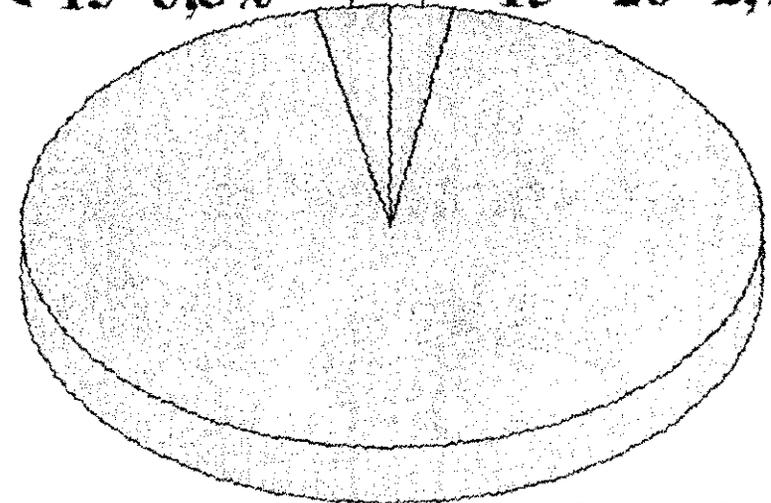
6,7%



FUMADOR

93,3%

< 15 3,3% 15 - 20 2,7%



> 20 94,0%

Nº CIGARRILLOS

CARACTERISTICAS CLINICAS

144

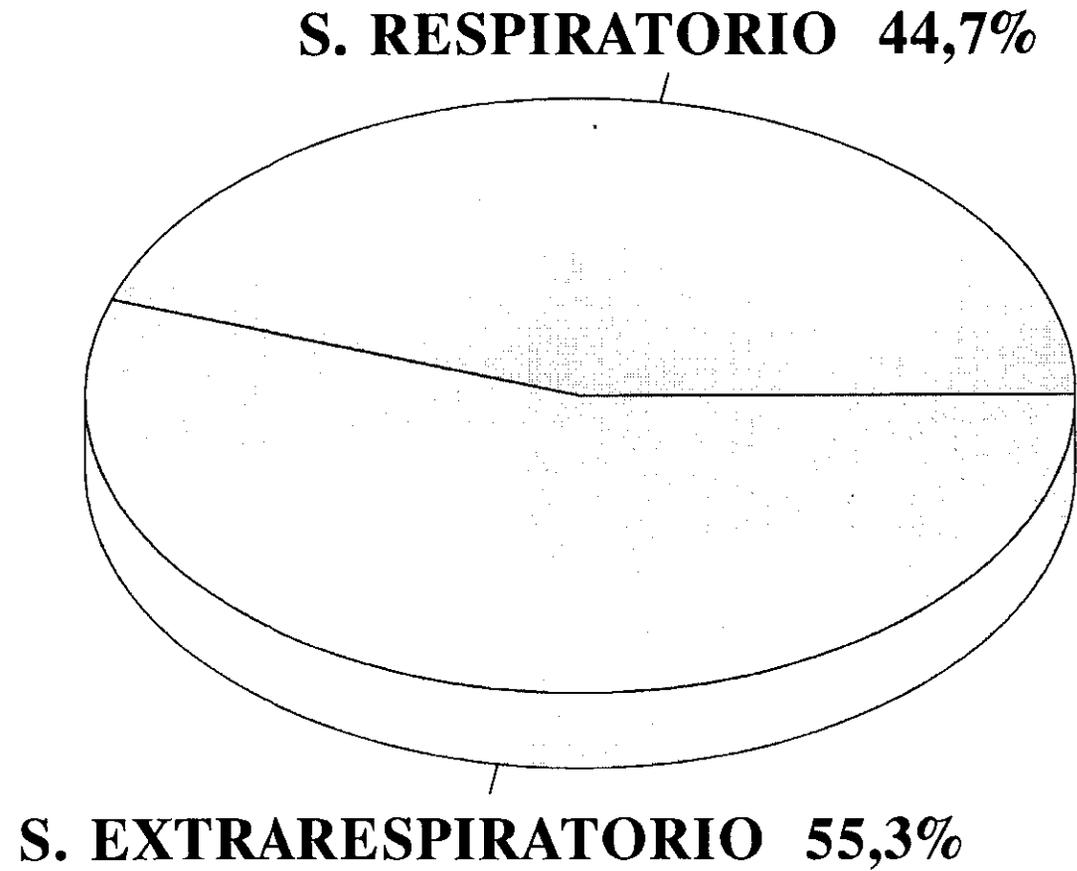


Fig. 26

DIAGNOSTICO (TIPO HISTOLOGICO)

CARCINOMA EPIDERMOIDE
51,3%

NO TIPIFICADO
3,9%

CARCINOMA CEL. GRANDES
4,7%

ADENOCARCINOMA
18,4%

OAT CELL
21,7%



Fig. 27

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS

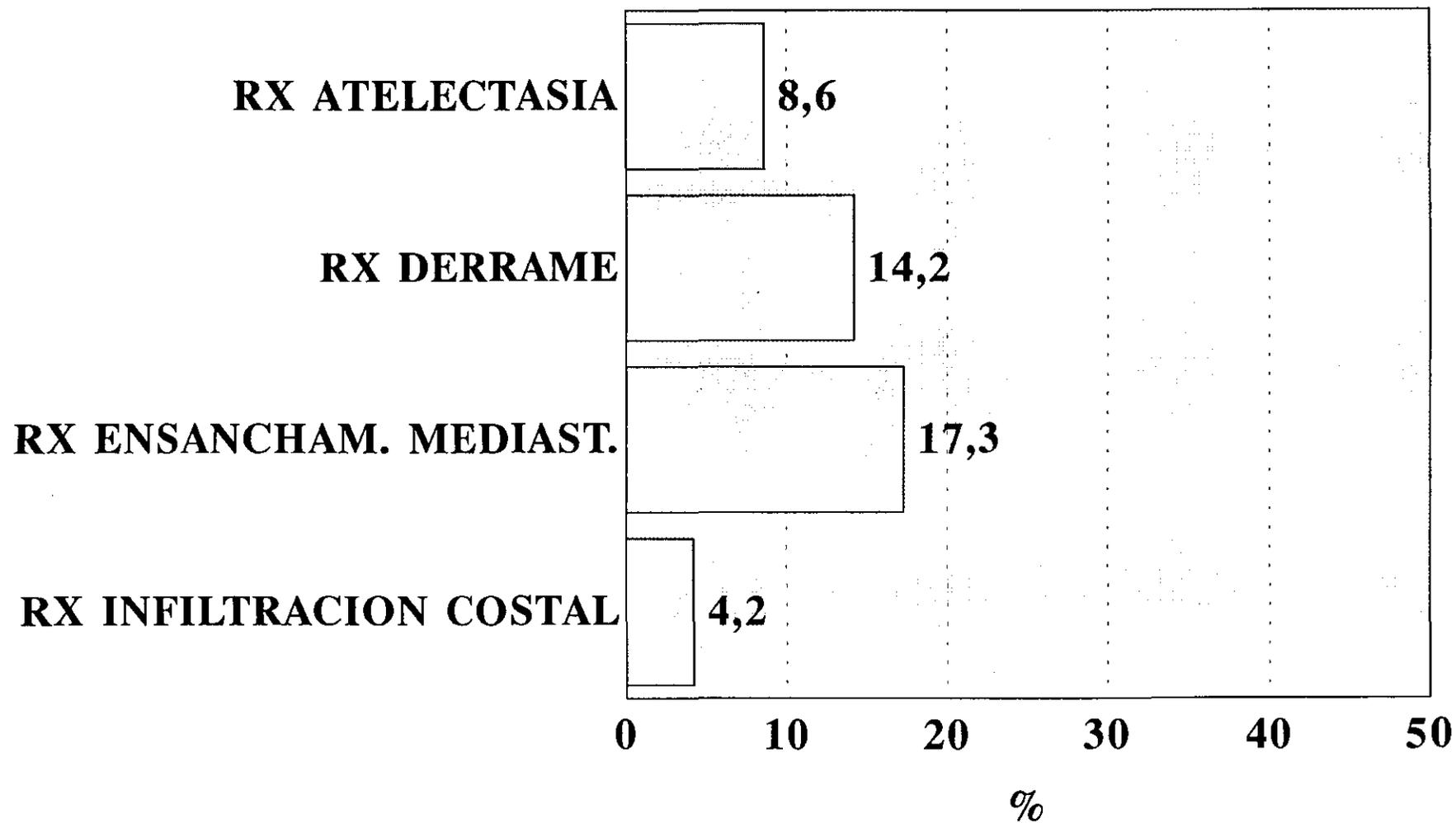


Fig. 28

FIBROBRONCOSCOPIA (82,5%)

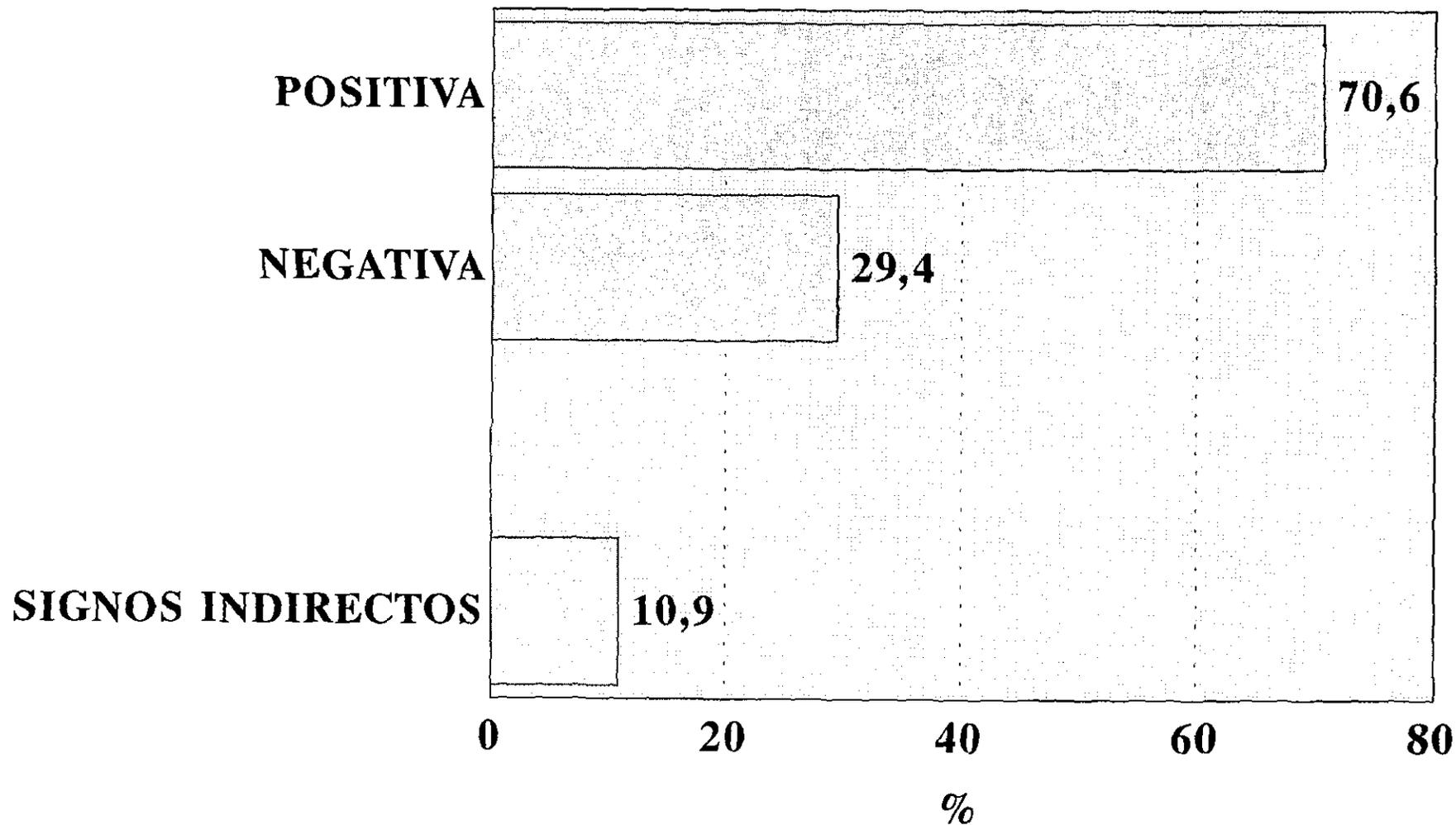


Fig. 29

ESTADIO

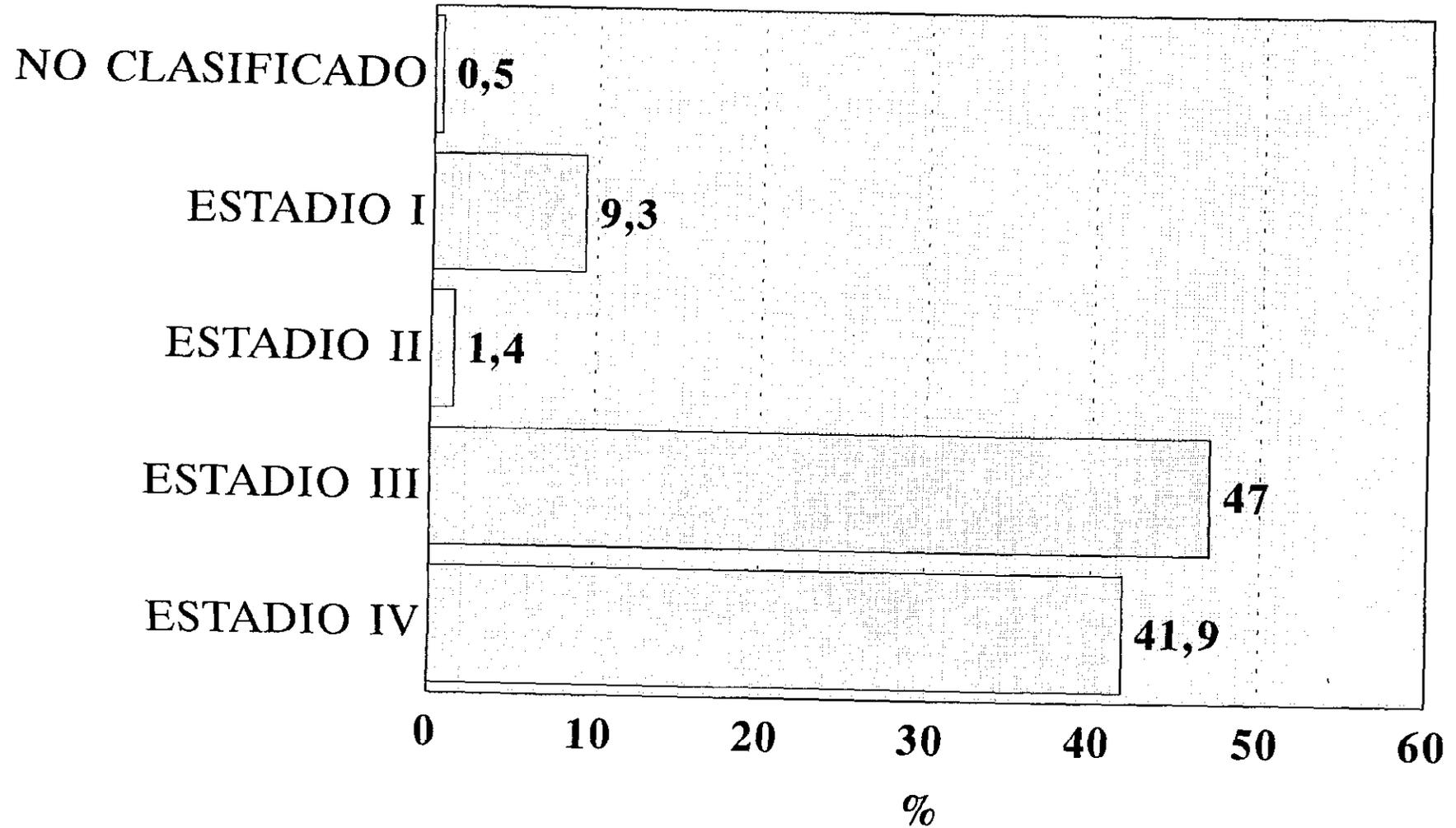


Fig. 30

METASTASIS AL DIAGNOSTICO (30,1%)

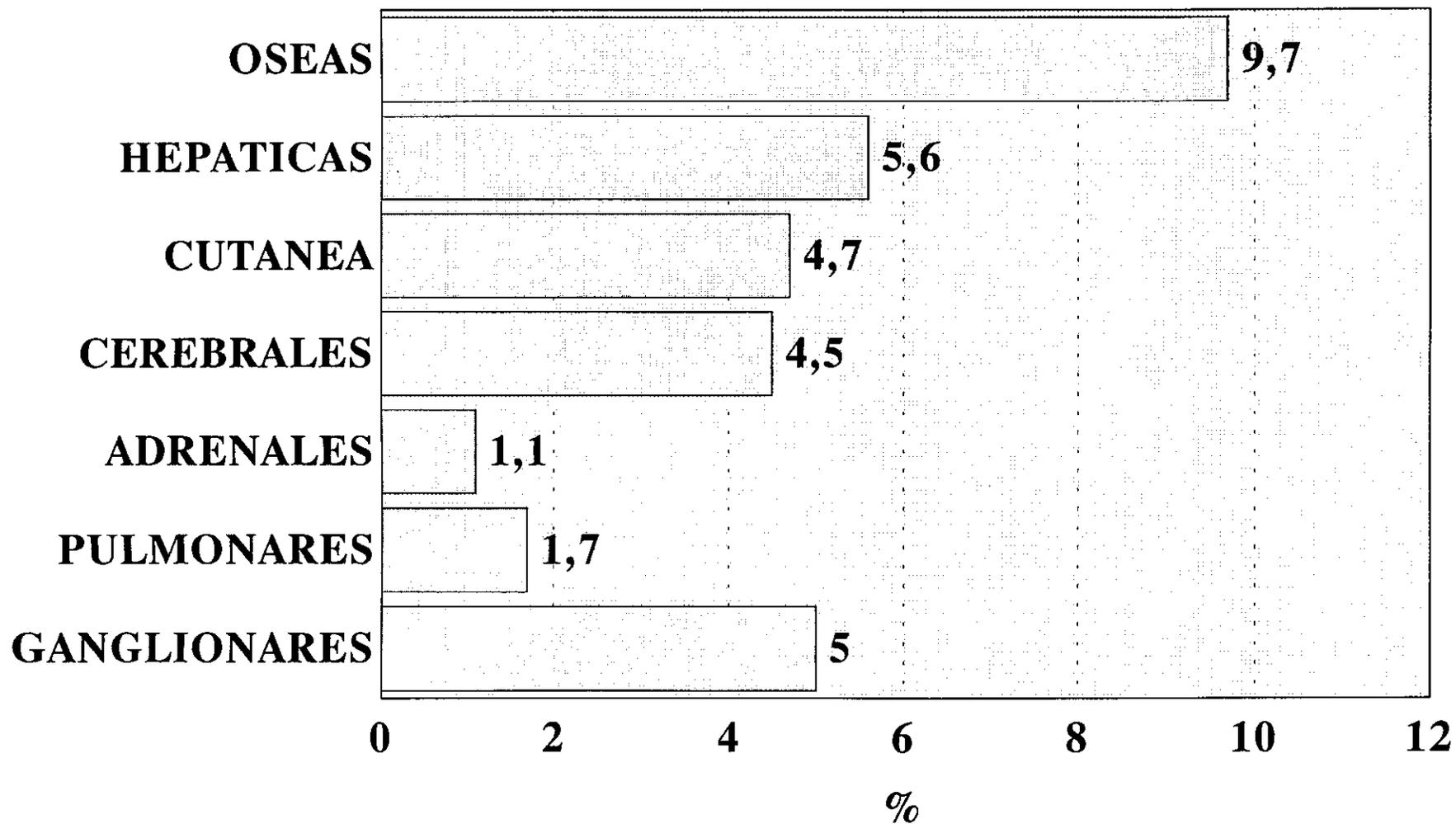


Fig. 31

METASTASIS EVOLUTIVAS (22,6%)

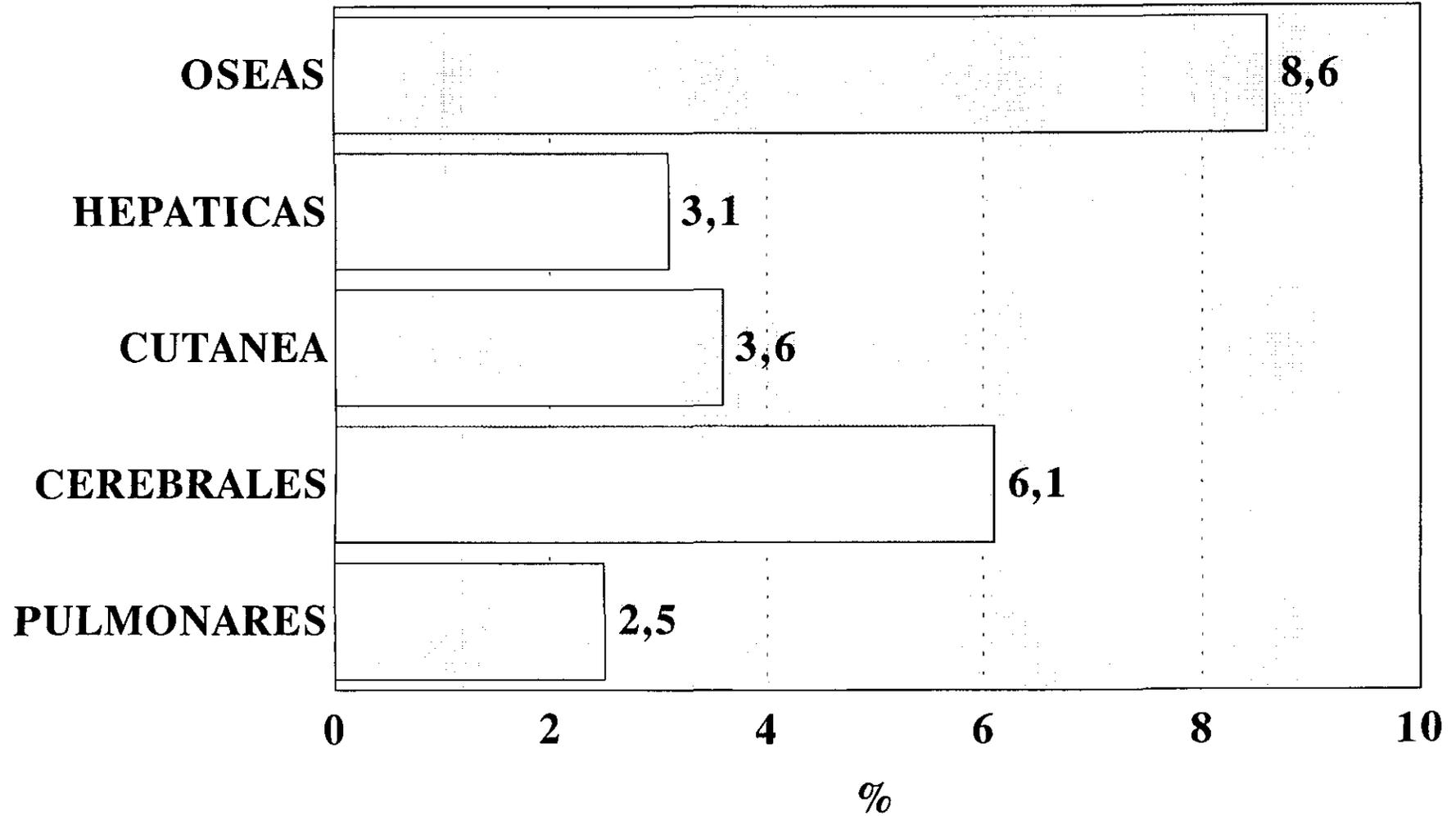
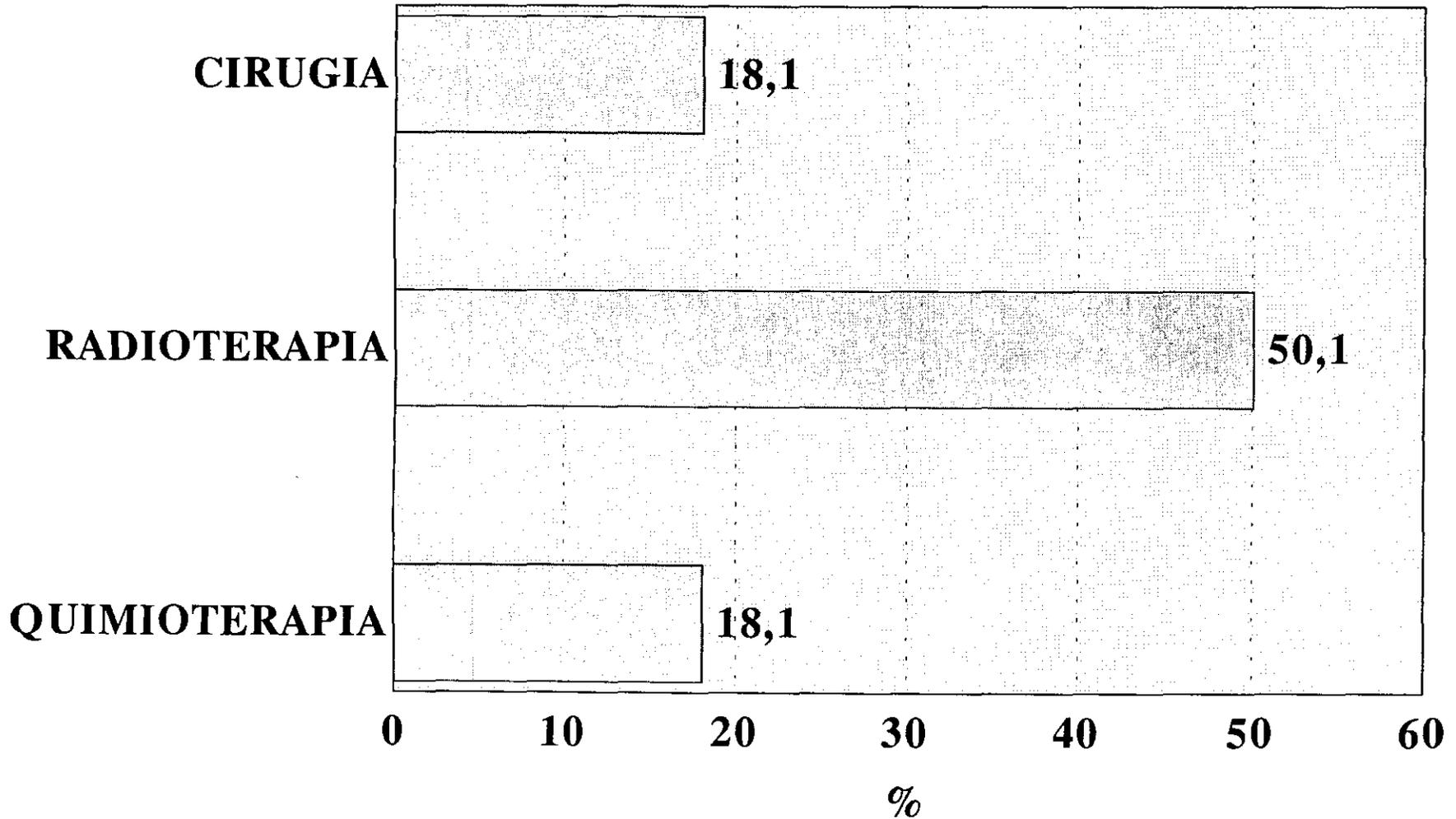


Fig. 32

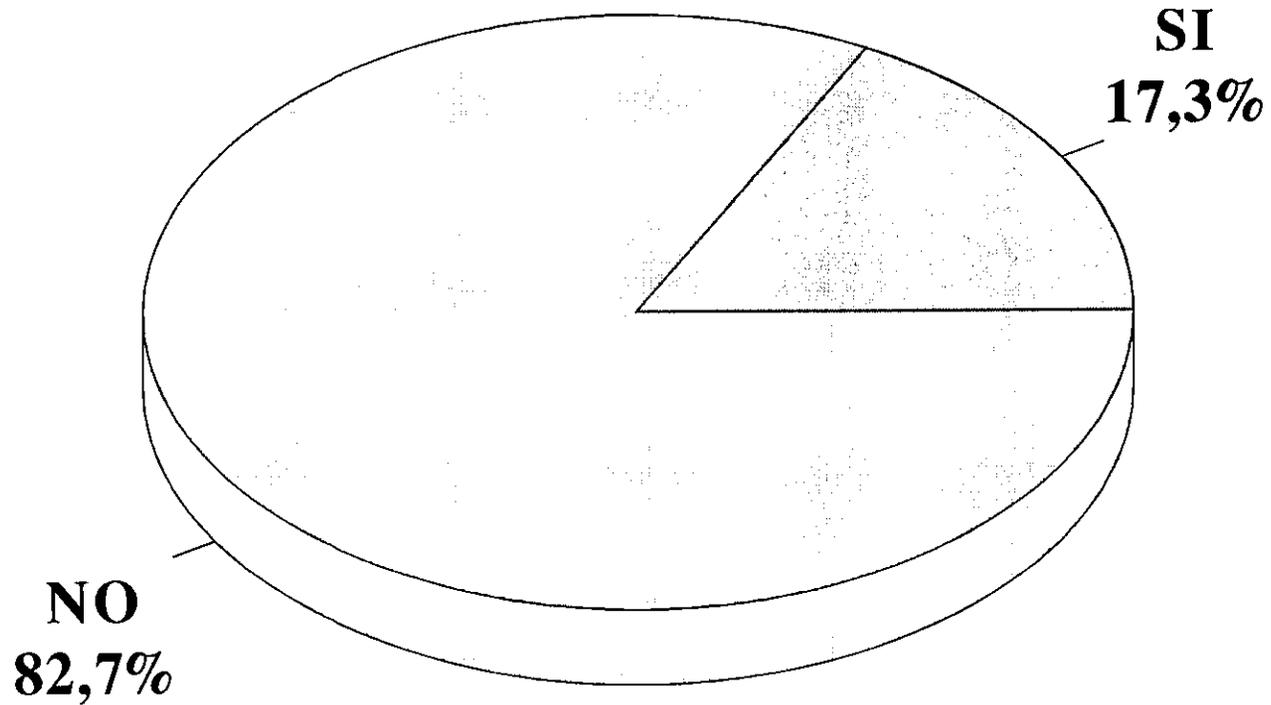
CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS



151

Fig. 33

RESPUESTA TERAPEUTICA



152

Fig. 34

SUPERVIVENCIA ACT. (KAPLAN-MEIER)

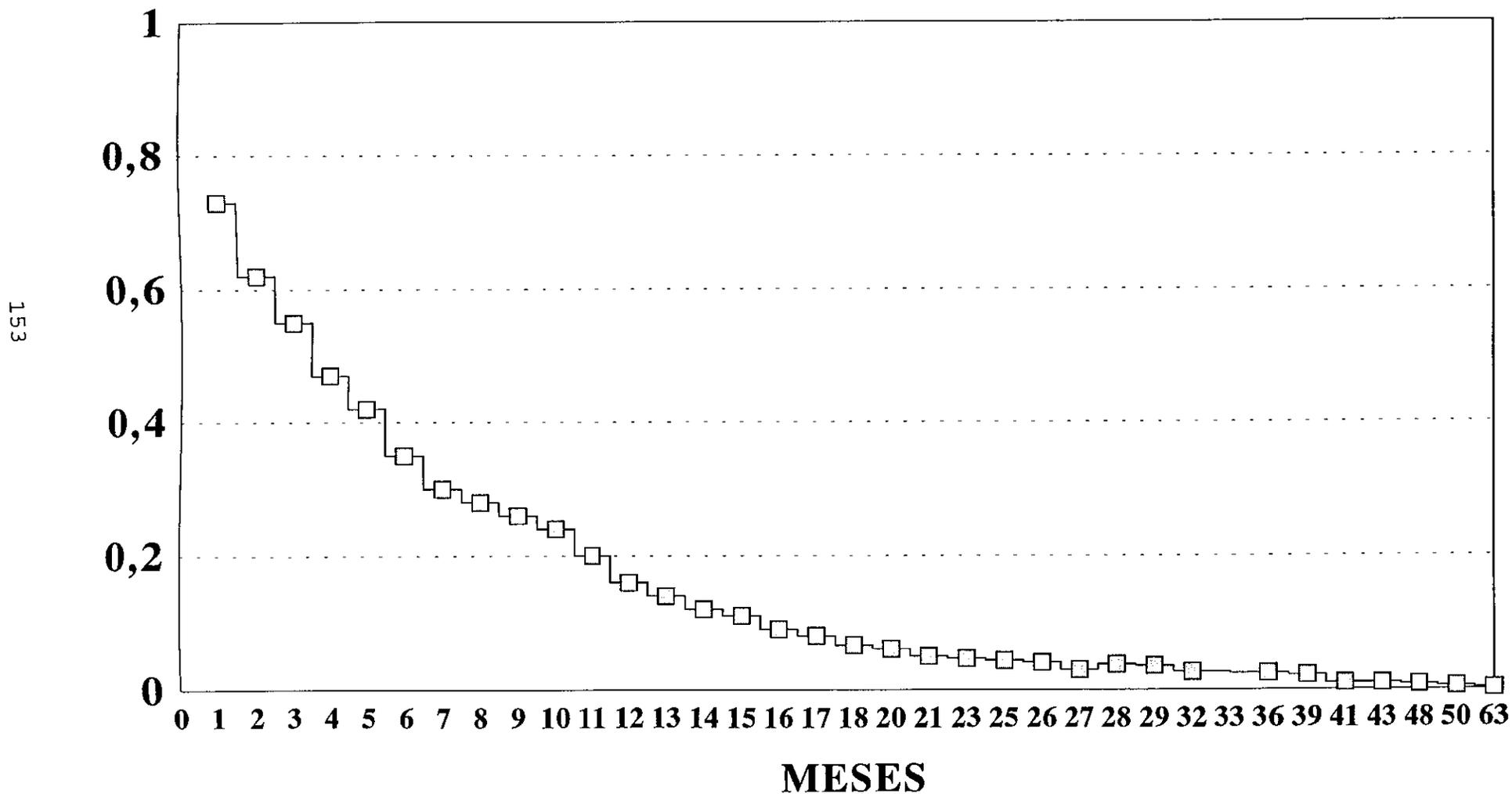


Fig. 35

COMPARACION DE SUPERVIVENCIAS

PROBABILIDAD SUP.

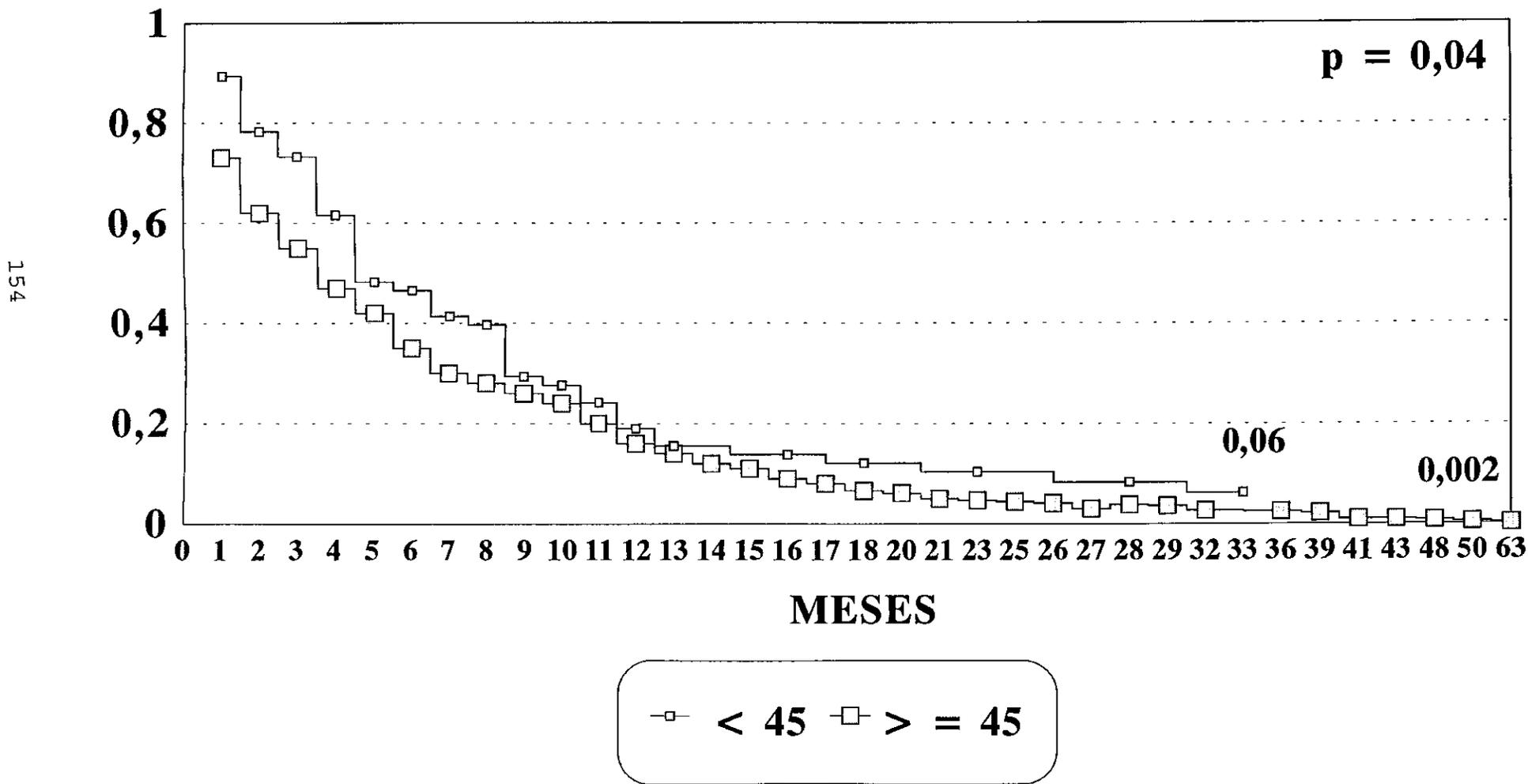


Fig. 36

V. D I S C U S I O N

V D I S C U S I O N

- EDAD:

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por neoplasia en el varón de más de 35 años y probablemente la segunda en la mujer de 35-74 años. (2) (3).

Si bien las tasas de mortalidad por cáncer (excluyendo el Ca. de pulmón) se mantienen estables o disminuyen con el tiempo, la mortalidad por cáncer de pulmón aumenta de manera progresiva, alcanzando tasas superiores a las demás neoplasias. (12) (13).

En España, a pesar de existir pocos análisis epidemiológicos a este respecto, los datos disponibles muestran un crecimiento importante de las tasas de mortalidad en los últimos años. (16)

La proporción de enfermos con carcinoma de pulmón y edad menor a 45 años varía de unas series a otras. En las revisiones más antiguas (154) este grupo representaba el 19%, mientras que en las recientes (155) (156) no alcanzan el 5%. En el presente estudio, este grupo de pacientes representó el 15,4%, siendo la incidencia prevalente entre los 33-44 años (92,4%). Dentro del grupo de mayor edad, la incidencia más acusada se produce entre los 45-66 años con un 59,9% (215 pacientes). Estos resultados coinciden con otras series que sitúan la mayor prevalencia entre los 55-65 años. (2) (3)

- SEXO:

Si bien, afortunadamente, la velocidad de crecimiento de esta enfermedad ha disminuido en los EE.UU. desde 1.984, en la población blanca, probablemente relacionado con la disminución del hábito tabáquico (5), sin embargo la incidencia en la

mujer ha alcanzado el 400% desde el 7-35 por 100.000 en el periodo comprendido entre 1.940 y 1.984. Las mujeres estan desarrollando cáncer primitivo de pulmón a edades cada vez más tempranas, debido a la incorporación de la mujer al hábito de fumar en edades más jóvenes.

Aunque en nuestro estudio no existieron diferencias significativas al comparar la incidencia de Ca. cierto de pulmón con ≥ 45 años, sí se advierte como el porcentaje de mujeres portadoras de este tipo de carcinoma es mayor en el Grupo I. Otras series han mostrado que el tanto por ciento de mujeres con Ca. de pulmón durante las tres primeras décadas de la vida sigue una distribución que incluso llega a igualarse en proporción con el varón (155). Esta proporción es similar a la descrita en los carcinomas de pulmón desarrollados en la infancia, donde tampoco existen diferencias en la distribución en función del sexo. (157)

- PROFESION:

Clásicamente se ha señalado que los factores de riesgo que favorecen el desarrollo del carcinoma de pulmón, son el consumo de tabaco (158), la predisposición familiar (159) y la exposición a ciertos ambientes laborales, como los que existen en las refinerías de petróleo (160), en los astilleros (161) o en las minas (162). También se ha relacionado con personas en contacto con plásticos y resinas industriales (35). Parece existir una clara relación entre determinadas sustancias industriales y el tipo histológico de neoplasias pulmonares que produce (manipulación de cloro-éter y carcinoma de pulmón Oat-Cell). Otras sustancias radioactivas como la hematina, predispone a un riesgo de Ca. de pulmón 30-40 veces superior en los individuos que la manipulan (36).

En nuestro estudio existió un predominio de pacientes con Ca. cierto de

pulmón y profesión no polucionable, coincidiendo con otras series en el mismo sentido.
(64)

- MEDIO:

No existe una opinión unánime sobre el papel que juega la contaminación atmosférica en la génesis del Ca. de pulmón, pero distintos autores admiten un riesgo superior, entre 1-2 y 2-3 en las áreas urbanas polucionadas que en el ambiente rural. En el estudio epidemiológico de Hirayama (163) no se encontró incrementado el riesgo de fallecer por Ca. de pulmón en las zonas de mayor densidad de población entre los fumadores, pero se constató tal incremento del riesgo entre los no fumadores. Determinados polutantes, SO₂, productos de carbono, etc. podrían ser los responsables de la enfermedad. Sin embargo, los nitrosoaremos procedentes de la combustión en los motores diesel, mutagénicos en animales, son un factor de riesgo controvertido en humanos.

En nuestra serie existió significación estadística en el medio o hábitat entre los dos grupos. Mientras que en el Grupo I (< 45 años), existió una marcada prevalencia del medio urbano, en el Grupo II (\geq 45 años) esta relación se invierte, destacando el hábitat rural.

- TABACO:

El tabaco es responsable de aproximadamente un 90% de los Ca. de pulmón, incluyendo alrededor de un 25% de los que tienen lugar en personas no fumadoras (164). Actualmente es incuestionable el riesgo de los pasivos. En el estudio epidemiológico clásico sobre mortalidad de Hirayama (163) desarrollado prospectivamente

en Japón entre los años 1.966 y 1.979, se comprobó la duplicación del riesgo de fallecer por carcinoma de pulmón en las esposas de fumadores importantes. En una revisión de diferentes artículos en los que se ha evaluado el riesgo de padecer cáncer de pulmón en las personas, que sin fumar, conviven habitualmente con fumadores, Fielding y col (165) establecen el riesgo relativo promedio de los estudios en 1,34 (entre 1,18 y 1,53). Es decir, estas personas tienen un 34% más de posibilidades de desarrollar un cáncer de pulmón que aquellos que conviven con personas no fumadoras. (166)

Entre los enfermos menores de 40 años, el consumo de tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo (167) (168) (156). Dependiendo de las series, el porcentaje de fumadores de este grupo de edad oscila entre el 70% y el 93% de los casos (156), (167), (168), (169).

En el presente trabajo, el consumo de cigarrillos entre ambos grupos no ofreció significación estadística, aunque existe una tendencia a fumadores con menor consumo de cigarrillos (< 15 cigarrillos/día) en el grupo de pacientes con mayor edad (3,3% vs 7,9%).

El hábito hipertabáquico (> 20 cigarrillos/día) fue prácticamente una constante en ambos grupos (88,9%/94%).

La demostración de la relación entre tabaco y cáncer es absolutamente incontrovertible. Ello se basa fundamentalmente en estudios clínicos, estadísticos y experimentales.

En muchos estudios retrospectivos de pacientes que murieron por Ca. de pulmón, en comparación con controles, hubo significación estadística clara y constante entre hábito tabáquico y cáncer de pulmón. (9), (19), (20), (21) Prácticamente en todos estos estudios se observó una relación directa entre la frecuencia de Ca. de pulmón y el

número de cigarrillos diarios (25), (26), (27), la tendencia a inhalar el humo y la duración del hábito de fumar. (28)

Por otra parte, la incidencia de Ca. de pulmón entre los no fumadores es muy baja y los pocos casos que puedan encontrarse parecen más bien relacionados con la exposición pasiva al humo del tabaco (29), (30), (31), (32) y especialmente en personas que conviven con grandes fumadores. (33) En el presente estudio, efectivamente encontramos una mínima incidencia de Ca. de pulmón y no fumadores en ambos grupos.

ANTECEDENTES RESPIRATORIOS Y CARACTERISTICAS CLINICAS:

Existe cierta tendencia al origen de algunos cánceres de pulmón en la vecindad de cicatrices en el mismo. Algunos autores ponen de manifiesto dicha afirmación en estudios que reflejan el asentamiento de neoplasias pulmonares sobre infartos viejos, cuerpos extraños metálicos y heridas e infecciones granulomatosas como la tuberculosis (36), (37), (38). Además parece ser que enfermedades sistémicas que tienen un claro componente de inmunodepresión (especialmente celular), favorecen la aparición de Ca. de pulmón, de manera especial si coexisten factores de capacidad carcinogénica. (40)

En nuestro estudio, cuando se analizaron los antecedentes respiratorios, se puso de manifiesto que aunque no existió diferencia significativa entre los dos grupos analizados, sí se comprobó un mayor predominio de EPOC en los pacientes del grupo de mayor edad, así como un mayor porcentaje de TBC para este mismo grupo.

Por otra parte, el Ca. de pulmón se diagnostica de forma asintomática en un 10% aproximadamente de los casos. (71) En el presente estudio, el hallazgo casual referido al grupo de enfermos de < 45 años se cifró en un 3%. La tos suele ser el síntoma más frecuente, presentándose aproximadamente en el 75% de los enfermos. (72)

La hemoptisis aparece en el 25-40% (1), siendo a veces la única manifestación clínica en pacientes con Rx. de tórax normal. (73), (74) La disnea es un síntoma poco específico y en general tardío, presentándose según algunos autores (73), como síntoma de inicio en el 19% de los casos. En la serie de Marin Pérez et al (73) el dolor torácico fue la manifestación clínica inicial en el 14% de los pacientes. López Encuentra et al (76) considera como síntoma de mayor frecuencia de presentación el dolor torácico. Otros autores refieren abscesos pulmonares, derrame (74), Pancoast (78), parálisis del nervio laríngeo (ronquera), disfagia (54), síndrome de vena cava superior (54) (80), taponamiento pericárdico, etc. En la serie de Willian Bourke et al (137) se pone de manifiesto un mayor porcentaje de síntomas, como dolor torácico, fiebre y síntomas neurológicos en pacientes jóvenes (≤ 45 años).

En nuestro trabajo, los datos referentes a las características clínicas, muestran diferencia significativa ($p=0,05$) respecto al síndrome extrarrespiratorio entre los dos grupos analizados (40,6% vs 55,3%). En cuanto a la aparición de síndrome respiratorio en el momento del diagnóstico, existió así mismo significación estadística ($p=0,05$) entre ambos grupos, 59,4% en el Grupo I vs 44,7% en el Grupo de mayor edad (Grupo II).

DIGNOSTICO (TIPO HISTOLOGICO):

En España el carcinoma escamoso de pulmón sigue siendo el tipo histológico de mayor incidencia, con una frecuencia aproximada de un 47%. (1) (54) En EE.UU., al parecer, ha existido un cambio en la frecuencia de los distintos tipos histológicos de Ca. de pulmón en los últimos 20 años, con un aumento del adenocarcinoma frente a un descenso en el porcentaje de frecuencia de aparición del

carcinoma epidermoide. (50) (62) Esto es así hasta el punto de considerar el adenocarcinoma como la variedad más frecuente en la actualidad. (1) En nuestro país, el segundo tipo histológico de mayor frecuencia es el carcinoma de células pequeñas, con una incidencia aproximada del 21%. (54)

Si relacionamos el tipo histológico con la edad, observamos que en la infancia la aparición de tumores pulmonares presentan una frecuencia distinta a la que muestran los adultos. (63) Así, por debajo de los 16 años, es el pseudotumor inflamatorio o granuloma de células plasmáticas el de más frecuente aparición, seguido del adenoma bronquial que incluye a su vez el tumor carcinoide, el carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico y en tercer lugar el carcinoma broncogénico que en estas edades suele ser adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes o carcinoma indiferenciado de células pequeñas, aunque rara vez carcinoma epidermoide. (64)

En los pacientes de carcinoma broncopulmonar menores de 40 años de edad, se ha observado una menor incidencia de carcinoma epidermoide que en adultos de más edad, al igual que mayor porcentaje de adenocarcinoma (65), sin embargo el tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuente en estos pacientes es el carcinoma indiferenciado de células pequeñas. (64) (66)

También existen diferencias significativas en las frecuencias de variedades de Ca. broncogénico, cuando se estudia sobre material de autopsias, tanto en nuestro país como en otros, se encuentra una considerable reducción de los porcentajes de carcinoma epidermoide. (62), (67), (68) En la serie SOLE, BOMBI et al (67), el adenocarcinoma fue el tipo histológico de mayor frecuencia (27%), seguido del carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas (26%).

En nuestro estudio, el análisis de la naturaleza histopatológica, mostró una

diferencia estadística claramente significativa ($p=0,001$), de tal forma que el Grupo I (< 45 años) puso de manifiesto un mayor porcentaje de adenocarcinoma (33,3% vs 18,4%) respecto al Grupo II (≥ 45 años). El Oat-Cell mostró mayor incidencia en el Grupo I (25,8% vs 21,7%). En cuanto al carcinoma de células grandes y el no tipificado tuvieron una incidencia superponible.

En el caso del carcinoma epidermoide, se obtuvo una frecuencia prácticamente superior al doble en el Grupo II, respecto al grupo I (51,3% vs 25,8%).

RADIOLOGIA:

Los signos, síntomas y hallazgos radiográficos están relacionados con la localización inicial del tumor primario. Por lo general, los carcinomas epidermoides tienen una localización central, lo que da lugar a atelectasias, neumonitis (obstrucción bronquial), adenopatía hiliar y tendencia a la cavitación; los adenocarcinomas se presentan como un nódulo definido de localización periférica con extensión a la pleura y la pared torácica; los carcinomas de células grandes aparecen como una gran masa de localización periférica, con neumonitis y adenopatía hiliar; y los carcinomas de células pequeñas se definen como una lesión central con atelectasia o neumonitis y adenopatíasiliares y mediastínicas. En el estudio de Feliu et al (64), la radiografía de tórax fue patológica en todos los casos. La lesión se localizó en el hilio en 40 enfermos (71%) y en el periferia en 16 (28%).

En nuestro estudio, cuando se compararon los hallazgos radiológicos de ambos grupos de edad, ni la existencia de atelectasia, derrame o infiltración costal mostraron diferencias significativas. En lo que se refiere al hallazgo de ensanchamiento mediastínico, este mostró diferencia significativa ($p=0,01$), siendo más frecuente en el grupo de pacientes de menor edad (31,8% vs 17,3%).

FIBROBRONCOSCOPIA:

Se puede considerar la técnica de elección en el diagnóstico del carcinoma broncogénico. En la mayoría de las ocasiones nos proporciona el diagnóstico de naturaleza del cáncer de pulmón. (93) (95). Su mayor rendimiento diagnóstico en los tumores pulmonares de localización central, donde se obtiene una certeza diagnóstica del 90% de los casos. (95) En el estudio de Feliu et al (64), se obtuvo el diagnóstico definitivo mediante esta técnica en el 64% de los enfermos.

En nuestro estudio se diagnosticaron el 63,6% de los jóvenes (Grupo I) y el 70,6% de los pacientes de mayor edad (Grupo II). Asimismo, existió diferencia significativa ($p=0,01$), cuando se comparó la existencia de signos indirectos. En el Grupo I se hallaron en el 22,7% frente al 10,9% en el grupo de pacientes de mayor edad.

ESTADIO:

Tras obtener el diagnóstico histopatológico del cáncer de pulmón, habra que proceder a la clasificación por estadios con el propósito de conocer la extensión de la enfermedad, y todo ello en base a lograr un tratamiento adecuado, estimar el pronóstico, facilitar comunicaciones acerca del estado del paciente y comparar los resultados de diferentes series clínico-terapéuticas. (105)

El estadiaje de esta neoplasia se realiza siguiendo el sistema T N M (tamaño del tumor primario, nódulos linfáticos afectos y metástasis a distancia). (106)

En nuestra serie, al comparar los datos resultantes del estadio tumoral para los dos grupos de edad, en el momento del diagnóstico, observamos que: el porcentaje diagnosticado en estadio I fue mayor en el grupo de pacientes con mayor edad. El porcentaje de pacientes de < de 45 años, en estadio IV fue del 51,5%, mientras que en

el grupo de mayor edad este fue de 41,9%. Con respecto al estadio III fue más frecuente el diagnóstico en los pacientes del Grupo II (47% vs 36,4%). Todo ello pondría de manifiesto que en el grupo de pacientes de < 45 años el diagnóstico se realiza de forma tardía. En la revisión de otros estudios publicados al respecto (64) (137) existen discrepancias en los resultados, de tal forma que mientras unos encuentran resultados en la línea de nuestro estudio, otros no detectaron diferencias significativas en el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

METASTASIS (Al diagnóstico y evolutivas):

Las metástasis extratorácicas pueden darse en cualquier órgano del sistema y en ocasiones puede constituir el primer síntoma de la enfermedad. (74) Existen diferencias en la frecuencia de las metástasis según el tipo histológico del tumor. El carcinoma epidermoide presenta metástasis extratorácicas en un 25-54% de las autopsias, el adenocarcinoma en el 50-82%, el carcinoma de células grandes en el 48-86% y el carcinoma de células pequeñas en el 74-96%. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran los déficits neurológicos, fracturas patológicas, dolores óseos, disfunción hepática y dolor. Se han descrito metástasis incluso a nivel ocular o gingival. (83) Las metástasis linfáticas suelen darse en la región supraclavicular y su biopsia da el diagnóstico anatomopatológico en el 85% de los casos. (54) Las metástasis cerebrales aparecen en el 10% de los casos en el momento del diagnóstico y hasta en el 30% de las necropsias. (54) Las metástasis hepáticas aparecen en el 1% en el momento del diagnóstico, encontrándose en las autopsias hasta en el 35%. (54) Las metástasis óseas se dan en el 10-35% de los pacientes. (71) (84)

En nuestro estudio al analizar la incidencia de metástasis en el momento del

diagnóstico, observamos que existía una mayor prevalencia en el Grupo I (< 45 años) respecto al Grupo II (\geq 45 años) 47 % vs 30,1 %, resultando estadísticamente significativa $p=0,01$.

Igualmente, en nuestra serie, mientras que la incidencia de las distintas metástasis en cuanto a su localización, no mostró diferencia significativa sí merece destacar que en el caso de las metástasis cerebrales su mayor incidencia (12,1 % vs 4,5 %) sí alcanzó significación estadística, $p=0,02$.

En cuanto a las metástasis evolutivas, durante el proceso de la enfermedad, la aparición de metástasis no ofreció diferencia significativa entre ambos grupos (28 % vs 22,6%). Cabe, no obstante, destacar que así como ocurriera en el caso de las metástasis al diagnóstico, de nuevo existió una mayor incidencia de las metástasis cerebrales en el grupo de pacientes con menor edad (18 % vs 6,1 %) con significación estadística $p=0,002$.

CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS:

Tres son los grandes pilares sobre los que se apoya el tratamiento del cáncer de pulmón: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

El tratamiento a seguir va a depender del tipo histológico del tumor, estadio y estado general del paciente.

En una reciente revisión del Watson Research Center, se analiza el efecto del tratamiento quirúrgico en la supervivencia de los carcinoma broncogénicos, no de células pequeñas en estadio I. (170) Las series analizadas incluyen los resultados de Sloan Kettering Center de la Mayor Clinic y del Hopkins Group. En esta serie se comparan los pacientes intervenidos y los no operados por negativa del paciente o por contraindicación

quirúrgica. Los pacientes intervenidos alcanzaron una supervivencia a los 5 años próxima al 70%; únicamente dos pacientes de los no operados estaban vivos a los cinco años del diagnóstico, lo que demuestra que los carcinomas broncogénicos en estadio precoz progresan y conducen a la muerte antes de los cinco años. (171) De esta forma se acepta, en la actualidad, que el único tratamiento curativo en este tipo de tumor es la cirugía. Entre los pacientes intervenidos, los que presentan una mejor supervivencia son los que se diagnostican en estadio precoz. Pero son pocos los pacientes tratados en estas fases al no existir métodos adecuados de screening que permitan su detección preclínica. (172)

Más de la mitad de los pacientes con Ca. de pulmón presentan invasión extrapulmonar o extratorácica, estadios III y IV, cuando son diagnosticados (106), lo que les confiere un mal pronóstico. A diferencia de lo que ocurre en los estadios I y II existen considerables discrepancias en relación al tratamiento más adecuado para aquellos pacientes que se presentan con la enfermedad localmente avanzada.

La serie más amplia ha sido publicada por Naruke (173) formada por 559 pacientes que fueron intervenidos realizándose resección pulmonar por presentar lesiones T₃ o enfermedad N₂, con una supervivencia actuarial del 22,2% a los 5 años. Mountain (174) publicó sus resultados en un grupo seleccionado de 198 pacientes, en los que efectuó resección completa del tumor, obteniendo una supervivencia del 28%, a 5 años, una vez excluida la mortalidad operatoria que fue del 6,7%, sin embargo dentro de este estudio coexisten pacientes con características más dispares que implican grandes diferencias pronósticas, siendo muy distinta la esperanza de vida de un paciente con una lesión T₃ N₀ que la de otro que presente enfermedad N₂ con cualquier T, a pesar de estar incluidas en el mismo estadio. Por lo tanto, es difícil extraer conclusiones generales sobre el pronóstico de los pacientes incluidos en el estadio IIIa, debido a la falta de homogeneidad de las

situaciones que lo forman. Así Naruke et al, obtiene una supervivencia a los 5 años del 25,8% en una serie de 327 pacientes. En los casos en los cuales los ganglios mediastínicos no estaban invadidos, los resultados fueron mejores con supervivencias del 31,6% para los pacientes clasificados como T₃ N₁ y del 33,7% para los T₃ N₀. E el caso de invasión de la pared torácica, Pancoast, invasión de pleura mediastínica, pericardio, diafragma, invasión proximal del bronquio principal, ganglios mediastínicos homolaterales (enfermedad N₂) etc., existen notables discrepancias en el abordaje quirúrgico y supervivencia obtenida. (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186).

En cuanto al estadio IIIb (metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales o en adenopatías supraclaviculares homo o contralaterales), el tratamiento radioterápico, quimioterápico o la combinación de ambos, continúa siendo el tratamiento de elección en estos pacientes. No obstante, en un amplio estudio retrospectivo, los pacientes clasificados en estadio IIIb, tratados quirúrgicamente, tenían una supervivencia a los 5 años del 6%. (173) En esta misma serie Naruke et al, sobre 104 pacientes intervenidos en tumores T₄ con invasión del mediastino o afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o derrame pleural maligno obtiene una supervivencia a 5 años del 8%.

Finalmente, en el caso del estadio IV, siguiendo a Panizo (187) la actitud terapéutica debe tender a mejorar la calidad de vida de los pacientes, adoptando tratamientos quimioterápicos no de manera indiscriminada sino en forma de estudios protocolizados, al menos en fase de Ensayo Clínico y bajo control de Comités Oncológicos, teniendo en cuenta de manera fundamental los factores pronósticos.

En definitiva la cirugía constituye la forma más efectiva de tratamiento en

el cáncer broncopulmonar no microcítico, "ya que hoy por hoy, es la única modalidad terapéutica capaz de procurar por sí sola, en ciertos casos, una verdadera curación del proceso". (188) No obstante, la limitación de los resultados ha llevado al planteamiento de esa cirugía en un contexto multidisciplinario (189), intentando aprovechar los posibles efectos favorables sobreañadidos de la irradiación y/o la quimioterapia.

En nuestro estudio, cuando se comparó la estrategia terapéutica empleada en ambos grupos, se puso de manifiesto unos porcentajes similares en relación con el tratamiento quirúrgico (16,7% vs 18,1%).

El empleo de quimioterapia fue más frecuente en los pacientes del Grupo I (66,7% vs 18,7%) $p=0,0001$.

La radioterapia se utilizó como tratamiento más frecuente en los pacientes del Grupo Joven (63,6% vs 50,1%) aunque en el límite de la significación estadística, $p=0,05$.

RESPUESTA TERAPEUTICA Y SUPERVIVENCIA:

Una vez analizadas las características terapéuticas y asumiendo que, como ya hemos indicado, la cirugía constituye la forma más efectiva del tratamiento del cáncer broncopulmonar no microcítico, hemos de analizar la respuesta global a los distintos procedimientos terapéuticos. En este sentido son numerosos los estudios encontrados en la literatura, como muy diversos son los resultados obtenidos. Ello ocurre en el uso de la terapéutica neo y coadyuvante, en el caso de los estadios I, II y IIIa (190), donde se obtiene respuesta clínico-radiológica de hasta el 60% de los casos, la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma de células pequeñas donde siguiendo a Panizo (187), se pueden obtener respuestas ya sea completa o parcial de entre 5-10% de los pacientes con

enfermedad limitada y hasta el 65-85% de respuesta completa o parcial (supervivencia a 5 años) con enfermedad extendida y la radioterapia, ya sea radical con respuestas de entre el 35-77% en estadios I y II y más controvertida en estadio III complementaria y paliativa, donde se obtiene respuesta en el 90% de los casos de hemoptisis recidivantes, el 60% de la tos pertinaz, el 40% de la disnea producida por obstrucciones completas de bronquios grandes. Respecto a las metástasis cerebrales que generalmente son múltiples, mejoran su sintomatología con una dosis total de 30 Gy, administrados en 10 sesiones, durante dos semanas. (191)

En nuestro estudio, tras los distintos procedimientos terapéuticos empleados, se obtuvo un nivel de respuesta significativamente superior ($p=0,0001$) en el grupo de pacientes con menor edad (39,4% vs 17,3%).

SUPERVIVENCIA:

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del Ca. de pulmón, el nivel de supervivencia de los pacientes afectados de esta neoplasia es escaso, de tal manera que según estadísticas norteamericanas el porcentaje de supervivencia a 5 años es de un 13%. (123)

Cabe plantearse que la supervivencia de estos pacientes esta influenciada por múltiples factores, unos dependientes del huesped y otros del propio tumor. Así diversos autores mencionan como factores pronósticos la edad (124) (127), siendo peor el pronóstico

en edades superiores a 60 años y mejor entre 41-60 años, el sexo (124) (125) (126) (11), la raza (11), conservación del estado general (3) (128) (129) (130), pérdida de peso (128), tamaño del tumor (131), tipo histológico (3) (124) (127) (131) (132), tratamiento recibido (tratamiento quirúrgico), invasión ganglionar regional (3) (133), metástasis a distancia (134) y el estadio post-operatorio (3).

Respecto al enfermo joven, hasta hace poco tiempo, se consideraba que el Ca. primitivo de pulmón tenía un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico que en edades más avanzadas (135).

A la hora del diagnóstico, una sintomatología anodina o incluso una clínica que en pacientes de más de 50 años es muy sugerente de neoplasia pulmonar, en pacientes más jóvenes es relativamente fácil de confundir con otras enfermedades respiratorias, y por ello, el diagnóstico de la neoplasia es diferido en el tiempo y este se realiza en estadios muy avanzados (137), como ocurre en nuestra serie. Además a esto se une una cierta resistencia del médico para realizar un diagnóstico agresivo en pacientes jóvenes. (136)

Respecto a la supervivencia en estos pacientes, numerosos estudios encuentran estadísticas muy diferentes. Así se observa en algunas series como no hay diferencias de supervivencias por estadio, en edades de pacientes jóvenes tratados quirúrgicamente con otras edades más avanzadas (138) (139) (135) (136) (140) (141) (142).

Sin embargo, en otros estudios parece observarse un descenso de la mortalidad en este grupo de pacientes (143) (137).

En nuestro estudio el grupo joven presentó una probabilidad de supervivencia del 6% a los 33 meses, frente al 2% del grupo de mayor edad, siendo esta

del 0,2% a los 63 meses para este último grupo. Fig. 36.

V I . C O N C L U S I O N E S

VI CONCLUSIONES

1º EDAD:

El grupo de pacientes jóvenes (< 45 años) constituyó el 15,4% (66 casos) de nuestra serie (n=425). El grupo de mayor edad (\geq 45 años) lo integraron 359 casos (84,6%). Por otra parte la edad media del grupo de pacientes jóvenes fue de 39,3 \pm 4,5 frente a 63,3 \pm 9,4 del grupo de mayor edad ($p < 0,0001$).

La mayor prevalencia de Ca. de pulmón se observó entre 33-44 años (92,4%) en los jóvenes, mientras que en el grupo \geq 45 años fue entre 45-66 años (59,9%) con $p < 0,002$.

2º SEXO:

Existió un predominio del sexo masculino en ambos grupos, aunque en el Grupo I (<45 años), pudo comprobarse una tendencia en términos porcentuales (10,6% vs 4,4%) de mujeres con carcinoma de pulmón.

3º PROFESION:

Existió un predominio de pacientes con Ca. de pulmón y profesión no polucionable, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos de edad.

4º MEDIO:

Existió significación estadística ($p < 0,001$) en el medio o hábitat entre los dos grupos. Mientras que en el Grupo I (<45 años) se observó una marcada prevalencia del medio urbano, esta relación se invierte destacando el hábitat rural en el grupo de mayor edad.

5º TABACO:

El hábito hipertabáquico (> 20 cigarrillos/día) constituyó una constante en ambos grupos de edad.

6º ANTECEDENTES RESPIRATORIOS:

Aunque no existió diferencia significativa, observamos un predominio de antecedentes de EPOC y TBC para el grupo de mayor edad.

7º CARACTERISTICAS CLINICAS:

Observamos diferencia significativa ($p=0,05$) respecto al predominio del síndrome extrarrespiratorio en el Grupo de mayor edad. Por otra parte fue el síndrome respiratorio el que predominó en el Grupo joven con significación estadística ($p=0,05$).

8º DIAGNOSTICO (TIPO HISTOLOGICO):

El análisis de la naturaleza histopatológica mostró una diferencia estadística claramente significativa ($p=0,001$). De tal forma que el Grupo I (<45 años) puso de manifiesto un mayor porcentaje de adenocarcinoma. El Oat-Cell mostró asimismo mayor incidencia en el Grupo I. En cuanto al carcinoma de células grandes y el no tipificado tuvieron una incidencia superponible. En el caso del carcinoma epidermoide se obtuvo una incidencia prácticamente superior al doble en el Grupo II (≤ 45 años) respecto al Grupo I (< 45 años).

9º RADIOLOGIA:

En lo que se refiere a los hallazgos radiológicos, observamos que fue el ensanchamiento mediastínico el que mostró una clara significación estadística ($p=0,01$),

siendo más frecuente en el grupo de pacientes de menor edad.

10° FIBROBRONCOSCOPIA:

Entre los hallazgos fibroendoscópicos, existió diferencia significativa ($p=0,01$) cuando se comparó la existencia de signos indirectos. Efectivamente este hallazgo fue predominante en el grupo de menor edad.

11° ESTADIO:

En nuestro estudio existió un claro predominio de estadios avanzados (III/IV) en ambos grupos de edad.

12° METASTASIS:

En el momento del diagnóstico, existió una mayor prevalencia en el Grupo joven, respecto al grupo de mayor edad ($p=0,01$). Respecto a su localización fueron las metástasis cerebrales las que predominaron en el Grupo de menor edad ($p=0,02$).

En cuanto a las metástasis evolutivas, su aparición no ofreció diferencia significativa. Respecto a su localización fueron nuevamente las metástasis cerebrales las que predominaron en el Grupo de pacientes jóvenes ($p=0,002$).

13° CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS:

El porcentaje de tratamiento quirúrgico fue similar en ambos grupos.

El empleo de quimioterapia fue más frecuente en el grupo joven ($p=0,0001$).

La radioterapia se utilizó más frecuentemente en los pacientes del grupo I (<45 años) $p =0,05$.

14° RESPUESTA TERAPEUTICA:

Los distintos procedimientos terapéuticos empleados produjeron un nivel de respuesta significativamente superior ($p=0,0001$) en el grupo de pacientes con menor edad.

15° SUPERVIVENCIA:

La probabilidad de supervivencia fue del 6% a los 33 meses para el grupo joven, mientras que en el grupo de mayor edad esta se situó en el 2%.

(Este mismo análisis se situó a los 12 meses en el 18% para el grupo joven frente al 16% en el de mayor edad).

V I I . R E S U M E N

V I I RESUMEN

El cáncer de pulmón, es la neoplasia más frecuente en el hombre, siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados. La edad de aparición de esta neoplasia, ha sufrido variaciones en los últimos años, probablemente por la influencia de factores negativos epidemiológicos.

Parece estar demostrado que el aumento del consumo de tabaco, la industrialización y otros factores, son los responsables del aumento de su incidencia, pero también posiblemente de las variaciones en la edad de aparición de dicha neoplasia. En este sentido la edad media de su aparición ha ido disminuyendo progresivamente.

Partiendo del supuesto de que dicho tumor no debe tener el mismo comportamiento en los pacientes en razón de su edad, variaciones en su velocidad de crecimiento, histología, curso evolutivo en relación con el estado general y las implicaciones del tratamiento entre otros, nos hemos decidido a estudiar particularmente esta enfermedad en los pacientes jóvenes con los siguientes **OBJETIVOS**:

1º) Conocer sus características diferenciales respecto a grupos de mayor edad.

2º) Conocer las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas, así como la incidencia de los distintos tipos histológicos, y la problemática que esta neoplasia puede presentar en edades jóvenes de la vida.

MATERIAL Y METODO:

Pacientes: Se efectuó un estudio retrospectivo, de todas las historias clínicas de pacientes ingresados en el Centro Regional de Oncología de Sevilla, con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón, entre los años 1982-1988. Se establecieron dos grupos en relación con la edad:

Grupo I: Pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón hasta 44 años inclusive.

Grupo II: Pacientes con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón igual o superior a 45 años, sin límite de edad.

A todas las historias clínicas de cada paciente, se les exigió que aportaran los siguientes datos: Anamnesis. Antecedentes y exploración clínica. Radiografía de torax P A y L. Estudio histopatológico de confirmación cierta de muestras del tumor primario o de sus metástasis, extraídas mediante fibroendoscopia, punción o cirugía.

Método: De cada historia clínica se analizaron los siguientes datos: Sexo. Edad. Profesión. Medio. Tabaco. Antecedentes respiratorios. Características clínicas. Índice de Karnofsky. Síndromes paraneoplásicos. Tipo histológico. Estadío. Biopsia. Citología. Radiología. Fibroendoscopia. Metástasis al diagnóstico. Metástasis evolutivas. Características terapéuticas. Duración. Respuesta. Supervivencia.

Método estadístico: Los datos se importan de una base DBASE III+, mediante el programa de análisis estadístico SPSSPC+. La base de datos consta de 52 variables originales y 7 creadas mediante la dicotomización de las originales.

Para la descripción de la muestra se utilizan frecuencias y porcentajes en el caso

de variables cualitativas y medias, desviaciones estandar y rangos en el caso de variables cuantitativas. Los supuestos básicos de normalidad para estas últimas son analizados mediante la prueba de Kolmogorof-Smirnof, asumiendo una variable de distribución normal $p \leq 0,05$.

Las comparaciones entre las variables cualitativas se realizan mediante la prueba de X^2 , empleando en el caso de existir celdas con menos de 5 casos, o un 25% de la muestra, la corrección de Yates. El contraste de las diferencias entre variables cuantitativas se realiza mediante las pruebas no paramétricas de Mann-Whitman, en el caso de dos grupos independientes y Kruskall-Wallis si existen K grupos.

Para todas estas comparaciones se utilizan un nivel de significación alfa $\leq 0,05$.

El análisis de la supervivencia se realiza mediante el método de Kaplan-Meier, las comparaciones en esta probabilidad de supervivencia entre varios grupos, se efectúan mediante la prueba Log-Rank, con el mismo nivel de significación que las pruebas anteriores.

RESULTADOS:

Tras el procesamiento estadístico de los datos observados, hallamos los siguientes resultados: La población total estudiada fue de 425 casos, con diagnóstico cierto de Ca. de pulmón. El grupo de pacientes jóvenes (< 45 años), constituyó el 15.4% de los pacientes estudiados (66 casos), con una edad media de $39.3 \pm 4,5$ años. El grupo de mayor edad quedó integrado por 359 casos (84.6%), con una edad media de 63.3 ± 9.4 años.

La mayor prevalencia de Ca. de pulmón, se observó entre los 33-44 años (92.4%)

en los jóvenes, mientras que en el grupo de mayor edad esta fue entre 45-66 años (59.9%) con $p < 0.002$.

En cuanto al sexo existió predominio de sexo masculino en ambos grupos.

Desde el punto de vista de la profesión, la frecuencia de la aparición de Ca. de pulmón en nuestro estudio, se asoció a profesión no polucionable.

El grupo de pacientes jóvenes, habitaba fundamentalmente en el medio urbano, mientras que los pacientes mayores lo hacían en el medio rural.

El hábito hipertabáquico (> 20 cigarrillos/día), constituyó una constante en ambos grupos de edad.

Se observó diferencia significativa en las características clínicas, predominando el síndrome respiratorio en los pacientes del grupo joven.

En cuanto a la naturaleza histopatológica esta mostró diferencia claramente significativa ($p=0.001$), de tal forma que en el grupo joven (< 45 años) existió un mayor porcentaje de adenocarcinoma y Oat-Cell. El carcinoma epidermoide tuvo una incidencia prácticamente superior al doble en el grupo de mayor edad (≥ 45 años).

En lo que se refiere al estadio tumoral, en nuestro estudio, existió un claro predominio al diagnóstico de estadios avanzados (III/IV) en ambos grupos de edad.

Las metástasis al diagnóstico mostraron mayor prevalencia en el grupo joven ($p=0,01$), siendo la localización cerebral la más destacada ($p=0.02$). La aparición de metástasis en el transcurso de la enfermedad (evolutivas) no ofreció diferencia significativa, sin embargo, fue de nuevo la localización cerebral, la que predominó en el grupo de pacientes de menor edad, lo que sí tuvo significación estadística ($p=0.002$).

En cuanto al tipo de tratamiento empleado, la quimio-radioterapia se usó de una manera significativa preferentemente en el grupo joven. El tratamiento quirúrgico fue

similar en ambos grupos. Asimismo se obtuvo un nivel de respuesta significativamente superior en el grupo < de 45 años ($p=0.0001$).

En lo que se refiere a la supervivencia, su probabilidad fue del 6% a los 33 meses para el grupo joven, mientras que en el grupo de mayor edad, esta se situó en el 2%.

CONCLUSIONES:

I) El grupo de pacientes jóvenes constituyó el 15.4% (66 casos) de nuestra serie ($n=425$). Su edad media fue de 39.3 ± 4.5 años, con un claro predominio del sexo masculino.

II) La mayor prevalencia para este grupo de carcinoma de pulmón se observó entre los 33-44 años (92.4%).

III) Observamos un claro predominio del síndrome respiratorio en el grupo joven, mientras que fue el síndrome extrarrespiratorio el que más se observó en el grupo de mayor edad ($p=0.05$).

IV) El hábito hipertabáquico (> 20 cigarrillos/día) fue una constante en ambos grupos.

V) Desde el punto de vista histopatológico, en el grupo joven predominó el adenocarcinoma, seguido del Oat-Cell. El carcinoma epidermoide, tuvo una incidencia superior al doble en el grupo de mayor edad ($p=0.001$).

VI) En el momento del diagnóstico se observó mayor prevalencia de metástasis en el grupo joven ($p=0.01$), siendo las de localización cerebral las más habituales ($p=0.02$).

VII) El empleo de quimio-radioterapia fue más frecuente en el grupo joven.

VIII) Se obtuvo una respuesta significativamente superior en el grupo de

pacientes de menor edad ($p < 0.0001$).

IX) La probabilidad de supervivencia fue del 6% en el grupo de pacientes < de 45 años, siendo esta del 2% para el grupo de mayor edad.

V I I I . B I B L I O G R A F I A

- 1.- GONZALEZ BARON, M.; ARTAL, A.; GARRRIDO, P.:
"Introducción al Estudio del Cáncer de Pulmón". 15-51.
En: Avances en cáncer de pulmón. Ed. Gallery. 1990.
- 2.- AGUSTI VIDAL, A.; ESTAPE, J.; SANCHEZ-LLORET, J.:
"Introducción. En: Monografías Clínicas en Oncología.
Cáncer de Pulmón". Ed. Doyma. 1990.
- 3.- MINNA, J.D.; HIGGINS, G.A.; GLATSTEIN, E.J.: "Cáncer
de Pulmón". 474-561. En: DE VITA VT., HELLAMANS.,
ROSENBERG, S.A. Cáncer: Principios y prácticas en
Oncología. Ed. Salvat. Tomo I, 2ª Edición, 1988.
- 4.- TOWNSED, J.: "Policies to halve smoking deaths.
Adiction". 1993. Jan; 88(1): 37-46.
- 5.- CASTONGUAY, A.: "Methods and strategies in long cancer
control". 52 (9 suppl):2641s-1651s. CANCER RES. 1992.
- 6.- FRIED, B.M.: "Tumors of the lungs and mediastinum".
Philadelphia. Lea and Febiger, 1958.
- 7.- FIGUEROA, W.G.; RASZKOWSKI, R. and WOISS, W.: "Long
cancer in chloromthyl Methyl ther Workers". 288-1096.
Ed. N. Engl. J. Med. 1973.
- 8.- AUERBACH, O.; GERE, J.B.; PETRICKKK, T.G; SMOLLIN,
M.J; MUEHSAN, G.E.; KASSOUNY, D.Y and STOUT, A.P.:
"Changes in the bonchial epithelium in relation to
smoking and cancer of the lung".: 256-297. N. Engl. J.
Med. 1957.
- 9.- HAMOND, E.C.; HORN, D.: "Smoking anda death rates-
report on forty-four months of follow up of 187, 783
men". Vol. 166; n°10. 1159-117.Ed. JAMA. 1958.
- 10.- DORN, M.F.: "Tobaccco cosumption an mortality from
cancer and other diseases".: 71-581. Ed. public Helath
Rep. 1959.
- 11.- RIES, L.A.: "Influence of extent of disease, histology
an demographic factors onlung cancer survivial in the
SEER population". Jan-Feb; 10 (1): 21-30. Ed. Semin
Sug. Oncol. 1994.
- 12.- MENDELSON, J.: "Principios básicos de las
Neoplasias". Introducción. Vol. I. 1827-1828. En:
HARRISON. Principios de Medicina Interna.
- 13.- LA VECCHIA, C; LEVI, F; LUCCHINI, F; NEGRI, E; BOYLE,
P.: "Trends in cancer mortality in the USSR, 1965-
1990.". Jan 2; 56 (1): 31-9. Ed. Int. J. Cancer. 1994.
- 14.- LEVI, F.; LA VECCHIA, C; LUCCHINI, . et al.: " Trends
in cancer mortality sex ratios in Europe". 45 (1):
117-164. WORD HELATH STAT Q. 1992.

- 15.- MENDELSON, J.: "Principios básicos de los Neoplasios". Vol. II: 1827-1841. En HARRISON. Principios de Medicina Interna. Ed. Interamericana Mc GRAW-HILL. 12ª Edición 1991.
- 16.- IBAÑEZ, LM.; SABATER, A.; MARTI, A. et al: " Tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón: principales factores de riesgo y estudio epidemiológico descriptivo de la mortalidad en España desde 1951 hasta 1979". 34: 19-28. ENF. DEL TORAX 1985.
- 17.- DEVESA, S.S.; BLOT, W.J.;; STONE B.J; MILLER B.A.; TARONE, R.E.; FRAUMENI J.F.: "Recent cancer trends in the United States". J. Natl. Cancer Inst. 1995. Feb. 1; 87 (3): 175-182.
- 18.- OSMOND, C.; GARDNER, M.J.; ACHESON, E.D.; "Analysis of trends in cancer mortality in England and Wales during 1951-1980 separating changes associated with period of birth and period of death".: 1008-1008. BRIT. MED. J. 1982. Apr. 3; 284 (6321).
- 19.- DOLL, R.; HILL, AB.: "Mortality in relation to smoking: Ten years observations of british doctors". Brit.Med.J. 30 May 1964. 5395: 1399-1410.
- 20.- BERRINO, F.; CROSIGNANI, P.: "Epidemiologia di tumori maligni della laringe e del polmone". Ann. Inst.Super. Sanita. 1992. 28(1): 107-120.
- 21.- STEPTOE, A.; WARDLE, J.; SMITH, H.; KOPP, M.; SKRABSKI, A.; VINCK, J.; ZOTTI, AM.: "Tobacco smoking in young adults from 21 European countries: association with attitudes and risk awareness". Addiction. 1995. Apr. 90(4): 571-582.
- 22.- SRIDMAR, KS.; RAUB, WA.; WEATHERBY, NL.; METSCH, LR.; SURRAT, HL.; INCIARDI, JA.; DUNCAN, RC.; ANWYL, RS.; McCoy, CB.: "Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age". J.Psychoactive Drugs. 1994. Jul.Sep. 26(3): 285-288.
- 23.- NEUGUT, AI.; MURRAY, T.; SANTOS, J.; AMOLS, H.; HAYES, MK.; FLANNERY, JT.; ROBINSON, E.: "Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers". Cancer. 1994. Mar.15. 73 (6): 1615-1620.
- 24.- TSEVAT, J.: "Impact and cost-effectiveness of smoking interventions". Am.J.Med. 1992. Jul. 15. 93 (1A): 435-475.
- 25.- DOLL, R.; PETO, R.: "Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers". J.Epidemiol. Community Health. 1978. Vol.32. nº 4: 303-313.

- 26.- WEIR, JM.; DUNN, JE.: "Smoking and mortality: A prospective study". *Cancer*. Jan. 1970. Vol.25: 105-112.
- 27.- WYNDER, EL.: "Ethyology of lug cancer. Reflections on two decade of research". *Cancer*. Nov. 1972. Vol.30: 1332-1339.
- 28.- MARTINEZ LLAMAS, A.: "Carcinogénesis y tabaco". En: *Patología del consumo del tabaco*. 1.989. 133-158. Ed. Glosa.
- 29.- GARFINKEL, L.: "Cancer mortality and non smokers: Prospective study by the American Cancer Society". *JNCI* 1980. Vol65, N° 5: 1169-1173.
- 30.- TREDAMEL, J.; BOFFETTA, P.; SARACCI, R.; HIRSK, A.: "Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults.". *Eur.J.Cancer*. 1993. 29A (14): 2058-2068.
- 31.- WITSCHI, H.; PINKERTON, KE.; LOGGINS, CR.; PENN, A.; GORI, GB.: "Environmetal tobacco smoke: Experimental facts and societal issues". *Fundam. Appl. Toxicol*. 1995. Jan. 24(1): 3-12.
- 32.- "Active and passive tobacco exposure: a serious pediatric healt problem. A statement frow the commitee on atherosclerosis and hypertension in children, council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association." *Circulation*, 1994. Nov. 90 (5): 2581-2590.
- 33.- AGUDO, A.; GONZALEZ, CA.; TORRENT, M.: "Exposición ambiental al humo del tabaco y cancer de pulmón". *Med.Clin*. 1988. Vol.93. N° 10: 387-393.
- 34.- KREYBERG, L.: "Nonssmokers and the geographic pathology of lung cancer". En: *Liebow AA.; Smith DE. Ed. The lung Baltimore, WilliamsL. Wilkins*. 1968. 17: 135-144.
- 35.- COWLES, SR.; TSAI, SP.; GILSTRAP, EL.; ROSS, CE.: "Mortality among employees at plastics and resins research and development facility". *Occup. Environ. Med*. 1994. Dec.; 51(12): 799-803.
- 36.- VILLAMOR, J.: "Epidemiología del cáncer de pulmón". En: *Avances en cáncer de pulmón*. 59-63. Ed. Gallery 1990.
- 37.- AOKI, K.: "Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients". *JPN.J.Clin.Oncol*. 1993. Aug. 23 (4): 205-220.
- 38.- KORZENIEWSKA-KOSELA, M.; KRYSL, J.; MULLER, N.; BLACK, W.; ALLEN, E.; FITZGERALD, JM.: "Chest
- 39.- DEL MORAL ALDAZ, A.: "Atlas del cáncer en España". Iª Ed. Ed.Gaskiz. 1984.

- 40.- KRANT, MJ.; MANSKOPF, G.; BRANDRUP, CS. et al.: "Immunologic alterations in bronchogenic cancer. Segmental study". *Cancer*. Apr.1968. Vol.21: 623-631.
- 41.- AARON SD.; WARNER, E.; EDELSON, JD.: "Bronchogenic carcinoma in patients seropositive for human immunodeficiency virus". *Chest* 1994. Aug. 106(2): 640-642.
- 42.- GRUDEN, JF.; WEBB, WR.; YAO, DC.; KLEIN, JS.; SANDHU, JS.: "Bronchogenic carcinoma in 13 patients infected with the human immunodeficiency virus: Clinical and radiographic findings". *J.Thorac. Imaging*. 1995. Spring 10(2): 99-105.
- 43.- METTLIN C.; GRAHAM S.; SWANSON M.: "Vitamin A and lung cancer". *JNCI*. Jun.1979. Vol62, n°6: 1435-1438.
- 44.- PELAYO CORREA. "La epidemiología y el avance de los conocimientos sobre el cáncer". *Oncología*. 1986. Año XI. Vol.IX, n° 1: 15-27.
- 45.- SPORN MB.; DUNLOP NM.; NEWTON DL.; SMITH JM.: "Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids)". *FED. PROC.* May.1976. Vol.35, n°6: 1332-1338.
- 46.- COUVEIA J.; HERCEND T.; LEMAIGRE G. ET AL.: "Degree of bronchial metaplasia in heavy smokers and its regression after treatment with a retinoid." *Lancet*. March.1982.Vol1, n°8274: 710-712.
- 47.- BRAUCH H.; JOHNSON B.; HORIS J. ET AL.: "Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in small-cell carcinoma of the lung." *N.Engl.J.Med.* Oct.1987. Vol.317, n° 18: 1109- 1113.
- 48.- WHO. "Histological typing of tumors". 2ª Edic. *AM.J.Clin.Pathol.* 1982. Vol.77, n° 2: 123-136.
- 49.- CARNEY DN.: "La biología del cáncer de pulmón". *oncología*. 1988. VolXI. n° 5: 214-220.
- 50.- MATTHEWS MJ.; GORDON PR.: "Morphology of pulmonary and pleural malignancies." In Straus MJ (Ed.): "Lung cancer clinical diagnosis and treatment" New York, Grune and Stratton. 1977.
- 51.- ALAITIS JN.; MCGREW EA.; CHOMET B.: "Bronchogenic carcinoma in situ in asymptomatic high risk population of smokers". *J. Thorac cardiovasc. Surg.* 1969. Vol.57, n°3: 325-332.
- 52.- SACCOMANNO G.; ARCHER VE.; AVERBACH O. ET AL: "Histologic types of lung cancer among uranium miners." *Cancer*. March.1971. Vol.27: 515-513.
- 53.- FAUMENI JF.: "Respiratory carcinogenesis epidemiologic

- appraisal". JNIC. 1975. Vol.55 n° 5: 1039-1046.
- 54.- MARIN PEREZ, A.; AGUSTIN VIDAL A.; RAMIREZ J.: "Formas clínicas y variedades histológicas de presentación del cáncer de pulmón." pp: 1-8. En: AGUSTIN VIDAL A.; ESTAPE J.; SANCHEZ LLORET J.: "Monografías clínicas en Oncología: Cáncer de pulmón". Ed. Doyma. 1990.
- 55.- RAMIREZ RUZ J.; BOMBI LATORRE J.A.: "Histopatología del cáncer de pulmón". Medicine. 4ª Ed. Marzo. 1985. n° 32:1336-1341.
- 56.- GREENBERG SD.; SMITH MN.; SPJUT HJ.: "Bronchioloalveolar carcinoma-cell of origin". AM J Clin.Pathol. feb. 1975. Vol.63, n° 2: 153-167.
- 57.- MARQ M.; GALY P.: "Bronchioloalveolar carcinoma clinicopathologic relationship natural history and prognosis en 29 cases". Am.Rev.Resp.Dis. 1973. Vol.107: 621-629.
- 58.- BATRA P.; BROWN K.; ABERLE DR.; YOUNG DA.; STECKEL R.: "Imagin techniques in the evaluation of pulmonary parenchymal neoplasms". CHEST. 1992. Jan. 101(1): 239-243.
- 59.- TISCHLER AS.: "Small cell carcinoma of the lung: Celular origin and relations ship to other". Neoplasms.Semin.Oncol. Sep.1978. Vol5. N° 3: 244-252.
- 60.- OKIKE N.; BERNATZ P.; WOOLNER N.: "carcinoid tumors of the lung". Ann.Thorac.Surg. 1976. Vol22, N° 3: 270-277.
- 61.- MILLS SE.; COOPER PH.; WALKER AN. et al.: "Atypical carcinoid tumor of the lung. A clinicopathologic study of 17 cases". Am.J.Sur.Pathol. Oct.1982. Vol6, N° 7: 643-654.
- 62.- VINCENT RG.; PICKREW JW.; LANE WW. et al.: "The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases". Cancer. 1977. Vol.39, 4: 1647-1655.
- 63.- HARTMAN, GE.; SCHOCMAT SJ.: "Primary pulmonary neoplasms of childhood. A review". ANN. THORAC SURG. Jul.1983. Vol.36; N° 1: 108-119.
- 64.- FELIU J.; GONZALEZ BARON M.; BERROCAL A. ET AL.: "Cáncer de pulmón en enfermos menores de 40 años: ¿Un problema diferente?. Med.Clin. 1991. 97; 10: 373-376.
- 65.- ANTKOWIAK JG.; REGAL AM.; TAKITA H.: "Bronchogenic carcinoma in patients under age 40". ANN. THORAC.SURG. 1989. 47(3): 391-393.
- 66.- MARTINEZ GONZALEZ-RIO J.; ESCUDERO C.; ALVAREZ F. et al.: "Características del carcinoma broncopulmonar en sujetos adultos jóvenes y ancianos".

Arch.Bronconeumol. 1987. Vol23. Supp. 1:40.

- 67.- SOLE M.; BOMBI JA.; LLEVARIA C. ET AL.: "Cáncer de pulmón. Análisis de los hallazgos anatomopatológicos en cien casos de autopsias". Arch. Bronconeumol. 1984. Vol.20, N° 4: 164-168.
- 68.- VALAITIS J.; WARREN S.; GAMBLE D.: "Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung". Arch.Bronconeumol. 1984. Vol.20. N° 4: 164-168.
- 69.- JOHNSON BE.; IHDE DC.; MAKUCH RW. et al.: "Myc family oncogene amplification in tumor cell lines established from small cell cancer patients and its relationship to clinical status and course". J.Clin.Invest. Jun.1987. Vol.79. N° 6: 1629-1634.
- 70.- HANSEN M.; PEDERSEN AG.: "Tumor markers in patients with lung cancer". CHEST. Apr.1986. Vol.89; N° 4 (suppl.): 219-224.
- 71.- FRASER RG.; PETER PARE JA.: "Enfermedades neoplásicas de los pulmones". Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. Tomo II. 2ª Ed. Ed.Salvat. 1981.: 1057-1026.
- 72.- LE ROUX, E.T.: "Bronchial carcinoma". THORAX. Mar-1968. 23: 136-143.
- 73.- MARIN PEREZ, A.: "Valoración prospectiva de la PAT y del LBA en el diagnóstico del cáncer primitivo de pulmón". Tesis doctoral Universidad de Barcelona. 1987.
- 74.- CASTELLA, J.; PUZO, M.C; RODRIGUEZ ARIAS, J.M: "Manifestaciones clínicas y radiológicas del cáncer de pulmón". MEDICINE. 4ª Edición. Mar. 1985. N° 32: 1342-1351.
- 75.- CASTELLA, J.; PUZO, M.C.: "Broncología". Barcelona. Ed. Salvat 1982.
- 76.- LOPEZ ENCUESTRA, A; MARTINEZ GONZALEZ DEL RIO, J.; PEREZ RODRIGUEZ E,: "Datos Epidemiológicos en el carcinoma broncogénico (IV)". MED. CLIN. 1979. Vol 72: 361-368.
- 77.- GIL CUBERO, M.; ANTONA GOMEZ, J.Mª.; CHECA PINILLA, J.Mª.; Et ol.: "Comportamiento clínico, evolutivo y terapéutico de los carcinomas pulmonares ipidermoides e indiferenciados". AN. MED. INTERNA. 1984. Vol. I; n° 7: 272-277.
- 78.- PAULSON, D.L.: "Carcinomas in the superior pulmonary sulcus". J. THORAC. CARDIOVASC. SURG. 1975. Vol 70; n°6: 1095-1104.
- 79.- BORDERIAS CLAU, L.; TERAN SANTOS, J.; AGUERO BALBIN R. et ol.: "Síndrome de pancoast y cáncer de células

- pequeñas: A propósito de un caso*". ARCH.BRONCON. 1986. Vol 22; n° 2: 100.
- 80.- GIRALT, J.; CONILL C.; SCHERK,; et al.: "*Síndrome de compresión de la vena cava superior*". Análisis de 41 pacientes. ONCOLOGIA. 1987. Vol 10; N° 3: 116-121.
- 81.- LOKICH J.J; GOODMAN, R.: "*Superior vena cava syndrome Clinical management*". JAMA. 1975. Vol 231; N° 1: 58-61.
- 82.- STRAUSS, B.L.; MATTHEWS M.J; COHEN, M.H,; et al.: "*Cardiac metastases in lung cancer*". CHEST. Vol 71; N° 5: 607-611.
- 83.- TAPIZ, A.; SOLER, J.; FERRES, E,; et al.: "*metástasis gingivales y ocular como primera manifestación de una neoplasia de pulmón: A propósito de un caso*". MED. CLIN. 1988. Vol. 90; N° 6: 267.
- 84.- NAPOLI, L.D.; HANSEN H,H.; MUGGIA, F.M.; et al.: "*The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes*". RADIOLOGY. Jul-1973. 108: 17-21.
- 85.- BAUM, G.L.; WOLINSKY, E.: "*Textbook of pulmonary diseases*". Boston, Little Brown and Co. 1983.
- 86.- BYRD, R.P.; BYRD, R.P, Jr.; ROY, T.M.: "*False pregnancy: an unusual paraneoplastic neoplasm*". J. Ky. Med. Assoc. 1993. Nov. 91 (11): 501-3.
- 87.- CONGET, J.; AGUSTI, C.; MONSERRAT, J.M: "*Adenocarcinoma de pulmón y urticaria*". MED. CLIN. 1987. Vol 89; N° 13; 573-574.
- 88.- WEBB, S,; SEGURA, F,; LITVAN, I,; et. al.: "*Síndromes paraneoplásicos endocrinos. Interés de las hormonas como marcadores tumorales*". MED. CLIN. Abril 1983. Vol 80; N° 15; 652-656.
- 89.- AGUSTI VIDAL, A.: "*Valoración crítica de los medios de diagnóstico del cáncer de pulmón*". REV. CLIN. ESPAÑOLA. 1988. Vol 182: N° 6: 324-327.
- 90.- BAILAR, J.C.: "*Screening for lung cancer where are we now*". Ed. AM. REV. RESPIR. DIS. 1984. Vol 130. N° 4: 541-542.
- 91.- ROSA, V.M.; PROLLA, J.C.; GASTA, E.S.: "*Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung*". Results in 1000 consecutive patients. CHEST. 1973. Vol. 63; N° 2: 203-207.
- 92.- GRUNZE, M.: "*Citologic diagnosis of tumors of the chest*". ACTA. CYTOL. Mar-Apr. 1973. 17: 148-159.
- 93.- AGUSTI VIDAL, A.; MARIN PEREZ, A.; FAUS, R.:

- "Diagnóstico de naturaleza". 9-18. En: AGUSTI VIDAL, A.; ESTAPE, J.; SANCHEZ- LLORET, J.: Monografías clínicas en oncología: Cáncer de pulmón. Ed. Doyma. 1990.
- 94.- CALLEJAS, M.A.: "Medios diagnósticos en el cáncer primitivo de pulmón". REV. ESP. CIR. CARD. TORAC. VASC. 1987. Vol 5; N° 2: 65-11.
- 95.- ROMERO CANDEIRA, S.; PADILLA NAVAS, I.; MARTIN SERRANO, C.; CABEZAS JIMENEZ, C.; MONTOYA MARTINEZ, A.; BELADIEZ ROMERO, P.: "Reevaluación de la eficacia diagnóstica de la broncafibroscopia en el carcinoma bronquial". REV. CLIN. ESP. 1987. Vol 181; N° 5: 235-238.
- 96.- GUEEL, R.; PUZO, C.; DE LAS HERAS, P.; CASTELLA, J.: "¿Cuándo debe hacerse el broncoaspirado en el diagnóstico del cáncer de pulmón?". ARCH. BRONCONEUMOL. 1986. Vol 22; N° 1; 76-77.
- 97.- LAM, W.K, SO SY. HSU, C.; YU DY.: "Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparisons of washigs, brushings and biopsies in central anda peipheral tumours". CLIN. ONC. 1983. Vol 9; N° 1: 35-42.
- 98.- SHURE, D.; ASTARITA, R.W,: "bronchogenic carcinoma presenting as an andobronchial mas". CHEST. 1983. Vol 83; N° 6: 865-867.
- 99.- KHAN, M.A.; WHITCOMB, M.E.; SNIDER, G.L.: "Flexible fiberoptic bronchoscopy". A.M.J. MED. 1976. Vol 61; N° 2; 151-155.
- 100.- RADKE, J.R.; CONWAY, W.A.; EYLER, W.R, KVALE, P.A.: "Diagnosticc accuracy in periphesal lung lesions". Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. CHEST. Vol. 76; N° 2; 176-179.
- 101.- WANG, K.P; BROWE, R.; HAPONIK, E.F.; SIEGELMAN, S.: "Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma". CHEST. 1984. Vol 84; N° 5: 571-576.
- 102.- PANTZAR, P.; MEURALA, H.; KOIVUNIEMI, A.; LAUSTELA, E.: "Preoperative fine needle aspiration biospsy of lung tumors". SCAND. J. THORAC. CARDIOVASC. SURG. 1983. Vol 17; N° 1; 51-53.
- 103.- SINNER, W.N.: "Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy". CANCER. 1979. Vol 43; N° 4; 1533-1540.
- 104.- SAGEL, S.S.; FERGUSON, T.B.; FORREST, J.V.; et al.: "Percutaneous transthoracic asiration needle biopsy". ANN. THORAC. SURG. Nov. 1978. Vol.26; N° 5: 339-405.

- 105.- CARD, D.T.; MOUNTAIN, C.F.: "The staging of lung cancer". Semin Oncol. 1: 229-234, and CARR DT.: ¿Is staging of cancer of value?. CANCER. 1983. Vol 51; N° 2 (supple.): 2503-2505.
- 106.- MOUNTAIN, C.F.: "A New International staging system for lung cancer". CHEST. Apr. 1986. Vol 89 (4 suppl.) 225-233.
- 107.- ZELLEN, M.: "Keynote address on biostatistics and data retrieval". CANCER CHEMOTHER. REP. MAR.1973. n° 4 (suppl): 31-42.
- 108.- SANCHEZ-LLORET, J.; GRAU, J.J.; TARRAGO, E. et al: "Diagnóstico de extensión en cáncer de pulmón". 19-45. En: AGUSTI-VIDAL, A.; ESTAPE, J.; SANCHEZ LLORET, J: Monografías clínicas en oncología: Cáncer de pulmón. El Doyma. 1990.
- 109.- CUBERES, R.; SUAREZ, A; TORRES, A; et al: "Enzima convertida de Angiotensina en el cáncer de pulmón". CIR. ESP. Feb-1990. Vol XLVII; N° 2 : 141-144.
- 110.- GRAVES, W.G.; MARTINEZ, M.J.; CARTER, P.T. et al.: "The value of computed tomography in staging bronchogenic carcinoma; a changing role for mediastinoscopy. ANN. THORAC. SURG. 1985. Vol 40; N° 1: 57-59.
- 111.- CALLEJAS, M.A.; SALVADOR, A; HERRANZ, R. et al: "Tomografía computarizada de tórax y gammagrafía pulmonar con citrato de Galio-67 en la determinación del estado del carcinoma broncogénico". MED. CLIN. 1987. Vol 89; N° 16: 669-674.
- 112.- SANCHEZ-LLORET, J.; MATEU NAVARRO, M.: "Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón". 46-62. En: AGUSTI-VIDAL, A.; ESTAPE, J.; SANCHEZ-LLORET, J. Monografías clínicas en oncología. Cáncer de pulmón. Ed. Doyma. 1990.
- 113.- MOUNTAIN, C.F.: "Biologic, physiologic and technical determinants in surgical therapy for lung cancer". 185-198. En: Stratus M.J. (ed): Lung cancer: Clinical diagnosis and treatment; New York, Grune and Stratton. 1977.
- 114.- SANCHEZ LLORET, J; MATEU NAVARRO, M; AGUSTI-VIDAL, A. et al: "Tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar". NEOPLASIA. 1985. Vol 2; N° 1: 51-56.
- 115.- SHIELDS, T.N.: "Surgical Therapy for carcinoma of the lung". CLIN. CHEST. MED. May-1982. Vol 3; N° 2: 369-387.
- 116.- ORDOÑEZ GALLEGO, A.; GARCIA GIRON, C.; FELIU BATLLE, J.: "Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de células pequeñas". ARCH. BRONCON.

1988. Vol. 24; N° 1: 15-20.

- 117.- GARY-BOBO, J.: "Radioterapia en el cáncer de pulmón". 63-68. En: AGUSTI-VIDAL, A., ESTAPE, J., SANCHEZ-LLORET, J. Monografías clínicas en oncología. Cáncer de pulmón. Ed. Doyma. 1990.
- 118.- ESTAPE, J.; DANIELS, M; GRAU, J.J.: "Diagnóstico de extensión. Estratégica terapéutica en cáncer de pulmón". MEDICINE, 4ª Edición. Mar-1985. N° 32: 1359-1362.
- 119.- IHDE, D.C.: "current status of therapy for small cell carcinoma of the lung". CANCER. 1984. Vol 54 (supple 11): 2722-2728.
- 120.- ESTAPE, J: "Quimioterapia en el cáncer de pulmón". 69-87. En: AGUSTI-VIDAL, A.; ESTAPE, J.; SANCHEZ-LLORET, J.: Monografías clínicas en oncología. Cáncer de pulmón. Ed. Doyma. 1990.
- 121.- BAKOWSKI, M.T.; CROUCH, J.C.: "Chemotherapy of non-small cell lung cancer: a reappraisal and look to the future". CANCER TREAT. REV. Sep-1983. Vol 10; N° 3: 159-172.
- 122.- LIVINGSTON, R.B.: "Treatment of samall cel carcinoma: evolution and future directions". SEMIN. ONCOL. Sep-1978. Vol 5; N° 3: 229-308.
- 123.- SILVERBERG, E.: "Cancer statistics". CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS. Jan-Feb. 1985. Vol 35; N° 1: 19-35.
- 124.- WILLIAN, D.E; PAIROLERO, R.C.; DAVIS, C.H.S. et al: "Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer". J. THORAC. CARDOVASC. SURG. 1981. Vol 82; N° 1: 70-76.
- 125.- CROMARTIE, R.S.; PARKER, E.F.; MAY, J.E. et al: "Carcinoma of the lung". A clinical review. ANN. THORAC. SURG. Jul-1980. Vol 30; N° 1; 30-35.
- 126.- KIRSH, M.M.; TASHIAN, J.; SOLAN, H: "Carcinoma of the lung in women". ANN. THORAC. SURG. Jul-1982. Vol 34; N° 1: 34-39.
- 127.- RODRIGUEZ CASQUERO, C.; ALVAREZ S.; ESTRADA, G.; GOMEZ, G.; LEON, C.: "Resultado del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico". Estudio de una serie de 98 casos. ARCH. BRONCONEUMOL. 1987. Vol 23, N° 5: 222-228.
- 128.- STANLEY KE.: "Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer". J.natl.Cancer Inst. Jul.1980. Vol.65. N° 1: 25-32.
- 129.- PALLARES MªC.; BARNADAS A.; PIERA JM. et al: "Neoplasias de pulmón no-células pequeñas. Factores

- pronosticos". Oncología. 1986. Vol.IX, N° 2: 52-58.
- 130.- AGUSTI-VIDAL A.; ESTAPE RODRIGUEZ J.: "*Pronostico del cáncer de pulmón*". MEDICINE. 4ª Edición. Mar.1985. N° 32: 1352-1355.
- 131.- SMITH RA.: "*Evaluation of the long-term results of surgery for bronchial carcinoma*". J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1981. Vol.82. N° 3: 325-333.
- 132.- ESTAPE J.: "*Cáncer. Diagnóstico de extensión, estrategia terapéutica*". Ed.Salvat. 1988.: 85-88.
- 133.- GALLEN CASTILLO M.; MINGUELLA JL.; PLANAS DOMINGO J. et al.: "*Supervivencia en la cirugía del cáncer de pulmón. Análisis de factores pronósticos*". Arch.Bronconeumol. 1988. Vol.24, N° 4: 161-164.
- 134.- FREISE G.; GABLER A.; LIEBIG S.: "*Bronchial carcinoma and long-term survival*". Thorax 1.978. Vol33; N° 2: 228-234.
- 135.- FELIU J.; GONZALEZ BARON M.; BERROCAL A. et al.: "*Cáncer de pulmón en enfermos menores de 40 años: ¿Un problema diferente?*". Med.Clin. 1991. Vol.97; 10: 373-376.
- 136.- LARSEN KR.; GRODE GW.; OLSEN OT.: "*Primary lung cancer in patients under 40 years of age*". Ugeskr-Laeger 1.994. May 16; 156 (20): 318-321.
- 137.- BOURKE W.; MILSTEIN D.; GIURA R. et al. "*Lung cancer in young adults*". Chest 1992. Diciembre; 102 (6): 1723-1729.
- 138.- ICARD P.; REGNARD JF.; DE NAPOLI S. et al.: "*Primary lung cancer in young patients: a study of 82 surgically treated patients*". Ann.Thorac.Surg. 1992. Jul; 54 (1): 99-103.
- 139.- ANDOU A.; SMIMIZU N.; MARUYAMA S. et al.: "*Study on cases of resectd primary lung cancer in young persons*". KYOBU-GEKA. 1992. Mayo; 45 (5): 379-383; discusión 384-386.
- 140.- SUGIO K.; ISMIDA T.; KANEKO S. et al.: "*Surgically resected lung cancer in young adults*". Ann Thorac. Surg. 1992. Enero; 53 (1): 127-131.
- 141.- Mc CAMBRIDGE MM.; ELIASSON AM.: "*Lung cancer in the young (letter)*". Ann.Thorac.Surg. 1993. Marzo; 55 (3): 889-10.
- 142.- SHIMONO T.; HAYASHI T.; KIMURA M.; YADA I.; NAMIKAWA S.; YUASA H.; KUSAGAWA M.: "*Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age*". J.Clin.Oncol. 1994. May. 12 (5): 981-985.

- 143.- CORTINA-GREUS P.; SABATER-PONS A.; SAIZ-SANCHEZ C.; GONZALEZ ARRAEZ JI.; ALFONSO-SANCHEZ JL.: "Tendencias en la mortalidad por cáncer en España en especial del cáncer de pulmón, en comparación con otros países desarrollados". Grac.Sanit. 1994. Jul-Aug; 8 (43): 162-168.
- 144.- CAPEWELL S.; WATHEN CG.; SANKARAN R. et al.: "Lung cancer in young patients". Respor. Med. 1992. Noviembre; 86 (6): 499-502.
- 145.- GREENS LS.; FORTOUL TI.; ponciano g.; ROBLES C.; RIVERO O.: "Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a latin american country". Chest. 1993. Nov. 104 (5): 1477-1481.
- 146.- MAKIMOTO T.; TSUCHIYA S.; NAKANO H.; WATANABE S.; YUASA H.: "Surgical treatment of primary lung cancer in patients". NIPPON-KYOBU-SHILKKAN-GAKKAI-ZASSHI. 1995. Mar.33 (3): 241-246.
- 147.- ROCHA MP.; FRAIRE AE.; GUNTUPALLI KK; GREENBERG SD.: "Lung cancer in the young". Cancer Detect.Prev. 1994. 18 (5): 34-55.
- 148.- VAGNER R.; ZAITSEV VF.; SHUTKIN VA.: "Lung cancer and age factors". Vestn.Akad.Med. Nauk. SSSR. 1991. (9): 56-59.
- 149.- SHIMONO T.; HAYASHI T.; KIMURA M.; YADA J.; NAMIKAWA S.; YUASA H.: "Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age". J.Clin.Oncol. 1994. May.12 (5): 981-985.
- 150.- ARCITI C.; PISTONE M.; PERSICI P.; GALLO M.; BARBIERI A.; SANTI L.: "Campaigns against smoking: compliance and results". Anticancer-Res. 1994. Jan-Feb. 14 (1B): 283-288.
- 151.- LARSEN KR.; GRODE GW.; OLSON OT.: "Primary lung cancer in patients under 40 years of age". ugeskr Laeger. 1994. May.16. 156 (20): 3018-3021.
- 152.- OAKLEY A.; BENDELOW G.; BARNES J.; BUCHANAN M.; HUSAIN OA.: "Health and cancer prevention knowledge and beliefs of children and young people". BMJ. 1995. Apr. 22; 310 (6986): 1029-1033.
- 153.- LANGMAN J.; Embriología Médica. 4ª Edición. 1981; Ed. Panamericana; 206-213.
- 154.- RIVKIN LM.; SALYER JM.: "Bronchogenic carcinoma in men under 40 years of age". Dis Chest 1.958; 34:521.
- 155.- ANTKOWIAT JG.; REGAL A.; TAKITA H.: "Bronchogenic carcinoma in patients under age 40". Ann thorac Surg. 1989; 47: 391-393.

- 156.- PEMBERTON JH.; NAGORNEY DM.; GILMORE JC.; TAYLOR WF.; BERNATZ PE.: "Bronchogenic carcinoma in patients y younger tan 40 years". Ann Thorac Surg 1983; 36: 456-459.
- 157.- EPSTEIN DM.; ARONCHICK JM.: " Lung cancer in childhood". Med. Pediatr. Oncol. 1989; 17: 510-513.
- 158.- BURCH PR.: "Smoking an lung cancer. Test of a causal hypothesis". J. Chronic Dis 1980; 33: 221-238.
- 159.- GOFFMAN TE.; HASSINGER DD.; MULVIHILL JJ.: "Familial respiratory tract cancer. Opportunities for research and prevention". JAMA 1982; 247: 1020-1023.
- 160.- BLOT WJ.; FRAUMENI JF.: "Journal Geographic patterns of lung cancer: industrial correlations". AM J Epidemiol 1976; 103: 539-550.
- 161.- BLOT WJ.; HARRINGTON JM.; TOLEDO A. ET AL.: " Lung cancer after employment in shipyard during World War II". N.Engl.Med. 1978; 229: 620-624.
- 162.- FRANK AL.. "Epidemiology of lung cancer" En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weinsenburger TH ed. Thoracic Oncology. Filadelfia: WB Saunders, 1989; 6-15.
- 163.- HIRAYAMA T.: "Epidemiological aspects of lung cancer in the Orient". III Conference of Lung Cancer. Tokyo. 1992.
- 164.- ARONCHICK J.: "Lung cancer: Epidemiology and risk factors". Seminars in Roentgenology. 1990; 25: 5-11.
- 165.- FIELDING JE.; PHENOW KJ.: "HEALTH EFFECTS OF INCOLUNTARY SMOKING". N Engl. J Med. 1988. 319: 1452-1460.
- 166.- LEE EW.; D'ALONZO GE.: "Cigarette smoking, nicotine addiction and its phrmacologic treatment". Arch Intern Med. 1993; 153: 34-48.
- 167.- LARRIEN AJ.; JAMIESON WRE.; NELEMS JMB et al.: "Carcinoma of the lung in patients under 40 years of age". AM J Surg 1985; 149: 602-605.
- 168.- ROVIANO GC.; VAROLI F.; ZANNINI P.; FASCIANELLA A.; PEZZUOLI G.: "Lung cancer in the young". Chest 1985; 87: 456-459.
- 169.- ARDISSONE F.; RAPELLINO M.; ORBERT R et al.: "II Carcinoma bronchiale nei soggetti di età inferiore a 40 anni". Minerva Med. 1989; 80: 1301-1304.
- 170.- FLEHINGER BJ.; KIMMEL M.; MELAMED MR.: "The effect of surgical treatment on survival for early lung cancer". Chest 1992; 101-4: 1013-1018.
- 171.- NOLI E.: "The natural five year course in bronchial

- carcinoma". *Cancer*. 1984; 53: 2211-2216.
- 172.- MARTINI N.; FLEHINGER BJ.; NAGASAKI F. et al: "Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung". *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1983; 86: 446-453.
- 173.- NARUKE T.; GOYA T.; TSUCHIVA R. et al.: "Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system". *J Thorac Cardiovasc. Surg*. 1988; 96: 440-47.
- 174.- MOUNTAIN CF.: "Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Survival in stage IIIa disease". *Chest* 1990; 97: 1045-51.
- 175.- McCAUGHAN BC.; MARTINI N.; BAINS MS. et al: "Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implication". *J Torac cardiovasc Surg*. 1985; 89: 836-41.
- 176.- PIEHLER JM.; PAIROLERO PC.; WEILAND LH, et al.: "Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection". *Ann Thorac Surg*. 1982; 34: 684-91.
- 177.- RATTO GB.; PIACENZA G.; FROLA C. et al.: "Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results at operation". *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 182-8.
- 178.- PAULSON DL.: *The "superior sulcus" lesion*. In: Delarue NC; Eschapasse H., eds. *International trends in general thoracic surgery*. Vol. 1: Lung cancer. Philadelphia: Saunders 1985: 121-31.
- 179.- SHAHIAN DM.; NEPTUNE WB.; ELLIS FH.: "Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy". *Ann Thorac Surg*. 1987; 43: 32-8.
- 180.- HILARIS BS.; MARTINI N.; WONG GY. et al.: "Treatment of superior sulcus tumor (pancoast tumor)". *Surg Clin North Am*. 1987; 67: 965-77.
- 181.- BURT ME.; POMERANTZ AH.; BAINS MS.: "Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum". *Surg Clin North Am* 1987; 67: 987-1000.
- 182.- GINSBERG RJ.; HILL LD.; EGAN RT. ET AL.: "Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-8.
- 183.- VAN DEN BOSCH JM.; BERGSTEIN PGM.; LAROS CD et al.: "Lobectomy with sleeve resection in the treatment of tumors of the bronchus". *Chest* 1991; 80: 154-7.

- 184.- BELLI L.; MERONI A.; RONDINARA G. et al.: "Bronchoplastic procedures and pulmonary artery reconstruccion in the treatment of bronchogenic cancer". J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 90: 167-71.
- 185.- ASTUDILLO J.; CONILL C.: "Role of postoperative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer". Ann thorac Surg. 1990; 50: 618-23.
- 186.- LUNG CANCER STUDY GROUP.. "Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 883-87.
- 187.- PANIZO AG.: "Actitud terapéutica en el estadio IV". En: Carcinoma broncogénico. Soc. Esp. Neumol. y Cirug. Toracica. Master Doctor. 1994; IX: 73-75.
- 188.- RAMOS G.; YUSTE MG.; DUQUE JL.; HERAS F. GALLO MJ.: "La cirugía en el cáncer broncopulmonar: Tipos de resección y criterios quirúrgicos". Cir Esp 1989; 46: 71-82.
- 189.- LOPEZ ENCUESTRA A.; PADILLA ALARCON J.; MARTINS COELHO A.; EMILIA SILVESTRE M.: "Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer de pulmón". Ponencia I Congreso Luso-Español de neumología. Lisboa. Mayo 1989.
- 190.- VAN RAEMDONCK De.; SCHNEIDER A.; GINSBERG RJ.: "Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer". Ann Thorac Surg. 1992; 54: 999-1013.
- 191.- PANIZO AG.: "Quimioterapia en CCP y CCNP". En: Carcinoma broncogénico. Soc. Esp. Neumol y Cirug. Torácica. Master Doctor. 1994. XII: 95-98.
- 192.- MARIN PEREZ A.: "Radioterapia en el carcinoma broncogénico". Soc. Esp. neumol. y Cirug. Torácica. Master Doctor. 1994. XIII: 99-101.

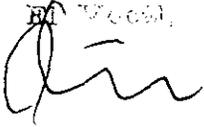
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. FERNANDO CASTILLO SUERO
titulada CANCER DE PULMON EN ENFERMO JOVEN.

acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 15 de MARZO 1996.

El Vocal,



El Presidente



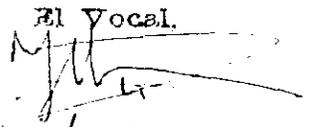
El Vocal,



El Secretario



El Vocal,



El Doctorado,

