

R.17.767

0

T.D.  
R.1790



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 196 número 101 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 31 MAYO 1991

El Jefe del Negociado de Tesis,

CANCER DE PULMON  
EN EL ANCIANO



CARLOS MARTINEZ MANZANARES, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

CERTIFICA:

Que D. JUAN RODRIGUEZ CUSTODIO, ha realizado bajo su dirección y con la finalidad de presentarlo como TESIS DOCTORAL, el trabajo titulado " CANCER DE PULMON EN EL ANCIANO " .

Este trabajo ha sido realizado con rigor y reúne todas las condiciones necesarias para ser expuesto y defendido, según las normas del Departamento y de la Universidad de Sevilla. Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en:

Sevilla a trece de Mayo de 1.991



**DEDICATORIA**

A MI ESPOSA, que ha estado a mi lado en todo momento.

A MIS HIJOS, que me han servido de estímulo para terminar esta tarea.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi agradecimiento al Profesor Martínez Manzanares por la dirección de esta tesis y por haber estado siempre dispuesto a ayudarme en los momentos puntuales de mi profesión.

    Al Dr. Don Alfonso del Cuvillo Jiménez que con su ayuda inestimable me allanó las dificultades que encontré en el camino.

    A Don José Sánchez Perea por su colaboración y asesoramiento informático.

## INDICE

---

I.	INTRODUCCION .....	pag.	1
	1. Epidemiología .....	pag.	2
	2. Patogenia .....	pag.	8
	3. Clasificación histológica .....	pag.	10
	4. Clínica .....	pag.	22
	5. Diagnóstico de naturaleza .....	pag.	42
	6. Diagnóstico de extensión .....	pag.	63
	7. Tratamiento quirúrgico .....	pag.	72
	8. Radioterapia .....	pag.	82
	9. Quimioterapia .....	pag.	91
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	pag.	100
III.	PACIENTES Y METODO .....	pag.	104
IV.	RESULTADOS .....	pag.	111
V.	DISCUSION .....	pag.	159
VI.	CONCLUSIONES .....	pag.	183
VII.	RESUMEN .....	pag.	187
VIII.	BIBLIOGRAFIA .....	pag.	193

## INTRODUCCION



## EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en el hombre en todo el mundo y es la primera causa de muerte por cáncer en más de 35 países (1).

En los Estados Unidos es la principal causa de muerte por enfermedades malignas en los varones y desde 1985 también en las mujeres; casi una tercera parte de las muertes por cáncer en dicho país se deben a esta enfermedad. Aunque la incidencia de la enfermedad alcanzó su máximo en el varón, continúa aumentando con rapidez en la mujer. En estas, el cáncer de pulmón es el tercer carcinoma más frecuente, superado tan sólo por el colorrectal y el de mama; en el varón es el tumor maligno más frecuente seguido por el cáncer de próstata, colon y recto (2).

En España, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en 1977 era de 34.8/100.000 habitantes, con mortalidad global registrada de 4.000 individuos. Diez años después se ha duplicado, siendo la mortalidad global de 8.319.(3),(4). En Asturias en el periodo comprendido entre 1977-1981 la mortalidad por cáncer de pulmón ocupó el primer lugar en cuanto a frecuencia con un 18.62%, con una tasa bruta para el sexo masculino de 61.26/100.000 habitantes y de 8.26/100.000 para el sexo femenino (5), (6), (7).

El aumento de la mortalidad por cáncer pulmonar está relacionado no sólo con la frecuencia creciente del mismo, sino, lo que es más importante, con su baja tasa de curación; el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se hace cuando la enfermedad ya está avanzada. En Estados Unidos la comparación de las tasas de supervivencia a cinco años para los periodos (1960-

1963 y 1976-1981), muestra una leve mejoría en la supervivencia durante el periodo más reciente, pero los datos provienen de diferentes hospitales y por tanto deben interpretarse con precaución (2).

Al estudiar los factores epidemiológicos del cáncer de pulmón la mayoría de los autores coinciden en señalar el hábito de fumar cigarrillos como el más importante (8), muy por encima de todos los demás, de modo que más del 90% son atribuibles al tabaco (9). Hammond y Horn(10) en EE.UU., al comparar la incidencia de cáncer de pulmón en los no fumadores (3.4/100.000), en fumadores de 20 cigarrillos/día (59.3/100.000) y grandes fumadores de 40 cigarrillos o más por/día (217.3/100.000), (10).

De todos los estudios estadísticos referidos a la relación tabaco-cáncer de pulmón, quizá los más conocidos son los de los británicos Doll y Hill(11), referentes a 40.000 médicos que fueron controlados a lo largo de más de 10 años. En tal estudio se valoraron sus hábitos tabáquicos y la incidencia de cáncer de pulmón en los médicos fumadores, no fumadores y en los que dejaron el tabaco, concluyendose de forma incontrovertible que la eclosión del cáncer de pulmón y su frecuencia en aumento se hallan directamente relacionadas con el tabaco, siendo su probabilidad proporcional al número de cigarrillos fumados, también en este estudio queda demostrado que los exfumadores que ya llevan de 8-10 años sin fumar, presentan una incidencia de cáncer de pulmón muy inferior a los no fumadores (12). Está fuera de duda que la causa más importante de cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, habiendose podido demostrar de una forma muy

clara que la incidencia aumenta siguiendo de forma paralela, con un retraso en 20-30 años el incremento en el consumo de cigarrillos. Actualmente, si bien en la mayoría de los países occidentales la incidencia aún está aumentando, en unos pocos se puede observar una estabilización y hasta unos pequeños descensos que coinciden, con unos años de posterioridad, con el estancamiento o disminución del consumo en estos países. Este es el caso por ejemplo de los EE.UU. o Inglaterra. En España el consumo de cigarrillos manufacturados durante el período 1930-35 por adulto y año era aproximadamente un 25% del de un adulto inglés, mientras que en el año 1965 el español consumía el 40% de la dosis diaria de los ingleses (13). Hoy el consumo es aún mayor, sobre todo por lo que hace referencia a las mujeres, siendo difícil de estimar cuales serán las tendencias en el futuro debido a la gran cantidad de factores que participan. Actualmente se va observando un aumento constante de las tasas de cáncer de pulmón en los registros españoles y se estima que al menos durante unos años estas aumentarán aún más. También se sabe que los fumadores pasivos tienen un riesgo superior de cáncer de pulmón que los no fumadores (14), (15).

En la actualidad se ha demostrado que el fumar marihuana produce una carga sustancialmente mayor de dióxido de carbono y alquitrán, en relación con fumar una cantidad similar de tabaco y por lo tanto existe un riesgo adicional de padecer cáncer de pulmón en los fumadores que también utilizan marihuana (16). Se ha demostrado que los mutágenos y carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo causan daño cromosómico en los linfocitos de la sangre periférica de fumadores jóvenes y tal vez los estudios

de tales cambios cromosómicos sean de utilidad para predecir la susceptibilidad a desarrollar enfermedades malignas (17).

El hecho de que el tabaco constituya el factor etiológico más importante del cáncer de pulmón, no quiere decir que no existan otros factores etiológicos (18), (19), de importancia siempre menor, a excepción de algunas poblaciones en las que pueden jugar un papel de primera línea, como ocurre entre los trabajadores del asbesto (20), (21) o del uranio (22), incluso en estos casos, el tabaco continúa siendo muy importante por la sumación de efectos con todos los polucionantes en general.

De entre estos otros factores que juegan su papel en la etiopatogenia del cáncer de pulmón caben destacar la polución urbana, la profesional y ciertos factores individuales. La polución urbana hace referencia a los factores carcinogénicos contenidos en los humos y gases residuales de calefacción doméstica, industrias y la circulación automovilística.

Referente a la polución profesional, J. Sala et al en Asturias han comprobado que la incidencia en mineros es muy superior a la población general (23). Israel y Chahinian (24) indican el intervalo de latencia de algunas profesiones peligrosas: en las minas de materiales radiactivos, como las de Schenesberg y Joachimstahl, para las cuales se exige al menos un período de latencia de diez años y las de uranio (22) entre cuyos obreros se ha comprobado cuatro veces más cáncer de pulmón que en el resto de la población, entre los trabajadores del níquel existe un período de latencia que llega hasta los 30 años; en la industria del cromo y los cromatos su período de latencia es de

unos 15 años, entre los trabajadores expuestos al asbesto o al amianto se calcula que entre ellos, una de cada cinco muertes lo es por cáncer de pulmón; otros factores cancerígenos son el arsénico y sus derivados.

Entre los factores individuales podemos contar con deficiencias de micronutrientes, los niveles bajos de beta carotenos y de vitamina E, se relacionaron con un riesgo mayor de desarrollar cáncer de pulmón durante un período de seguimiento de 10 años (25).

Varios trabajos (26, 27, 28) relacionan niveles más altos que los normales de actividad aryl-hidrocarbón-hydroxylasa y cáncer de pulmón, habiéndose señalado a la AHH (26) como marcadora de una población predispuesta al cáncer de pulmón.

Se ha sugerido una especial susceptibilidad al cáncer de pulmón. Se ha señalado también que aproximadamente el 0.5% de la población con cáncer de pulmón tiene una segunda neoplasia (29), es decir, que en el momento del diagnóstico de cáncer que se puede estadiar existen ya otros carcinomas "in situ". Por otra parte, es bien conocido que el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte en individuos con cáncer de laringe precoz. Existe cierta predisposición familiar, señalándose por ejemplo una incidencia tres veces más frecuentes en determinados grupos familiares, hay también asociación frecuente con otras enfermedades: sarcoidosis, sin predilección histológica o con cierta predilección histológica, por ejemplo esclerodermia y carcinoma alveolar (30).

Entre los factores locales, cabe señalar la existencia previa de cicatrices en el tejido pulmonar en las cuales se ha podido

comprobar un aumento significativo de cáncer pulmonar en relación a tejidos pulmonares normales (scar-cáncer) (8). Se han descrito casi siempre en adenocarcinomas, pero también pueden verse en cáncer pulmonar de células grandes, así como asentando sobre antiguas lesiones tuberculosas y traumatismos (31, 32, 48).

## PATOGENIA

Hay dos teorías sobre la patogenia del cáncer de pulmón, los modelos multicelular y unicelular. Pearse (49) fue quien postuló primero un modelo multicelular. De acuerdo con este, el cáncer de células pequeñas forma parte del sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminos (APUD); probablemente se deriva de la cresta neural o del neuroectodermo, en tanto que el cáncer que no es de células pequeñas es de origen endodérmico. En condiciones normales, las células APUD se encuentran tanto en órganos endocrinos como tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas, como en órganos no endocrinos, como los del aparato respiratorio y gastrointestinal. Estas células muestran gránulos electrodensos en el microscopio electrónico y secretan diversas hormonas y factores polipeptídicos similares a las hormonas. En un principio se pensó que el sistema APUD provenía de las células ectodérmicas primitivas y que expresaba funciones neuroendocrinas. Sin embargo, estudios ulteriores demostraron que las células endocrinas APUD del páncreas y del aparato digestivo tenían un origen endodérmico; por tanto era razonable suponer que las células APUD del pulmón también se originaban en el endodermo.

Estos datos han dado lugar a un concepto unitario o unicelular, (50) lo cual significa que todas las células de la mucosa bronquial y los tumores derivados de ella tienen el mismo origen (una célula madre o tronco). La célula madre sigue una serie de vías de diferenciación y puede cambiar de una vía a otra



al estar expuesta a ciertos estímulos. Se considera que el cáncer de pulmón de células grandes se origina de la célula madre, en tanto que el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el cáncer de pulmón de células pequeñas se derivan de otras vías que provienen de la célula madre (2, 51). Cada vez es más evidente que el cáncer representa la expresión clonal de etapas normales de diferenciación del sistema celular a partir del cual surgen (52). Dicha evidencia, junto con la observación de transiciones entre los principales tipos celulares de cáncer de pulmón, apoyan un origen unicelular para esta enfermedad. Este origen celular común para las principales formas de cáncer de pulmón podría explicar la producción de polipéptidos biológicamente activos por los tumores que no son de células pequeñas, junto con el reconocimiento de cuadros histológicos mixtos en enfermos con cáncer de pulmón (9, 30, 53, 54).



## CLASIFICACION HISTOLOGICA

Existe una considerable variedad de formas histológicas distintas de cáncer de pulmón. Dentro de la clasificación de los tumores malignos pulmonares, los epiteliales o carcinomas son los más frecuentes. Habitualmente el diagnóstico histopatológico inicial se realizará sobre el tejido obtenido por fibrobroncoscopia, en tumores de localización central, o por punción en los tumores periféricos. En los casos en que el tratamiento de elección sea el quirúrgico se obtendrá un diagnóstico histopatológico más completo con el estudio de la pieza de resección. El factor tamaño es importante en el diagnóstico que estamos considerando ya que los carcinomas pulmonares no siempre son uniformes, sino que suelen tener áreas de distinta morfología y por tanto diferenciación variable.

Las diversas clasificaciones que se han ido sucediendo han fluctuado entre el pragmatismo y la exactitud. Los pocos cambios introducidos en la clasificación desde que en 1967 se formuló por primera vez el sistema de la OMS, han consistido en diferencias de terminología y en una reducción del número de las subcategorías; en la actualidad la clasificación que más se utiliza es el sistema número 2 de la OMS. Se cuenta con tres sistemas de clasificación representativos para las cuatro clases principales de cáncer de pulmón, siendo estas: la de la Organización Mundial de la Salud, el sistema de Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) y el de Working Party for Lung Cancer (WPLC) (2,8,55,). Lamb(56) considera que todas las

clasificaciones deberían tener grupos y subgrupos y que la clasificación ideal debería ser: 1) comparable entre todos los patólogos; 2) reproducible y 3) aplicable a todas las fuentes de diagnóstico, desde la autopsia a la citología, pasando por las pequeñas muestras histológicas facilitadas por el fibrobroncoscopio. En este sentido, ninguna de las clasificaciones actuales, incluyendo la de la OMS 2 es perfecta.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud nº 2  
-----

- Carcinoma de células escamosas
  - . Variedad de células fusiformes
- Adenocarcinoma
  - . Acinar
  - . Papilar
  - . Bronquioalveolar
  - . Sarcoma sólido con mucina
- Carcinoma de células grandes
  - . De células gigantes
  - . De células claras
- Carcinoma de células pequeñas
  - . De células en avena
  - . De células intermedias
  - . Combinado

Armed Forces Institute of Patology (AFIP)  
-----

- Carcinoma de células escamosas
  - . Bien diferenciado

- . Moderadamente diferenciado
- . Poco diferenciado
- Adenocarcinoma
  - . Bien diferenciado
  - . Moderadamente diferenciado
  - . Poco diferenciado
  - . Bronquioloalveolar
- Carcinoma de células grandes
  - . Indiferenciado
  - . De células gigantes
  - . De células claras
- Carcinoma de células pequeñas
  - . Linfocitoide (de células en avena)
  - . Poligonal (intermedio)
  - . Combinado (por lo general escamoso)

Working Party for Lung Cancer (WPLC)

- Carcinoma de células escamosas
  - . Bien diferenciado
  - . Moderadamente diferenciado
  - . Poco diferenciado
- Adenocarcinoma
  - . Bien diferenciado
  - . Moderadamente diferenciado
  - . Poco diferenciado
  - . Bronquioloalveolar/papilar
- Carcinoma de células grandes

- . Con producción de mucina
  - . Con estratificación
  - . De células gigantes
  - . De células claras
- Carcinoma de células pequeñas
- . Linfocitoide (de células en avena)
  - . De células intermedias (fusiformes, poligonales, otras)

En los últimos decenios ha cambiado la frecuencia de diferentes tipos de cáncer de pulmón. El carcinoma de células escamosas ha disminuido y el adenocarcinoma ha aumentado. El aumento de la prevalencia del adenocarcinoma está relacionado con uno o más de los siguientes factores: estudios histológicos más exactos, que incluyen el uso mucho más frecuente de técnicas histoquímicas y otras técnicas diagnósticas, aumento de la frecuencia del cáncer de pulmón en las mujeres, quienes tienen la tendencia a desarrollar adenocarcinomas, o factores ocupacionales y ambientales. El aumento en la frecuencia del adenocarcinoma es particularmente notable en los hombres, si bien es menos espectacular en las mujeres (8,56,57,58,59).

- Carcinoma escamoso.-

También llamado clásicamente epidermoide, se define como un tumor epitelial maligno que produce queratina y/o posee puentes intercelulares.

Es la variedad de carcinoma pulmonar más frecuente

representando el 47% del total. Su relación etiológica con el tabaco es la más clara de todas las variedades, por lo que es poco habitual su aparición en pacientes no expuestos.

Se localiza con gran frecuencia en la porción "central" del pulmón, es decir, en los bronquios principales y lobulares. Este hecho se confirma por la elevada incidencia que mantiene si se estudian únicamente los carcinomas diagnosticados por vía broncoscópica. Está ampliamente aceptado que en la mayor parte de los casos se desarrolla sobre un epitelio escamoso metaplásico del revestimiento bronquial que sufre cambios de displasia progresiva, carcinoma in situ y posteriormente infiltra convirtiéndose en un verdadero carcinoma invasor (61). La subclasificación en este tipo de tumor se refiere exclusivamente al grado de diferenciación, aplicándose para ello los criterios histológicos habituales. La vía de diseminación habitual es la linfática hacia el hilio pulmonar y posteriormente hacia ganglios mediastínicos altos. Estos tumores tienen tendencia al crecimiento lento y en muchos casos alcanzan gran tamaño, formando grandes nidos tumorales, lo que comporta una vascularización del estroma tumoral insuficiente, provocando necrosis. Cuando las zonas de necrosis son amplias se produce cavitación del tumor, dando lugar a imágenes radiológicas peculiares que se consideran características de esta variedad tumoral (2,59).

Es el cáncer de pulmón que más frecuentemente produce artropatía hipertrofiante néumica de Bamberger-Marie (8) así como hipercalcemia. Aunque de probada e indudable malignidad, clásicamente se le ha venido considerando como el menos agresivo

entre todos los canceres de pulmón y el de evolución un poco más lenta (asertos que no siempre se han podido comprobar).

- Adenocarcinoma.-

Los adenocarcinomas se originan en la periferia pulmonar en dos tercios de los casos; sin embargo, se está observando un aumento en el número de adenocarcinomas centrales. A pesar de no tener un origen tan claramente demostrado como el carcinoma escamoso, se considera que el adenocarcinoma se origina de las células broncoalveolares que tienen capacidad secretora. De este modo podemos deducir que estos tumores además de su presentación periférica también podrán aparecer en la porción central, a partir de las abundantes glándulas allí presentes. Son tumores compuestos por células neoplásicas de tamaño grande, como ocurre con el carcinoma escamoso, pero en este caso se observa una diferenciación glandular en forma de túbulos, formaciones papilares o bien como secreción de mucopolisacáridos. Según el patrón de crecimiento que predomine, se le asignan diferentes términos (59).

El adenocarcinoma pulmonar puede ser difícil de diferenciar del mesotelioma maligno o del adenocarcinoma de otros órganos que han producido metástasis, sobre todo de mama o de páncreas. Sin embargo, el examen con el microscopio electrónico y con métodos de tinción inmunohistoquímica son decisivos para el diagnóstico correcto. Los adenocarcinomas pulmonares casi siempre producen metástasis en una etapa temprana, preferentemente en el cerebro (en más del 50% de los casos) y en el pulmón contralateral,

hígado, glándulas suprarrenales y hueso.

Una variedad peculiar es el adenocarcinoma bronquioloalveolar deriva de los neumocitos tipo II, de las células Clara, o de las células bronquiales ciliadas. El tumor consiste en una mezcla de proyecciones glandulares y papilares y tiene la tendencia a crecer sobre las superficies existentes, diseminandose a través de las vías respiratorias más que por invasión local. Este patrón de diseminación se relaciona con la producción de esputo voluminoso. Se han observado dos tipos histológicos de carcinoma de células bronquioloalveolares. El tipo I se asocia a un exceso de producción de mucina y es probable que tenga un origen multicéntrico con un pronóstico desfavorable. El tipo II que es más frecuente, produce menor cantidad de moco y es probable que se origine en un sólo sitio, teniendo un mejor pronóstico. Algunos pacientes tienen tipos histopatológicos mixtos, siendo su pronóstico por lo general desfavorable.

Otra variedad importante desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, es el carcinoma sólido con secreción de moco, cuya morfología se asemeja al carcinoma de células grandes, pero la presencia focal de moco hace que se incluya en el grupo de los adenocarcinomas (2,8.55,59,60).

- Carcinoma de células grandes.-

Esta variedad de carcinoma pulmonar es controvertida, puesto que corresponde a un tumor indiferenciado al que se le asigna un término puramente descriptivo. Las discrepancias entre diversas escuelas residen en el hecho de que la diferenciación de un tumor puede demostrarse tras el estudio exhaustivo de la lesión.

Consecutivamente, antes de utilizar el término de carcinoma de células grandes se debe descartar totalmente la presencia de áreas específicas, ya que podría corresponder a otra variedad con un grado pobre de diferenciación. En cuanto a su localización, acostumbra ser periférico. Morfológicamente presenta elementos celulares de gran tamaño en los que no se puede indicar signo alguno de diferenciación. Se puede considerar como un diagnóstico histológico de exclusión. Ante estos hechos, hay grandes discrepancias en cuanto a la existencia de este tipo y se cree que se trata con frecuencia de un carcinoma escamoso o un adenocarcinoma cuyo grado mínimo de diferenciación no ha permitido su diagnóstico.

Se describen dos variedades dentro de estos tumores, atendiendo a peculiaridades morfológicas cuyo interés reside en su tipificación más que en su relación pronóstica. En primer lugar, se habla de carcinoma de células claras ante un carcinoma con rasgos generales propios del grupo, pero en el que las células son de citoplasma pálido, que muestra positividad para la tinción de PAS. Este tumor se presta siempre al diagnóstico diferencial con las metástasis de un carcinoma de células claras de otra localización, como por ejemplo del riñón. La segunda variedad es el carcinoma de células gigantes, en la que las células presentan tamaño grande e irregular, con núcleos desmesurados y heterogéneos.

Debe insistirse siempre en un hecho con frecuencia olvidado: la exactitud del diagnóstico histológico depende mucho de la calidad de la muestra y de su correcto procesamiento. Si esto es



cierto para filiar el tipo histológico del tumor, mucho más lo es para hablar de subtipos. En este sentido las pequeñas biopsias frecuentemente usadas en neumología muchas veces no pueden ser representativas de la totalidad del tumor. Lo mismo y más cabe decir de su grado de diferenciación.

- Carcinoma de células pequeñas.-

Los carcinomas de células pequeñas casi siempre tienen un origen central. Se caracterizan por crecimiento de la submucosa y una alta frecuencia de invasión linfática, en especial de los ganglios linfáticos del mediastino, lo cual a veces da lugar al diagnóstico incorrecto de linfoma maligno. La mucosa bronquial suele tener un aspecto normal, pero, no obstante, una biopsia fortuita puede ser positiva. Hay tres categorías del CPCP. El subtipo linfocitoide o de células en avena (50-60% de los casos) se caracteriza por células que tienen un tamaño doble o triple del de un linfocito y debe diferenciarse de otros tumores de células pequeñas, como el llamado tumor de células azules; estos tumores se tiñen de azul con la hematoxilina eosina y son los siguientes: linfoma de células pequeñas (linfocítico), neuroblastoma, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma y tumores carcinoides. Con frecuencia se observan mitosis y fácilmente se produce necrosis pero sin cavitación ni hemorragia, como en el carcinoma de células escamosas. Con respecto a su morfología, las células tienen escaso citoplasma y un núcleo hipercromático o vesicular blando, que contiene cromatina dispersa y nucléolos no bien definidos (2). Con frecuencia son secretores de diversas sustancias hormonales (ACTH, serotonina, hormona antidiurética,

calcitonina, etc.) lo que ha suscitado multitud de trabajos (61,62,63,64). No obstante existe una evidente discrepancia entre la frecuencia con que se encuentran productos polipéptidos de acción hormonal en el cáncer pulmonar de células pequeñas (en un 70% según Havemann y Gropp ) y la baja incidencia de síndromes paraneoplásicos, lo que hace pensar que estos peptidos de alto peso molecular, actuarían como prohormonas pero serían biológicamente inactivos. La hormona que con mayor frecuencia aparece elevada en el CPCP, es la calcitonina mientras que la parathormona está menos frecuentemente elevada; también es frecuente la enolasa-neuroespecífica. Pero ninguna de ellas resulta específica para este cáncer de pulmón.

El subtipo de células intermedias (30-35% de los casos), anteriormente denominado poligonal, tiene un patrón celular fusiforme similar al subtipo de células en avena. Las células son más grandes, contienen más citoplasma y presentan una forma y disposición más variable que las células en avena, pero poseen características nucleares similares. A veces estas células llamadas intermedias pueden aparecer mezcladas con típicas células en grano de avena y en este caso será mejor clasificarlo dentro del primer subgrupo. Por el contrario otras veces las células intermedias aparecen mezcladas con células cancerosas grandes, pero no por esto debe clasificarse como de células grandes si no dentro del subgrupo de células intermedias.

El tercer subtipo, que es menos frecuente (10-15% de los casos), es el carcinoma mixto de células grandes y pequeñas que a veces es muy difícil de diagnosticar. Se encuentran células

pequeñas típicas, mezcladas con acúmulos múltiples de células grandes que tienen nucléolos prominentes y abundante citoplasma. Los pacientes con este subtipo de tumor no responden bien al tratamiento a diferencia de los enfermos con los otros dos subtipos (65).

Otros carcinomas de células pequeñas combinados son raros (2% de los casos); las combinaciones más comunes son carcinoma de células escamosas y de células pequeñas mixto y con menos frecuencia, adenocarcinoma y de células pequeñas mixtos. Es más frecuente observar estas combinaciones en la muestra de biopsia obtenida después de la recurrencia o en la autopsia que en las muestras quirúrgicas de los pacientes que no han recibido tratamiento.

- Carcinoma adenoescamoso.-

Son tumores que muestran una doble diferenciación, glandular y escamosa, por lo que deben clasificarse como tumores mixtos. La frecuencia es variable ya que no es rara la presencia de pequeños focos de diferenciación diversa, por lo que si los criterios no son muy estrictos, este grupo puede ampliarse desmesuradamente. Teniendo en cuenta las diferencias terapéuticas, es obligado estudiar a fondo los tumores para reducir esta variedad.

- Otros tumores.-

Siguiendo la clasificación ya mencionada de la OMS, existen otras variedades de neoplasias malignas epiteliales, cuya incidencia comparativa es muy baja (2%), por lo que deben ser consideradas como excepcionales. En primer lugar está el tumor

carcinoide (1.3%), que se considera de malignidad intermedia, ya que representa la variante con bajo grado de malinidad del carcinoma de células pequeñas, existiendo con toda probabilidad tumores intermedios que conectan ambas variedades (66). El carcinoma adenoide quístico (0.2%) y el mucoepidermoide (0.4%) son las últimas variedades que se pueden observar en el pulmón; estos tumores, de gran frecuencia en otras localizaciones son aquí excepcional (67,68,69,70,71,72).

## CLINICA

El carcinoma broncogénico es una enfermedad con manifestaciones clínicas muy variables. En nuestro medio tiene su máxima incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, afectando con claro predominio a los varones. El paciente puede permanecer asintomático incluso cuando la radiografía de torax indica su presencia y en los casos de crecimiento lento puede permanecer libre de síntomas durante mucho tiempo, incluso años. Otras veces el inicio puede ser brusco, con una hemoptisis raramente cuantiosa o como una neumonía facilitada por la obstrucción bronquial que produce la tumoración. Desde un punto de vista práctico sus manifestaciones se pueden clasificar en los siguientes grupos: las producidas localmente por la acción del tumor, las producidas por extensión regional, las producidas por sus metástasis y las manifestaciones extratorácicas no metastásicas, habitualmente conocidas como síndromes paraneoplásicos.

### - Manifestaciones locales producidas por la neoplasia.-

a) Tos.- La tos es el síntoma más frecuente; la presentan en su inicio más del 75% de los pacientes con cáncer de pulmón. Sin embargo, como la mayoría son fumadores de cigarrillo y presentan tos ya de forma habitual, es un síntoma poco específico y tan sólo enfermos muy observadores son capaces de notar cambios de matiz en la misma. Otras veces la tos adquiere fuerza, con crisis continuas e improductivas que llegan a agotar al enfermo. En

algunos casos de carcinoma bronquioloalveolar, los pacientes son capaces de acompañarla con la expulsión de grandes cantidades de secreciones mucosas.

Sólo raramente aparece crisis de tos paroxística y disnea, inmediatamente después de la ingestión de líquidos o de sólidos, como consecuencia de una fístula traqueoesofágica o broncoesofágica producida por el propio tumor.

b) Disnea.- La disnea es poco específica y en general tardía. Una gran mayoría de pacientes portadores de neoplasia pulmonar se hallan también afectados de limitación crónica al flujo aéreo en un grado variable, la mayoría de las veces ligada a su hábito tabáquico que ya de por sí les comporta disnea más o menos marcada.

Un aumento de la misma se puede relacionar con los esfuerzos tusígenos o con el crecimiento de la neoplasia, cuando la tumoración llega a obstruir la tráquea o un bronquio principal, produciendo atelectasia completa de un hemitorax.

En otras circunstancias la disnea puede producirse cuando hay una invasión directa o una compresión adenopática de un tronco importante de las arterias pulmonares, lo que puede suceder en neoplasias parahiliares. También aparece cuando se produce una parálisis diafragmática por invasión del nervio frénico. En neoplasias situadas en la periferia del pulmón, generalmente adenocarcinomas, no es rara la propagación directa a la pleura, con la consiguiente aparición de derrame pleural y de disnea en relación con la cuantía del mismo. Lo mismo puede ocurrir por obstrucción linfática, al ser invadidos los ganglios hiliares y

mediastínicos, lo que sucede con cierta frecuencia, sobre todo en pacientes con carcinoma de células pequeñas. En menos ocasiones la disnea se produce por un derrame pericárdico como consecuencia de la invasión neoplásica.

c) Hemoptisis.- La hemoptisis se presenta aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias broncopulmonares y puede ser la única manifestación en casos con radiografía de torax normal.

En general se trata de esputos hemoptoicos y raramente se producen hemoptisis copiosas, excepto en neoplasias muy avanzadas o bajo tratamiento poliquimioterápico o radioterápico.

La hemoptisis, cuando aparece suele ser pertinaz durante varios días, desaparece espontáneamente y reaparece unos días más tarde. Esta cadencia en un paciente fumador que no había presentado hemoptisis con anterioridad, es altamente sugestiva de neoplasia broncopulmonar y se debe practicar fibrobroncoscopia.

d) Dolor.- Los receptores intratorácicos del dolor sólo existen en pleura parietal, mediastino, grandes vasos sanguíneos y fibras aferentes peribronquiales; así pues no es infrecuente que pacientes con grandes tumoraciones parenquimatosas estén asintomáticos.

Los tumores centrales suelen provocar un dolor retroesternal sordo, intermitente y mal localizado, calificado muchas veces por el enfermo como sensación de pesadez en el pecho.

Cuando el dolor se hace persistente, localizado e intenso sugiere una metástasis ósea o en pleura parietal (8,59).

- Manifestaciones clínicas por extensión regional.-

a) Derrame pleural.- El derrame pleural acompaña al cáncer de pulmón en algún momento de su evolución en más del 50% de los casos y no es infrecuente que sea su forma de presentación. Se estima que es la causa de un 30-40% de los derrames malignos. El mecanismo de producción más habitual consiste en la invasión directa de la pleura por el tumor primario o por metástasis, lo que origina un aumento de la permeabilidad capilar por disrupción o rotura del endotelio. Otro mecanismo más infrecuente es el bloqueo al drenaje linfático por afectación de los ganglios mediastínicos por el tumor, que dificulta la reabsorción del líquido pleural. La mayoría de los pacientes con derrame maligno se encuentran sintomáticos. La intensidad de las manifestaciones depende sobre todo de la cuantía del derrame y de la rapidez de instauración. El síntoma más frecuente en estos casos es la disnea, que afecta a los dos tercios de los casos y a continuación la tos y el dolor. En el examen físico aparece disminución de los sonidos respiratorios, matidez a la percusión, disminución de la transmisión de las vibraciones vocales y excursión diafragmática indetectable. Puede haber desviación contralateral de la tráquea. Para ser detectado en la exploración, un derrame debe ser superior a 500 c.c. y radiológicamente de hasta 100 c.c. . En un pequeño número de pacientes con cáncer de pulmón, puede existir derrame con características de trasudado, debido a hipoalbuminemia severa, fallo cardíaco o enfermedad hepática.

b) Invasión de la pared torácica.- Se asocia a dolores muy intensos. Se denomina síndrome de Pancoast o del tumor del surco



pulmonar superior, al tumor apical que invade las estructuras adyacentes, causando dolor en hombro que se irradia a brazo siguiendo una distribución cubital, debilidad y atrofia de la musculatura de la mano. Se asocia generalmente a síndrome de Horner por afectación del simpático, con miosis, enoftalmos y ptosis parpebral, pudiendo existir también anhidrosis de hemicara ipsilateral. Es frecuente la destrucción de las dos primeras costillas. El síndrome está originado en la mayor parte de los casos por carcinomas epidermoides y más raramente por adenocarcinomas o incluso carcinomas de células pequeñas. Han sido comunicados algunos casos producidos por tumores metastásicos y quiste hidatídico.

c) Afectación cardíaca.- Existe afectación de este órgano, ya sea por contigüidad o por metástasis en 15-30% de cánceres de pulmón. La mayor parte de las veces está afectado el pericardio y es más rara la afectación del miocardio, con frecuencia secundaria a la extensión de la anterior. El cáncer de pulmón es la causa más importante de pericarditis maligna. El mayor riesgo de esta complicación es el taponamiento cardíaco que con frecuencia se desarrolla lentamente y depende de factores como el ritmo de acúmulo del líquido y alteraciones en la elasticidad del pericardio por el tumor o por irradiación previa. Manifestaciones previas al desarrollo de taponamiento son aumento de la presión venosa, disnea, arritmias, dolor y fallo cardíaco. La situación de taponamiento cardíaco es una urgencia médica.

d) Manifestaciones secundarias a invasión del mediastino.- No es frecuente que sean el primer signo de la enfermedad y muy a menudo acompañan a otras alteraciones en el momento del

diagnóstico. Se deben generalmente a metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos, aunque en ocasiones pueden estar producidos por invasión directa del tumor primario. Las metástasis mediastínicas ganglionares están presentes en el diagnóstico en un 65% de los tumores no de células pequeñas y en un 95% en los microcelulares aunque con frecuencia son asintomáticos. Son manifestaciones clínicas la disfonía, característicamente con voz bitonal y tos metálica, por afectación del nervio recurrente izquierdo. La afectación del nervio frénico produce parálisis del hemidiafragma correspondiente, pudiendo aparecer aumento brusco de la disnea. La afectación del simpático cervical produce síndrome de Horner, descrito anteriormente. Se desarrolla disfagia si existe compresión extrínseca o infiltración del esófago que deriva en ocasiones a la formación de fistula traqueoesofágicas.

La compresión de la vena cava inferior produce edemas de miembros inferiores, hepatomegalia y ascitis.

La compresión de la vena cava superior es una complicación relativamente común en pacientes con cáncer de pulmón, en la mayoría de los casos carcinomas de células pequeñas situados en el bronquio lobular superior del hemitorax derecho.

La obstrucción se produce por la compresión que ejerce el tumor primitivo o de los ganglios linfáticos invadidos sobre la vena cava superior. La severidad de la sintomatología clínica depende de la rapidez con que se produce la obstrucción y de la capacidad de suplirla por medio de la circulación colateral. La vena tributaria principal de la cava superior es la ácigos que

nace a la altura de las venas renales y asciende por el mediastino posterior, hasta desembocar en la vena cava superior en el origen del bronquio lobular superior derecho. Cuando la vena cava superior se obstruye por encima de su unión con la ácigos, la sangre venosa que proviene de la cabeza y del cuello debe buscar la aurícula derecha a través de la vena yugular externa del plexo superficial de la pared anterior del torax y de las venas intercostales y mamarias que desembocan en la ácigos. Con mucha menor frecuencia la obstrucción es proximal (por debajo de la unión con la ácigos), lo que provoca una sintomatología aún más importante porque la sangre de las venas dilatadas de la pared torácica circulan hacia el abdomen y las venas superficiales de la espalda aportan la sangre a la vena cava inferior.

Desde el punto de vista clínico, la obstrucción da lugar a disnea y tos que empeoran con el decúbito; en ocasiones se acompañan de cefaleas, vértigo y comportamiento psicótico. La exploración física muestra edema de la cara, cuello, hombros (edema en esclavina), extremidades superiores y dilataciones venosas de la pared torácica, junto con cianosis rojiza oscura (59,67,68,69,70).

- Manifestaciones clinicas producidas por las metástasis.-

En el momento del diagnóstico existen metástasis en aproximadamente el 50% de cánceres de pulmón y a lo largo del curso de la enfermedad el porcentaje se eleva al 90%. Es relativamente frecuente que los primeros síntomas del proceso se deban a las metástasis. La presencia de estas confiere muy mal

pronóstico a la enfermedad que se refleja en la ausencia de supervivientes a largo plazo (71). Dentro de los tumores no de células pequeñas, es peor el pronóstico en los casos de dos o más localizaciones y cuando las metástasis son óseas, hepáticas y subcutáneas (72).

El cáncer de pulmón es el tumor que con mayor frecuencia produce metástasis cerebrales. Se dan más a menudo en el carcinoma de células pequeñas y en el adenocarcinoma, pero pueden verse en todos los tipos. Con frecuencia son múltiples, el síntoma más constante es la cefalea que puede acompañarse de vómitos. En un 60% de los casos existe hemiparesia y son menos frecuentes las alteraciones sensitivas. Pueden presentarse crisis convulsivas y trastornos psíquicos como alteraciones del comportamiento, confusión, alucinaciones o deterioro intelectual. Las metástasis localizadas en la hipófisis producen diabetes insípida y posteriormente insuficiencia pituitaria anterior y trastronos visuales y de los oculomotores, si bien se encuentran raramente.

Las metástasis óseas pueden producir dolores intensos. La complicación más frecuente es la fractura patológica. Una complicación que requiere tratamiento urgente es la compresión medular por metástasis vertebrales.

Las metástasis en médula ósea se encuentran en el 20-25% de carcinomas de células pequeñas en el momento del diagnóstico. Habitualmente son asintomáticas y sólo detectables mediante punción-aspiración o biopsia de la médula. En fases avanzadas puede aparecer anemia y sangrado por trombocitopenia. Se ha

hallado una asociación entre infiltración medular y desarrollo de carcinomatosis meníngea.

Las metástasis hepáticas se encuentran hasta en un 20% de carcinomas de células pequeñas en el momento de la presentación y con menor frecuencia en otros tipos. Puede existir dolor, ictericia, hepatomegalia y ascitis. Un aumento rápido del tamaño del hígado en un paciente fumador es sugestivo de carcinoma de células pequeñas de pulmón, pues es muy raro que sea debido a otras causas, como linfoma o síndrome de Budd-Chiari.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de metástasis adrenales. En gran parte de los casos son bilaterales. El desarrollo de insuficiencia suprarrenal es excepcional. En el carcinoma de células pequeñas son frecuentes las metástasis pancreáticas, generalmente asintomáticas, aunque ocasionalmente pueden producir pancreatitis.

Otra localización común de metástasis son los ganglios linfáticos no regionales. Las adenopatías axilares, supraclaviculares y cervicales pueden producir dolor y ulcerarse. En el carcinoma de células pequeñas se afectan con cierta frecuencia los ganglios retroperitoneales y mesentéricos. La presencia de adenopatías en hilio hepático puede producir ictericia obstructiva.

Otras localizaciones menos habituales y que aparecen como asiento de metástasis cuando la enfermedad está multidisciplinada son piel, riñones, músculos, globos oculares, tiroides y testículos, muchas veces asintomática. Por último otra forma de presentación del cáncer de pulmón es como carcinoma metastásico de origen desconocido. Es la segunda causa de este síndrome, tras

el carcinoma de pancreas y la primera en los casos de localización supradiaphragmática de las metástasis (67,73,74,75,76,77,78).

- Manifestaciones extratorácicas no metastásicas. Síndromes paraneoplásicos.-

El carcinoma broncopulmonar es probablemente la neoplasia que más frecuentemente presenta signos y síntomas no relacionados directamente con la extensión de la neoplasia, pero sí con la presencia de sustancias humorales, con alta actividad biológica, producida por sus células cancerosas.

La mayoría de estas sustancias humorales son hormonas polipeptídicas, que provocan entidades nosológicas similares a las causadas por la hiperactividad de las glándulas endocrinas. Con la exéresis de la tumoración primitiva con frecuencia se consigue también una remisión de su sintomatología.

Se ha estimado que hasta un 7-15% de los enfermos cancerosos presentan en el curso de su evolución, algún tipo de síndrome paraneoplásico (79,80). De estos, los que pueden asociarse al cáncer de pulmón son múltiples y afectan, aislada o conjuntamente, a la mayoría de los órganos y sistemas de la economía. Algunos de ellos son relativamente frecuentes. Nos referiremos a los más importantes, poniendo especial énfasis en los de naturaleza endocrina, por ser estos los que han sido mejor estudiados.

a) Manifestaciones endocrinas y metabólicas.- La capacidad de algunos tumores no endocrinos, especialmente el cáncer de pulmón,

para sintetizar y liberar sustancias de carácter hormonal, es conocida desde hace más de 50 años. Aunque las primeras descripciones se refirieron a síndromes clínicos bien definidos, posteriormente se ha comprobado que la secreción hormonal ectópica no siempre tiene traducción clínica. En tal sentido, el desarrollo del radioinmunoanálisis y su aplicación sistemática a los enfermos cancerosos ha venido a demostrar hasta que punto y con que frecuencia las sustancias hormonales producen hormonas u otras sustancias, que no se expresan desde un punto de vista clínico, pero que pueden detectarse si se buscan intencionadamente. En el momento actual, la relación de síndromes clínicos bien definidos y sobre todo de sustancias de naturaleza hormonal, que se han encontrado asociados con el cáncer broncopulmonar, sobre todo con el tipo microcítico, es considerable. El tumor de células en avena es indudablemente, entre todas las neoplasias pulmonares o de cualquier otro órgano, el que con mayor frecuencia se asocia a cualquier tipo de síndrome paraneoplásico endocrino (81). Resulta difícil establecer cual es, en el cáncer de pulmón, la incidencia real de estas endocrinopatías, ya que su frecuencia varía en atención al criterio que se exija (clínico o analítico) para certificar la existencia de un síndrome paraneoplásico. En el primer caso oscila entre un 1 y un 15% (82) y en el segundo puede alcanzar hasta un 21 o incluso un 64% (83).

#### . Síndrome de Cushing

Es el síndrome paraneoplásico más habitual y mejor conocido y del que se ha publicado un mayor número de casos. El carcinoma microcítico es responsable de hasta un 60% de ellos. En otro



sentido, este síndrome es clínicamente detectable en un 0.4 a 2.8% de los enfermos con neoplasias pulmonares o hasta en un 7-22% si se consideran sólo los de células en avelana. Pero con independencia de la clínica, el ACTH plasmático se encuentra elevado en una proporción mucho mayor de enfermos que oscila entre un 10-30% para el cáncer broncopulmonar en su conjunto y que alcanza hasta un 50-70% si nos ceñimos al microcítico.

La clínica del síndrome de Cushing paraneoplásico es mucho más larvada e indolente que la que aparece en los enfermos con síndrome no ectópico.

#### . Síndrome carcinoide

Aunque acompaña con más frecuencia al adenoma bronquial que al cáncer de pulmón, también es posible encontrarlo en pacientes afectados de carcinomas de células pequeñas. Los síntomas son debidos a la secreción excesiva de 5-hidroxitriptamina y consisten fundamentalmente en pérdida de peso, anorexia, diarreas copiosas, enrojecimiento cutáneo y taquicardia (59).

#### . Hipercalcemia no metastática

Aunque hasta un 10% de los enfermos con carcinomas broncogénicos presenta hipercalcemia, sólo en un 15% esta no es debida a metástasis osteolíticas o a otras causas asociadas (85).

La hipercalcemia por secreción hormonal ectópica es rara, aparece en no más de un 2% de los enfermos y se ha atribuido a la liberación de sustancias como la PTH, las prostaglandinas o el factor activador de los osteoclastos que incrementan la resorción ósea. Sin embargo, los niveles plasmáticos de PTH se encuentran elevados, aunque no se traduzcan clínicamente, hasta



en un 10-15% de los tumores pulmonares. Estos últimos, por su parte, son responsables de un 35-40% de las hipercalcemias paraneoplásicas. El carcinoma espinocelular es, a diferencia de lo que ocurre en otros síndromes endocrinos, el que con mayor frecuencia segrega PTH.

Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia no metastásica incluyen polidipsia, poliuria, nicturia, debilidad muscular, mioclonias, anorexia, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, hipotonía, letargia y coma.

#### . Hipocalcemia paraneoplásica

Salvo en las raras neoplasias pulmonares que originan metástasis osteoblásticas, la hipocalcemia es excepcional en los enfermos con carcinoma broncogénico. Para tales casos se ha invocado la posibilidad de una secreción ectópica de calcitonina. Sin embargo sólo ha sido demostrada en muy pocos enfermos. No obstante niveles plasmáticos de calcitonina superiores a los normales (100 pg/ml), aunque sin traducción clínica, se han encontrado en un 38-64% de tumores microcíticos y en una proporción menor de epidermoides y de adenocarcinomas (86). La demostración en algunos estudios de una correlación entre la masa tumoral o recidiva y concentración de calcitonina plasmática ha hecho que se sugiera que la cuantificación de esta hormona podrá tener utilidad como marcador del tumor residual o de las posibles recurrencias.

#### . Secreción excesiva de gonadotropinas

En 1915 se describió por primera vez la aparición de ginecomastia en asociación con el cáncer de pulmón. Desde entonces muchos investigadores han demostrado la presencia de un

nivel aumentado gonadotropinas en sangre, orina y tejido neoplásico de los pacientes afectos de cáncer de pulmón. Así pues el hallazgo clínico más característico es la ginecomastia, que puede acompañarse de atrofia testicular y de voz de tono alto. Con frecuencia estos signos y síntomas desaparecen una vez resecada la neoplasia primitiva, pero tienden a reaparecer cuando se producen metástasis.

#### . Síndrome de Schwartz-Bartter

Está producido por la secreción inadecuada de hormona antidiurética y se ha encontrado en sólo 1-2% de pacientes afectos de carcinoma broncogénico. El término de secreción inadecuada se utiliza porque se sigue segregando hormona a pesar de la disminución de la osmolaridad del plasma, lo que produce una hiponatremia que cuando alcanza valores de sodio por debajo de 120 mEq/l da lugar a signos de irritabilidad, debilidad, confusión y pérdida del conocimiento. En la mayoría de los casos es producida por carcinoma de células pequeñas (59).

#### . Otros síndromes paraneoplásicos endocrinos

En algunas publicaciones aisladas se han descrito tumores pulmonares asociados a hipertiroidismo por secreción ectópica de tirotrófina (TSH) (83). Del mismo modo, parece excepcional la hipertensión arterial por secreción de renina, la hipoglucemia por producción de insulina, somatostatina o somatomedinas, la úlcera gastroduodenal o la diarrea acuosa con hipoclorhidria por liberación respectivamente de gastrina o de péptido intestinal vasoactivo, el síndrome de Cushing por secreción de CRF o la acromegalia por producción de somatotrofina (GH) o de su factor

liberador (GHRH) (79).

#### b) Manifestaciones neuromusculares

Aunque las neuromiopatías pueden presentarse en otras neoplasias, el carcinoma broncogénico es el que con mucho tiene la incidencia más elevada, siendo el tipo histológico del oat-cell el más frecuentemente implicado.

Hay que resaltar que pueden preceder a la evidencia radiológica neoplásica hasta en dos o tres años y su causa es desconocida, aunque repetidamente se ha invocado un mecanismo autoinmune. Se pueden clasificar en:

##### . Mieloencefalopatías

Aparecen síntomas cerebrales en ausencia de síntomas neurológicos y consisten sobre todo en demencia, euforia y cuadros maniacodepresivos; la somnolencia y la depresión pueden alternar con intervalos lúcidos.

##### . Degeneración subaguda cerebelosa

Con ataxia, incoordinación motora, vértigos, nistagmo y disartria rápidamente progresiva.

##### . Neuropatías periféricas

En la mayoría de los casos, el síndrome es a la vez motor y sensitivo aunque en las fases iniciales puede notarse sólo dolor y parestesias y más tarde pérdida de sensibilidad, debilidad y atrofia muscular.

##### . Miopatías

Pueden aparecer en forma de un síndrome que simula la miastenia y otro que simula una polimiositis. El primero difiere de la verdadera miastenia grave en que están afectados los grupos

musculares proximales de las extremidades, generalmente los relacionados con la cadera y extremidades inferiores; los músculos són débiles al comienzo de la contracción, pero pueden alcanzar una fuerza normal si el ejercicio se hace repetida y persistentemente. Con poca frecuencia aparecen trastornos oculares y bulbares y el electromiograma es también diferente, puesto que los estímulos repetidos muy frecuentemente provocan un notable aumento de la respuesta, todo lo contrario de lo que ocurre en la verdadera miastenia.

En el síndrome parecido a la polimiositis, existe una simétrica debilidad y emaciamento de grupos musculares de los hombros y de la pelvis. Los reflejos osteotendinosos también se hallan disminuidos.

A modo de resumen, cabe sospechar la presencia de un carcinoma broncogénico en todo hombre que en la edad media de la vida presente un progresivo debilitamiento de los grupos musculares proximales (8).

#### c) Manifestaciones del tejido óseo y conjuntivo

El síndrome más característico es la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (Síndrome de Pierre Marie-Bamberger) que consiste en la aparición de dolor localizado en las partes más distales de las extremidades. Por regla general se acompaña de dedos hipocráticos en manos y pies y sensación de calor con aumento de la sensibilidad en manos, muñecas, piés y porción distal de las piernas. Las radiografías revelan una formación nueva de hueso, de localización subperióstica, principalmente en los huesos largos de las extremidades (tibia, peroné, radio y cúbito). Tanto

las alteraciones radiográficas como las clínicas pueden preceder hasta en dos años al hallazgo radiológico de la neoplasia pulmonar. De forma prácticamente constante se obtiene un alivio del dolor después de la resección de la neoplasia primitiva, lo que la mayoría de las veces corresponde a un carcinoma epidermoide o a un adenocarcinoma (59).

La osteomalacia paraneoplásica, atribuida a la liberación tumoral de una sustancia antagonista de la vitamina D, se caracteriza por dolores óseos, debilidad, hipofosfatemia, normocalcemia e hiperfosfaturia. La poliartritis carcinomatosa, quizá causada por inmunocomplejos, es una sinovitis aguda inespecífica que afecta preferentemente a los miembros inferiores y que puede preceder en meses al descubrimiento de la neoplasia pulmonar (79).

#### d) Síndromes paraneoplásicos hematológicos

En los enfermos con neoplasias pulmonares se han descrito múltiples tipos de alteraciones hematológicas, en cualquiera de las tres líneas hematopoyéticas o en las proteínas de la coagulación. Antes de aceptar como paraneoplásico un síndrome hematológico deben ser excluidas todas aquellas alteraciones que pudieran derivar o depender de forma más o menos directa de la localización anatómica del tumor o de sus metástasis, de sus complicaciones (infecciones, malnutrición, etc) o de la terapéutica que se haya instaurado.

##### . Policitemia paraneoplásica

Es una eventualidad muy rara en las neoplasias pulmonares. En el momento actual se estima que la eritropoyetina, segregada por

las células neoplásicas, es la causa de la poliglobulia a través de su acción estimulante de la serie roja en la médula ósea. En cierto modo esta situación podría catalogarse como un auténtico síndrome paraneoplásico endocrino. Alternativamente, para algunos casos se ha sugerido la posibilidad de que existiese una secreción tumoral de prostaglandinas. El diagnóstico diferencial de la policitemia paraneoplásica del cáncer de pulmón a de establecerse entre otras, la poliglobulia de la enfermedad respiratoria crónica, con la del fumador (carboxihemoglobulinemia). La resección de la neoplasia primitiva suele acompañarse de una regresión de la policitemia (87).

#### . Anemias paraneoplásicas

La anemia es muy frecuente en el cáncer de pulmón, en el que, por diversos mecanismos, a veces fáciles de reconocer se presenta hasta en un 50-90% de los casos. Excepcionalmente aparecen ciertos tipos de anemia que por su etiopatogenia no aclarada y por su relación de dependencia con el cáncer, pueden ser incluidos con propiedad en el capítulo de los síndromes paraneoplásicos (88).

#### . Reacciones leucemoides

Las alteraciones de la serie blanca, tanto cualitativas como cuantitativas, son frecuentes en el cáncer de pulmón. Sin embargo, pocas veces pueden conceptuarse como auténticos síndromes paraneoplásicos, ya que suelen ser consecuencia de infecciones, necrosis, reacciones a fármacos, etc. No obstante quizá convenga recordar el síndrome hipereosinofílico, cuyo

origen pudiera estar en relación con una eosinofilopoyetina segregada por el tumor y a las reacciones leucemoides constituidas a expensas de granulocitos maduros y sin blastos y que se han atribuido a un factor estimulador medular liberado por la neoplasia.

#### . Trombocitosis y trombosis paraneoplásicas

La trombocitosis moderada es relativamente frecuente (30-50% de los casos) en los enfermos con neoplasias, especialmente de pulmón y de mama. La mayoría de las veces esta trombocitosis hay que atribuirla a factores asociados como hemorragia, trombopenia, cirugía, inflamaciones, etc.. La trombocitopenia paraneoplásica es excepcional en el cáncer de pulmón, no así otras formas secundarias a mieloptosis, tratamientos mielosupresores, infecciones, hiperconsumo, etc, que se observan hasta en un 10% de los enfermos.

La coagulación intravascular diseminada paraneoplásica está presente hasta en un 5-10% de los tumores pulmonares, si bien en la mayoría de las ocasiones es subclínica o latente y sólo demostrable con criterios analíticos.

#### e) Manifestaciones cutáneas

En relación con el cáncer de pulmón pueden aparecer una gran variedad de anomalías cutáneas, algunas de las cuales son relativamente frecuentes, como la dermatomiositis, la esclerodermia o la acantosis nigricans, pero otras son excepcionales, como la hipertrichosis lanuginosa o el eritema gyratum repens.

f) Manifestaciones vasculares

Aunque resulta mucho más frecuente que acompañe al carcinoma de pancreas, también ha sido descrita asociada a neoplasias primitivas de pulmón. Se caracteriza por su aparición en localizaciones poco frecuentes y tiende a ser resistente a la terapéutica anticoagulante. No se ha podido explicar esta mayor susceptibilidad a la trombosis, aunque con frecuencia se asocia a hiperplaquetosis (59,79).



## DIAGNOSTICO DE NATURALEZA

En el cáncer de pulmón la investigación diagnóstica debe perseguir dos objetivos: asegurar el diagnóstico clínico, mediante su confirmación citológica y/o histológica (diagnóstico de naturaleza), y determinar el estadio de diseminación en que se encuentra la enfermedad (diagnóstico de extensión), para que pueda ser aplicado el tratamiento más apropiado en cada caso.

El número de exploraciones para lograr ambos fines debe ir en relación con las posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer al paciente. Así, en general, la investigación deberá ser cuidadosa y exhaustiva para aquellos casos que, en principio, sean tributarios de un tratamiento activo, mientras que sólo alcanzará un mínimo necesario en aquellos pacientes de edad muy avanzada, en condiciones físicas precarias, con una enfermedad muy diseminada o que se hallen afectos de un tipo histológico con pobre respuesta terapéutica.

Aunque en muchas ocasiones los medios diagnósticos pueden emplearse tanto en el diagnóstico de naturaleza como en el de extensión, parece correcto, desde un punto de vista didáctico, seguir haciendo uso de esta distinción (95).

El tratamiento del cáncer de pulmón cura a pocos pacientes, por lo que se ha puesto especial interés en los programas de detección precoz. Se ha comprobado que la combinación de la radiografía de torax y el examen citológico de esputo son más eficaces que cualquiera de los dos por separados para detectar el

cáncer de pulmón en etapas tempranas. Un estudio europeo demostró ciertas ventajas de la detección temprana mediante *escrining*. La supervivencia a los cinco años de los pacientes revisados por radiografía de torax y citología de esputo de forma bianual o en intervalos de tres años fué del 24%, en comparación con el 0% en el grupo control (96).

#### - Estudios radiológicos convencionales

Aunque en sentido estricto una radiografía nunca ofrece el diagnóstico, lo cierto es que casi siempre es la exploración a partir de la cual el médico advierte la necesidad de realizar exploraciones, que le confirmarán o no su diagnóstico de presunción.

Las técnicas radiológicas convencionales son la radioscopia y la radiografía de torax.

La radiografía de torax es una exploración que por su sencillez tiene una amplia difusión. Habitualmente se realizan dos proyecciones: la frontal (posteroanterior) y la lateral (perfil). En ocasiones se añaden otras proyecciones como las oblicuas, efectuadas a 45° con relación al plano frontal, útiles para el estudio de la silueta cardiaca, grandes vasos y zonas pulmonares que quedan enmascaradas por la columna vertebral. Las proyecciones lordóticas sirven para visualizar las zonas retroclaviculares, los vértices pulmonares, lóbulo medio y la llingula.

El límite de visibilidad radiológica para un nódulo pulmonar es de 6 mm. siempre que no esté superpuesto a la opacidad de una

costilla. Si el tumor se desarrolla en carina, en un bronquio principal o dentro de la opacidad producida por el mediastino o por los hilios, su tamaño puede superar los 2 cm. de diámetro antes de llegar a ser visible radiológicamente.

Los hallazgos radiológicos del cáncer de pulmón pueden ser separados en tres grandes grupos: a) característicos del propio tumor b) cambios pulmonares distales al tumor c) hallazgos asociados al tumor.

#### a) Característicos del propio tumor

En base a la localización anatómica, el carcinoma de pulmón puede situarse central o periféricamente. El tumor central se propaga endobronquialmente, con obstrucción del bronquio principal o ramas proximales y produce síntomas precoces por la broncoestenosis. Las lesiones periféricas producen pocos síntomas pulmonares.

#### . Tumor periférico

El carcinoma de pulmón periférico, produce una imagen más o menos esférica que a menudo es lobulada o umbilicada y que aunque puede tener un borde bien definido, en general suele ser irregular con ciertas espiculaciones saliendo del mismo. Algunos de estos tumores pueden ser de tipo infiltrante, llegando a causar consolidación lobar cuando invaden el lóbulo. Esta consolidación puede abombar las cisuras vecinas, aunque en otras ocasiones invade o cruza la cisura, siendo este un signo sugerente de malignidad.

La matriz tumoral puede ser homogénea o bien presentar calcificación o cavitación. La calcificación excéntrica en una

masa también puede significar benignidad , aunque también puede aparecer en tumores malignos que han englobado esta calcificación. Estas neoplasias suelen desarrollarse en la periferia de los lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apicales. A veces su origen está en un foco tuberculoso antiguo o en un infarto pulmonar. Aunque son varios los tipos histológicos asociados con cicatrices, predomina el adenocarcinoma.

La cavitación suele presentarse entre el 2-10% de los carcinomas broncogénicos. Ocurre normalmente en masas grandes, siendo en general de paredes gruesas, con un margen interno irregular y su situación puede ser tanto central como periférica. El contenido de una cavidad puede ser líquido y aparecer con nivel hidroaéreo o con masas intracavitarias. El tumor más frecuentemente cavitado suele ser el epidermoide.

Una variante en la presentación del carcinoma de situación periférica es el tumor del sulcus o seno vertebro-pulmonar superior o de Pancoast. es más frecuente en el lado derecho que en el izquierdo y tiende a ser invasivo localmente, originando dolor en hombro y brazo, síndrome de Horner y destrucción ósea costal y/o vertebral. Este tipo de tumor puede incluir las cuatro variedades histológicas aunque predomina en el epidermoide. La afectación ósea acompañante aparece en alrededor del 34% de los casos, resultando más afectadas las tres primeras costillas y las apófisis transversas de las vértebras cervicodorsales correspondientes.

#### . Tumor central

Aproximadamente entre el 60-75% de los cánceres de pulmón se originan centralmente, es decir, próximos a los hilios, afectando

a los bronquios principales y muchas veces por extensión, la tráquea. A medida que crece el tumor, afecta la mayor parte de la superficie bronquial, afilando la luz y adoptando radiográficamente la forma de "cola de rata" o bien obstruyendo abruptamente, de forma completa la luz bronquial.

Al margen de las características propias del tumor periférico y central ya estudiadas, pueden comentarse algunas afirmaciones estudiadas por Fraser (97) desde el punto de vista estadístico, respecto a la localización anatómica.

- a) El pulmón derecho se afecta con más frecuencia que el izquierdo en la proporción 6:4.
- b) Hay un predominio del lóbulo superior con respecto al inferior.
- c) El segmento anterior de los lóbulos superiores se afecta más comunmente.
- d) Los adenocarcinomas y el carcinoma de células alveolares son más frecuentemente periféricos, mientras que los carcinomas epidermoides e indiferenciados suelen ser centrales.
- e) La localización intrabronquial en bronquios segmentarios, predomina con respecto a bronquios principales o lobulares en el 60-80% de los casos.
- f) El carcinoma broncogénico de origen traqueal no supera el 1% (97).

b) Cambios pulmonares distales al tumor

Los cambios distales al tumor más frecuentes son la atelectasia, el enfisema obstructivo y las metástasis pulmonares.

#### . Atelectasias

La mayoría de los carcinomas de pulmón producen oclusión bronquial con consolidación y atelectasia del tejido periférico, siendo la atelectasia la manifestación radiológica más frecuente del carcinoma broncogénico. Es más corriente la forma segmentaria, aunque puede ser lobar y más raramente atelectasia completa.

#### . Enfisema obstructivo

En ocasiones, la obstrucción es incompleta, de manera que el aire puede entrar dentro del bronquio durante la inspiración, pero no puede escapar del mismo durante la espiración, produciendo un mecanismo valvular. No es exclusivo del carcinoma de pulmón.

#### . Metástasis pulmonares

En el carcinoma de pulmón pueden aparecer depósitos metastásicos pulmonares en forma de nódulos múltiples redondeados, bien definidos y de diferentes tamaños, están presente en el 7% de los casos.

#### c) Hallazgos asociados al tumor

Estos hallazgos son causados por depósitos metastásicos a distancia. Entre ellos deben considerarse:

#### . Aumento hiliar

Este ensanchamiento hiliar unilateral puede ser el único signo radiológico de carcinoma broncogénico, siendo en ocasiones difícil de reconocer por radiología simple, teniéndose que recurrir a técnicas complementarias, como la tomografía oblicua de 55º y en ocasiones el TAC. Cuando el tumor es de localización

central el hilio ensanchado puede deberse a la suma de la tumoración más los ganglios afectados. Sin embargo en los tumores periféricos son los ganglios los responsables del ensanchamiento hiliar.

. Afectación mediastínica

Los carcinomas avanzados se acompañan frecuentemente de cambios mediastínicos. El tumor primario puede ser pequeño y sin embargo verse ensanchado el mediastino por adenopatías, como ocurre con frecuencia en el carcinoma de células pequeñas.

. Linfangitis carcinomatosa

Al igual que otros tumores, el carcinoma bronquial puede producir linfangitis carcinomatosa más frecuentemente unilateral. El patrón radiológico se traduce en la identificación de líneas de Kerley, algunas veces asociadas a un componente nodular.

. Derrame pleural

La frecuencia del derrame pleural varía, según diferentes estadísticas, entre el 8 y 15% de los casos. El derrame puede ser seroso o sanguinolento y no siempre significa invasión directa de células de estirpe neoplásicas. El derrame seroso es frecuentemente el resultado de la obstrucción de los ganglios linfáticos invadidos, mientras que la existencia de derrame hemorrágico casi siempre denota invasión directa por parte del tumor. Es importante tener en cuenta que un derrame pleural grande que no desplace el mediastino hacia el lado contralateral, debe hacer sospechar la existencia de atelectasia subyacente y por consiguiente es altamente sugestivo de neoplasia.

. Parálisis diafragmática

Es frecuente la elevación diafragmática secundaria a parálisis del nervio frénico por afectación mediastínica del carcinoma de pulmón.

. Destrucción ósea

Oscila entre el 10-20% de los casos. Las lesiones son fundamentalmente de tipo osteolítico, aunque puedan existir lesiones puramente osteoblásticas en el carcinoma de células pequeñas y en el adenocarcinoma. Los huesos más frecuentemente afectados son las vértebras, la pelvis y el femur. En los tumores de Pancoast o del vértice pulmonar, puede ser un signo temprano.

. Metástasis extratorácicas no óseas

Las más frecuentes son en hígado, glándulas suprarrenales, riñones y cerebro.

. Osteoartropatía hipertrófica

Se caracteriza por la presencia de reacción perióstica diseminada en los huesos largos, más frecuentemente en los antebrazos y en las piernas, aunque también puede verse en los brazos, manos y pies y desaparece con la resección quirúrgica (98,99,100,101).

- Citología de esputo

El examen citológico del esputo es, por su sencillez y fiabilidad, una buena técnica diagnóstica del carcinoma broncopulmonar. En los pacientes en que el diagnóstico ha sido confirmado por otros medios, la citología de una sola muestra adecuada de esputo aporta el diagnóstico de malignidad en un 40% de los casos. Cuando es negativa, una segunda muestra incrementa el rendimiento a un 56%, una tercera a un 69% y una cuarta a un



85% . El rendimiento varía con el tamaño del tumor y su situación en el árbol bronquial; así, los nódulos periféricos < 2 cm. de diámetro aportan los resultados más bajos y las masas centrales los más altos.

Es necesario hacer hincapié en la necesidad de que las muestras de esputo sean adecuadas; para ello los mejores resultados se logran con el primer esputo recogido por la mañana, de preferencia en un frasco de boca ancha que contenga 20-25 ml. de alcohol etílico al 70% . Inmediatamente después el frasco debe ser cerrado y transportado al departamento correspondiente.

Al paciente se le debe instruir previamente en la necesidad de que la muestra obtenida provenga de los bronquios y no esté fundamentalmente constituida por saliva (una muestra se considera válida para diagnóstico si contiene una aceptable proporción de macrófagos alveolares).

Es necesario ir con cuidado en la interpretación de los resultados, pero la frecuencia real de falsos positivos es muy baja, del 1-3%, en manos de citólogos entrenados.

La correlación con el tipo histológico, probado posteriormente por el estudio anatomopatológico de la pieza de resección es también muy satisfactorio, casi el 80% de equivalencia para el carcinoma escamoso y el 75% para el carcinoma de células pequeñas y para los adenocarcinomas (95).

#### - Fibrobroncoscopia

Es el método con el que con más frecuencia se obtiene el diagnóstico de naturaleza del cáncer primitivo de pulmón.

El prototipo de fibrobroncoscopio actual es un tubo flexible de 5-6 mm de diámetro externo, con posibilidad de flexionar y dirigir su extremo distal y con un canal hueco interno de unos 2 mm de diámetro. A través de este canal hueco se pueden aspirar secreciones, instilar anestésicos y medicamentos, hacer lavados broncoalveolares, introducir pinzas de biopsia, cepillos para obtener material citológico, dispositivos para la extracción de cuerpos extraños, agujas de punción o catéteres con balón distal hinchable, permitir el paso de rayos laser, etc. . La imagen endoscópica es de gran calidad y puede ser registrada en fotografía, cine y vídeo.

Con un aparato de los considerados estándar, con un diámetro de 5.9 mm se pueden visualizar todos los bronquios segmentarios de cuarto orden y la mayoría de los de quinto excepto cuando hay una patología endobronquial previa a lesiones de carácter residual que lo impidan. Sin embargo, a pesar de que el campo de visión es amplio, en un 30% de casos las neoplasias caen fuera del mismo y no tienen expresión endoscópica (95).

El valor de la broncoscopia no sólo se simienta en el diagnóstico y tipificación del cáncer broncopulmonar, sino que es imprescindible para un estadiaje, un pronóstico de los tratamientos a que son sometidos estos pacientes además de una ayuda pra el cirujano en el momento de la intervención, y por último puede ser útil como terapéutica en carcinomas muy avanzados e incluso en algunos casos en el cáncer precoz.

. Indicaciones de la broncoscopia en el cáncer de pulmón

a) Clínicas

Hemoptisis

Tos de etiología desconocida

Citología de esputo positiva y Rx negativa

Estridor

Sibilancias localizadas

Síndrome de compresión de la cava superior

Voz bitonal

b) Radiológicas

Patología obstructiva intrabronquial

Patología infiltrativa bronquial

Desplazamiento y compresión bronquial

Neumonía de tórpida evolución

Nódulo pulmonar

En base a la localización anatómica, el carcinoma de pulmón puede dividirse en central, periférico y oculto

a) Carcinoma central

Produce síntomas precoces y es aquel que se localiza en la traquea, bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, es decir hasta los límites donde es posible visualizarlo con el broncofibroscopio estandar. Los cambios que este tumor produce a nivel de la vía aérea son: compresión extrínseca, crecimiento submucoso, afectación intraluminal y formas mixtas.

. Compresión extrínseca

Se manifiesta por una reducción amplia de la luz, con mucosa generalmente normal y secundaria la mayoría de las veces a ganglios linfáticos que cuando afectan a la carina y bronquios principales, indican inoperabilidad del tumor.

. Crecimiento submucoso

Origina una estenosis localizada que puede ser uniforme o irregular, ocluyendo en ocasiones totalmente la luz. Toda la zona es rígida y la mucosa suele ser pálida y los pliegues estriados o interrumpidos.

. Afectación intraluminal

Puede manifestarse como un tumor exofítico o como infiltración. En los carcinomas avanzados, la forma exofítica suele ser la más frecuente, pudiendo alcanzar gran tamaño, estenosando la luz, impidiendo el paso del broncoscopio y haciendo imposible determinar la longitud de la lesión y el origen topográfico. La superficie suele ser mamelonada, irregular, con vascularización aumentada y necrosada; en otras ocasiones es lisa, de coloración variable, siendo necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras neoformaciones benignas o de baja malignidad como el carcinóide.

. Formas mixtas

Con mucha frecuencia afecta a los carcinomas en grado muy avanzado.

b) Tumor periférico

Es aquel que se origina en los bronquios que no son accesibles al fibroendoscopio, tratándose la mayoría de las veces de adenocarcinomas o carcinomas de células grandes.

Aquí la tasa de positividad es muy variable y por supuesto mucho más baja que en el cáncer central, oscilando entre el 40 y 80% .

### c) Cáncer oculto

Son cánceres, generalmente in situ o microinvasores que tras un cuadro de hemoptisis o tos y sin manifestaciones radiológicas o endoscópicas, tienen citología positiva. Afecta fundamentalmente a mujeres fumadoras, con edades comprendidas entre 45-76 años. El tipo de carcinoma que predomina es el escamoso. Su localización es difícil, consiguiéndose esto solamente con un seguimiento exhaustivo, pero por el contrario tienen un pronóstico muy bueno. Los métodos son muy variables, desde la obtención de citologías en todos los bronquios accesibles y biopsias donde haya zonas con mínimas alteraciones de la mucosa, e incluso a nivel de todas las bifurcaciones de los bronquios segmentarios, aunque aparentemente sean normales, o la obtención de un mapa citológico, por medio de muestras obtenidas con lavados en cada segmento pulmonar, pudiendo así localizar el asiento del tumor, lo que permite una cirugía selectiva (102).

Existen diferentes técnicas endoscópicas para obtener el diagnóstico de naturaleza. En la elección adecuada de cada una de ellas debe sopesarse no sólo el posible rendimiento diagnóstico, sino también el riesgo. Los principales métodos utilizados son: broncoaspirado, legrado bronquial, biopsia bronquial, biopsia transbronquial, punción aspirativa transbronquial, lavado broncoalveolar.

#### . Broncoaspirado

Se realiza directamente a través del canal hueco del fibrobroncoscopio o por medio de un catéter introducido a su través. Este segundo método permite hacer una aspiración más

selectiva y alcanzar zonas más periféricas, sobre todo cuando la exploración se realiza guiada bajo control fluoroscópico.

En los casos con pocas secreciones bronquiales, el broncoaspirado debe ir precedido de una instilación de 5-10 ml. en el territorio que se va a explorar.

Se suelen recoger secreciones para estudio citológico en todas las broncoscopias de pacientes con sospecha de enfermedad maligna y en personas de alto riesgo, aunque sean negativas tanto la endoscopia como la radiología. Cuando se conoce por cualquiera de estos medios la localización del posible proceso tumoral, el broncoaspirado puede limitarse al territorio correspondiente.

Cuando hay una lesión tumoral endoscópicamente visible, el broncoaspirado se puede recoger antes o después de la biopsia. Hacerlo después tiene la ventaja de arrastrar secreciones con mayor riqueza celular, pero si estas maniobras han provocado un sangrado importante, el material recogido puede quedar inutilizado para el diagnóstico. Por este motivo, en las lesiones de aspecto muy vascularizado es aconsejable recoger en un frasco el broncoaspirado antes del legrado o la biopsia y en otro frasco el recogido después. La sensibilidad de esta técnica oscila del 30-80% , dependiendo del número de pacientes con fibrobroncoscopia normal que se incluya en cada serie.

#### . Legrado

Actualmente esta técnica consiste en introducir por el canal de biopsia del fibrobroncoscopio un catéter provisto de un cepillo distal mediante el cual se puede realizar el cepillado de determinada zona. Se puede utilizar tanto para obtener muestras de lesiones periféricas como para lesiones accesibles a la visión

directa. En estas últimas es útil realizar primero la toma de biopsia y después el cepillado de toda la zona bronquial patológica; de hacerlo al revés se corre el riesgo de que el legrado provoque una hemorragia que impida posteriormente practicar la biopsia.

En las lesiones periféricas se canaliza el bronquio segmentario correspondiente mediante la punta del fibrobroncoscopio y después guiado por control fluoroscópico el cepillado progresa hasta que entra en contacto con la lesión. El rendimiento diagnóstico del legrado en los casos de localización periférica depende de varios factores como son el tamaño y la localización de la lesión, la disponibilidad de control fluoroscópico y la experiencia del endoscopista.

Con el material obtenido se realizan dos extensiones y se fijan en alcohol. Puesto que mejora el rendimiento es aconsejable que después de utilizado se sumerja y agite el cepillo dentro de un frasco fijador, aún con los restos de material.

#### . Biopsia bronquial

En principio, es indicado practicar una biopsia bronquial ante cualquier alteración de la pared de los bronquios, desde un mínimo engrosamiento o irregularidad de la mucosa, hasta las tumoraciones endobronquiales. La técnica es sencilla y se hace después de finalizar la exploración visual de todo el árbol bronquial. Entonces se dirige la punta del fibrobroncoscopio hacia la zona sospechosa, se instila un ml. de anestésico local y se toma la muestra, esta maniobra puede repetirse varias veces. Los fragmentos de tejido se introducen en un frasco con formol al 10%

El rendimiento diagnóstico se acerca al 90% .

#### . Biopsia transbronquial

Esta técnica endoscópica permite la obtención de muestras del parenquima pulmonar. Ha encontrado su principal campo de aplicación en el estudio de las enfermedades intersticiales del pulmón, pero también se ha empleado con éxito en el diagnóstico del carcinoma pulmonar, sobre todo en los casos de linfangitis carcinomatosas, carcinomas bronquioloalveolares y tumoraciones periféricas. En el primer caso y en las formas de afectación difusa del segundo, la técnica se realiza sin control fluoroscópico; en los casos en que la neoplasia está muy localizada, es imprescindible el amplificador de imágenes. La técnica en síntesis, es parecida a la de cualquier fibrobroncoscopia. El territorio que se va a biopsia se elige según la imagen radiológica; si es muy difusa, se prefiere tomar la muestra en un bronquio de la base derecha por su facilidad de acceso. La punta del fibrobroncoscopio se introduce en el bronquio segmentario escogido y la pinza de biopsia avanza, cerrada, hacia la periferia del pulmón hasta encontrar resistencia, o hasta que el paciente aqueje dolor en un punto determinado. En este momento la pinza se retira unos dos cm., se abre y se introduce de nuevo hasta notar resistencia. En este momento y mientras se mantiene una ligera presión, se cierra la pinza al final de la espiración. El fibrobroncoscopio debe mantenerse firmemente colocado en el mismo lugar, puesto que si se observa que existe hemorragia, se puede solventar el problema aplicando una fuerte aspiración continua, lo que crea un colapso de las paredes bronquiales que contribuye a detener el sangrado.



Para los casos en que la tumoración esta situada en la periferia del pulmón, la técnica es prácticamente igual a la descrita para el legrado de lesiones periféricas.

. Punción aspirativa transbronquial

Es la técnica de uso más reciente de las destinadas a obtener muestras citológicas de procesos neoplásicos.

El carcinomabroncopulmonar puede adoptar tres formas de presentación endoscópica: a) lesión claramente visible en forma de infiltración neoplásica o tumoración exofítica; b) extensión de la neoplasia por debajo de la mucosa, con aspecto endoscópico normal o ligeramente edematoso, o c) situación por fuera del bronquio, manifestandose como una compresión extrínseca.

En los dos primeros casos las biopsias bronquiales obtienen un alto porcentajes de diagnósticos. Tan sólo disminuye en los casos de tumoraciones muy vascularizadas, que pueden sangrar e impiden tomar más de una muestra o bien en los casos con un componente necrótico importante, en los que las pequeñas biopsias bronquiales son incapaces de penetrar más profundamente en el tumor.

En 1978, Kato y Oho (103) idearon un sistema de aspiración consistente en una aguja de 23 G, de 8 mm de longitud, unida a un fino catéter de teflon de 1.7 mm de diámetro con un adaptador en su extremo distal para insertar una jeringa de aspiración.

La técnica es sencilla: una vez localizada la zona de mucosa sospechosa, se introduce la aguja de aspiración procurando que su punta no sobresalga de la envoltura metálica para no rascar, ni lesionar las paredes del canal del fibrobroncoscopio. Una vez

encima del lugar deseado se hace salir la aguja de su envoltura metálica y se punciona en el lugar elegido. Mediante una jeringa adaptada en el extremo proximal que contiene 2-3 ml. de suero fisiológico, se aspira para extraer el material necesario. Después se retira todo el equipo y se empuja el émbolo de la jeringa para que el suero fisiológico arrastre todo el material aspirado. Esta operación se puede realizar las veces necesarias. Además de usarse en casos de sospecha de infiltración neoplásica por debajo de la mucosa y en casos de tumoraciones peribronquiales manifestadas por compresiones extrínsecas, también se usa en neoplasias de aspecto muy vascularizado y en tumoraciones exofíticas con abundante material necrótico.

Las tumoraciones situadas en los segmentos apicales de los lóbulos superiores e inferiores, aunque lleguen a ser visualizadas con el fibrobroncoscopio, son muchas veces difíciles de biopsias, puesto que obligan a flexionar mucho el extremo distal del aparato y en esta posición no se puede introducir la pinza de biopsia. Shure (104) utilizó también esta técnica en el diagnóstico de tumoraciones periféricas de modo análogo al uso de las biopsias transbronquiales.

En general la sensibilidad de esta técnica es elevada y alcanza hasta el 84% .

#### . Lavado broncoalveolar

Esta técnica permite obtener de forma sencilla una muestra representativa de las características bioquímicas y citológicas del líquido alveolar. Su rendimiento es alto en casos de fibrobroncoscopia normal con imagen radiológica en forma de infiltrados periféricos, sobre todo cuando estos son expresión de

un carcinoma bronquioloalveolar (95,105,106,107,108,109,110,111, 112).

. Punción transtorácica

Entre las indicaciones de la punción transtorácica podemos destacar las siguientes:

a) Diagnóstico de nódulos pulmonares solitarios de cualquier localización, demostrando su benignidad o malignidad. Con ello se evita someter a tratamiento quirúrgico a pacientes afectos de un proceso benigno en los que no está indicada la cirugía, o a portadores de tumoraciones malignas no tributarias de la misma, como en el caso de los carcinomas de células pequeñas.

b) Tipificación del patrón celular de las imágenes multinodulares, presumiblemente metastásicas.

c) Diagnóstico de la etiología en procesos pulmonares de evolución tórpida, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

d) Diagnóstico de masas tumorales mediastínicas.

La única contraindicación formal es la sospecha de quiste hidatídico pulmonar. Existe, asimismo, una gama de presuntas contraindicaciones relativas (enfisema bulloso, hipertensión pulmonar, alteraciones de la coagulación, etc.) en las que debe valorarse cuidadosamente si el beneficio que se espera obtener compensa el riesgo derivado de la punción.

Con anterioridad a la práctica de la punción es preceptivo efectuar un examen radiológico pulmonar exhaustivo, localizando la lesión objeto de estudio con la mayor precisión posible,

mediante un estudio tomográfico y multidireccional. La tomografía computarizada se muestra muy útil en la localización de masas ubicadas centralmente.

Habitualmente la punción se efectúa bajo control fluoroscópico, abordando la lesión perpendicularmente por la vía más directa, excepto cuando un obstáculo (escápula, costilla) se lo impida, en cuyo caso se sigue la vía oblicua más corta.

Previa anestesia de la piel se practica anestesia local hasta músculos intercostales, sin penetrar en la pleura. Actualmente las agujas más utilizadas son las de calibre 22-23 G (0.6-0.7 mm), con longitudes que oscilan entre 15-20 cm. Se conecta a la aguja una jeringa de 10 ml. acoplada si es posible a un dispositivo que facilite su manipulación. Se ejerce entonces una presión negativa y manteniéndola se mueve la aguja en diversas direcciones. A continuación se elimina lentamente la presión negativa y se extrae la aguja y la jeringa y a continuación se desconecta la jeringa, se llena de aire, se conecta nuevamente y se expulsa el contenido de la aguja en varios portaobjetos que una vez fijados con alcohol de 96° o con uno de los aerosoles existentes en el mercado, se deja secar y se remite al citólogo para su posterior estudio.

La mortalidad atribuible a esta técnica, es extraordinariamente baja, del 0.1% según amplias series y en todos estos casos las agujas empleadas eran de calibres más gruesos, sin que existieran casos descritos con agujas del calibre 22 G o inferior (105,106).

La complicación más frecuente es el neumotorax. Su incidencia dependiendo del estado del paciente, la habilidad del operador y

el estado de la aguja, oscilando del 15-30% y requiriendo aspiración tan sólo el 5% .

Son también relativamente frecuentes las hemorragias, que se traducen en hemoptisis discretas en un 3-4% .Entre las causas de fallecimiento tras punción pulmonar, la hemorragia pulmonar masiva es la más destacada. Se han descrito asimismo algunos casos de embolia gaseosa.

En cuanto a la diseminación de células tumorales por vía linfática o hemática no existen evidencias en este sentido. Sobre el implante de células tumorales en el trayecto de la punción, hasta la fecha se han descrito sólo dos casos (105,106).

En algunas ocasiones, la expresividad clínica del cáncer de pulmón se debe a las manifestaciones debidas a su diseminación, así no es raro que una neoplasia pulmonar apenas localizable, se manifiesta como un derrame pleural, en estos casos el diagnóstico se hará por el estudio del líquido pleural o una biopsia pleural.

Otras veces la manifestación inicial se debe a un ganglio metastásico, de un hígado tumoral, de una metástasis endocraneal, etc. En estos casos el diagnóstico se hará por biopsia.

Con las técnicas descritas son muy pocas las neoplasias de pulmón que no pueden ser confirmadas histológicamente y son raras las ocasiones en que un paciente se ve abocado a una toracotomía únicamente con fines diagnósticos. No obstante si es necesario hay que recurrir a ella (103).

## DIAGNOSTICO DE EXTENSION

Una vez establecido el diagnóstico de naturaleza en el cáncer de pulmón, hay que hacer el diagnóstico de extensión mediante el estadiaje que es el que nos va a permitir establecer un pronóstico y adoptar unas u otras medidas terapéuticas.

La clasificación TNM es la que se utiliza para el estadiaje del cáncer de pulmón; se base en el tamaño, la localización y la diseminación regional del tumor primario (T); la localización de los ganglios linfáticos regionales malignos que drenan la región (N) y si hay o no metástasis a distancia.

Según el momento en que valoremos la extensión de la enfermedad, se clasificará de diferentes maneras:

- Estadio clínico.- Es el que se realiza a continuación del diagnóstico histológico. Es prequirúrgico y aún no se ha realizado ninguna terapéutica. Debe incluir las pruebas necesarias para el diagnóstico de metástasis extratorácicas.
- Estadio posquirúrgico.- Es el que se realiza tras la resección quirúrgica, teniendo ya el informe anatomopatológico y sabiendo si una región reseçada estaba o no afectada por el tumor.
- Estadio quirúrgico.- Es el que se realiza en el momento de la toracotomía, teniendo como datos el TNM clínico, el campo operatorio y el resultado de las biopsias necesarias, pero no el estudio de toda la pieza de resección.
- Estadio de retratamiento.- Tras la primera terapia, en el curso del seguimiento, puede detectarse progresión de la

enfermedad, lo cual obligará a instaurar un segundo tratamiento, pero antes debe realizarse un nuevo diagnóstico de extensión.

- Estadio autopsico.- Es el que se realiza tras el fallecimiento del paciente con cáncer de pulmón. Los datos obtenidos de la autopsia deben valorarse siguiendo el sistema TNM.

#### Nueva clasificación internacional.-

En 1986 se publicó una nueva clasificación TNM de acuerdo con el AJCC (American Joint Committee on Cancer), la UICC Unión Internacional contra el cáncer, el comité TNM japonés, el comité TNM alemán y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón. Las directrices de esta clasificación son las siguientes:

#### Tumor primario (T)

Tx Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones broncopulmonares, pero no visualizado radiológicamente 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 3 cm. o menos, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobular en broncoscopia.

T2 Tumor cuyo diámetro mayor es superior a 3 cm. o un tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o presente

atelectasia o neumonitis obstructiva asociada, extendiéndose hasta la región hiliar. En la broncoscopia, la extensión más proximal demostrable del tumor debe estar en un bronquio lobular o a más de 2 cm. distal de la carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada debe afectar a menos de un pulmón entero.

- T3 Un tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluido tumores del sulcus superior), diafragma, o a la pleura mediastínica o pericardio sin afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral, o un tumor en el bronquio principal en los 2 cm. cercanos a la carina pero sin invasión de esta última.
- T4 Un tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino o que afecta a corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o presencia de derrame pleural maligno.

#### Afectación ganglionar (N)

- N0 No se demuestran metástasis en adenopatías regionales
- N1 Metástasis en adenopatías peribronquiales o de la región hiliar homolateral, o ambas, incluyendo extensión directa.
- N2 Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales y subcarinales.
- N3 Metástasis en adenopatías mediastínicas y/o hiliares contralaterales o escalenos o supraclavicular contralateral u homolateral.

#### Metástasis a distancia (M)



M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia. Especificar lugar o lugares.

#### Estadios clínicos del cancer de pulmón

Carcinoma oculto	Tx	NO	MO
Estadio 0	Tis	NO	MO
Estadio I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
Estadio II	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
Estadio IIIa	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	NO, N1, N2	MO
Estadio IIIb	Cualquier T	N3	MO
	T4	Cualquier N	MO
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### Estadíaaje del cáncer de pulmón.-

Para el estadíaaje del cáncer de pulmón es necesario dividirlo en dos grandes grupos:

- 1) Cáncer microcítico de pulmón
- 2) Cáncer no microcítico de pulmón

#### Cáncer microcítico de pulmón.-

Este es un tumor de crecimiento rápido con un gran poder de diseminación, en el cual más de 2/3 de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, por lo que

hay que dividirlo en dos grupos:

a) Enfermedad limitada: es aquella en la cual los pacientes afectados no tienen enfermedad por fuera del hemitorax donde está localizado el tumor primario, con o sin afectación linfática hilar o mediastinal ipsilateral. Actualmente se considera como enfermedad limitada la afectación ganglionar supraclavicular del lado afectado.

b) Enfermedad diseminada: se considera a aquella que sobrepasa los límites en los cuales encuadramos la enfermedad limitada.

Cáncer no microcítico de pulmón.-

En el carcinoma escamoso, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma está demostrado que el estadio en el momento del diagnóstico influye en el pronóstico, debiéndose aplicar en estas formas histológicas la clasificación TNM.

En el carcinoma bronquioloalveolar en algunos casos, se puede utilizar la clasificación TNM, pero normalmente no es aplicable puesto que al ser multifocal no se puede establecer la T, por lo que hay que recurrir a la clasificación de limitado al torax o extenso.

Estudio de extensión locoregional

El estudio de extensión locorregional del carcinoma broncogénico debe comenzar por la valoración del mediastino en la radiografía simple de torax (opcionalmente tomografías) donde este podrá ser: a) normal, b) sospechoso y c) anormal.

a) Mediastino normal

En pacientes con T1, la incidencia de N2 es sólo del 5% y por lo tanto puede realizarse cirugía sin otro tipo de exploración.

En pacientes con T2 se aconseja TAC,

En los estadios II y III preoperatorios debe hacerse TAC.

b) Mediastino sospechoso

En los casos de mediastino sospechoso se hará TAC con contraste para delimitar las adenopatías. Cuando las adenopatías son mayores de 1 cm. pueden estar infiltradas por tumor, siendo necesario la confirmación histológica mediante mediastinoscopia, si no se ha obtenido previamente mediante punción traqueocarinal o bien que su presencia haga desestimar la cirugía, bien por su localización (N3) o por la estirpe (CCP).

c) Mediastino anormal

Cuando el mediastino está claramente ensanchado en la Rx simple, el TAC no es imprescindible y la mediastinoscopia o la punción traqueocarinal debe ser el procedimiento diagnóstico de elección.

Cuando la mediastinoscopia y/o mediastinotomía es negativa debe hacerse cirugía.

El diagnóstico de carcinoma de células pequeñas en mediastinoscopia o mediastinotomía es una contraindicación absoluta para la resección quirúrgica. Contrariamente, la existencia de adenopatías mediastínicas en los otros subtipos histológicos no debe ser considerada como sinónimo de irresecabilidad. Si dichas adenopatías pueden ser resecadas de forma completa junto al tumor, puede obtenerse una larga supervivencia.

## Estudio de extensión extratorácico en el CPNCP

Existe un distinto patrón de metastatización entre los distintos tipos que integran el grupo de CPNCP. En el Ca. epidermoide la mayor tasa de metastatización se asocia a estadio locorregional avanzado; en los restantes tipos, además de ser significativamente mayor dicha tasa, no se ha encontrado relación con el estadio TN.

El porcentaje de metástasis cerebrales silentes detectadas por la TAC oscila entre el 2.7 y el 9.6% , incidiendo fundamentalmente en los tipos histológicos adenocarcinoma y Ca. de células grandes, siendo infrecuente la existencia de metástasis exclusivamente cerebrales en el carcinoma epidermoide, por ello no parece justificado una TAC cerebral rutinaria en pacientes neurológicamente asintomáticos portadores de Ca. epidermoide y sí en todos los pacientes con adenocarcinoma o Ca. de células grandes, cualquiera que sea su estadio TN.

La gammagrafía ósea, considerada la mejor técnica para la detección de metástasis esqueléticas, tiene un uso rutinario controvertido. No obstante el relativamente alto valor predictivo negativo de los síntomas y signos órganoespecíficos (aumento de la calcemia y/o dolor óseo espontáneo o provocado), el elevado número de exploraciones falsamente positivas y la escasez de metástasis silentes exclusivamente óseas, no permiten apoyar la realización de gammagrafía ósea rutinaria en pacientes con CPNCP sin indicadores clínicos de afectación esquelética.

La relativa alta frecuencia de metástasis hepáticas y la falta de sensibilidad y especificidad de los indicadores clínico-

analíticos de sospecha de afectación metastásica, hacen aconsejar el estudio sistemático de este órgano en la valoración de todo paciente con CPNCP. La rentabilidad mediante TAC o ecografía dependerá de la experiencia y el equipo utilizado por los distintos autores.

Las glándulas suprarrenales representan, por peso, la más alta incidencia de metástasis de todos los órganos. Ya que la mayoría de las metástasis suprarrenales son asintomáticas, el diagnóstico deberá efectuarse por técnicas de imagen. La diferencia en la rentabilidad de la ecografía con la TAC depende de las razones expuestas anteriormente. Sin embargo, dada la existencia de adenomas suprarrenales benignos en el 2-9% de la población general, no puede asumirse que el hallazgo de masas suprarrenales en pacientes con CPNCP represente metástasis, por ello, en paciente sin otros signos de metástasis sistémica, es preceptivo diagnosticar citohistológicamente la masa problema, con el fin de no excluirlos inadecuadamente de una resección potencialmente curativa. Se ha sugerido que la resonancia magnética nuclear puede ser útil en la distinción entre enfermedad metastásica y adenomas normofuncinantes.

#### Plan de estudio

- Efectuar ecografía abdominal y/o TAC abdominal superior en todos los casos, salvo en epidermoides en estadio TN-1 asintomático (metástasis asintomáticas excepcionales).

- TAC craneal en todos los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes, así como epidermoides con indicadores neurológicos de sospecha.

- Gammagrafía ósea sólo si existe sospecha clínico-analítica.

- Salvo en los pacientes con metástasis multiorgánicas o patrón de metastatización patognomónico, se considera preceptiva la constatación citohistológica de la extensión extratorácica para su exclusión de cirugía con finalidad curativa.



## TRATAMIENTO QUIRURGICO

La resección del pulmón es el tratamiento más eficaz para el cáncer de pulmón; es el que tiene mayor posibilidad de prolongar la vida del paciente y curarlo.

### Límites del tratamiento quirúrgico.-

Podemos afirmar que existen ciertos límites frente a la cirugía de esta entidad que se convierten en verdaderas barreras para la terapéutica quirúrgica cuando se sitúan en grado extremo.

Hemos divididos estos hechos en dos grupos, uno referido a factores generales, que se corresponden a los criterios de operabilidad y otro el de los factores locales, es decir, los criterios de resecabilidad.

### Factores generales

- Estado general.- Habitualmente existe una correlación directa entre dicho parámetro y el grado evolutivo avanzado de la neoplasia, pudiéndose afirmar que la alteración del estado general no constituye una contraindicación para la cirugía, sino la enfermedad neoplásica avanzada.

- Edad.- En el paciente de edad avanzada hay que valorar:

1) Actividad biológica del tumor.- Se ha demostrado que la evolución natural de un carcinoma broncopulmonar en un paciente de edad avanzada hace que su expectación de vida sea sólo del 70% durante el primer año y que finalmente el carcinoma broncopulmonar es una enfermedad verdaderamente agresiva pasados los 70 años.

2) Expectación de vida.- En los pacientes de edad avanzada el

factor que limita verdaderamente su vida es la neoplasia maligna y no la edad en sí misma.

3) Riesgo quirúrgico.-Con el desarrollo de la medicina y las mejoras en el campo de la anestesia y cuidados postoperatorios, además de una selección adecuada de los pacientes, se ha conseguido que la mortalidad para esta edad baje del 18-20% en la década de los setenta, hasta el 3.5-6% en 1980, siendo inferior y alcanzando el 1.5% para las resecciones locales, con un índice de supervivencia del 42% a los cinco años.

4) Valor de la cirugía.- Estudios recientes han demostrado que el 35-40% de pacientes de edad avanzada son operables y que la supervivencia a los dos años es del 64%, llegando al 30% a los 5 años. De ello se deduce que la intervención quirúrgica es una oportunidad que debe ser ofrecida a estos pacientes y que la actitud abstencionista no es aconsejable.

- Función cardiovascular.- Dada la edad media de estos pacientes son frecuentes los antecedentes de enfermedad cardiovascular, básicamente en relación con las cardiopatías isquémicas, las arritmias supraventriculares, extrasístoles ventriculares que generalmente con un cuidadoso estudio y las medidas terapéuticas adecuadas, en la mayoría de los casos no suponen una contraindicación para la cirugía.

- Función respiratoria.- Es un estudio obligado frente a cualquier intervención quirúrgica del torax, siendo la severa alteración de la función ventilatoria la mayor causa de exclusión operatoria, tan sólo superada por la extensión de la enfermedad.

- Función hepática.- Cualquier alteración biológica del funcionalismo hepático nos obliga a la búsqueda de metástasis en



este órgano que contraindicarían la cirugía.

Las hepatopatías crónicas compensadas no constituyen contraindicación quirúrgica, no obstante es preciso que la tasa de protrombina esté por encima del 50% .

- Función renal.- Actualmente los pacientes afectos de una insuficiencia renal crónica sometidos a programas de diálisis, son considerados aptos para cirugía de exéresis pulmonar.

- Función endocrina.- Dentro de este apartado el grupo más importante de pacientes lo constituyen los diabéticos, que con un control adecuado no constituyen contraindicación.

- Enfermedades hematológicas.- Teniendo en cuenta que en los momentos actuales en algunas hemopatías malignas se consiguen curaciones o remisiones prolongadas, se observan a veces una segunda neoplasia de localización pulmonar. Para ser intervenido quirúrgicamente con cirugía de exéresis, estos pacientes además de cumplir con los criterios de operabilidad y reseccabilidad deben tener un pronóstico de supervivencia que supere o iguale al que se derivaría del tumor broncopulmonar.

#### Factores locales

Limitan la cirugía los derivados de la extensión tumoral, por invasión a estructuras torácicas que impiden la resección tumoral (2,129).

#### Indicaciones y tipos de cirugía

##### - Indicaciones quirúrgicas formales

Cuando nos encontramos con pacientes en los estadios I y II, no existen dudas en cuanto a la indicación de la cirugía, pues en

estos casos de tumores localizados se puede obtener la curación. Lo único que se puede discutir es la amplitud de la resección que se practique con el fin de erradicar completamente la enfermedad. En general se acepta que la resección debe ser la mínima que elimine todo el tumor macroscópico y los ganglios afectados.

#### - Indicaciones quirúrgicas en investigación

Es en el estadio III donde se centra la mayor discusión acerca del papel de la cirugía y la indicación operatoria. En el estadio III-b (T4 y/o N3), la cirugía no parece tener lugar; en el estadio III-a (T-3 y/o N2) el papel de la cirugía a de ser reevaluado.

#### . Cirugía del T-3

Muchos tumores que afectan a la pleura parietal, a la pared torácica, al mediastino sin invasión de estructuras vitales, al sulco pulmonar superior sin ser verdaderos síndromes de Pancoast, al diafragma, o a un tumor cercano a la carina pero sin invadirla, pueden, técnicamente, ser resecados con unos límites oncológicamente satisfactorios. Por lo tanto en algunos pacientes con tumores T3 se pueden efectuar resecciones presuntamente curativas. En este sentido se han comunicado supervivencias situadas entre el 20-50% a los 5 años tras resecciones de tumores no oat cell que invadían pared costal(130), sulco superior(131), o mediastino(132), siendo mejores los resultados en aquellos casos en que el estadiaje intraoperatorio demostró N0.

#### . Cirugía del N2

En el cáncer de pulmón no oat cell es generalmente aceptado que la existencia de afectación ganglionar mediastínica ipsilateral y/o subcarinal (N2) ensombrece terriblemente el

pronóstico.

En los últimos años han sido comunicadas experiencias que cuestionan el mal pronóstico que clásicamente se atribuía a pacientes con ganglios positivos y sometidos a resección quirúrgica. La supervivencia de los pacientes con tumores en estadio N2 parece relacionarse no con la existencia en sí de afectación ganglionar, sino con su localización, el número de ganglios afectados y el tipo histológico del tumor. Los datos recogidos por el Grupo Norteamericano de Estudio del Cáncer de Pulmón indican que en tumores con un ganglio positivo paratraqueal bajo, pueden esperarse supervivencias del 30-35% a los 5 años (133). Se han observado peores resultados a largo plazo en aquellos tumores N2 de origen adenocarcinomas o indiferenciado de células grandes que en los tumores epidermoides (134).

Hoy en día puede admitirse que los tumores N2 con afectación de ganglios subcarinales o paratraqueales bajos son susceptibles de cirugía presuntamente curativa, quizá en el 70% de los casos y una expectativa de supervivencia del 25% a los 5 años (121).

#### Tipos de cirugía

- Cirugía diagnóstica.- Es aquella en la que la confirmación de la neoplasia maligna se hace en el mismo acto operatorio. Esta intervención quirúrgica puede ser seguida o no de la exéresis tumoral en función del tipo histológico y de las posibilidades técnicas.

La calidad de los métodos de diagnósticos preoperatorio

debería ser tal que esta circunstancia se diera en un número reducido de casos.

- Cirugía con pretensión de radicalidad.- Constituye el ideal de cirugía oncológica, ya que persigue la exéresis del tumor y del territorio linfático que le corresponde por su topografía.

- Cirugía citorreductora.- Está definida como aquella que elimina la mayor parte de tejido tumoral y su propagación linfática como planteamiento terapéutico formal, es decir que siempre debe ir acompañada de otra u otras terapéuticas, ya que de lo contrario no podría ser denominada como tal. Se aplicará en los siguientes casos:

1) Existencia de adenopatías invadidas en el mediastino aunque se efectúe un vaciamiento lo más amplio posible, en relación con la dificultad de asegurar que se ha realizado una extirpación completa y también en los casos de invasión capsular del ganglio linfático.

2) Cuando se ha llevado a cabo la resección parietal (T3) asociada a la exéresis pulmonar, ya que los resultados mejoran con la asociación de distintas terapéuticas.

- Cirugía paliativa.- La finalidad que se persigue en el tratamiento de una neoplasia maligna es la radicalidad, pero a veces hay que recurrir a la cirugía para tratar algunas alteraciones que ocasionan graves trastornos en el paciente y que en definitiva constituyen la verdadera enfermedad para él. Estas situaciones se pueden clasificar en tres apartados:

1) Síndromes álgicos, por invasión de la pared torácica o de la cúpula pleural con afectación del plexo braquial.

Cuando el dolor es por infiltración de los nervios

intercostales, se pueden realizar amplias denervaciones parietales, generalmente con resultados generalmente desalentadores. Actualmente estos procedimientos antiálgicos están siendo controlados por unidades del dolor, donde con métodos locales y generales se consiguen buenos resultados.

2) Procesos supurativos.- Pueden estar motivados por una neoplasia abscesificada o en otras ocasiones por una colección purulenta en la cavidad pleural que requerirán la acción quirúrgica mediante resección o drenaje pleural.

3) Derrame pleural maligno.- Este en algunos casos puede ser de tal entidad que motive una insuficiencia respiratoria. Un procedimiento paliativo consiste en el drenaje del exudado seguido de la abrasión química de la pleura mediante la instilación de talco o tetraciclina. En raras ocasiones hay que recurrir a la pleurectomía parietal.

#### Complicaciones postoperatorias.-

El paciente que ha sido sometido a una toracotomía para realizar una intervención quirúrgica intratorácica, requiere una serie de controles que deben ser realizados en una unidad de cuidados intensivos y en estrecho contacto con el cirujano torácico.

Las complicaciones que aparecen más frecuentemente en el postoperatorios de estos pacientes y derivadas de la cirugía torácica son: fallo de la cirugía bronquial, hemorragias, infecciones, atelectasia, neumonitis, absceso pulmonar y tromboembolismo pulmonar.

- Fallo de la sutura bronquial.- Esta complicación aparece en los neumonectomizados, más frecuentemente y de forma especial en los que requieren ventilación mecánica en el postoperatorio inmediato. La sintomatología en esta situación es muy aparatosa y grave, sobre todo en el caso de que se le haya retirado previamente el drenaje intrapleural. Requiere intubación traqueal selectiva y una vez reanimado el paciente proceder a la reconstrucción quirúrgica.

- Hemorragia postoperatoria.- El sangrado postoperatorio en la cirugía torácica ocurre siempre, pero es fácilmente reconocible debido a los drenajes pleurales que portan los enfermos.

Según el tipo de intervención el sangrado será mayor o menor, cuando la intervención se amplía a la pared o la pleura, en general se produce una hemorragia abundante que frecuentemente requiere transfusiones de sangre. Todo paciente que presenta una hemorragia exteriorizada a través de los drenajes pleurales superior a 150-200 ml/h, durante tres horas y no tiene ningún tipo de trastorno de la coagulación, debe ser reintervenido para llevar a cabo la hemostasia quirúrgica.

Los sangrados cataclismos dan lugar a un shock hipovolémico en muy poco tiempo, estos suelen estar debidos al fallo de una ligadura o sutura de los vasos hiliares. Tienen unos resultados fatales al menos que ocurran con el paciente en el quirófano.

- Infecciones de la cavidad pleural.- Puede presentarse en pacientes en los que han quedado restos hemáticos en la cavidad pleural que pueden infectarse y conducir a un empiema. En otras ocasiones se producen fugas aéreas a través de las boquillas bronquiales que permanecen abiertas cuando se ha realizado una

nueva cisura en las resecciones lobares; de esta forma se pone en contacto el exterior con la cavidad pleural a través del árbol bronquial, favoreciendo así la aparición del proceso infeccioso. Estas colecciones pleurales requieren colocación de un drenaje y en alguna ocasión toracostomía abierta además del tratamiento asociado de antibióticos por vía general.

- Atelectasia, neumonitis y absceso pulmonar.- El hábito tabáquico y la bronquitis crónica son muy frecuentes en los pacientes intervenidos de torax. En el postoperatorio debido al dolor el paciente suele tener retención de secreciones que pueden dar lugar a atelectasias y a neumonitis por sobreinfección.

Esta situación se puede evitar tratando de forma profiláctica el dolor con analgésicos de forma general o bien por vía epidural, además de una eficaz fisioterapia respiratoria y en algún caso hay que recurrir a la fibrobroncoscopia terapéutica.

En otras ocasiones aparece el absceso de pulmón como consecuencia de la retención de secreciones o por isquemia local. En la mayoría de las ocasiones se resuelve con tratamiento médico pero en otras requiere tratamiento mediante drenaje intracavitario.

- Tromboembolismo pulmonar.- La embolia pulmonar es la principal causa de muerte en las resecciones pulmonares.

La trombosis venosa profunda constituye un elemento de riesgo grave, por lo que deberán ponerse en marcha todos los mecanismos de prevención (levantamiento precoz, fisioterapia, etc), quedando el dilema de la profilaxis heparínica que puede iniciarse previamente a la intervención quirúrgica con heparina cálcica

subcutánea para seguir posteriormente y emplear heparina intravenosa en casos de trombosis venosa profunda o microembolismos (2,121,129,135,136,137,138,139,140,141).



## RADIOTERAPIA

En relación con la radioterapia de los cánceres pulmonares, el terapeuta debe tener en cuenta dos grandes variedades posibles:

1. Cánceres epidermoides o glandulares. La cirugía continúa siendo la terapia más adecuada, aunque limitada a un sector de pacientes que corresponden al 15% del total. El resto de pacientes descartados por diversas razones (generales o locales) continúan dependiendo de la radioterapia, cuyos buenos resultados funcionales, aunque a menudo paliativos, no deberían menospreciarse.

2. Cánceres de células pequeñas. Se admita sólo el cáncer de células en granos de avena o se incluyan también otras variedades celulares, por su extensión locorregional y su velocidad metastásica escapan en la mayoría de los casos a la acción de la cirugía. Su sensibilidad a las radiaciones los hace óptimos para la radioterapia y los tratamientos combinados radioquimioterápicos.

Así pues, dentro del tratamiento de los tumores pulmonares, la radioterapia desempeña con gran frecuencia un papel paliativo que considerando el bienestar de los pacientes, no debe menospreciarse (142).

### Radiosensibilidad y radiocurabilidad.-

La utilización de la radioterapia se basa en producir una despoblación selectiva de las células de un tumor, con el mínimo daño posible a los tejidos normales que rodean el tumor.

El patrón de crecimiento no organizado de los tumores, conduce, o bien a un aumento excesivo de los requerimientos vasculares, o bien a una compresión de los vasos dentro del tumor. Las dos situaciones producen el mismo resultado, una disminución del oxígeno en las células tumorales. Las células situadas a 200 micras de un vaso sanguíneo, no viables e incapaces de dividirse, contribuyen a disminuir la fracción de crecimiento por lo que no plantean problemas en radioterapia. Las células que están muy próximas a un vaso tampoco son un problema importante, tienen un suministro de oxígeno normal y son relativamente sensibles a la radiación. Sin embargo, las células que son hipóxicas pero viables, plantean el problema más difícil porque son relativamente resistentes a la radiación, comparadas con las células bien oxigenadas. Estas células pueden ser responsables en última instancia de que el tumor vuelva a crecer.

La radiosensibilidad expresa la respuesta (grado y velocidad de regresión del tumor) a la irradiación y depende de las características de cada célula. La radiosensibilidad del parenquima pulmonar es baja (143).

La radiocurabilidad se refiere a la erradicación del tumor de su localización primaria o a distancia y se suele medir por la supervivencia a los 5 años. Depende de varios factores, relacionados con la radiosensibilidad de las células tumorales, cantidad de metástasis, edad y estado general del paciente, etc. Además el término de radiocurabilidad tiene también en cuenta la reacción del tejido normal en términos de radiosensibilidad celular y de respuesta y tolerancia a la radiación.

La tolerancia se puede definir como la dosis total a partir

de la cual una radiación adicional aumentará significativamente la probabilidad de que aparezcan reacciones graves en el tejido normal, definiendo por consiguiente la dosis que toleran los órganos.

- Radioterapia con fines curativos en el tratamiento del carcinoma de pulmón no "oat cell" combinada con cirugía y quimioterapia.-

La radioterapia puede ser administrada preoperatoriamente, posoperatoriamente o combinada con la quimioterapia, sobre todo en los pacientes con afectación mediastínica. La combinación de radioterapia y quimioterapia tiene dos objetivos fundamentales: la prevención de la diseminación metastásica más allá del volumen de irradiación y un efecto aditivo o potenciador que produce citotoxicidad en dicho volumen, independientemente de la radioterapia.

Las indicaciones del tratamiento radioterápico incluyen pacientes que tienen tumor resecable pero han reusado la cirugía, o tienen contraindicaciones desde el punto de vista médico para la intervención quirúrgica.

Sherman (144) ha referido buenos resultados utilizando la radioterapia preoperatoria con dosis de 3000 cGy en diez sesiones, repartidas a lo largo de dos semanas, efectuando la resección quirúrgica dos semanas después. Ello facilitó la resecabilidad del tumor en el 83% de los pacientes, y la supervivencia a los 5 años fué del 18% .

Las indicaciones de la irradiación posoperatoria son los

pacientes con ganglios hiliares o mediastínicos afectados, es decir catalogados como N1 o N2, o aquellos que presenten una invasión directa del mediastino en los T3. Con respecto al tipo histológico de tumor primitivo no se establece diferencia, siendo la indicación efectiva en todos los tipos histológicos.

La dosis recomendada es de 5000 cGy con un fraccionamiento de 200 cGy por día a toda la región hilar y mediastínica, con una sobreexposición adicional de 1000-1500 cGy reduciendo el tamaño de los campos.

- Radioterapia como tratamiento único.-

Los pacientes en los que la cirugía no es posible y con la tumoración limitada al torax, son susceptibles de radioterapia curativa. Los pacientes con enfermedad limitada al torax y con buen estado general deben ser tratados con 6500-7500 cGy en el tumor primario, 6000 cGy en los ganglios linfáticos regionales y 5000 cGy en los territorios linfáticos torácicos, con la finalidad de esterilizar no sólomente el tumor primario sino también las metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Cuando existen metástasis a distancia se realiza radioterapia paliativa administrando una dosis de 4000-5000 cGy en 4-5 semanas sobre la tumoración pulmonar. Las localizaciones metastásica pueden ser tratadas paliativamente con dosis de 3000-4000 cGy durante 2-3 semanas. Son necesarias dosis altas de radiación para prevenir las recidivas locales. Asimismo es necesaria la utilización combinada de agentes citotóxicos debido a la alta incidencia de aparición de metástasis a distancia. La frecuencia de metástasis cerebrales sugiere que la irradiación del cerebro,

al igual que en el carcinoma de células pequeñas, puede ser necesaria.

- Tratamiento paliativo

1) Tratamiento local para mejorar la sintomatología en la enfermedad avanzada.- Está indicado en cualquier variedad histológica con infiltración esofágica, con invasión traqueal, con síndrome de vena cava superior, con ganglios supraclaviculares palpables, excepto en los pacientes con derrame pleural recidivante. También está indicado en aquellos pacientes que deben permanecer en cama más del 50% del tiempo y/o en los que presenten una pérdida de peso superior al 12% del peso corporal.

En estos pacientes la idea es administrar una dosis de radiación suficiente para inhibir el crecimiento del tumor primario y aliviar la sintomatología local. Se administra una dosis tumor de 3000 cGy en 10 fracciones.

2) Tratamiento de las metástasis cerebrales del carcinoma de pulmón no "oat cell".-La asociación de radioterapia y quimioterapia al mejorar la supervivencia en estos enfermos, hace que la incidencia de metástasis cerebrales ha ido aumentando, estimándose en un 80% en los pacientes que sobreviven 5 años. En estos pacientes la radioterapia es el medio terapéutico que mejores resultados obtiene. Se administran 2000 cGy a todo el cerebro en 5 fracciones de 400 cGy durante 5 días, cediendo el dolor en el 70% de los casos y mejorando la función neurológica en el 60%. La duración de la remisión oscila entre 7-14 semanas

y no guarda relación con el fraccionamiento empleado (145).

- Síndrome de la vena cava superior

Este síndrome es una urgencia médica a veces observada en pacientes afectos de neoplasia maligna y que requieren una actitud terapéutica como tal. Este síndrome está producido por compresión extrínseca de la vena cava superior o trombosis intracaval.

La radioterapia debe ser iniciada tan pronto sea posible y a veces, aunque no se tenga un diagnóstico histológico definitivo. Los pacientes deben recibir fracciones de dosis altas (400 cGy), seguido por dosis diarias adicionales de 200 cGy hasta completar el tratamiento. La dosis total recomendada, para los pacientes con carcinoma broncogénico localizado, es del orden de 6000-7000 cGy en 6-7 semanas, mientras que los pacientes con linfomas malignos reciben una dosis de 4000-5000 cGy. Los campos de tratamiento deben incluir la región mediastínica e hiliar, así como zonas pulmonares patológicas. En los tumores del lóbulo superior se deben incluir las áreas supraclaviculares.

Los resultados en la mejoría de la sintomatología son buenos, ya que la desaparición de la disnea, del edema de la cara y de la distensión de las venas del cuello y del torax, se observa en aproximadamente el 20% de los enfermos con carcinoma broncogénico.

- Tumores del vértice.-

El cáncer de pulmón localizado en el vértice es conocido frecuentemente como tumor de la cisura superior y cuando se

asocia con un síndrome de Horner, es llamado tumor de Pancoast. Estos tumores tienen tendencia a la invasión precoz de las estructuras que le rodean. La mayoría de los pacientes acuden a la consulta con dolor de intensidad variable en la parte anterior o posterior del torax, cuello, hombro, brazo o antebrazo. La afectación del plexo simpático produce un síndrome de Horner.

Los pacientes con dolor característico pero sin evidencia de síndrome de Horner, destrucción costal o infiltración del plexo braquial son tratados con un ciclo de 3000 cGy en 10 fracciones, por medio de 2 campos opuestos paralelos. El borde superior del campo debe coincidir aproximadamente con el nivel de C5, mientras que el borde inferior se sitúa 5 cm. por debajo de la carina. Aproximadamente 3 semanas después de haber terminado el tratamiento se procede a la resección quirúrgica en bloque.

Los pacientes con destrucción costal y/o síndrome de Horner y/o infiltración del plexo braquial, se tratan sólomente con radioterapia. Los campos de tratamiento se utilizan igual que en el caso anterior, debiendo incluir los ganglios supraclaviculares, los cuerpos vertebrales adyacentes, el lóbulo superior y los ganglios hiliares, pero la dosis tumor se reduce a 1000 cGy a la semana. Una vez alcanzada la dosis de 4500 cGy en médula espinal, se reduce el tamaño de los campos de tratamiento, para dejar fuera de ellos a la médula y se administran 2000 cGy en 2 semanas.

- Tumores que invaden la pared torácica.-

En pacientes con tumores periféricos, con cualquier

localización excepto en el vértice y que producen infiltración de la pared torácica por extensión directa, se seguirá la siguiente pauta:

1) Cuando el paciente es capaz de tolerar la cirugía, se trata con radioterapia preoperatoria, administrando una dosis tumor de 3000 cGy en 10 sesiones al tumor primario, con un amplio margen de seguridad, seguida de la resección quirúrgica en bloque a la 3ª o 4ª semanas después de finalizado el tratamiento.

2) Cuando el paciente por razones fisiológicas no es capaz de tolerar la intervención quirúrgica, se utiliza una pauta de tratamiento con un fraccionamiento continuo y con una dosis tumor de 6000-6500 cGy en 6-6.5 semanas, al tumor primario, incluyendo siempre un amplio margen de seguridad del tumor en la zona a irradiar. Después de los primeros 5000 cGy se reduce el tamaño de los campos y se continua el tratamiento. Como la invasión mediastínica no es frecuente, en cada caso debe ser valorado el incluir la región mediastínica dentro del volumen de tratamiento (146).

- Radioterapia en el carcinoma broncogénico tipo "oat cell".-

En este grupo de tumores pulmonares destaca su rápida evolución hacia la diseminación metastásica y su particular radio y quimiosensibilidad.

En lo que concierne a la radioterapia, los cánceres de células pequeñas se encuentran entre los cánceres pulmonares más radiosensibles, aunque la influencia sobre la supervivencia permanece muy limitada.

En las formas intratorácicas, la asociación de radioterapia y



quimioterapia parece en la actualidad la mejor fórmula terapéutica. En general, la irradiación se inicia después del 5º ciclo de quimioterapia aunque en ocasiones se inicie antes. El volumen a irradiar abarcará el tumor primitivo, el mediastino y ambos huecos infraclaviculares, en dos campos simétricos anteroposteriores. La dosis antitumoral a de estar entre 50 y 60 Gy, administradas en 5-6 semanas, sobre las lesiones visibles. Una vez finalizada la irradiación, se reinstaura la quimioterapia.

En las formas diseminadas la irradiación puede ser adecuada en diversos momentos del plan terapéutico: al principio de la quimioterapia, en casos de metástasis cerebrales u óseas que entrañen una sintomatología dolorosa; en el transcurso de la quimioterapia si un foco pulmonar o metastásico se muestra quimiorresistente o provoca síntomas graves, o al finalizar la quimioterapia, sobre focos residuales en casos de regresión incompleta.

Estas irradiaciones aplicadas con fines paliativos casi siempre se ejecutan mediante el método concentrado, con objeto de disminuir la agresión y facilitar la rápida reinstauración de la quimioterapia (142,147,148,149,150,151,152,153).

## QUIMIOTERAPIA

En la última década se generó un gran entusiasmo entre los oncólogos médicos, en gran parte por el éxito conseguido por la quimioterapia en neoplasias relativamente poco frecuentes, como la enfermedad de Hodgkin, el linfoma histiocítico, tumores de células germinales, el coriocarcinoma y diversos tumores sólidos de la infancia. Además, se consiguen en la actualidad con mucha frecuencia respuestas parciales al combinar diversos fármacos citostáticos en las neoplasias graves intratables del adulto.

A pesar de la actual ola de entusiasmo, la quimioterapia en la mayoría de las ocasiones se emplea con intención paliativa. En consecuencia, una decisión lógica para usar los fármacos citostáticos debe, inevitablemente, tener en cuenta el, a menudo, complejo equilibrio entre los beneficios probables esperados y los efectos secundarios posibles del fármaco. El uso de estos fármacos tóxicos y en consecuencia potencialmente letales, debería cuestionarse seriamente, a menos que fueran capaces de conseguir una alta incidencia de remisiones completas duraderas (algunos, incluso la curación total) o bien causar una regresión tal de un cáncer ya avanzado que la paliación sintomática permitiera un período prolongado con una calidad de vida mejor.

La forma de evaluar la respuesta excepto en el caso de algunos tumores, en los cuales determinados marcadores específicos biológicos reflejan de forma exacta la naturaleza y extensión del tumor, los clínicos, siguiendo los criterios de la UICC, valoran de una forma objetiva la regresión objetiva del

tumor en respuesta completa y respuesta parcial.

- Respuesta completa.-

Se define la respuesta completa como la desaparición de toda prueba de enfermedad. Aun a pesar de que una respuesta completa se considera habitualmente como un prerrequisito para la curación, su obtención no garantiza en absoluto aquella.

- Respuesta parcial.-

La respuesta parcial se define como una respuesta "mayor o igual a 50% de reducción en lesiones de alguna forma mensurables y alguna mejoría objetiva en las lesiones evaluables pero no mensurables, sin nuevas lesiones. No es necesario que cada lesión haya regresado para que la respuesta sea etiquetada de parcial, pero, en ningún caso, una lesión debe haber progresado". Se acepta que la duración mínima para ambas respuestas, completa y parcial debe ser de cuatro semanas (154).

Tratamiento quimioterapico del CPNCP.-

El carcinoma de pulmón no microcítico es una neoplasia que sigue causando la muerte en un elevado número de personas, debido principalmente a que su único tratamiento curativo es la cirugía y la enfermedad se presenta en estadio irresecable en la mayoría de los pacientes.

Con la extirpación quirúrgica en estadio I se alcanzan supervivencias a los cinco años del 50% . En estadio II y III, a pesar de ser enfermedad intratorácica, la supervivencia a los cinco años disminuye dramáticamente y la mayoría de los pacientes fallecen por metástasis extratorácicas.

Debido a la alta tendencia a la diseminación a distancia, se

ha introducido la quimioterapia con tres finalidades:

1. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada y/o metastásica.
2. Tratamiento quimioterápico adyuvante tras la resección quirúrgica, para aquellos casos con alto riesgo de recaída.
3. Tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en estadios localmente avanzados para conseguir que el tumor disminuya y pueda ser resecado.

1) Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada y/o metastásica.-

- Monoquimioterapia

La monoquimioterapia obtiene respuestas muy bajas en el tratamiento del carcinoma no microcítico. Los agentes más empleados han sido el cisplatino, los alcaloides de la vinca, la mitomicina C, la ifosfamida, el Vp-16 y el 5-fluorouracilo. Los resultados obtenidos en los estudios realizados no demuestran que la monoquimioterapia sea útil (155,156).

- Poliquimioterapia

Los regímenes que mayores tasas de respuestas han obtenido han sido aquellos que contienen cisplatino. Hasta ahora los resultados han sido bastante pobre, con porcentajes de respuestas que oscilan entre un 25-50%, según los distintos protocolos, el estadio de la enfermedad y los factores pronósticos conocidos. En general las respuestas son casi todas parciales, con menos de un 5% de ellas completas, casi siempre son de corta duración y aún está por demostrar que consigan beneficio en la supervivencia

global. Los pacientes que responden sí presentan una mediana de supervivencia más prolongada (alrededor de 40 semanas en los pacientes que responden frente a 20 semanas en los pacientes que no responden). Esto no significa que la quimioterapia sea responsable de este beneficio que además es a costa de una considerable toxicidad.

En estudios realizados que comparan el tratamiento con quimioterapia en la enfermedad avanzada, con el tratamiento de soporte se aprecia que esta tiene aún un papel mínimo a la hora de prolongar la supervivencia (156,157,158,159,160). Además es importante valorar la calidad de vida de los pacientes, pues los citostáticos que se emplean tienen una toxicidad elevada.

#### - Factores pronósticos

Se ha podido apreciar que el PS igual o mayor a dos, se asocia a un porcentaje de respuestas más bajos y a supervivencias más cortas. La pérdida de peso y el tratamiento previo influyen negativamente en la evolución. La LDH elevada, la existencia de afectación ósea y las múltiples localizaciones metastásicas son factores pronósticos negativos. La respuesta al tratamiento es un factor pronóstico favorable, pues si se produce, suele existir una mayor supervivencia. Este último factor puede ser útil para seleccionar los candidatos a la quimioterapia (161), pudiéndose realizar una prueba terapéutica y si tras administrar dos ciclos no aparece respuesta, a de suspenderse el tratamiento.

#### 2) Quimioterapia adyuvantes postoperatoria.-

Alrededor de un 20% de los pacientes con carcinoma no microcítico se diagnostican en estadio I. El tratamiento con

cirugía consigue una supervivencia a cinco años del 50% .Los fracasos del tratamiento en estadios II y III se deben a la recurrencias tanto locales como a distancia. Esto demuestra que, aunque inicialmente localizado, el carcinoma no microcítico es una enfermedad sistémica.

En estadios II y III aparecen con gran frecuencia recaídas sistémicas a pesar de haber realizado una adecuada resección quirúrgica. Los citostáticos actuarían sobre las metástasis ocultas disminuyendo el porcentaje de recaídas y mejorando la supervivencia.

En distintos estudios se ha demostrado que la poliquimioterapia consigue tasas de respuesta más elevadas en enfermedad localmente avanzada que en enfermedad metastásica. Teóricamente la quimioterapia adyuvante iría dirigida contra la enfermedad tumoral microscópica y su finalidad sería disminuir las recaídas y aumentar la supervivencia (162).

La poliquimioterapia en estos casos parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad, siendo modesto el beneficio conseguido en la supervivencia. Pese a la administración de esta terapia, la mayoría de las recaídas siguen siendo sistémicas y sobre todo cerebrales (163).

### 3) Quimioterapia neoadyuvante.-

Un 40% de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón debuta con enfermedad localmente avanzada, estadio III. Estos enfermos cuando son tratados con cirugía o radioterapia consiguen supervivencias muy bajas. El principal motivo del

fracaso de estas formas de tratamiento es la aparición de metástasis sistémicas. Por esto se ha intentado tratar a estos pacientes con modalidades terapéuticas que abarquen tanto al tumor intratorácico como las posibles metástasis ocultas. La quimioterapia neoadyuvante se basa en el tratamiento sistémico de la enfermedad tumoral antes de realizar el tratamiento local.

Esta forma de tratamiento se basa en :

- El carcinoma no microcítico tiene un comportamiento distinto en estadio III que en estadio IV. Las respuestas a la quimioterapia son superiores en el estadio III (40-60%) que en estadio IV (10-30%).

- La quimioterapia neoadyuvante se aplica antes del tratamiento local para disminuir el volumen tumoral, con lo que parece conseguirse un mejor control local y se reduce el volumen de tejido pulmonar a tratar.

- La quimioterapia preoperatoria permitiría determinar la sensibilidad del tumor in vivo al regimen citostático elegido.

- Con la quimioterapia neoadyuvante parece aumentar la resecabilidad en estadios IIIa y puede hacer resecables a pacientes en estadio IIIb (169).

- Con la quimioterapia neoadyuvante se han comprobado remisiones completas hasta en la pieza quirúrgica hasta en un 25% de los casos (165).

- La supervivencia es mayor en pacientes que consiguen la resección quirúrgica completa y en aquellos en los que hay remisión completa histológica.

- Quedan aún muchos puntos oscuros y dudas sobre esta

estrategia terapéutica:

- . Número de ciclos y pauta a emplear
  - . Que pacientes hay que someter a cirugía
  - . Papel de la radioterapia prequirúrgica
  - . Necesidad de dar o no quimioterapia postoperatoria.
- Aún no está claro que la quimioterapia neoadyuvante prolongue la supervivencia (155,166,167,168,169).

Quimioterapia en el CPCP.-

El carcinoma de pulmón indiferenciado de células pequeñas es el tumor sólido cuya estrategia terapéutica más se apoya en el modelo desarrollado a partir de la leucemia aguda. En efecto, el progreso habido en su tratamiento se basa en una etapa de inducción a la remisión con poliquimioterapia a dosis elevadas; en el intento de mantenimiento quimioterápico de la remisión completa; en la radioterapia del sistema nerviosos central, etc.

Aunque a efectos prácticos el progreso quimioterápico con el CPCP no es aún decisivo, ha permitido: a) mejorar el pronóstico del CPCP que ha pasado de la forma anatomoclínica de cáncer de pulmón con peor pronóstico, a una entidad muy quimiosensible, con prolongación significativa de la supervivencia y b) mantener un progreso ascendente, con la introducción de nuevas pautas citostáticas (166).

- Poliquimioterapia.-

Las combinaciones de citostáticos suelen producir un 25-50% de respuestas completas y un 70-90% de respuestas globales objetivas que son superiores a los controles con agentes únicos.

Cuando la poliquimioterapia se administra a dosis no muy



altas el grado de respuestas es muy parecido al que producen los agentes únicos, por lo que parece que tanto la actividad como la intensidad de la dosis del fármaco empleado contribuyen en la eficacia terapéutica de las combinaciones citostáticas.

. Número y tipo de citostáticos.- No hay evidencia que la combinación de más de tres o cuatro fármacos incrementen la actividad terapéutica. Debido a que la mayoría de los fármacos antineoplásicos son mielosupresores, la combinación de demasiadas drogas nos obligaría a reducir la dosis para reducir la toxicidad.

Aunque se emplean muchas combinaciones en el tratamiento del CPM, quizá la más utilizada es la asociación de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina (CAV) que produce unos resultados en cuanto a lo que se refiere al porcentaje de respuestas, duración de estas, supervivencia global y largas supervivencias, similares a los alcanzados por esquemas más agresivos. El regimen CAV puede producir toxicidad cardiológica y neurológica, principalmente en los ancianos con patologías previas. La sustitución de (regimen CAE) lleva a conseguir los mismos resultados eliminando la neurotoxicidad del primero.

La combinación de cisplatino y etopósido ha demostrado una eficacia terapéutica en los CPM previamente tratados, llegando a alcanzar un 40-50% de respuestas objetivas (170,171). Estos resultados tan esperanzadores sugieren su utilidad en el tratamiento de primera línea de los CPM (172). Los resultados parecen ser similares, si no mejores, que los obtenidos con el esquema CAV tanto en enfermedad limitada como extendida.

Ultimamente se han utilizado tratamientos administrados durante 4-6 meses que han obtenido resultados similares a los alcanzados en programas de 12-24 meses, alcanzandose también en un 20% de supervivencias libres de enfermedad a los dos años en los estadios limitados (173).

#### Irradiación holocraneal profiláctica.-

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CPM presentan metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico y un 20% más van a desarrollarlas a lo largo de la enfermedad. Un análisis actuarial demuestra que el 50-80% de los largos supervivientes pueden presentar metástasis cerebrales si no se someten a irradiación holocraneal profiláctica.

Se sabe que la RPH debe inducir una serie de daños neurológicos, detectados mediante test neuropsicológicos y en el TAC, que no se detectaban mediante el examen clínico de los enfermos.

Actualmente la RPH se debe administrar:

- 1) Sólo en los pacientes que han alcanzado una respuesta completa con la quimioterapia de inducción y tienen la enfermedad sistémica controlada.
- 2) Se deben administrar sesiones diarias de 2-3 Gy durante 2-3 semanas hasta alcanzar 24-30 Gy.
- 3) Es conveniente no administrar conjuntamente la RPH con la quimioterapia, con el fin de reducir las anormalidades neurológicas observadas en el TAC y tests neurológicos (170 ,174, 175, 176, 177, 178, 179, 180).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el hombre en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer en más de 25 países.

En EE.UU de América es la primera causa de muerte por enfermedad maligna en los varones y desde 1985 también en las mujeres. Casi la tercera parte de las muertes por cáncer en dicho país se deben a esta enfermedad. En los varones la incidencia llegó a su máximo aunque en las mujeres aún continúa aumentando. En la mujer es el tercer carcinoma más frecuente, superado tan sólo por el colorrectal y el de mama. En el varón es el tumor maligno más frecuente seguido por el de prosta, colon y recto.

En España la tasa de mortalidad debida a esta enfermedad en 1977 fué de 34.8/100.000 habitantes, con una mortalidad global de 4000. En el año 1987 se ha duplicado la mortalidad global, siendo de 8319.

En Asturias en el período comprendido entre 1977 y 1981 la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón fué de 61.26/100.000 habitantes para el hombre y de 8.26/100.000 habitantes para la mujer.

El incremento de la mortalidad debida a esta enfermedad está relacionada, no sólo con la frecuencia creciente que viene experimentando sino con su baja tasa de curación y lo tardío que es el diagnóstico en la mayoría de los casos, llegandonos el enfermo en estadios muy avanzados con el consiguiente sombrío

pronóstico.

Estudios comparativos de las tasas de supervivencia del cáncer de pulmón a los cinco años, en distintos periodos de tiempo han demostrado poca mejoría a pesar de los avances tenidos en los medios diagnósticos y terapéuticos (2).

De todos es conocido que el factor etiológico más importante, con diferencia con respecto a los demás en el cáncer de pulmón, es el tabaco. Habiendose demostrado que la incidencia en la población aumenta de forma paralela al consumo de cigarrillo, con un retraso de 20 ó 30 años.

Tambien se ha demostrado que el fumar marihuana produce una carga sustancialmente mayor de dióxido de carbono y alquitrán, en relación con fumar una cantidad similar de tabaco, existiendo un riesgo adicional de padecer cáncer de pulmón, en el fumador que tambien utiliza marihuana.

En la mayoría de los países occidentales la frecuencia del carcinoma de pulmón está aumentando aunque en unos pocos se puede observar una estabilización e incluso un pequeño descenso coincidiendo con unos años posteriores a la disminución en el consumo de tabaco en esos países.

En la actualidad en los registros españoles del cáncer se está apreciando un aumento constante de las tasas de cáncer de pulmón y teniendo en cuenta que el hábito de fumar cigarrillos no ha descendido en la población masculina, además de que en los últimos 20 años se ha sumado un grupo cada vez más numeroso de mujeres al número de fumadores hará que se incremente positivamente la frecuencia de esta neoplasia en la población femenina, dejando de ser una rareza, además de seguir aumentando

en la población masculina.

Teniendo en cuenta que la neoplasia que nos ocupa, es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre, que su frecuencia está aumentando en la población española, que se estima que en los próximos años va a seguir aumentando y que hemos observado escasas referencias bibliográficas en la literatura sobre esta enfermedad en el anciano, hemos decidido estudiar las características de esta enfermedad en el paciente geriátrico, con el 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 pueda presentar en edades avanzadas de la vida.

## PACIENTES Y METODO

## PACIENTES Y METODO

### 1) Criterios de selección.-

Hemos revisado de forma retrospectiva cuatrocientas historias clínicas de pacientes afectos de cáncer de pulmón que acudieron al Centro Regional de Oncología, entre los años 1982 y 1988. El único criterio de selección fué tomar doscientas historias de enfermos menores de 65 años y el mismo número de mayores de 64. La revisión se inició con las historias que se abrieron en 1988, seguido de los años posteriores hasta completar las doscientas de cada grupo, resultando: 96 de 1988, 113 de 1987, 77 de 1986, 67 de 1985, 25 de 1984, 17 de 1983 y 5 de 1982.

El tiempo de seguimiento mínimo fué de 27 meses, desde diciembre de 1988 hasta finales de marzo de 1991 que se cerró el estudio.

### 2) Recogida de datos.-

De cada historia clínica hemos tomado los siguientes datos:

nº de historia

año

edad

sexo

profesión

naturaleza



antecedente EPOC	antecedente TBC
antecedente pleuresia	alcohol
tabaco	tos
expectoración	expectoración hemática
hemoptisis	disfonía
tumor	dolor torácico
dolor óseo	cefalea
hemiparesia	acropaquias
SVCS	metast. diagnos. óseas
metast. diagnos. hepáticas	metast. diagnos. cutáneas
metast. diagnos. cerebrales	metast. diagnos. adrenales
metast. diagnos. pulmonares	metast. evolut. óseas
metast. evolut. hepáticas	metast. evolut. cutáneas

metast. evolutiv. cerebrales	metast. evolut. adrenales
metast. evolutiv. pulmonares	localización tumoral
tumor cavitado	tumor de Pancoast
atelectasia	ensanchamiento hilar
elevación diafragmática	derrame pleural
mediastino ensanchado	tumor central
tumor periférico	compresión extrínseca
tumor submucoso	tumor exofítico
tumor infiltrante	citología esputo
BAS	legrado
biopsia endoscópica	punción aspirativa
cirugía diagnóstica	tipo histológico
estadio tumoral	trat. quirúrgico

radioterapia	quimioterapia
trat. sintomático	yatrogenia hemat. quimiot.
yatrogenia digest. quimiot.	yatrogenia nefrolog. quimiot.
esofagitis actínica	abandono terapéutico
remitidos otro servicio	exfumadores más diez años
segunda neoplasia	supervivencia

### 3) Descripción de la muestra.-

Con respecto a la edad hemos hecho varios subgrupos que para los menores de 65 años fué el subgrupo I (<45 años), subgrupo II (>44 y <55 años), subgrupo III (>54 y <65 años), para el grupo de mayores de 64 tenemos el subgrupo IV (>64 y <70 años), subgrupo V (>69 y <75 años), subgrupo VI (>74 y <80 años) y subgrupo VII (>79 años). También hemos agrupados a los pacientes por sexo y por grupos de edad. En cuanto a la profesión hemos recogido por separados los de profesión polutante y no polutante en los dos grupos de edad al igual que con la naturaleza rural o urbana de cada uno de los grupos.

Hemos relacionados los antecedentes personales de EPOC, tuberculosis, pleuresía y consumo de tabaco y alcohol en los dos grupos de edad. El consumo de tabaco lo hemos estudiados en los

hombres y mujeres mayores de 64 años y menores de 65. Los antecedentes familiares de cáncer de pulmón y de otras neoplasias los hemos relacionados por separado en los dos grupos de edad.

El tipo histológico de los tumores lo hemos relacionado en los dos grupos de edad estudiados, con el consumo de cigarrillo, con las manifestaciones clínicas, con los hallazgos radiológicos, con los hallazgos endoscópicos, con las metástasis tanto al diagnóstico como evolutivas.

También hemos estudiados en estos dos grupos de edad el estadio tumoral, tratamiento que han sido sometidos, los efectos yatrogénicos de la radioterapia y de la quimioterapia, los que no completaron el tratamiento radioterápico, los que se remitieron a otro servicio tras radioterapia, los que habían suspendido el hábito tabáquico más de 10 años antes, los portadores de segunda neoplasia, los que continúan vivos y la supervivencia actuarial.

#### 4) Método estadístico y soporte informático.-

Para la ejecución de esta tesis doctoral hemos utilizado un ordenador personal IBM Personal System/2 Model 30, los programas informáticos WordStar 3.40 de MicroPro International Corporation y el Open Access II de Software Products International.

Una vez distribuidos los pacientes en los dos grupos de edad anteriormente señalados hemos procedido al estudio comparativo de las características del cáncer de pulmón en ambos. De los datos

recogidos calculamos el rango, la frecuencia absoluta, porcentajes, media aritmética y se buscó la significación  $P < 0.05$ , es decir la seguridad del 95%. La supervivencia la hemos estudiado procediendo al cálculo de la media aritmética en su conjunto y en los dos grupos de edad estudiados. La supervivencia actuarial la hemos estudiado según el método de Kaplan Meier (196) y la comparación de las curvas obtendias mediante la prueba de Mantel-Haenszel (196).

## RESULTADOS

## RESULTADOS

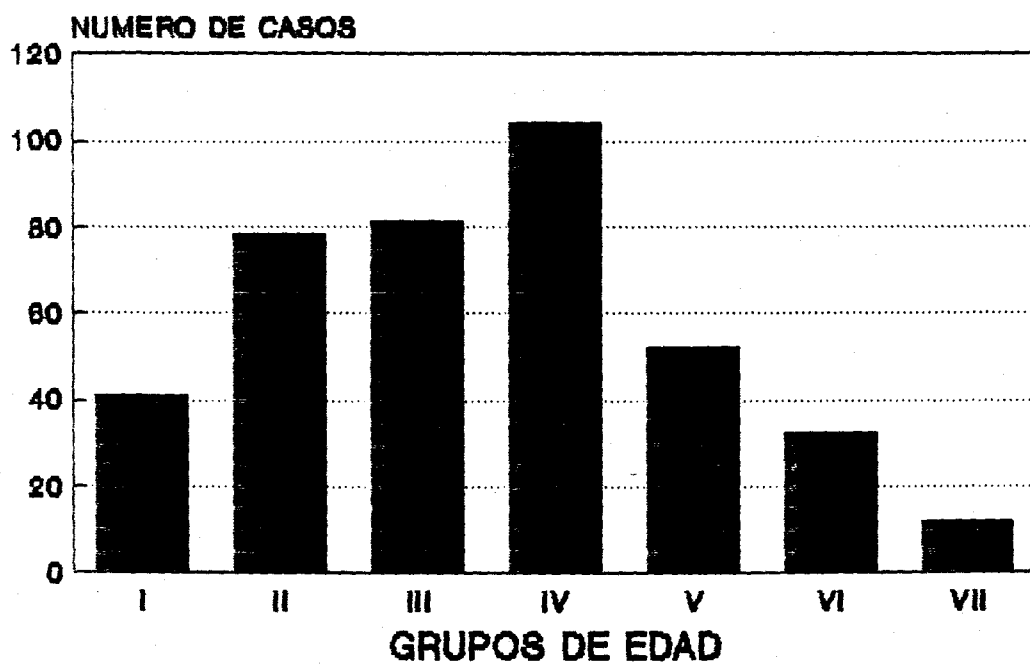
### 1) DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

I	.....	41
II	.....	78
III	.....	81
IV	.....	104
V	.....	52
VI	.....	32
VII	.....	12

I = < 45 años	V = > 69 y < 75 años
II = > 44 y < 55 años	VI = > 74 y < 80 años
III = > 54 y < 65 años	VII = > 79 años
IV = > 64 y < 70 años	

# CANCER DE PULMON

## GRUPOS DE EDAD



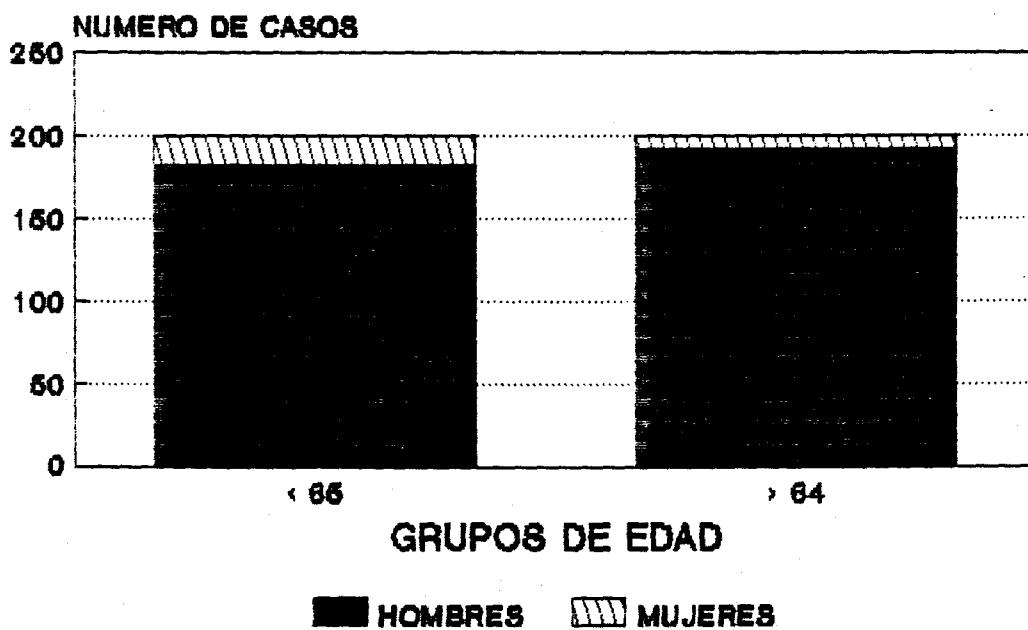


2) DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

Mujeres.....	25
Mujeres > 64 años .....	8
Mujeres < 65 años .....	17
Hombres.....	375
Hombres > 64 años .....	192
Hombres < 65 años .....	183

# CANCER DE PULMON

## DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO



### 3) PROFESION POLUTANTE

Profesión 1 .....	85
Profesión 1 > 64 años.....	31
Profesión 1 < 65 años.....	54

1 = polutante

### 4) NATURALEZA

Rural .....	276
Rural > 64 años.....	152
Rural < 65 años .....	124
Urbana .....	110
Urbana > 64 años .....	40
Urbana < 65 años .....	70
Indeterminada .....	14

### 5) ANTECEDENTES PERSONALES

EPOC .....	100
EPOC > 64 años .....	56
EPOC < 65 años .....	44

TBC .....	8
TBC > 64 años .....	2
TBC < 65 años .....	6
Pleuresia .....	29
Pleuresia > 64 .....	14
Pleuresia < 65 años .....	15
Alcohol .....	116
Alcohol > 64 años .....	46
Alcohol < 65 años .....	70

#### 6) ANTECEDENTES FAMILIARES NEOPLASICOS

Cáncer de pulmón .....	24
Cáncer de pulmón > 64 años .....	14
Cáncer de pulmón < 65 años .....	10
Otras neoplasias .....	93
Otras neoplasias > 64 años .....	48
Otras neoplasias < 65 años .....	45

7) TABACO

Fumadores .....	371
No fumadores .....	29
Hombres fumadores .....	356
Hombres no fumadores .....	19
Mujeres fumadoras .....	15
Mujeres no fumadoras .....	10

8) NUMERO DE CIGARRILLOS Y EDAD

	> 64 años	< 65 años	total
I	13	16	29
II	15	14	29
III	93	77	170
IV	69	77	146
V	10	16	26

I = No fumadores

IV= Fumadores >39 y <60 cig.

II= Fumadores >0 y <20 cig.

V = Fumadores >59 cig.

III=Fumadores >19 y <40 cig.

9) ANATOMIA PATOLOGICA

Carcinoma epidermoide .....	193
Adenocarcinoma .....	82
Carcinoma de células grandes .....	19
Carcinoma de células pequeñas .....	90
Carcinoma mucoepidermoide .....	1
Sin clasificar .....	15

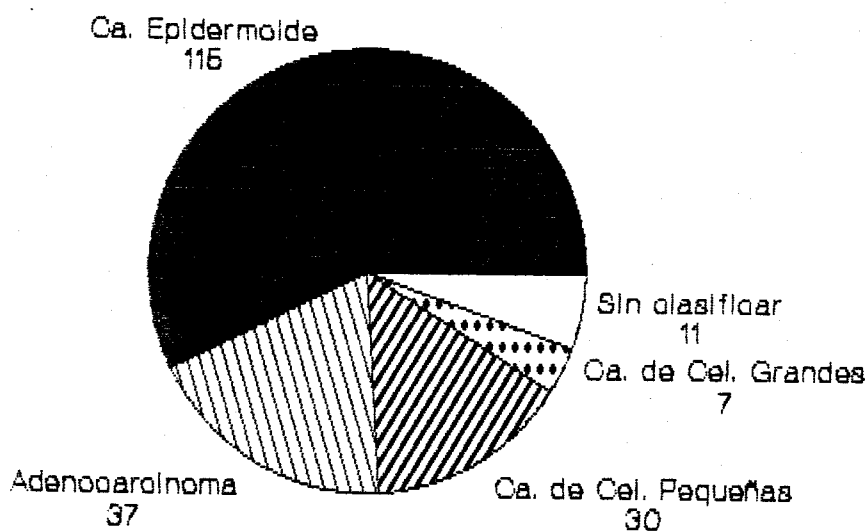
10) CLASIFICACION POR EDADES Y TIPO ANATOMOPATOLOGICO

Carcinomas epidermoides .....	193
Carcinomas epidermoides > 64 años .....	115
Carcinomas epidermoides < 65 años .....	78
Adenocarcinomas .....	82
Adenocarcinomas > 64 años .....	37
Adenocarcinomas < 65 años .....	45



Ad. bronquioalveolares .....	6
Ad. bronquioalveolares > 64 años ...	4
Ad. bronquioalveolares < 65 años ...	2
Carcinoma de células grandes .....	19
Carcinoma de células grandes > 64 años ....	7
Carcinomas de células grandes < 65 años ...	12
Carcinomas de células pequeñas .....	90
Carcinomas de células pequeñas > 64 años ...	30
Carcinomas de células pequeñas < 65 años ...	60
Carcinoma mucoepidermoide .....	1
Carcinoma mucoepidermoide > 64 años ....	0
Carcinoma mucopidermoide < 65 años ....	1
Sin clasificar .....	15
Sin clasificar > 64 años .....	11
Sin clasificar < 65 años .....	4

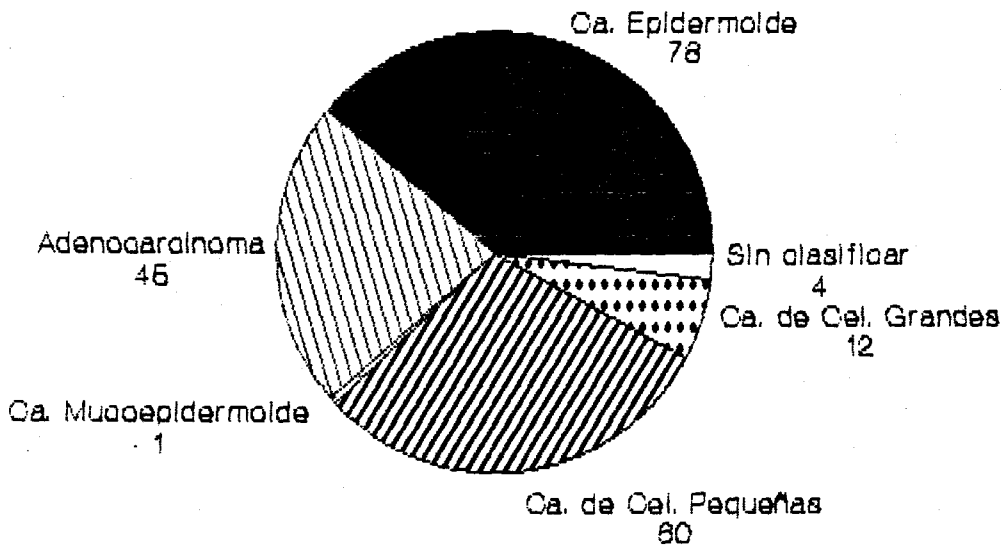
# ANATOMIA PATOLOGICA Y EDAD MAYORES DE 64



## CANCER DE PULMON



# ANATOMIA PATOLOGICA Y EDAD MENORES DE 65



## CANCER DE PULMON

11) TABACO Y ANATOMIA PATOLOGICA

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
0 cig.	2	22	3	2	0	0	29
>0 y <20 cig.	14	8	1	4	1	1	29
>19 y <40 cig.	83	31	9	40	7	0	170
>39 y <60 cig.	81	15	4	40	6	0	146
>59 cig.	13	6	2	4	1	0	26

12) TABACO Y ANATOMIA PATOLOGICA > 64 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
0 cig.	1	9	1	2	0	0	13
>0 y <20 cig.	10	3	0	1	1	0	15
>19 y <40 cig.	54	15	4	16	4	0	93
>39 y <60 cig.	44	9	1	10	5	0	69
>59 cig.	6	1	1	1	1	0	10

13) TABACO Y ANATOMIA PATOLOGICA < 65 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
0 cig.	1	13	2	0	0	0	16
>0 y <20 cig.	4	5	1	3	0	1	14
>19 y <40 cig.	29	16	5	24	3	0	77
>39 y <60 cig.	37	6	3	30	1	0	77
>59 cig.	7	5	1	3	0	0	16

14) HABIAN DEJADO EL HABITO TABAQUICO MAS DE 10 AÑOS ANTES

Sin fumar más de 10 años .....	12
Sin fumar más de 10 años > 64 años .....	11
Sin fumar más de 10 años < 65 años .....	1

15) SIN FUMAR MAS DE 10 AÑOS Y ANAT. PATOLOG.

	> 64 años	< 65 años	Total
Ep.	7	1	8
Ad.	2	0	2
Cg.	0	0	0
Cp.	2	0	2
Sc	0	0	0
Me	0	0	0

16) MANIFESTACIONES CLINICAS

Pérdida de peso ..... 67

Pérdida de peso > 64 años ..... 36

Pérdida de peso < 64 años ..... 31

Tos ..... 226

Tos > 64 años ..... 124

Tos < 65 años ..... 102

Disnea .....	108
Disnea > 64 años .....	59
Disnea < 65 años .....	49
Expectoración .....	91
Expectoración > 64 años .....	51
Expectoración < 65 años .....	40
Expect. hemática .....	136
Expect. hemática > 64 años .....	77
Expect. hemática < 65 años .....	59
Hemoptisis .....	7
Hemoptisis > 64 años .....	2
Hemoptisis < 65 años .....	5
Disfonía .....	28
Disfonía > 64 años .....	14
Disfonía < 65 años .....	14

Tumor .....	25
Tumor > 64 años .....	14
Tumor < 65 años .....	11
Dolor torácico .....	151
Dolor torácico > 64 años .....	59
Dolor torácico < 65 años .....	92
Dolor hombro .....	33
Dolor hombro > 64 años .....	20
Dolor hombro < 65 años .....	13
Dolor óseo .....	34
Dolor óseo > 64 años .....	17
Dolor óseo < 65 años .....	17

Cefalea .....	8
Cefalea > 64 años .....	2
Cefalea < 65 años .....	6
Hemiparesia .....	3
Hemiparesia > 64 años .....	1
Hemiparesia < 65 años .....	2
Acropaquias .....	105
Acropaquias > 64 años .....	51
Acropaquias < 65 años .....	54
SCVS .....	27
SVCS > 64 años .....	13
SVCS < 65 AÑOS .....	14

17) CLINICA Y ANATOMIA PATOLOGICA

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
Expect. hp.	89	16	7	22	2	0	136
Acropaquias	55	22	5	18	5	0	105
Dolor tc.	70	28	9	38	6	0	151
SVCS	13	3	1	9	1	0	27

Ep= Epidermoide      Cg= Células grandes      Sc= Sin clasificar  
Ad= Adenocarcinoma      Cp= Células pequeñas      Me= Mucoepidermoide

18) CLINICA Y ANATOMIA PATOLOGICA > 64 AÑOS

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
Expect. h.	58	9	3	5	2	0	77
Acrop.	28	11	3	7	2	0	51
Dolor t.	34	10	3	7	5	0	59
SVCS	7	2	1	2	1	0	13



19) CLINICA Y ANATOMIA PATOLOGICA < 65 AÑOS

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
Expec. h.	31	7	4	17	0	0	59
Acrop.	27	11	2	11	3	0	54
Dolor t.	36	18	6	31	1	0	92
SVCS.	6	1	0	7	0	0	14

20) METASTASIS AL DIAGNOSTICO

Metástasis al diagnóstico .....	125
Metástasis al diagnóstico > 64 años .....	61
Metástasis al diagnóstico < 65 años .....	64
Metástasis d. óseas .....	40
Metástasis d. óseas > 64 años .....	19
Metástasis d. óseas < 65 años .....	21

Metástasis d. hepáticas .....	22
Metástasis d. hepáticas > 64 años .....	13
Metástasis d. hepáticas < 65 años .....	9
Metástasis d. cutáneas .....	19
Metástasis d. cutáneas > 64 años .....	9
Metástasis d. cutáneas < 65 años .....	10
Metástasis d. cerebrales .....	21
Metástasis d. cerebrales > 64 años .....	7
Metástasis d. cerebrales < 65 años .....	14
Metástasis d. adrenales .....	5
Metástasis d. adrenales > 64 años .....	2
Metástasis d. adrenales < 65 años .....	3
Metástasis d. pulmonares .....	7
Metástasis d. pulmonares > 64 años .....	4
Metástasis d. pulmonares < 65 años .....	3

21) METASTASIS AL DIAGNOSTICO Y ANATOMIA PATOLOGICA

	> 64 años	< 65 años	Total
Ep.	24	16	40
Ad.	16	21	37
Cg.	1	3	4
Cp.	16	20	36
Sc.	4	3	7
Me.	0	1	1

22) LOCALIZACION DE LAS METASTASIS AL DIAG. Y ANAT. PATOLOG.

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
M. óseas	12	14	1	6	6	1	40
M. hepat.	6	4	1	10	1	0	22
M. cutan.	8	4	0	6	1	0	19
M. cerbr.	5	4	1	10	1	0	21
M. adren.	1	1	1	2	0	0	5
M. pulmo.	3	3	0	1	0	0	7

23) METASTASIS AL DIAGNOSTICO Y ANAT. PATOLOG. EN > 64 AÑOS

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
M. óseas	7	6	1	1	4	0	19
M. hepat.	5	1	0	6	1	0	13
M. cutan.	4	1	0	3	1	0	9
M. cereb.	1	2	0	3	1	0	7
M. adren.	1	0	0	1	0	0	2
M. pulmo.	1	2	0	1	0	0	4

24) METASTASIS AL DIAGNOSTICO Y ANAT. PATOLOG. < 65 AÑOS

	Ep.	Ad.	Cg.	Cp.	Sc.	Me.	Total
M. óseas	5	8	0	5	2	1	21
M. hepat.	1	3	1	4	0	0	9
M. cutan.	4	3	0	3	0	0	10
M. cereb.	4	2	1	7	0	0	14
M. adren.	0	1	1	1	0	0	3
M. pulmo.	2	1	0	0	0	0	3

25) METASTASIS EVOLUTIVAS Y ANAT. PATOLOG.

	> 64 años	< 65 años	total
Ep.	24	18	42
Ad.	8	13	21
Cg.	2	2	4
Cp.	5	19	24
Sc.	2	1	3
Me.	0	1	1

26) LOCALIZACION METASTASIS EVOLUTIVAS Y ANAT. PATOLOG.

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. óseas	20	9	1	6	2	0	38
M. hepat.	4	3	0	4	0	0	11
M. cutan.	7	3	1	2	1	0	14
M. cereb.	9	5	2	10	0	1	27
M. adren.	1	1	0	2	0	0	4
M. pulmo.	5	6	0	1	0	0	12

27) METASTASIS EVOLUTIVAS Y ANAT. PATOLOG. > 64 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. óseas	10	3	0	1	1	0	15
M. hepat.	2	2	0	0	0	0	4
M. cutan.	3	0	0	1	1	0	5
M. cereb.	4	1	2	0	0	0	7
M. adren.	1	0	0	1	0	0	2
M. pulmo.	3	1	0	1	0	0	5

28) METASTASIS EVOLUTIVAS Y ANAT. PATOLOG. < 65 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. óseas	10	6	1	5	1	0	23
M. hepat.	2	1	0	4	0	0	7
M. cutan.	4	3	1	1	0	0	9
M. cereb.	5	4	0	10	0	1	20
M. adren.	0	1	0	1	0	0	2
M. pulmo.	2	5	0	0	0	0	7

29) METASTASIS AL DIAGNOSTICO, EVOLUTIVAS Y EDAD

	> 64 años	< 65 AÑOS	total
Metastas.	92	128	220
M. óseas	34	44	78
M. hepat.	17	16	33
M. cutan.	14	19	33
M. cerebr.	14	34	48
M. adren.	4	5	9
M. pulmo.	9	10	19

30) METASTASIS AL DIAGNOSTICO, EVOLUTIVAS, ANAT. PAT. Y EDAD

	> 64 años	< 65 años	total
Ep.	48	34	82
Ad.	24	34	58
Cg.	3	5	8
Cp.	21	39	60
Sc.	9	3	12
Me.	0	2	2

31) LOCALIZACION DE LAS METASTASIS, DIAGNOST. EVOLUT.

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. Oseas	32	23	2	12	8	1	78
M. hepat.	10	7	1	14	1	0	33
M. cutan.	15	7	1	8	2	0	33
M. cereb.	14	9	3	20	1	1	48
M. adren.	2	2	1	4	0	0	9
M. pulmo.	8	9	0	2	0	0	19

31) METASTASIS , ANAT. PATOLOG. > 64 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. óseas	17	9	1	2	5	0	34
M. hepat.	7	3	0	6	1	0	17
M. cutan.	7	1	0	4	2	0	14
M. cereb.	5	3	2	3	1	0	14
M. adren.	2	0	0	2	0	0	4
M. pulmo.	4	3	0	2	0	0	9



32) METASTASIS ANAT. PATOLOG. < 65 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
M. óseas	15	14	1	10	3	1	44
M. hepat.	3	4	1	8	0	0	16
M. cutan.	8	6	1	4	0	0	19
M. cereb.	9	6	1	17	0	1	34
M. adren.	0	2	1	2	0	0	5
M. pulmo.	4	6	0	0	0	0	10

33) LOCALIZACION RADIOLOGICA

Pulmón izquierdo .....	171
Pulmón izquierdo > 64 años .....	81
Pulmón izquierdo < 65 años .....	90
Pulmón derecho .....	201
Pulmón derecho > 64 años .....	104
Pulmón derecho < 65 años .....	97

Lóbulos superiores .....	190
Lóbulos superiores > 64 años .....	97
Lóbulos superiores < 65 años .....	93
Lóbulo md y ll .....	30
Lóbulo md y ll > 64 años .....	14
Lóbulo md y ll < 65 años .....	16
Lóbulos inferiores .....	66
Lóbulos inferiores > 64 años .....	33
Lóbulos inferiores < 65 años .....	33

#### 34) HALLAZGOS RADIOLOGICOS

Tumor cavitado .....	25
Tumor cavitado > 64 años .....	16
Tumor cavitado < 65 años .....	9
Pancoast .....	16
Pancoast > 64 .....	9
Pancoast < 65 años .....	7

Atelectasia .....	32
Atelectasia > 64 años .....	15
Atelectasia < 65 años .....	17
Hilio ensanchado.....	74
Hilio ensanchado > 64 años .....	35
Hilio ensanchado < 65 años .....	39
Derrame pleural .....	55
Derrame pleural > 64 años .....	33
Derrame pleural < 65 años .....	22
Diafragma elevado .....	12
Diafragma > 64 años .....	4
Diafragma < 65 años .....	8
Mediastino ensanchado .....	69
Mediastino ensanchado > 64 .....	34
Mediastino ensanchado < 65 .....	35

35) HALLAZGOS RADIOLOGICOS Y ANAT. PATOLOG.

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Total
T. cavitado	19	1	1	4	0	25
T. Pancoast	9	4	0	0	3	16
Atelectasia	18	5	1	7	1	32
D. pleural	26	13	1	15	0	55
E. diafrag.	6	2	1	3	0	12
M. ensanch.	23	12	5	28	1	69

36) HALLAZGOS RADIOLOGICOS Y ANAT. PATOLOG. > 64 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Total
T. cavitado	13	1	0	2	0	16
T. Pancoast	6	1	0	0	2	9
D. pleural	23	5	0	5	0	33
E. diafrag.	3	0	1	0	0	4
M. ensancha.	14	5	2	12	1	34

37) HALLAZGOS RADIOLOGICOS Y ANAT. PATOLOG. < 65 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Total
T. cavitado	6	0	1	2	0	9
T. Pancoast	3	3	0	0	1	7
Atelectasia	9	3	0	5	0	17
D. pleural	3	8	1	10	0	22
E. diafrag.	3	2	0	3	0	8
M. ensanch.	9	7	3	16	0	35

38) FIBROBRONCOSCOPIA

Fibrobroncoscopia ..... 330

Fibrobroncoscopia > 64 años ..... 163

Fibrobroncoscopia < 65 años ..... 167

39) HALLAZGOS ENDOSCOPICOS

Tumor central ..... 233

Tumor central > 64 años ..... 113

Tumor central < 65 años ..... 120

Tumor periférico .....	61
Tumor periférico > 64 años .....	35
Tumor periférico < 65 años .....	26
Compresión extrínseca .....	44
Compresión extrínseca > 64 años .....	28
Compresión extrínseca < 65 años .....	16
Crecimiento submucoso .....	12
Crecimiento submucoso > 64 años .....	6
Crecimiento submucoso < 65 años .....	6
Exofítico .....	193
Exofítico > 64 años .....	91
Exofítico < 65 años .....	102
Infiltrante .....	61
Infiltrante > 64 años .....	31
Infiltrante < 65 años .....	30

40) HALLAZGOS ENDOSCOPICOS Y ANATOMIA PATOLOGICA

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
T. central	130	32	10	58	2	1	233
T. periférico	21	19	3	15	3	0	61
C. extrínseca	19	14	2	9	0	0	44
T. submucoso	4	4	0	4	0	0	12
T. exofítico	106	27	8	49	2	1	193
T. infiltrante	34	9	3	15	0	0	61

41) HALLAZGOS ENDOSCOPICOS Y ANAT. PATOLOG. > 64 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
T. central	77	13	3	18	2	0	113
T. periférico	15	10	1	7	2	0	35
C. extrínseca	15	8	1	4	0	0	28
T. submucoso	2	1	0	3	0	0	6
T. exofítico	62	13	1	13	2	0	91
T. infiltrante	20	3	2	6	0	0	31

42) HALLAZGOS ENDOSCOPICOS Y ANAT. PATOLOG. < 65 AÑOS

	Ep	Ad	Cg	Cp	Sc	Me	Total
T. central	53	19	7	40	0	1	120
T. periférico	6	9	2	8	1	0	26
C. extrínseca	4	6	1	5	0	0	16
T. submucoso	2	3	0	1	0	0	6
T. exofítico	44	14	7	36	0	1	102
T. infiltrante	14	6	1	9	0	0	30

43) ESTUDIO DE MUESTRAS

Citología de esputo positiva .....	26
Citología de esputo positiva > 64 años .....	16
Citología de esputo positiva < 65 años .....	10

BAS positivo ..... 178

BAS positivo > 64 años ..... 85

BAS positivo < 65 años ..... 93



Legrado positivo .....	77
Legrado positivo > 64 años .....	49
Legrado positivo < 65 años .....	28
Biopsia positiva .....	101
Biopsia positiva > 64 años .....	52
Biopsia positiva < 65 años .....	49
Punción positiva .....	38
Punción positiva > 64 años .....	25
Punción positiva < 65 años .....	13
Cirugía diagnóstica .....	35
Cirugía diagnóstica > 64 años .....	8
Cirugía diagnóstica < 65 años .....	27

#### 44) ESTADIO

Estadio I .....	23
Estadio I > 64 años .....	15
Estadio I < 65 años .....	8

Estadio II .....	3
Estadio II > 64 años .....	3
Estadio II < 65 años .....	0
Estadio III .....	110
Estadio III > 64 años .....	43
Estadio III < 65 años .....	67
Estadio IV .....	106
Estadio IV > 64 años .....	43
Estadio IV < 65 años .....	63

#### 45) TRATAMIENTO QUIRURGICO

Cirugía .....	57
Cirugía > 64 años .....	21
Cirugía < 65 años .....	36

#### 46) TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

Radioterapia .....	226
Radioterapia > 64 años .....	113
Radioterapia < 65 años .....	113

47) TRATAMIENTO SINTOMATICO

Tratamiento sintomático .....	78
Tratamiento sintomático > 64 años .....	51
Tratamiento sintomático < 65 años .....	27

48) ESOFAGITIS POSTRADIOTERAPIA

Esofagitis .....	13
Esofagitis > 64 años .....	9
Esofagitis < 65 años .....	4

49) QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia .....	89
Quimioterapia > 64 años .....	24
Quimioterapia < 65 años .....	65

50) COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

Hematológicas .....	4
Hematológicas > 64 años .....	1
Hematológicas < 65 años .....	3

Nefrológicas .....	2
Nefrológicas > 64 años .....	1
Nefrológicas < 65 años .....	1
Digestivas .....	3
Digestivas > 64 años .....	1
Digestivas < 65 años .....	2

51) NO COMPLETAN TRATAMIENTO

No completan tratamiento .....	20
No completan tratamiento > 64 años .....	16
No completan tratamiento < 65 años .....	4

52) SE REMITEN A OTRO SERVICIO TRAS RADIOTERAPIA

Tras radioterapia .....	26
Tras radioterapia > 64 años .....	6
Tras radioterapia < 65 años .....	20

53) CONTINUAN VIVO

Continuan vivo .....	10
Continuan vivo > 64 años .....	1
Continuan vivo < 65 años .....	9

54) HABIAN DEJADO DE FUMAR MAS DE 10 AÑOS ANTES

Sin hábito tabáquico .....	13
Sin hábito tabáquico > 64 años ....	12
Sin hábito tabáquico < 65 años ....	1

55) PORTADORES DE SEGUNDA NEOPLASIA

Con 2ª neoplasia .....	15
Con 2ª neoplasia > 64 años .....	11
Con 2ª neoplasia < 65 años .....	4

2ª neo. base de lengua .....	3
2ª neo. base de lengua > 64 años.....	2
2ª neo. base de lengua < 65 años ....	1
2ª neo. laringe .....	4
2ª neo. laringe > 64 años .....	3
2ª neo. laringe < 65 años .....	1
2ª neo. vejiga .....	4
2ª neo. vejiga > 64 años ....	3
2ª neo. vejiga < 65 años ....	1
2ª neo. labio .....	1
2ª neo. labio > 64 años .....	0
2ª neo. labio < 65 años .....	1
Otras 2ª neo. ....	3
Otras 2ª neo. > 64 años .....	3
Otras 2ª neo. < 65 años .....	0

56) SEGUNDA NEOPLASIA Y GRUPO ANATOMOPATOLOGICO

Segunda neoplasia y epidermoide .....	12
Segunda neoplasia y adenocarcinoma .....	2 ( varios)
Segunda neoplasia y células grandes .....	1 ( vejiga)
Segunda neoplasia y células pequeñas .....	0
Segunda neoplasia sin clasificar .....	0
Segunda neoplasia y mucoepidermoide .....	0

57) 2ª NEO Y TABACO

Fumadores .....	15
No fumadores .....	0

58) SUPERVIVENCIA EN MENORES DE 65 AÑOS

TIEMPO	MUERTOS	EXCLUIDOS	RIESGO	SUPERV.	ERROR ESTANDAR
0	1	0	200	0.9950	0.0000
1	19	0	199	0.9000	0.0202
2	12	5	175	0.8383	0.0255
3	19	3	160	0.7387	0.0299
4	16	5	136	0.6518	0.0330
5	9	5	115	0.6008	0.0354
6	12	3	103	0.5308	0.0358
7	11	1	90	0.4659	0.0359
8	6	1	70	0.4301	0.0368
9	1	1	71	0.4240	0.0382
10	6	2	68	0.3866	0.0367
11	8	0	62	0.3367	0.0348
12	7	0	54	0.2931	0.0335
13	7	3	44	0.2465	0.0323
14	3	0	37	0.2265	0.0327
15	5	0	34	0.1932	0.0298
16	3	1	28	0.1725	0.0297
17	3	0	25	0.1518	0.0280
18	5	1	21	0.1156	0.0237
21	3	0	16	0.0940	0.0224
23	1	0	13	0.0867	0.0230
29	0	1	11	0.0867	0.0250
32	0	1	10	0.0867	0.0260
34	0	1	9	0.0867	0.0276
40	0	1	8	0.0867	0.0293
41	1	0	8	0.0759	0.0258
47	0	1	6	0.0759	0.0298
48	0	1	5	0.0759	0.0326
52	1	0	5	0.0607	0.0263
59	0	1	3	0.0607	0.0340
60	0	1	2	0.0607	0.0416
73	0	1	1	0.0607	0.0588

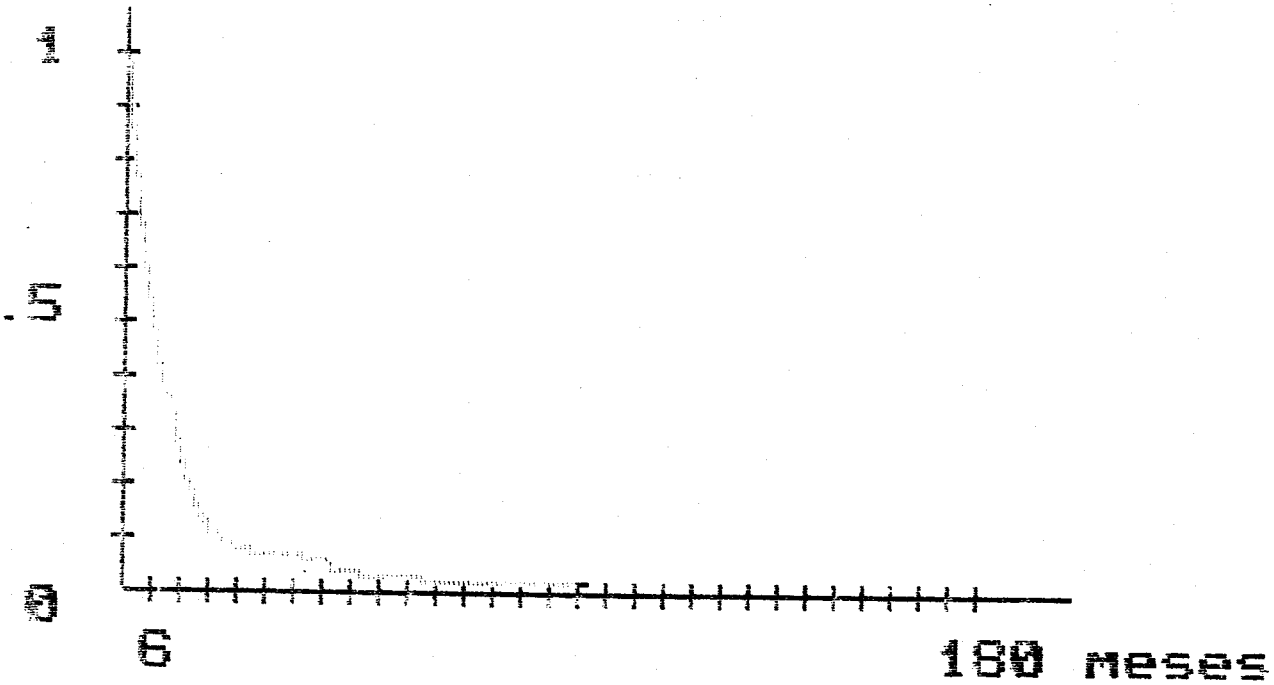


59) SUPERVIVENCIA EN MAYORES DE 64 AÑOS

TIEMPO	MUERTOS	EXCLUIDOS	RIESGO	SUPERV.	ERROR ESTANDAR
0	4	0	200	0.9800	0.0000
1	29	0	196	0.8350	0.0242
2	22	8	159	0.7195	0.0302
3	16	4	133	0.6329	0.0333
4	12	6	111	0.5645	0.0354
5	13	1	98	0.4896	0.0353
6	10	0	85	0.4320	0.0353
7	8	2	73	0.3847	0.0353
8	6	0	65	0.3492	0.0349
9	7	0	59	0.3077	0.0333
10	5	0	52	0.2781	0.0328
11	8	0	47	0.2308	0.0295
12	4	0	39	0.2071	0.0295
13	3	0	35	0.1894	0.0288
14	5	0	32	0.1598	0.0259
15	3	0	27	0.1420	0.0253
16	3	0	24	0.1243	0.0237
17	1	0	21	0.1184	0.0243
18	2	1	19	0.1059	0.0230
20	1	0	17	0.0997	0.0229
21	1	0	16	0.0934	0.0222
23	1	0	15	0.0872	0.0215
25	1	0	14	0.0810	0.0207
26	1	0	13	0.0748	0.0199
27	1	0	12	0.0685	0.0191
29	1	0	11	0.0623	0.0182
30	0	1	9	0.0623	0.0201
32	1	0	9	0.0554	0.0179
38	1	0	8	0.0485	0.0167
43	2	0	7	0.0346	0.0129
44	1	0	5	0.0277	0.0122
48	1	0	4	0.0208	0.0103
50	1	0	3	0.0138	0.0079
63	1	0	2	0.0069	0.0049

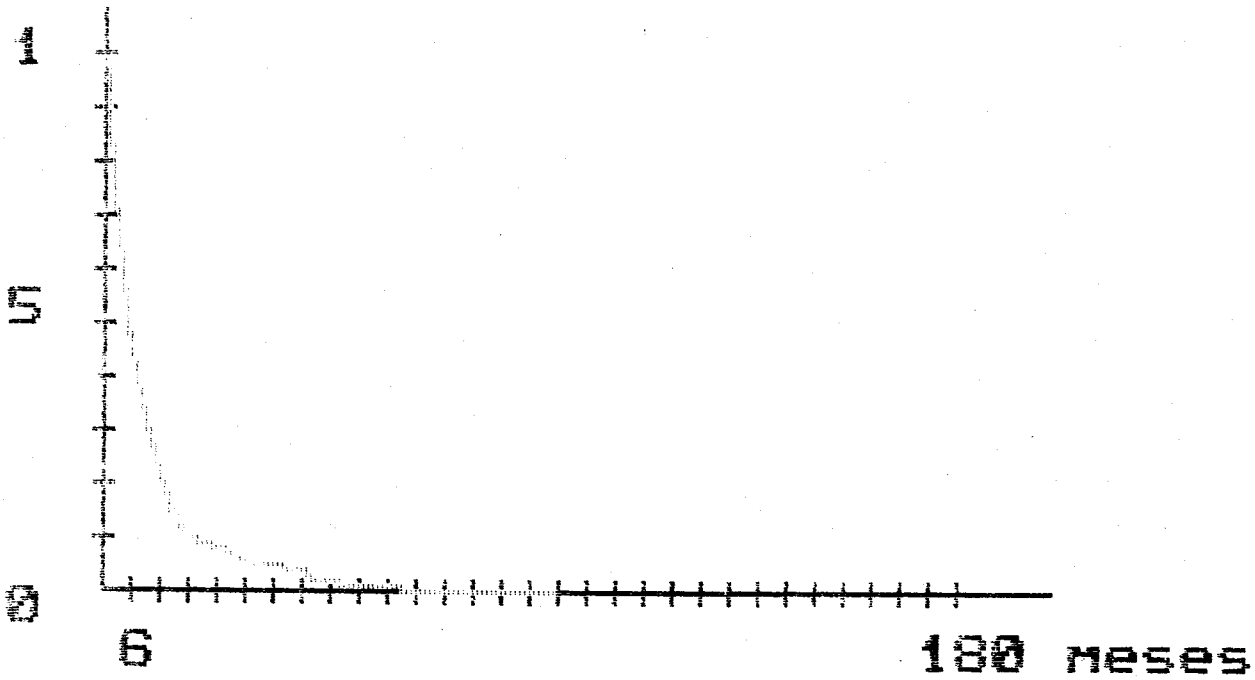
SUPERVIVENCIA CANCER DE PULMON  
TOTAL DE LA SERIE

1 : 2



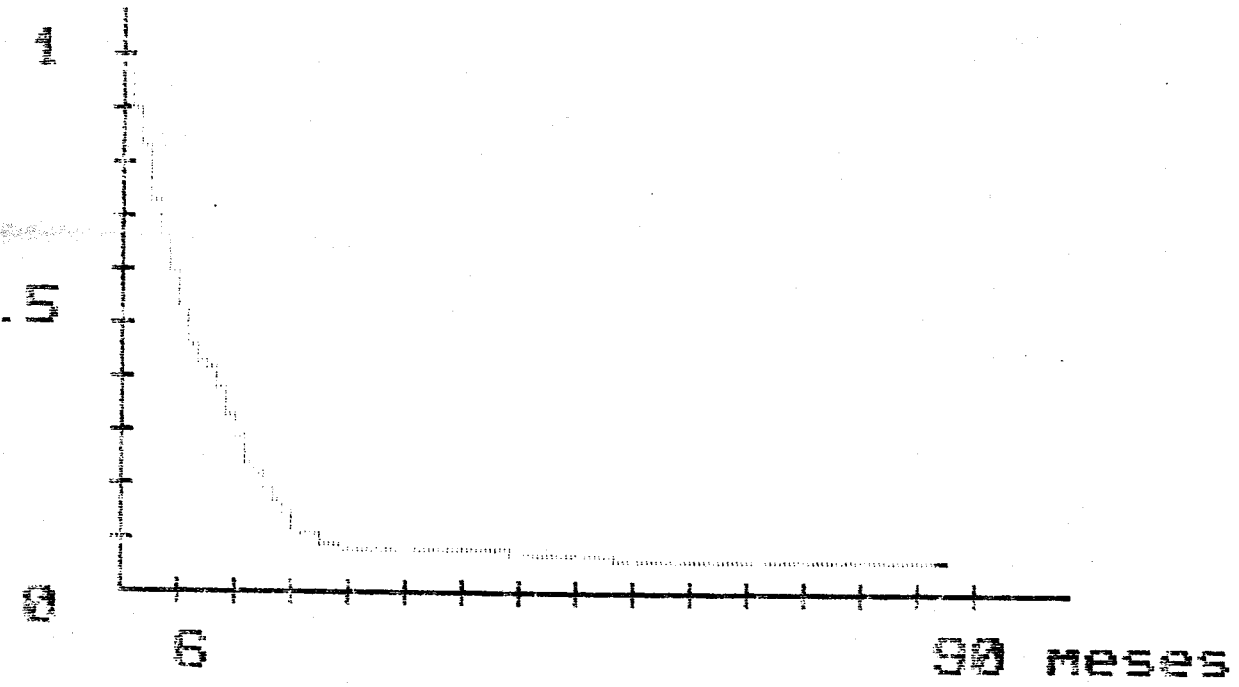
SUPERVIVENCIA CANCER DE PULMON  
EN 64 AÑOS

1 : 1

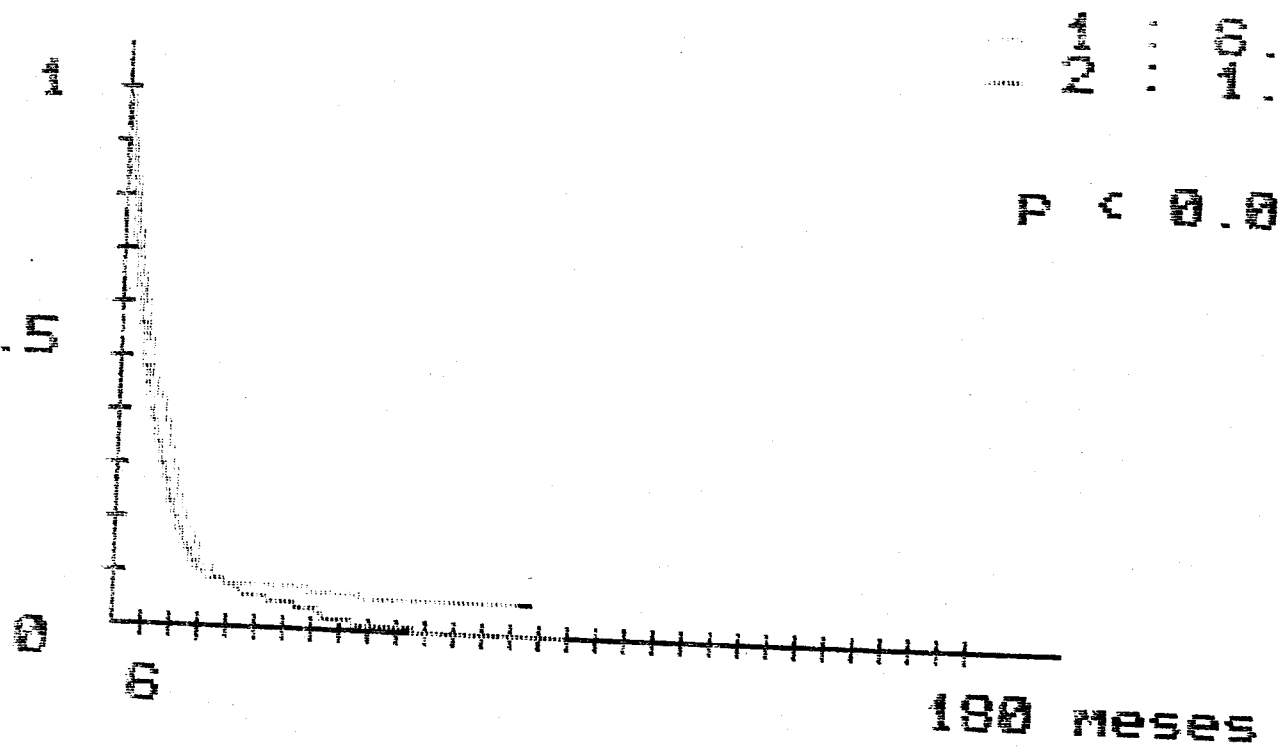


# SUPERVIVENCIA CANCER DE PULMON EN < 65 AÑOS

1 : 8



SUPERVIVENCIA CANCER DE PULMON  
< 65 VERSUS >64



## DISCUSSION

## DISCUSION

Hemos revisado de forma retrospectiva 400 historias de pacientes afectos de cáncer de pulmón que acudieron al Centro Regional de Oncología en los años 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987 y 1988, de los cuales 200 eran menores de 65 años y 200 mayores de 64 años. Comenzamos con el año 1988 hasta 1982, sin ningún otro criterio de selección, resultando 96 de 1988, 113 de 1987, 77 de 1986, 67 de 1985, 25 de 1984, 17 de 1983 y 5 de 1982.

La edad de los pacientes de nuestro estudio ha estado comprendida entre 21 y 88 años. La media aritmética de las edades de los menores de 65 años ha sido de 51.23 años y la de los mayores de 64, 70.5 años. Se ha encontrado más frecuentemente para los menores de 65 años en el grupo de edad comprendido entre > 54 y < 65 años, con un 20.5% y para los mayores de 64 años la frecuencia ha sido mayor entre >64 y <70 años con un 52% .

El 93.75% de los pacientes eran hombres, de los cuales el 48.8% eran menores de 65 años y el 51.2% eran mayores de 64 años. El 6.25% de nuestro estudio corresponde a mujeres, distribuidas en el 68% en menores de 65 años y el 32% en mayores de 64 años. La relación M/H en nuestro estudio es superior entre los menores de 65 años (17/183) a la de los mayores de 64 (8/192)  $p > 0.05$ , relacionandose con el aumento observado en la frecuencia del cáncer de pulmón en la mujer, en los registros de cáncer de los últimos años.

Tenían profesión polutante el 21.25% de los pacientes, distribuida en el 27% para los menores de 65 años y del 15.5% para los mayores de 64 años,  $p < 0.05$ .

Procedían del medio rural el 69% de nuestros pacientes, el 27.5% del medio urbano y un 3.5% indeterminado. Observando una diferencia significativa en nuestro estudio, de pacientes procedentes del medio rural  $p < 0.001$ .

En los antecedentes personales es de destacar la EPOC que se encontraba presente en el 25% de los casos, estando afectos el 22% de los menores de 65 años y el 28% de los mayores de 64 años. Datos que coinciden con la experiencia de la mayoría de los autores.

En el 29% de los casos existía un consumo importante de alcohol, estando presente este hábito en el 35% de los menores de 65 años y en el 23% de los mayores de 64 años. Observándose una diferencia significativa entre ambos grupos de edad  $p < 0.05$ .

Antecedentes familiares de cáncer de pulmón tenían el 6% de los pacientes, estando presente en el 5% de los familiares en primer grado de los menores de 65 años y en el 7% de los familiares de los enfermos mayores de 64 años. Encontrándose una distribución similar en ambos grupos.

Antecedentes familiares neoplásicos distintos del cáncer de pulmón estaban presentes en el 23.25% de los enfermos de nuestro estudio con una distribución similar para ambos grupos, 22.5% y 24% para menores de 65 años y mayores de 64 años respectivamente, no observándose diferencia significativa entre los dos grupos de edad.

En nuestro estudio hemos observado una frecuencia importante de antecedentes familiares neoplásicos en los pacientes afectados de cáncer de pulmón, llegando al 29.25% de los casos, sin



encontrar diferencias significativas entre ambos grupos  $p > 0.05$  .

El hábito tabáquico estaba presente en el 92.75% de los pacientes, entre las mujeres eran fumadoras el 60% y entre los hombres el 94.93% . En los dos grupos de edad el porcentaje de hombres fumadores era similar.

El tipo histológico más frecuente en nuestro estudio ha sido el carcinoma epidermoide que se encontraba en un 48.25% de los casos correspondiendo un 39% a los menores de 65 años y un 57.5% de los casos para los mayores de 64 años, apreciándose una diferencia significativa entre ambos grupos,  $p < 0.01$  . El segundo tipo histológico más frecuente ha sido el carcinoma de células pequeñas, encontrándose en el 22.5% de nuestros enfermos, con una diferencia significativa entre ambos grupos de edades, el 30% eran menores de 65 años y el 15% mayores de 64 años,  $p < 0.01$  . El tercer grupo histológico en orden de frecuencia fué el adenocarcinoma que se encontró en el 20.5% de los casos con una escasa diferencia entre ambos grupos, 22.5% en menores de 65 años y 18.5% en mayores de 64 años. En cuarto lugar estaban los pacientes afectos de carcinoma de células grandes, en una proporción del 4.75% de los casos y también en clara diferencia entre ambos grupos, 6% para los menores de 65 años y 3.5% en los mayores de 64 años. Como caso aislado hemos encontrado un paciente afecto de un carcinoma mucoepidermoide, lo que representa un 0.25%, proporción similar a la de otros estudios. También hemos tenido un 3.75% de nuestros casos afectos de carcinoma pulmonar sin clasificar histológicamente y con una frecuencia superior en los enfermos mayores de 64 años, con un 5.5% y en los menores de 65 con un 2% .

Al igual que en otros estudios hemos comprobado que el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas son los más relacionados con el tabaco de tal forma que el 51.7% de los fumadores de 20 o más cigarrillos tenía un carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas se encontraba en el 25.7% de los fumadores de 20 o más cigarrillos. Esta relación es mucho más acentuada en los mayores de 64 años, con respecto al carcinoma epidermoide que se presentó en el 60.4% de ellos, mientras que el carcinoma de células pequeñas tan sólo se encontró en el 15.6% de los casos. En los menores de 65 años seguía siendo más frecuente el carcinoma epidermoides pero en una proporción del 42.9% , seguido del carcinoma de células pequeñas que se encontró en el 33.5% de los casos.

El 3% de los pacientes de nuestro estudio habían dejado el hábito tabáquico hacía más de 10 años, de los cuales el 91% eran mayores de 64 años, presentando el 66.6% de ellos carcinomas epidermoides. Datos diferentes a los observados por otros autores (11).

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes hemos encontrado la tos que se presentó en el 56.5% de los enfermos, dolor torácico en el 37.5%, expectoración hemoptoica en el 34% de los casos, disnea en el 27% de los casos, acropaquias en el 26.25% , apreciando una distribución similar entre ambos grupos de edad, excepto para el dolor torácico que se presentó en el 46% de los menores de 65 años y en el 29.5% de los mayores de 64 años, con  $p < 0.01$  y la expectoración hemática que fué más frecuente para el grupo de más edad, con un 37.5% de los casos, frente a

los más jóvenes que se presentó en el 29.5% de ellos, con  $p < 0.01$ .

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes encontradas en nuestro estudio fueron: dolor en hombro en el 8.25% , dolor óseo en el 8.25% , disfonía en el 7%, S.V.C.S. en el 6.75%, tumor en el 6.25%, cefalea en el 2%, hemoptisis en el 1.75%, y hemiparesia en el 0.75% de los casos, con una distribución similar entre ambos grupos de edades.

Hemos correlacionado la anatomía patológica con la presentación de expectoración hemoptoica, dolor torácico, síndrome de la vena cava superior y con acropaquias en el conjunto de todos nuestros enfermos y por separado en los dos grupos de edad estudiados, observando que:

a) La expectoración hemoptoica fué más frecuente al diagnóstico en los carcinomas epidermoides, presentándose en el 46.1% de ellos, seguidos de los carcinomas de células grandes con 36.8%, los carcinomas de células pequeñas en el 24.4% de los casos y por último en los adenocarcinomas en el 19.5% de los casos, la relación en los dos grupos de edad estudiados fué la siguiente:

- En menores de 65 años el orden de frecuencia fué del 39.7% para los carcinomas epidermoides, 33.3% para los carcinomas de células grandes, 28.3% para los carcinomas de células pequeñas y el 15.5% para los adenocarcinomas.

- En los mayores de 64 años la expectoración hemoptoica estuvo presente en el 50.4% de los carcinomas epidermoides, 42.8% de los carcinomas de células grandes, 24.3% de los adenocarcinomas y 16.6% de los carcinomas de células pequeñas.

Destacando que tanto en menores de 65 años como en mayores de

64 fué la expectoración hemoptoica más frecuente en los carcinomas epidermoides y de células grandes.

b) El dolor torácico fué más frecuente en los carcinomas de células grandes, presentandose en 47.3% de ellos, seguidos por carcinomas de células pequeñas con el 42.2% de los casos, carcinomas epidermoides en el 36.2% y adenocarcinomas en el 34.1% de los casos. La proporción en los dos grupos de edad estudiados fué la siguiente:

- En menores de 65 años se manifestaron inicialmente con dolor torácico el 51.6% de los carcinomas de células pequeñas, el 50% de los carcinomas de células grandes, 46.1% de los carcinomas epidermoides y el 40% de los adenocarcinomas.

- En los mayores de 64 años el dolor torácico al diagnóstico estuvo presente en 42.8% de los carcinomas de células grandes, 29.5% de los c. epidermoides, 27% de los adenocarcinomas y en el 23.3% de los c. de células pequeñas.

Apreciandose como hemos expuesto anteriormente, un mayor porcentaje de pacientes con dolor torácico inicial en el grupo de menos edad.

c) El síndrome de la vena cava superior fué más frecuente en los carcinomas de células pequeñas, presentandose en el 10% de ellos, seguidos en orden de frecuencia por los carcinomas epidermoides con un 6.7% , carcinomas de células grandes en un 5.2% y adenocarcinomas en un 3.6% de los casos. La distribución en mayores de 64 años y menores de 65 fué la siguiente:

- En menores de 65 años el SVCS estuvo presente en su evolución en el 11.6% de los c. de células pequeñas, en el 7.6%

de los epidermoides, 2.2% de los adenocarcinomas y 0% de los c. de células grandes.

- En los mayores de 64 años el SVCS estuvo presente durante su evolución en el 14.2% de los c. de células grandes, 6% de c. epidermoides y de c. de células pequeñas y 5.4% de los adenocarcinomas.

En ambos grupos de edad la distribución del SVCS ha sido similar en los distintos tipos histológicos excepto en el c. de células grandes que existe un porcentaje más elevado en los mayores de 64 años y en el c. de células pequeñas en los menores de 65 años, pero sin significación estadística por el escaso número de la muestra.

d) Las acropaquias se presentaron con mayor frecuencia en los carcinomas epidermoides con un 28.5% , seguidos por adenocarcinomas en un 26.8% , carcinomas de células grandes en un 26.3% y carcinomas de células pequeñas en un 20% de los casos. En los dos grupos de edad estudiados la distribución fué la siguiente:

- En menores de 65 años las acropaquias estuvieron presentes al diagnóstico en el 34.6% de los carcinomas epidermoides, 24.4% de los adenocarcinomas, 18.3% de los c. de células pequeñas y en el 16.6% de los carcinomas de células grandes.

- En los mayores de 64 años la proporción de pacientes con acropaquias al diagnóstico fué del 42.8% de los c. de células grandes, 24.3% de los c. epidermoides, 29.7% de los adenocarcinomas y en el 23.3% de los c. de células pequeñas. La proporción de acropaquias entre los distintos tipos etiológicos ha sido mayor para el epidermoides en los dos grupos de edades y

para el c. de células grandes en los mayores de 64 años, aunque en este último caso sin significación estadísticas, por escaso número de la muestra.

Metástasis en el momento del diagnóstico tenían el 31.2% de los casos, en los menores de 65 años las metástasis se encontraron en el 32% de los casos y en los mayores de 64 años estaban presente en el 30.5% de los casos. La localización para los distintos grupos de edad fué la siguiente:

- Metástasis óseas tenían el 10% , en una proporción similar, 10.5% para los menores de 65 años y 9.5% para los mayores de 64 años.

- La metastasis hepáticas estuvieron presentes al diagnóstico en el 5.5% de los enfermos, con una distribución similar en ambos grupos de edades, 4.5% en los menores de 65 años y 6.5% en los mayores de 64 años.

- Metástasis cerebrales presentaron al diagnóstico el 5.25% de los pacientes. Los menores de 65 años las presentaron en el 7% de los casos y los mayores de 64 en el 3.5% , apreciandose una clara diferencia entre ambos grupos de edad aunque sin significación estadística,  $p > 0.05$ .

- Las metástasis cutáneas tenían el 4.75% de los enfermos con un porcentaje del 5 y 4.5% para los más jóvenes y de más edad respectivamente.

- Metástasis pulmonares al diagnóstico tenían el 1.75% de los casos en el momento del diagnóstico, siendo el porcentaje similar para ambos grupos, el 1.5% para los de menor edad y el 2% para los de mayor edad.

- Las metastasis adrenales se habían apreciado inicialmente en el 1.25% de los casos y con un porcentaje similar.

El tipo histológico que tuvo más metástasis al diagnóstico fué el adenocarcinoma con un 45.1% , estando las metástasis presentes en los menores de 65 años en el 46.6% de los casos, en los mayores de 64 años el porcentaje fué del 43.2% resultando una distribución similar en ambos grupos.

El segundo grupo histológico en orden de frecuencia de metástasis al diagnóstico fué el carcinoma de células pequeñas con un 40% , con un 33.3% para los menores de 65 años y el 53.3% para los mayores de 64 años. Apreciándose una clara diferencia entre ambos grupos de edad.

El tercer grupo histológico en cuanto a la frecuencia de metástasis al diagnóstico fué el carcinoma de células grandes con un 21% , para los menores de 65 años el porcentaje fué del 25% y para los mayores de 64 años del 14.2% .

El tipo histológico con menor incidencia de metástasis al diagnóstico fué el carcinoma epidermoide con un 20.7% y en un porcentaje similar para ambos grupos, 20.5% para los menores de 65 años y 20.8% para los mayores de 64.

El tipo histológico que cursó con un porcentaje mayor de metástasis óseas al diagnóstico fué el adenocarcinoma con un 17% y con un porcentaje similar entre los dos grupos de edad, estudiados.

Las metástasis hepáticas al diagnóstico fueron más frecuentes en los carcinomas de células pequeñas, con un porcentaje del 11.1% y una proporción muy superior en los mayores de 64 años, con un 20% mientras que en los menores de 65 años fué del 6.6% .

El tipo histológico que cursó con un porcentaje mayor de metástasis cerebrales al diagnóstico fué el carcinoma de células pequeñas con un 11.1% y distribuidas de forma similar entre los dos grupos estudiados ( 11.6 y 10%).

Las metástasis cutáneas al diagnósticos fueron más frecuentes en los carcinomas de células pequeñas con un porcentaje del 6.6%, con un predominio mayor en los mayores de 64 años que la presentaron en el 10% de los casos y los menores de 65 años en el 5% .

Metástasis evolutivas se apreciaron en el 23.7% de los pacientes, con un 27% para los menores de 65 años y un 20.5% de los mayores de 64 años. La distribución según los tipos histológicos y los grupos de edades estudiados es la siguiente:

- Las metástasis evolutivas estuvieron presentes en el 21.7% de los carcinomas epidermoides, con un 23% en los menores de 65 años y con un 20.8% en los mayores de 64 años.

- Los carcinomas de células pequeñas cursaron con metástasis evolutivas en el 26.6% de los casos, con un 31.6% para los menores de 65 años y en un 16.6% en los mayores de 64 años.

- Los adenocarcinomas cursaron con metástasis evolutivas en el 25.6% de los casos, con un 28.8% para los menores de 65 años y un 21.6% en los mayores de 64 años.

- Los carcinomas de células grandes cursaron con metástasis evolutivas en el 21% de los casos, con un 28.5% los menores de 65 años y un 16.6% .

Las metástasis evolutivas óseas fueron más frecuentes en los menores de 65 años para todos los grupos histológicos y con los



siguientes porcentajes: los carcinomas epidermoides tuvieron metástasis en el 10.3% de los casos, 12.8% en los menores de 65 años y 8.6% en los mayores de 64 años. Los adenocarcinomas cursaron con metástasis evolutivas óseas en el 10.9% de los casos, 13.3% de los menores de 65 años y en el 8.1% de los mayores de 64 años. Los carcinomas de células pequeñas cursaron con metástasis evolutivas óseas en el 6.6% de los casos, con un 8.3% en los menores de 65 años y con un 3.3% en los mayores de 64 años.

Las metástasis evolutivas cerebrales fueron más frecuentes en los menores de 65 años, estaban presentes en el 4.6% de los carcinomas epidermoides, con un 6.4% en los menores de 65 años y en un 3.4% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas se encontraron en el 6% de todos ellos, con un 8.8% para los menores de 65 años y en un 2.7% de los mayores de 64 años. Los carcinomas de células pequeñas cursaron con un 11.1% de metástasis evolutivas cerebrales, en un 16.6% de los menores de 65 años y en un 0% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células grandes se presentó en el 10.5% con un 0% para los menores de 65 años y un 28.5% para los mayores de 64 años, sin significación estadística por el escaso número de la muestra.

Las metástasis evolutivas hepáticas aparecieron en el 2% de los carcinomas epidermoides, con un 2.5% en los menores de 65 años y en un 1.7% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas se presentaron en el 3.6% con un 2.2% para los menores de 65 años y en un 5.4% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas se presentó en el 4.4% de los casos con un 6.6% para los menores de 65 años y en un 0% de los

mayores de 64 años.

Las metástasis evolutivas cutáneas se presentaron en el 3.6% de los carcinomas epidermoides, distribuidas en el 5.1% de los menores de 65 años y en el 2.6% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas se presentó en el 3.6% de ellos, con un porcentaje del 6.6% en los menores de 65 años y en el 0% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas las apreciamos en el 2.2% , distribuidas en el 1.6% de los menores de 65 años y en el 3.3% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células grandes se presentó en 5.2% de los casos, representando el 8.3% de los menores de 65 y el 0% de los mayores de 64 años.

Las metástasis evolutivas pulmonares se presentaron en el 2.5% de los carcinomas epidermoides, distribuidas en el 2.5% de los menores de 65 años y en el 2.6% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas las encontramos en el 7.3% de ellos, distribuidas en el 11.1% de los menores de 65 años y en el 2.7% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas se presentaron en el 1.1% y con sólo representación entre los mayores de 64 años con el 3.3% . En los carcinomas de células grandes no encontramos ningún caso.

Cursaron con metástasis al diagnóstico o evolutivas el 42.4% de los carcinomas epidermoides, con un 43.5% para los menores de 65 años y un 41.7% para los mayores de 64 años. Los adenocarcinomas presentaron metástasis en el 70.7% de los casos, estando en el 75.5% de los menores de 65 años y en el 64.8% de los mayores de 64 años. Los carcinomas de células grandes

metastatizaron en el 42.1% de los casos, con un 41.6% de los más jóvenes y el 42.8% en el grupo de más edad. Los carcinomas de células pequeñas cursaron con metástasis en el 66.8% de los casos, con un 65% en los menores de 65 años y en un 70% de los mayores de 64 años.

Cursaron con metástasis óseas el 19.5% de los pacientes de nuestro estudio de las cuales el 22% fueron en menores de 65 años y el 17% en mayores de 64 años. En primer lugar se encontraron en los adenocarcinomas con un 28% de los casos, siendo el 31.1% para los menores de 65 años y el 24.3% en los mayores de 64 años. En segundo lugar por orden de frecuencia se encontraron en los carcinomas epidermoides con un 16.5% , distribuidas en un 19.2% en los menores de 65 años y en un 14.7% de los mayores de 64 años. El tercer lugar lo ocuparon los carcinomas de células pequeñas con un 13.3%, distribuidas en el 16.6% de los menores de 65 años y en el 6.6% de los mayores de 64 años y por último los carcinomas de células grandes con un 10.5% distribuidas en el 8.3% de los menores de 65 años y en el 14.2% de los mayores de 64 años.

El 8.2% de los pacientes cursaron con metástasis hepáticas, ocupando el primer lugar los carcinomas de células pequeñas con un 15.5% distribuidas en el 13.3% de los menores de 65 años y en el 20% de los mayores de 64 años. El segundo lugar fué para los adenocarcinomas con un 8.5% distribuidas en el 8.8% de los menores de 65 años y el 8.1% de los mayores de 64 años, el tercer lugar fué para los carcinomas de células grandes con un 5.2% , distribuidas en el 8.3% de los menores de 65 años y el 0% en los mayores de 64 años y el último lugar lo ocuparon los carcinomas

epidermoides con un 5.1% , representados en el 3.8% de los menores de 65 años y 6% de los mayores de 64 años.

Las metástasis cerebrales en nuestro estudio se presentaron en el 12% de los pacientes, con 17% en el grupo más joven y un 7% para los de mayor edad,  $p < 0.01$ . En orden de frecuencia estuvieron primero los carcinomas de células pequeñas con un 22.2% , distribuidas en el 28.3% para los menores de 65 años y el 10% de los menores de 64 años. El segundo en porcentaje fué para los carcinomas de células grandes con un 15.5% distribuidos en el 8.3% de los menores de 65 años y en el 28.5% de los mayores de 64 años, aunque sin significación estadística, por el escaso número de la muestra. En tercer lugar se encontraban los adenocarcinomas con un 10.9% de los casos, distribuidos en el 13.3% de los menores de 65 años y en el 8.1% de los mayores de 64 años y los de menor frecuencia fueron los carcinomas epidermoides con un 7.2% representados en el 11.5% de los menores de 65 años y en 4.3% de los mayores de 64 años.

Las metástasis cutáneas se encontraron en el 8.2% de los pacientes de nuestro estudio, con una distribución del 9.5 y 7% para los grupos de menor y mayor edad respectivamente. Los carcinomas de células pequeñas las presentaron en el 8.8% de los casos, distribuidas en el 6.6% en los menores de 65 años y en el 13.3% de los mayores de 64 años. los adenocarcinomas cursaron con metástasis cutáneas en el 8.5% de los casos, el 13.3% en los menores de 65 años y el 2.7% en los mayores de 64 años. Los carcinomas epidermoides presentaron metástasis cutáneas en el 7.7% de los casos, el 10.2% en los menores de 65 años y el 6% en

los mayores de 64 años y por último se encontraron los carcinomas de células grandes con un 5.2% , con el 8.3% para el grupo más joven y el 0% para los mayores.

Las metástasis pulmonares se encontraron en el 4.7% de los casos, con un 5% en los menores de 65 años y un 4.5% de los mayores de 64 años. Se encontraron metástasis pulmonares más frecuentemente en los adenocarcinomas con un 10.9% distribuidas en el 13.3% de los menores de 65 años y en el 8.1% de los mayores de 64 años. En los carcinomas epidermoides comprobamos metástasis pulmonares en el 4.1% de los casos con un 5.1% en los menores de 65 años y en un 3.4% de los mayores de 64 años. Los carcinomas de células pequeñas cursaron con metástasis pulmonares en el 2.2% de los casos, con el 0% en los menores de 65 años y el 6.6% en los mayores de 65 años. En los carcinomas de células grandes no se encontraron metástasis pulmonares.

La localización radiológica fué del 50.2% en el pulmón derecho, 42.7% en el pulmón izq. y el 7% sin determinar.

El 47.5% de los casos estuvo localizado en lóbulos superiores, el 7.5% en lóbulo medio y de la lingula y el 16.5% de los casos en los lóbulos inferiores. En los dos grupos de edad estudiados la proporción fué similar.

Al diagnóstico se encontró hilio ensanchado en el 18.5% de los casos, distribuidas en el 19.5% de los menores de 65 años y el 17.5% en los mayores de 65 años. Mediastino ensanchado se apreció en el 17.2% de los enfermos con un porcentaje similar para ambos grupos. Derrame pleural presentaban el 13.7% de los casos distribuidos en el 11% de los menores de 65 años y en el 16.5% de los mayores de 64 años,  $p > 0.05$ . Atelectasia se apreció

en el 8% de los casos, con un 8.5% en los menores de 65 años y en un 7.5% de los mayores de 64 años. Tumor cavitado encontramos en el 6.2% de los pacientes, con una distribución del 4.5% en los menores de 65 años y en un 8% en los mayores de 64 años,  $p > 0.05$ . Tumor de Pancoast apreciamos en el 4% de los pacientes de nuestro estudio, de los cuales el 3.5% eran menores de 65 años y el 4.5% eran mayores de 64 años.

Tumor cavitado presentaban el 9.8% de los carcinomas epidermoides con un porcentaje del 7.6 y 11.3% para los menores de 65 años y mayores de 64 respectivamente. En los carcinomas de células pequeñas se apreció en el 4.4% de los casos con una distribución del 3.3% en los menores de 65 años y en un 6.6% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas se presentó este signo radiológico en el 1.2% de los casos distribuidos en el 0% de los menores de 65 años y en el 2.7% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células grandes lo apreciamos en el 5.2% de los casos con un 8.3% de los menores de 65 años y en el 0% de los mayores de 64.

Tumor de Pancoast se presentó en el 4.6% de los carcinomas epidermoides con una distribución del 3.8% en los más jóvenes y en el 5.2% de los de mayor edad. En los adenocarcinomas lo encontramos en el 4.8% de los casos con una proporción del 6.6% de los pacientes menores de 65 años y en el 2.7% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas y de células grandes no encontramos tumor de Pancoast.

Atelectasia al diagnóstico presentaban el 9.3% de los carcinomas epidermoides, representada en el 11.5% de los menores

de 65 años y en el 7.8% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas la apreciamos en el 7.7% , estando presentes en el 8.3% de los más jóvenes y en el 6.6% de los de más edad. En los adenocarcinomas se presentó en el 6% , distribuidos en 6.6% de los menores de 65 años y en el 5.4% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células grandes se presentó en el 5.2% de ellos, con un porcentaje 0% para los menores de 65 años y un 14.2% para los mayores de 64 años.

Presentaron derrame pleural al diagnóstico el 13.4% de los carcinomas epidermoides, de los cuales el 3.8% correspondía a los pacientes menores de 65 años y el 20% a los mayores de 64. En los adenocarcinomas encontramos derrame pleural en el 15.8% distribuidos en el 17.7% en los más jóvenes y el 13.5% para los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas apreciamos derrame pleural en el 16.6% de los casos y en igual proporción para ambos grupos. En los carcinomas de células grandes existía al diagnóstico derrame pleural en un 5.2% de los casos, distribuidos en el 8.3% de los menores de 65 años y en el 0% para el grupo de mayor edad.

Diafragma elevado encontramos en el 3.1% de los carcinomas epidermoides, distribuidos en el 3.8 y 2.6% para los grupos de menor y mayor edad respectivamente. En los adenocarcinomas existía en el 2.4% distribuidos en el 4.4 y 0% en los grupos anteriormente citados. En los carcinomas de células pequeñas apreciamos elevación del diafragma en el 3.3% de los casos distribuidos en el 5 y 0% respectivamente. En los carcinomas de células grandes el porcentaje fué del 5.2% representados por en 0% en los menores de 65 años y en el 14.2% en los mayores de 64



años.

Mediastino ensanchado presentaban el 11.9% de los carcinomas epidermoides, representados por el 11.5% en los menores de 65 años y en el 12.1% en los mayores de 64 años. Los adenocarcinomas presentaron mediastino ensanchado al diagnóstico en el 14.6% , correspondiendo el 15.5% en los más jóvenes y el 13.5% en el grupo de mayor edad. Los carcinomas de células pequeñas presentaban mediastino ensanchado en el 31.1% de los casos distribuidos en el 26.6% de los menores de 65 años y en el 40% de los mayores de 64 años. Este signo radiológico lo presentaban el 26.3% de los carcinomas de células grandes, con un porcentaje del 25% para los menores de 65 años y el 28.5% para los mayores de 64 años.

Se le practicó fibrobroncoscopia al 82.5% de los pacientes de nuestro estudio, distribuidas en un 83.5% de los menores de 65 años y en un 81.3% de los mayores de 64. Tumor central tenían el 70.6% de los pacientes distribuidos en el 71.8% de los menores de 65 años y en el 69.5% de los mayores de 64 años. Tumor periférico tenían el 18.4% de los enfermos, representados en el 15.9% de los menores de 65 años y en el 20.9% de los mayores de 64,  $p > 0.05$ . Compresión extrínseca presentaban el 13.3% de los enfermos, con 9.5% en los menores de 65 años y en un 17.1% de los mayores de 64,  $p > 0.05$ . El crecimiento submucoso apareció en el 3.6% de los casos, con igual porcentaje entre ambos grupos de edad. Tumor exifítico apreciamos en el 58.4% de los enfermos, con una distribución del 61% en el grupo más joven y en el 55.8% de los de mayor edad. Tumor infiltrante presentaban el 18.4% de los



enfermos distribuidos en el 17.9 y 19% de los grupos de menor y mayor edad respectivamente.

Presentaban tumor central el 67.3% de los carcinomas epidermoides, distribuidos en el 84.1% del grupo más joven y en el 77.7% de los mayores de 64 años. Los adenocarcinomas eran de localización central en el 53% de los casos distribuidos en el 52 y 54.2% de los dos grupos. Los carcinomas de células pequeñas fueron centrales en el 72.5% de los casos, distribuidos en el 74 y 69.2% de los más jóvenes y de mayor edad respectivamente. Los carcinomas de células grandes eran centrales en el 62.5% de los casos, distribuidos en el 63.6 y 60% de los menores de 65 años y de los mayores de 64 años respectivamente.

Localización periférica tenían el 12.9% de los carcinomas epidermoides, distribuidos en el 9.5% para los menores de 65 años y en el 15.1% para el segundo grupo. Los adenocarcinomas presentaron localización periférica en el 31.6% de los casos, resultando en el 25.7% para los más jóvenes y en el 40% del grupo de mayor edad. Los carcinomas de células pequeñas tenían localización periférica en el 18.7% de los casos y distribuidos en el 14.8% de los menores de 65 años y en el 26.9% de los mayores de 64. Los carcinomas de células grandes fueron periféricos en el 18.7% de los casos de distribución similar, 18.1 y 20% respectivamente.

Compresión extrínseca apreciamos en el 11.7% de los carcinomas epidermoides, resultando el 6.3% de los más jóvenes y en el 15.1% del grupo de mayor edad. Las adenocarcinomas presentaron compresión extrínseca en el 23.3% de los casos, distribuidos en el 17.1 y 32% de los menores de 65 años y mayores

de 64 respectivamente. En los carcinomas de células pequeñas apreciamos compresión extrínseca en el 10% de los casos, 9.2% del grupo más joven y en el 15.3% de los mayores de 64 años. Los carcinomas de células grandes la presentaban en el 11.2% de los casos, distribuidos en el 9% en los menores de 65 años y en el 20% de los mayores de 64.

Tumor submucoso se comprobó en el 2% de los carcinomas epidermoides, representados en el 3.1 y 2% respectivamente de los grupos de edad estudiados. Los adenocarcinomas lo presentaban en el 6.6% de los casos, resultando un 8.5% en el grupo de menor edad y en un 4% del otro grupo. Este signo endoscópico se apreció en el 5% de los carcinomas de células pequeñas, distribuidos en el 1.8% de los menores de 65 años y en el 11.5% de los mayores de 64. En los carcinomas de células grandes no se encontró crecimiento submucoso.

Tumor infiltrante presentaban el 20.9% de los carcinomas epidermoides distribuidos en el 22.2 y 20.2% de ambos grupos respectivamente. En los adenocarcinomas se apreció tumor infiltrante en el 15% de los casos, distribuidos en el 17.1% de los menores de 65 años y en el 12% de los mayores de 64 años. En los carcinomas de células pequeñas se apreció tumor infiltrante en el 18.7% de los casos, resultando en el 16.6% de los menores de 65 años y en el 23% de los mayores de 64. En los carcinomas de células grandes se encontró este signo endoscópico en el 18.7% de los casos también, pero con un 9% para el grupo de menor edad y del 40% en los mayores.

Tumor de carácter exofítico presentaban el 65.4% de los

carcinomas epidermoides distribuidos en el 69.8% de los menores de 65 años y en el 62.6% de los mayores de 64 años. En los adenocarcinomas encontramos tumor exofítico en el 45% distribuidos en el 40% y 52% respectivamente. En los carcinomas de células pequeñas se encontró en el 61.2% de los casos, resultando en el 66.6% de los más jóvenes y en el 50% de los de mayor edad. En los carcinomas de células grandes apreciamos tumor exofítico en el 50% de los casos con una distribución del 63.6 y 20% en ambos grupos.

En el 5.7% de los enfermos de nuestro estudio se llegó al diagnóstico en estadio I, de los cuales el 7.5% correspondía a los mayores de 64 años y el 4% a los menores de 65 años,  $p > 0.05$ . En estadio II fueron diagnosticados el 0.75% de los pacientes. En estadio III encontramos el 27.5% de los enfermos, distribuidos en el 33.5% para los menores de 65 años y en el 21.5% de los mayores de 64 años,  $p < 0.05$ . En estadio IV acudieron el 26.5% de los pacientes distribuidos en el 31.5% de los menores de 65 años y en el 21.5% de los mayores de 64. Sin posibilidades de hacer estadio clínico antes del tratamiento encontramos el 39.5% de los pacientes. Observándose que un elevado número de pacientes acudieron en un estadio avanzado.

Fueron sometidos a cirugía diagnóstica el 8.75 de los pacientes de nuestro estudio, representados en el 13.5% de los menores de 65 años y en el 4% de los mayores de 64,  $p < 0.01$ .

El 14.2% de los enfermos fué sometido a tratamiento quirúrgico, de los que un 18% correspondía a los menores de 65 años y un 10.5% de los casos a los mayores de 64,  $p < 0.05$ .

Radioterapia recibieron el 56.5% de los pacientes estudiados,

distribuidos en la misma proporción ambos grupos de edad. Con esofagitis postrradioterapia cursaron el 5.7% de los pacientes, distribuidos en el 3.5% de los menores de 65 años y en el 7.9% de los mayores de 64.

Recibieron quimioterapia el 22.2% de los pacientes, de los cuales el 32.5% fué en los menores de 65 años y el 12% de los mayores de 64,  $p < 0.01$ .

Recibieron tratamiento sintomático el 19.5% de los pacientes de nuestro estudio, distribuidos en el 13.5% de los menores de 65 años y en el 25.5% de los mayores de 64,  $p < 0.01$ .

Complicaciones hematológicas tuvieron el 4.4% del total, distribuidas en el 4.6% de los menores de 65 años y en el 4.1% de los mayores de 64. Complicaciones nefrológicas de la quimioterapia tuvieron el 2.2% , estando presentes en el 1.5% de los más jóvenes y en el 4.1% de los de mayor edad. Complicaciones digestivas sufrieron el 3.3% de las cuales el 3% fué en menores de 65 años y el 4.1% en los mayores de 64.

No completaron el tratamiento el 5% de los enfermos, distribuidos en el 2% para los más jóvenes y el 8% de los de mayor edad.

Se remitieron a otro centro tras radioterapia el 11.5% de los enfermos, de los cuales el 17.6% eran menores de 65 años y el 5.3% mayores de 64 años.

Continúan vivos al finalizar el estudio el 2.5% de los pacientes de nuestro estudios, estando representados por el 4.5% de los menores de 65 años y por el 0.5% de los mayores de 64.

Eran portadores de una segunda neoplasia el 3.7% de los

enfermos, distribuidas en el 2% de los menores de 65 años y en el 5.5% de los mayores de 64. De estas segundas neoplasias estaban relacionadas con el tabaco el 80% de ellas y el tipo etiológico más frecuente fué el carcinoma epidermoide en un 86.6% . La media aritmética del consumo de cigarrillos de los pacientes portadores de segunda neoplasia era de 38.6 cigarrillos diarios, siendo fumadores el 100% de ellos.

La media aritmética de la supervivencia de los pacientes de nuestro estudio ha sido de 9.39 meses, con un rango 0-96. En los menores de 65 años la media aritmética de la supervivencia ha sido de 9.89 meses y en los mayores de 64 años ha sido de 8.92 meses. El cálculo de la supervivencia actuarial demuestra una mayor supervivencia para los menores de 65 años según se desprende de la tabla expuesta en las paginas 146-147 y de su representación gráfica en las curvas de las paginas 148-151, con  $p < 0.02$ .

## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1) La relación M/H en nuestro estudio es superior en los menores de 65 años que en los mayores de 64 años (17/183 en <65 frente a 8/192 en >64), coincidiendo con la incorporación de la mujer joven al hábito tabáquico.

2) Los pacientes con cáncer de pulmón tenían profesión polutante en mayor proporción y de forma significativa en los menores de 65 años.

3) Con respecto a los tipos histológicos hemos encontrado diferencia significativa entre ambos grupos, en los carcinomas epidermoides y en los carcinomas de células pequeñas, resultando que el primero es significativamente más frecuente en los mayores de 64 años, al contrario de lo que ocurre con los carcinomas de células pequeñas que han sido más frecuentes en los menores de 65 años.

4) No hemos encontrado diferencia significativa en nuestra serie en las manifestaciones clínicas, entre ambos grupos de edad, excepto en el dolor torácico que se ha presentado con mayor frecuencia en los menores de 65 años y la expectoración hemática que ha sido más frecuentes en el grupo de mayor edad.

5) En los pacientes de nuestra serie apreciamos un mayor porcentaje de metástasis en los menores de 65 años, siendolo de forma significativa para las metástasis cerebrales.

6) Las metástasis al diagnóstico se presentaron en el 31.2% de nuestros pacientes, con una distribución similar en ambos grupos de edad, excepto en las metástasis cerebrales que fueron

más frecuentes en los menores de 65 años.

7) Las metástasis evolutivas aparecieron en el 23.7% de los casos, resultando un porcentaje más elevado en todos los tipos histológicos en el grupo de menor edad.

8) Entre los signos radiológicos hemos apreciado diferencias aunque sin significación estadística, en los casos de tumor cavitado y derrame pleural que han sido más frecuentes en los mayores de 64 años.

9) En los hallazgos endoscópicos en los enfermos de nuestra serie, tan sólo hemos apreciado diferencia entre los dos grupos de edad estudiados, en la localización tumoral periférica y en la compresión extrínseca, resultando ambos signos más frecuentes en los mayores de 64 años.

10) Se ha practicado cirugía diagnóstica más frecuentemente en los menores de 65 años.

11) El estadio I ha sido más frecuente en los mayores de 64 años. Es importante destacar el escaso número de pacientes diagnosticados en estadio II. Los estadio III y IV se encontraron más frecuentemente en los menores de 65 años, siendolo de forma significativa para el estadio III.

12) Recibieron tratamiento quirúrgico más frecuentemente y de forma significativa los menores de 65 años. Fueron tratados con quimioterapia más frecuentemente y de forma significativa los menores de 65 años. Recibieron tratamiento sintomático más frecuentemente y de forma significativa los mayores de 64 años.

13) Entre las complicaciones de la terapia tan sólo es de destacar la mayor proporción de pacientes mayores de 64 años que



cursaron con esofagitis actínica.

14) Cursaron con otra neoplasia coincidente con el cáncer de pulmón el 3.7% de los enfermos de nuestra serie. El 80% de estas neoplasias tienen como principal factor etiológico el tabaco y se presentaron más frecuentemente en los mayores de 64 años.

15) La supervivencia fué superior en el grupo de menor edad.

## RESUMEN

## RESUMEN

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el hombre en todo el mundo y la primera causa de muerte por cáncer en más de 25 países.

En EE.UU de América es la primera causa de muerte por enfermedad maligna en los hombres y desde 1985 también en las mujeres. En los varones la incidencia llegó a su máximo, aunque en las mujeres continúa aumentando.

En España la tasa de mortalidad debida a esta enfermedad en 1977 fué de 34.8/100.000 habitantes, con una mortalidad global de 4.000. En 1987 se ha duplicado la mortalidad global.

El incremento de la mortalidad debida a esta enfermedad está relacionada, no sólo con la frecuencia creciente que viene experimentando sino con su baja tasa de curación y lo tardío que es el diagnóstico en la mayoría de los casos.

De todos es conocido que el factor etiológico más importante en el cáncer de pulmón, es el tabaco. Habiéndose demostrado que la incidencia de esta enfermedad aumenta en la población de forma paralela al consumo de cigarrillos, con un retraso de 20 ó 30 años.

En la actualidad en los registros españoles de cáncer se está apreciando un aumento constante de la tasa de cáncer de pulmón y teniendo en cuenta que el hábito de fumar cigarrillos no ha descendido en los varones además de que en los últimos 20 años, se ha ido sumando un grupo cada vez más numeroso de mujeres a la

población de fumadora, es de esperar que la frecuencia del cáncer de pulmón en España siga aumentando en los próximos años.

Por lo anteriormente expuesto y debido a que hemos observado escasas referencias bibliográficas sobre esta enfermedad en el anciano, hemos decidido estudiar las características de esta neoplasia en el paciente geriátrico.

Para la realización de este trabajo hemos revisado de forma retrospectiva cuatrocientas historias clínicas de pacientes afectos de cáncer de pulmón que acudieron al Centro Regional de Oncología, entre los años 1982 y 1988. El único criterio de selección fué tomar doscientas historias de enfermos menores de 65 años y el mismo número de mayores de 64 años. La revisión se inició con las historias que se abrieron en 1988, prosiguiendo con años anteriores hasta completar las doscientas de cada grupo. El tiempo de seguimiento mínimo fué de 27 meses, desde diciembre de 1988 hasta finales de marzo de 1991 que se cerró el estudio.

De cada historia hemos tomado los datos de filiación, antecedentes personales y hábitos tóxicos, antecedentes personales y familiares neoplásicos, manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos, endoscópicos, tipo histológico, estadio, tratamiento a que fueron sometidos, complicaciones de la terapéutica, los que cursaron con segunda neoplasia, los que abandonaron la radioterapia antes de finalizar el tratamiento, los que habían abandonado el hábito tabáquico más de 10 años antes y la supervivencia.

Una vez distribuidos los pacientes en los dos grupos de edad citados hemos procedido a un estudio comparativo de las

características del cáncer de pulmón entre ambos. De los datos recogidos calculamos el rango, la frecuencia absoluta, porcentajes, media aritmética y la significación  $p < 0.05$ , es decir la seguridad del 95%. La supervivencia la hemos estudiado procediendo al cálculo de la media aritmética en su conjunto y en cada uno de los grupos estudiados, la supervivencia actuarial según el método de Kaplan Meier y la comparación de las curvas mediante la prueba de Mantel-Haenszel.

Después de efectuar el estudio estadístico se obtienen los siguientes resultados:

La relación M/H en nuestro estudio es superior en los menores de 65 años, coincidiendo con la incorporación de la mujer joven al hábito tabáquico.

Los pacientes con cáncer de pulmón tenían profesión polutante en mayor proporción y de forma significativa en los menores de 65 años.

Con respecto a los tipos histológicos hemos encontrado diferencia significativa entre ambos grupos, en los carcinomas epidermoides y en los carcinomas de células pequeñas, resultando que el primero es significativamente más frecuente en los mayores de 64 años, al contrario de lo que ocurre con los carcinomas de células pequeñas que han sido más frecuente en los menores de 65 años.

No hemos encontrado diferencia significativa en nuestra serie en las manifestaciones clínicas, entre ambos grupos de edad, excepto en el dolor torácico que se ha presentado con mayor frecuencia en los menores de 65 años y la expectoración hemática que ha sido más frecuente en el grupo de más edad.

En los pacientes de nuestra serie apreciamos un mayor porcentaje de metástasis en los menores de 65 años, siendolo de forma significativa para las metástasis cerebrales.

Las metástasis al diagnóstico se presentaron en el 31.2% de nuestros pacientes, con una distribución similar en ambos grupos de edad, excepto en las metástasis cerebrales que fueron más frecuentes en los menores de 65 años.

Las metástasis evolutivas aparecieron en el 23.7% de los casos, resultando un porcentaje más elevado en todos los tipos histológicos en el grupo de menor edad.

Entre los signos radiológicos hemos apreciado diferencias aunque sin significación estadística, en los casos de tumor cavitado y derrame pleural que han sido más frecuente en los mayores de 64 años.

Se ha practicado cirugía diagnóstica más frecuentemente en los menores de 65 años.

El estadio I ha sido más frecuente en los mayores de 64 años. Es importante destacar el escaso número de pacientes diagnosticados en estadio II. Los estadios III y IV se encontraron más frecuentemente en los menores de 65 años, siendolo de forma significativa para el estadio III.

Recibieron tratamiento quirúrgico más frecuentemente y de forma significativa los menores de 65 años. Recibieron tratamiento sintomático más frecuentemente y de forma significativa los mayores de 64 años

Entre las complicaciones de la terapia ton sólo es de destacar la mayor proporción de pacientes mayores de 64 años que

cursaron con esofagitis actínica.

Cursaron con otra neoplasia coincidente con el cáncer de pulmón el 3.7% de los enfermos de nuestra serie. El 80% de estas neoplasias tienen como principal factor etiológico el tabaco y se presentaron más frecuentemente en los mayores de 64 años.

La supervivencia fué superior en el grupo de menor edad.

## BIBLIOGRAFIA



## BIBLIOGRAFIA

1. Fifth World Conference on lung cancer P-11 P-24 Elsevier Science Pb. Amsterdam, 1988
2. Díaz Rubio M.: Medicine Scientific American .Tomo 3. Editora Científica Médica Latinoamericana, S.A., 1989.
3. INE. Movimiento natural de la población española. 1988. ED. Artes Gráficas. Madrid.
4. A. Sabater Pons, J.L. González Arráez, C. Sáiz Sánchez, A. Llopis González, N. Felipe González, P. Cortina Greus.: Estudio epidemiológico de la mortalidad por tumores malignos en España por el método de cohortes de nacimiento. Oncología 2, 86-93; 1987.
5. I. de Llano Rodríguez, L. Rodrigo Sáez, D. Prados Cano H. Schleiman.: Mortalidad por cáncer en Asturias. 1977-1981. Oncología 5, 242-247; 1989.
6. I. de Llano Rodríguez, L. Rodrigo Sáez, D. Prados Cano y H. Schleiman Helabi.: Mortalidad por cáncer de pulmón en el principado de Asturias: quinquenio 1977-1981. Oncología 6, 312-315; 1989.
7. M.J. Michelena, J.L. Mincholé y M.A. Guisasola.: Incidencia y mortalidad por cáncer en la provincia de Guipúzcoa (1983). Registro de tumores de Guipúzcoa. Oncología 2, 51-62; 1986.
8. A. Agustí Vidal, J. Estapé Rodríguez.: Cáncer de pulmón-1985 :MTA-Medicina Interna, 3, 681-723; 1985.
9. E. Díaz Rubio.: Cáncer de pulmón ;Cáncer 1, 4, 143-144, 1987
10. Hammond E.L., Horn D. Smoking death rates report on

- fortyfour months of follow up of 187.783 men.: Jama 1958; 166:1.159-1.294.
11. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten year's observations of British doctors. Br Md J 1964;1:1.399.
  12. A. Agustí Vidal, J. Estapé Rodríguez.: Epidemiología de pulmón. Medicine, 32, 1332-1335, 1985.
  13. Lee P.N., Wilson M.J. Tobacco consumption in various countries. Research Paper 6, 4th edition. tobacco Research Council. London 1975.
  14. Correa P., Pickle L.W., Fontham E. et al.: Passive smoking and lung cancer. Lancet 2:989-992, 1983
  15. J. Borrás, J. Galceran, Ll. Anglada, V. Moreno, J. Creus, F.X. Bosch, P. Viladiu, J. Calbet.: El cáncer en Tarragona 1980-1985. Estudio epidemiológico descriptivo. Registro de cáncer Tarragona, 2, 1988.
  16. Wu T-C, Tashkin D.P., Djahed B, et al.: Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. N Engl J Med 318-347, 1988.
  17. Kao-Shan C-S, Fine R.L., Whang-Peng J., et al.: Increased fragile sites and sister chromatid exchanges in bone marrow and peripheral blood of young cigarette smokers. Cancer Res 47:6278, 1987.
  18. Wynder E.L.: The etiology, epidemiology and prevention of lung cancer. En: Seminars in Respiratory Medicine. Thieme Stratton: New York 1982; 33:135-139.
  19. Benhamou S. y Hill C.: Epidémiologie du cancer bronchique. Rev Prat 1983; 25:1279-1290.
  20. Doll R. y Peto R. : The causes of cancer: quantitative

- estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
21. Selikoff I.J., Lee D.H.K. *Asbestos and Disease*. Academic Press: New York/San Francisco/London 1978.
  22. Saccomanno G., Archer V.E., Averbach y cols. Histologic types of lung cancer among uranium miners. *Cancer* 1971;27:515.
  23. J. Sala, G. Gea, J. Hitado, C. Díaz, H. Canto, Ma. J. Escoba: Incidencia de cáncer de pulmón en la población minera asturiana desde 1979 a 1984. *Arch. Bronc.* 21, supl. 1985, 11.
  24. Israel L., Chahnian A.P.H.: *Lung Cancer: Natural History, Prognosis and Therapy*. Academic Press: New York 1976.
  25. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al.: Serum betacarotene, vitamins A and Eselenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 315:1250, 1986.
  26. McLemore, T.L, Martin R.R.: Pulmonary carcinogenesis: aryl-hydrocarbon-hydroxylase. En: *Lung Cancer-1*. R.B. Livingston (Ed). (Cancer Treatment Research, Volume 1), M. Nijhoff: La Haya 1981; 1-34.
  27. Kellerman G., Shaw C.R., Luyten-Kellerman M. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289: 934.
  28. Greco F.A., Oldham R.K.: Current concepts in cancer. *N Engl J Med* 1979;301:355.
  29. Verhagen A. Van de Wal H. Cox A.: Surgical Treatment of Multiple Primary Lung-Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 37, 107-111; 1989.
  30. L. Enriquez.: Cáncer de pulmón: epidemiología y etiopatogenia.

Avances en oncología 2,11-17;1989.

31. McFadden R.R., Dawson P.I.: Adenocarcinoma arising in a Ghon complex and presenting with massive pericardial effusion. Chest 1972;62:520.
32. McQuarrie D.G., Nicoloff D.M., Nostrand D.V., Rad K., Humprey E.W.: Tuberculosis and carcinoma of the lung. Dis chest 1968;54:427.
33. L.J. Kinlen.: El estudio longitudinal y la distribución social del cáncer. El estudio ofrecerá información vital. British Med J 2,10-12;1989.
34. I. Guasch, J. Broquetas, x Aranda y J. Planas.: registro hospitalario de tumores. Su valor en el cáncer de pulmón. Arch. Bronc. 21,11-12, suplem. 1985.
35. Richard Doll, Richard Peto.: Las causas del cáncer. Salvat Editores S.A. 1989.
36. Pelayo Correa.: La epidemiología y el avance de los conocimientos sobre el cáncer. Oncología 1,15-27;1986.
37. J.F. Navarro, Ma.P. Muniesa, J. Sarriá, M.J. Hernández, J. Sarasa y J.L. Arribas.: Características diferenciales del cáncer en el medio rural. Sector de salud de Calatayud. Años 1973-82. Oncología, 8, 385-391;1988.
38. O. Pons, I. Garau, J. Terrasa, G. Catalán, E. Benito, J. Rifá, A. Avellá, J. Carbonero.: Mortalidad en la hospitalización oncológica. Estudio comparativo en dos centros hospitalarios públicos. Oncología 3,139-144;1987.
39. Clare Dyer.: En persecución de las compañías de tabaco. British Med J., 2,18-19;1987.
40. Martin Raw.: Europa y el tabaco: Inglaterra frente al

- resto. Inglaterra hace la labor de la industria tabaquera en Bruselas. *British Med J*, 8, 12-13; 1989.
41. C.J. Williams. La prevención del cáncer de pulmón. *British Med J*, 4, 20-21; 1988.
  42. J. Planas Domingo, M. Mallén Castillo, N. Malats Riera, M. Porta Serra, I. Guasch Jordán, T. Cardona Hernández, C. Buera Gómez. Registro de tumores del Hospital del Mar (Barcelona). Análisis descriptivo 1978-1986. *Rev. Clinic. Esp.* 4, 175-179; 1988.
  43. James Lee, Laurence N. Kolonel.: Peso corporal y riesgo de cáncer de pulmón. *The Lancet* 3, 93-93; 1983
  44. W.R. Lee.: ¿Que debería hacerse con el cáncer de origen labora?. *British Medical Journal* 10, 20-22; 1986.
  45. Nicholas J. Wald, Kiran Nanchahal, Simon G. Thompson, Howard S. Cuckle.: ¿Causa cáncer de pulmón la respiración de humo del tabaco que fuman los demás?. *British Med. J.* 4, 72-77, 1987.
  46. Jan P. Vandenbroucke.: Fumadores pasivos y cáncer de pulmón: ¿un sesgo de las publicaciones?. *British Med. J.* 6, 36-38; 1988.
  47. A. Esteras Serra.: Prevalencia del hábito tabáquico entre los médicos españoles. *Arch. Bronc. supl.* 1, 57; 1986.
  48. Peter A. Holst Daan Kromhout y Ronald Brand.: Tema para debate: los pájaros como riesgo independiente de cáncer de pulmón. *British Med. J.* 3, 76-79; 1989.
  49. Parse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polipeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem cytochem* 17: 303, 1969

50. Gazdar AF, Carney DN, Guccion JG, et al.: Small cell carcinoma of the lung: cellular origin and relationship to other pulmonary tumors. Small Cell Lung Cancer. Greco FA, Ed. Grune and Stratton, New York, 1981, p 145.
51. Yesner R, Carter D: Pathologic of carcinoma of the lung: changing patterns. Clin Chest Med 3:257,1982.
52. Goodwin G, Shaper JH, Abeloff MD, et al: Analysis of cell surface proteins delineates a differentiation pathway linking endocrine and nonendocrine human lung cancers. Proc Natl Acad Sci USA 80:3807, 1983.
53. Desmond N. Carney.: La biología del cáncer de pulmón. Oncología 5, 214-220;1988.
54. F.J. Medina Díaz.: Biología celular de la transcripción en células eucarióticas. Oncología 8, 361-373;1988.
55. J. Ramírez Ruz y J.A. Bombí Latorre.: Histopatología del cáncer de pulmón. Medicine 32, 1336-1341;1985.
56. Lamb D.: The pathology and classification of the lung cancer. The Management of Lung Cancer. J.F. Smyth (Ed). E. Arnold: London 1984; 19-35.
57. Feinstein AR, Gelfman NA, Yesner R.: The diverse effects of histopathology on manifestations and outcome of lung cancer. Chest 66, 835, 1980.
58. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. Cancer 39, 1647, 1977.
59. A. Marín Pérez, A. Agustín Vidal, J. Ramírez.: Formas clínicas y variedades histológicas de presentación. Monografías clínicas en oncología, 4, 1-8, 1990.



60. F. Llanes Menéndez.: Anatomía patológica del cáncer de pulmón. Avances en oncología 2, 19-32; 1989.
61. Mark EJ. Lung biopsy interpretation. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984.
62. Pearse A.G. Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. Vet Res 1966; 79, 587-590.
63. Baylin S.B., Gazdar A.F. Endocrine biochemistry in the spectrum of human lung cancer; implications for the cellular origin of small cell carcinoma.: Small Cell Lung Cancer. F.A. Greco R.K. Oldham, P.A. Bunn (Eds.). Grune Stratton: New York 1981; 123-143.
64. Haveman K., Gropp C.: Biological and immunological aspects of small cell carcinoma of the lung in relation to ectopic hormone production. Biomedicine 30, 186-194, 1979.
65. Hirsch FR, Osterlind K., Hansen HH.: The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. Cancer 52, 2144, 1983.
66. Mark EJ, Ramírez J.: Peripheral small cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumors. Arch Pathol Lab Med , 109, 263-269, 1985.
67. G. Tiberio López, J. Huerto Pérez de Heredia, M. Murie Carrillo de Albornoz, J. Sánchez Álvarez y A. Rivero Fuente.: Arch. Bronc. 5, 203-205, 1988.
68. F.J. Aspa Marco, C.A. Jiménez Ruiz, J. Ancochea Bermudez, E.

- Fornies Menéndez, A. González González y A. Orueta Ontañón. Carcinoma adenoide quístico bronquial con metástasis subcutáneas múltiples. Arch. Bronc. 4, 202, 1986.
69. H. Vereza Hernando, L. Domínguez Juncal, F.R. Montero Martínez, M.T. Martín Egaña, M. Yebra-Pimentel y F. Fontan Bueso.: Características del carcinoma broncopulmonar en sujetos adultos jóvenes y ancianos. Arch. Bronc. suplement. 1, 40, 1987.
70. R. Lárraga, A. Pérez-Tullen, P. López-Galindo, C. Hernandez, J. Velilla, J.M. Marín y F. Alfaro.. Características clínico-radiológicas y anatomopatológicas del carcinoma bronquioloalveolar: propósito de 21 casos. Arch. Bronc. suplement. 1, 41, 1987.
71. J. Velilla Marco, M.P. López-Galindo, A. Pérez-Trullen, R. Álvarez Alegret, J.R. Muñoz y Fernández y J.M. Marín Trigo. Carcinoma bronquioloalveolar. Arch. Bronc. 6, 289-297, 1987.
72. M. Solé, J.A. Bombí, C. Llebaria, J. Villalta, A. Cardesa. Cáncer de pulmón. Análisis de los hallazgos anatomopatológicos en cien casos de autopsias. Arch. Bronc. 4, 164-168, 1984.
73. J. Giralt, C. Conill, A. Scherk, L. Salvador.: Síndrome de compresión de vena cava superior: Análisis de 41 pacientes. Oncología 2, 1987, 116-121.
74. G. Gómez Sebastian, G. Estrada y C. León.: Cáncer de pulmón con invasión de pared (excepto tumor de pancoast). Arch. Bronconeumol 1986; 22:219-222.
75. L. Borderías Clau, J. Terán Santos, R. Agüero Balbín, F. Zurbano Goñi, J. Durán Cantolla y A. Jiménez Gómez.: Síndrome



- de Pancoast y cáncer de células pequeñas: a propósito de un caso. Arch. Bronconeumol; 2, 1986, 100.
76. M. Gil Cubero, J. M<sup>a</sup>. Antona Gómez, J. M<sup>a</sup>. Checa Pinilla, F. J. Fuentes Otero, M. Pérez Miranda. Comportamiento clínico, evolutivo y terapéutico de los carcinomas pulmonares epidermoides e indiferenciados. An. Med. Inter. 1, 1984, 272-277.
77. A. Tapiz, J. Soler, E. Ferrés y J.L. Gimeno. Metástasis gingivales y ocular como primera manifestación de una neoplasia de pulmón: a propósito de un caso. Med. Clin. 6, 1988, 267.
78. M. G. Pallotta, M.C. García, D. Fantl, E. Nucifora y A. Precerutti. Nuestra experiencia en 36 casos de carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón. Arch. Bronconeumol 1985; 21:207-211.
79. J. Freixnet, M.A. Callejas, F. Palliso, M. Marti, M. Mateu, J. Ramirez, J.M. Llovera y J. Sánchez-Lloret. Carcinoma bronquioloalveolar originado en un quiste broncogénico. Arch. Bronconeumol 1987; 23:256-258.
80. J.A. Caminero Luna.:Carcinoma broncogénico en pacientes menores de 50 años. Presentación de 50 casos y revisión de la literatura. Arch. Bronconeumol 1988; 24: 169-173.
81. J. Castella, M.C. Puzo, J.M. Rodríguez-Arias. Manifestaciones clínicas y radiológicas del cáncer de pulmón. Medicine 32, 1985, 1342-1351.
82. S. Bascuas Meliz, M.T. Gutierrez Amares F. Cruz Fernández, A. Bueno Becerra, J.E. Trigo Ferrer. Contribución al estudio

- del carcinoma pulmonar, revisión de 138 casos. Rev. Esp. Oncología, 32:1985, 733-740.
83. I. Conget, C. Agustí y J.M. Monserrat.: Adenocarcinoma de pulmón y urticaria. Med. Clin. 13, 1987, 573.
84. H. Vereza Hernando, M.T. MartínEgaña, L. Domínguez Juncal, M.T. Yebra-Pimentel Vilar, C. Montero Martínez. Carcinoma pulmonar bilateral. Presentación de seis casos. Arch. Bronconeumol 1987; 23:275-279.
85. S. Webb, E. Esmatjes, M.J. Martínez de Osaba y F. Cardellach. Secreción tumoral de somatostatina (IRS). Experiencia de dos casos. Med. Clin. 1983; 80: 783-785.
86. J.L. Alvarez Sala, G. García Casasola, M. Alonso, D. Espinos.: Síndromes paraneoplásicos y cáncer de pulmón. Avances en oncología, 2; 49-65; 1989.
87. Abeloff M.D. Paraneoplastic syndromes. A window on the biology of cancer. N. Engl. Med. 1987; 317: 1598-1600.
88. Ross E.J. Extrapulmonary syndromes associated with neoplasms of the lung. Pulmonary diseases and disorders. Ed Fishman A.P. 2nd ed. McGraw-Hill Book Co. New York 1988; 1955-1970.
89. Webb S. Segura F. Litvan I. Casamitjana R. Síndromes paraneoplásicos endocrinos. Interés de las hormonas como marcadores tumorales. Med. Clin 1983; 80: 652-656.
90. Maurer L.H. Ectopic hormone syndromes in small cell carcinoma of the lung. Clin Oncol 1985; 4: 67-83.
91. Gropp C. Havemann K. Scheuer A. Ectopic hormones in lung cancer patients at diagnosis and during therapy. Cancer 1980; 46: 347-354.
92. Mundy G.R. Ibbotson K.J. D'Sousa S.M. Simpson E.L. Jacobs

- J.W. Martín T.J. The hypercalcemia of cancer. N. Engl. J. Med 1984; 310: 1718-1727.
93. Custer W. Gropp C. Sostmann H. Kalbfleisch H. Havemann K. Demostration of immunoreactive calcitonin in sera and tissues of lung cancer patients. Eur J Clin Oncol 1982; 18: 1275-1283.
94. Hammond D. Winnick S. Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. Ann N.Y. Acad Sci 1974; 230: 219-227
95. Alvarez Sala J.L., Fernández Mendieta F. Urbán M.A., Sicilia J.J., Villegas A., Espinós D. Síndromes hematológicos paraneoplásicos. Rev Iberoam Invest Clin 1982; 1: 49-71.
96. Kubik A, Polak J: Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 57:2427, 1986.
97. Fraser R. G., Paré J. A.P.: Diagnóstico de las enfermedades del torax, Salvat, Ed., 2ª ed. Barcelona 1981.
98. Sánchez Alvarez-Pedrosa C.: Diagnóstico por imagen, Interamericana. McGraw-Hill, 1ª ed. Madrid 1987.
99. E.J. Beattie, M. Bains.: Masas mediastínicas corrientes. Tiempos Médicos, 238, 62-64, 1983.
100. M. A. Callejas, A. Salvador, R. Herranz, M. Carmen Ayuso, J. Sánchez-Lloret. Tomografía computarizada de torax y gammagrafía pulmonar con citrato de galio 67 en la determinación del estadio del carcinoma broncogénico. Med. Clin. 89, 669-674, 1987.
101. J. Lafuente, F. Izquierdo, P. Gallar, G. Simo, M. Pérez Díaz y F. Camuñez. Nodulos pulmonares múltiples cavitados. Revista

Clínica Española 5,283-288,1988.

102. J. Ferreiros. Diagnóstico por imagen en el carcinoma de pulmón. Avances en Oncología 2,75-87, 1989.
103. Kato H, Oho J, Nizana M, Seo Y, Konaka C, Hayashi N, Kawamura Y. Transbronchofiberoscopy aspiration biopsy using a special catheter. Jpn J Thorac 16:774-780, 1978.
104. Shure D, Fedulle PB. Transbronchial needle aspiratio of peripheral masses. Am Rev Respir Dis 128:1090-1092, 1983.
105. Bonfiglio TA. Cytopathologic interpretation of transthoracic Fine-Needle biopsies. New York, Masson Monographs on Diagnostic Cytopathology, 1983.
106. Herman PG, Hessel SJ. The diagnostic accuracy and complications of closed lung biopsies. Radiology, 125; 11-14,1977.
107. S. Romero Candeira, I. Padilla Navas, C. Martín Serrano, A. Cabezas Jiménez, A. Montoya Martínez y P. Beladiez Romero. Reevaluación de la eficacia diagnóstica de la broncoscopia en el carcinoma bronquial. Rev. Clin. Esp. 5, 235-238, 1987.
108. A. De Vega Gómez. Experiencia y rentabilidad de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico del cancer de pulmón. Arch. de Bronc. 5, 193-196,1988.
109. I. Sánchez de las Matas Sánchez, R. V. Estrada Saiz y J. A. Remírez Armengol. Biopsia y citología bajo control fibroendoscópico en las hemoptisis severas. Arch. Bronc. 5, 200-202, 1988.
110. J.M. Gali, J. Alegret, C. Puzo, J. Castella, J. Cáceres, R. Cornudella.: Valoración de la broncoscopia y de la punción transparietal en el diagnóstico del nódulo pulmonar

- solitario. Arch. Bronc. 20, 253-255, 1984.
111. J.L. Izquierdo Alonso, J.M. Rodríguez Glez- Moro, L. Puente Maeztu, P. Lucas Ramos, E. Tatay Martín y J.M. Monturiol rodríguez.: Fibrobroncoscopia y cáncer en pacientes con hemoptisis y radiología de torax normal. Arch. Bronc. 6, 317-318, 1987.
112. O. Parra Ordaz, C. Domingo Ribas, J. Roig Cutillas, S. Utrillas Costa.:Lavado alveolar y carcinoma bronquioloalveolar.Arch. Bronc. 96-97, 1988.
113. L. Valdes Cuadrado, P. Alvarez-Calderon Prat, M. Salguero Rodríguez, G. Calzadilla Martín, R. Ledo Andion, A. Golpe Gómez, J.R. Rodríguez Suarez.:Carcinoma broncogénico:localización radiológica y rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia. Arch. Bronc. 23, 172-176, 1987.
114. R. Güell, C. Puzo, P. de las Heras, J. Castella.:¿Cuando debe hacerse el broncoaspirado en el diagnóstico del cáncer de pulmón?.Arch. Bronc. 1,76-77,1986.
115. J. Sánchez-Lloret, J.J. Grau, E. Tarragó, C. Ayuso, R. Vilana, M. Callejas, A. Agustí y P. Usetti.:Diagnóstico de extensión.Monografías clínicas en oncología 4,19-45,1990.
116. J.A. Almenarez Gómez, M. Martín Jiménez. Diagnóstico y estadiaje del cáncer de pulmón.Avances en Oncología 2 ,89-98, 1989.
117. Lannuzzi M.C., Scoggin Ch.:Small cell lung cancer. Am. Rev. Resp. Dis., 134:593-608, 1986.
118. Clifton F. Mountain.: A new international staging of lung

- cancer. Arch. Broncon. 6,298-305,1987.
119. J. Estapé, M. Daniels, J.J. Grau. Diagnóstico de extensión.Estrategia terapéutica en cáncer de pulmón. Medicine 32,1359-1362,1985.
120. Protocolo grupo de trabajo del cáncer de pulmón de Neumosur.
121. A. Suarez García, A.J. Torres García, R. Cuberes Montserrat, J.L. Balibrea Cantero.: Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón.Avances en oncología 2, 147-154, 1989.
122. S. Bello, F. Conget, M. Vila, F. Morales, M.A. de Gregorio, F. Duce, F. Suarez.:Derrame pleural eosinofílico fugaz como primera manifestación de carcinoma pulmonar. Arch. Bronc. 6, 288-291, 1981.
123. F. Rodríguez Salvanes, A. Orueta, L. Fernández Fau, J. Prieto Vicente, Pun Yatwah.: Los indicadores de enfermedad generalizada en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón. Rev. Clinc. Esp. 5, 253-257, 1988.
124. A. Ruibal, S. Sempere, G. Encabo, E. M. Miralles.: La enolasa específica neuronal sérica en el diagnóstico de patologías tumorales o no. Resultados preliminares. Med. Clinc. 10,418-419, 1985.
125. P. Santabárbara.: Marcadores tumorales en el cáncer broncopulmonar. Arch. Bronc. 3,107-109, 1988.
126. C. Rodríguez Casquero, P. de las Heras, C. León, G. Estrada, G. Gómez, C. Puzo.: Carcinomas bronquiales in situ e invasores precoces. Estudio de 11 casos. Arch. Bronc. 23:15-19, 1987.
127. A. Abad-Esteve, J.M. LLibre Codina, R. Rosell Costa, J. Sabriá Mestras, I. Moreno Solorzano, M. Ribas Mundó.: Valor

- de la determinación de los niveles plasmáticos de CEA en el cáncer de pulmón no célula pequeña. *Oncología* 6, 261-264, 1987.
128. P. Baldeyrou, R. Arriagada, A. Bonet Ducros, A. Boddaert, D. Couanet, T. Le Chevalier.: Diagnóstico y tratamiento de los cánceres broncopulmonares. *Adquisiciones tecnológicas recientes. Neoplasia* 4, 146-150, 1986.
129. J. Sánchez Lloret, M. Mateu Navarro.: Tratamiento quirúrgico. *Monografías Clínicas en Oncología* 4, 46-62;1990.
130. Mountain C. F. :The biological operatibility of stage-III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 40, 60-64, 1985.
131. MC Caughan B.C., Martini N., Bains M.S., Mc Cormack P.M...: Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89; 836-841.
132. Trastek V.F., Pairolero P.C., Piehler J.M., et al.: En block (non chest wall) resection for bronchogenic carcinoma whith parietal fixation. *J. Thorac Surg* 87, 352-358, 1984.
133. Holmes E.C.: Update in surgery of lung cancer. *Chest*89, 310-311, 1986.
134. Pearson F.G.: Radical surgery for N-2 disease in lung cancer. *Chest* 89, 339-340, 1986.
135. A. J. Torres García, A. Suarez García, J.L. Balibrea Cantero.: Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. *Cáncer* 4, 145-152, 1987.
136. A. López Encuentra, G. Varela, P. Martín Escribano, J. Toledo, M. Gutierrez, A. Manrique, J. Díaz Atauri.:

- Operabilidad en el carcinoma broncogénico. Valoración por estudio gammagráfico pulmonar de perfusión, cuantitativo y diferencial. Arch. Bronc. 20, 181-187, 1984.
137. G. Varela, R. Roca, M. Bogaret, E. Larru, J. Toledo. :Toracotomía por carcinoma broncogénico en pacientes mayores de 70 años. Arch. Bronc. 24, 67-72, 1988.
138. M. Gallén Castillo, J.L. Minguella, J. Planas Domingo, J. Broquetas, J.M. Sastre, N. Malats Riera.: Supervivencia en la cirugía del cáncer de pulmón. Análisis de factores pronósticos. Arch. Bronc. 24, 161-164, 1988.
139. C. Rodríguez Casquero, S. Alvarez, G. Estrada, G. Gómez, C. León.: Resultados del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. Estudio de una serie de 98 casos. Arch. Bronc. 23, 222-228, 1987.
140. M. Merlier, H. Le Brigand.: Supervivencia a largo plazo de los cánceres bronquiales primitivos operados (excluyendo los cánceres anaplásicos). La Press Médicale, ed. esp. 3, 285-288, 1984.
141. G. Varela, A. López Encuentra, P. Martín Escribano, M.E. Gutierrez, P. Díaz Agero, J. Toledo.:Valor de la reseccabilidad del carcinoma broncogénico mediante gammagrafía pulmonar de perfusión. Arch. Bronc. 6, 270-273, 1986.
142. J. Garay Bobo.: Radioterapia. Monografías clínicas en oncología 4, 63-68, 1990.
143. Latorre Travis E. RAdiobiología Médica. Ed. AC. Madrid 1979.
144. Sherman, Neptune W, Weichserbaum.: An aggressive approach to marginally resectable lung cancer. Cancer 41, 2040, 1978.



145. Valls A, Viñolas N, Grañena A.: Posibilidades antiálgicas de la radioterapia en tratamiento de cáncer avanzado. Oncología 6, 316-323, 1986.
146. C. Galván Bermejo, J.M. Corral Simón.: Radioterapia del cancer de pulmon no "oat cell". Avances en Oncología 2, 179-198, 1990.
147. F. Aguado Linaza. Carcinoma oat cell. Indicaciones y resultados de la radioterapia. Avances en Oncología 2, 199-202, 1990.
148. C. Conill, J. Astudillo, J. Giralt, A. Scherk, M. Guerra, L. Salvador.: Papel de la irradiación postoperatoria en el cáncer de pulmón estadio III resecable. Arch. Bronc. 6, 251-254, 1986.
149. P. Domingo, E. Grau, M. Franco.: Tratamiento médico de la compresión medular metastásica. Medicina clínica 4, 177-178, 1984.
150. C. Conill, J. Giralt, A. Scherk, M. Guerra, J. Gili, L. Salvador.: Supervivencia y factores pronósticos en el cáncer de pulmón estadio III inoperable. Med. Clin. 87, 183-186, 1986.
151. J. Torres Rosello, S. Ripol Girona.: Indicaciones de la radioterapia en el síndrome de la vena cava superior. 3, 543-550,
152. V. Hernández García, P. Ballesteros García, J. Expósito Hernández.: Carcinoma anaplásico de células pequeñas de pulmón. Resultados terapéuticos y revisión de la literatura. Oncología. 2, 52-55, 1988.

153. M. O. Maiwand.: Crioterapia en el tratamiento del cáncer avanzado de la traquea y del bronquio. British Medical Journal Ed. Esp. 1, 94-95, 1987.
154. John H. Kearsley .: Quimioterapia citostática en las neoplasias comunes del adulto: ¿« la nueva ropa del emperador» revisada?. British Medical Journal 4, 78-86, 1987.
155. S. Domínguez Fernández, E. Díaz Rubio.: Tratamiento quimioterápico del carcinoma no microcítico de pulmón. Avances en oncología 2, 155-163, 1989.
156. Dhingra H. M. Valdivieso M. Carr .: Randomized trial of Three combinations of cisplatin with vindesine and/or VP-16-213 in the treatment of advanced NSCLC. J. Clin. Oncol 4, 1780-1786, 1986.
157. Cormier Y., Bergeron D., La Forge J. Benefits of polichemotherapy in advanced NSCLC. Cancer 50, 845-849, 1982.
158. Woods R. L., Levi J.A., Page J. NSCLC: A randomized comparison of chemotherapy with no chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 4, 117, 1985.
159. Ganz P.A., Figlin R.A. NSCLC: A randomized comparison of chemotherapy in advanced metastatic lung cancer: Response, survival and quality of life. Proc Am Soc Clin Oncol 6, 171, 1987.
160. Rapp R. Pater J.L. William A. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced NSCLC-Report of a canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol, 6, 633-641, 1988.

161. Mulshine J.L., Glatstein E., Ruckdeschel J.C.,: Treatment of NSCL. J. Clin Oncol 4, 1704-1715, 1986.
162. Holmes E. C.: Surgical adyuvant chemotherapy in SNCLC. Sem Oncol 15, 255-260, 1988.
163. Figlin R. A., Piantadosi S., Feld R., and the Lung Cancer Study Group.: Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I, II, and III NSCLC. N Engl J Med 318, 1300-1305, 1988.
164. Einhorn L.H.: Neoadjuvant therapy of stage III NSCLC. Ann Thorac Surg 46, 362-365, 1988.
165. Martini N., Kris M.G., Gralla R.J.: The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of NSCLC whi mediastinal lymph node metastases (N2 MO). Ann Thorac Surg 45, 370-379, 1988.
166. J. Estapé.: Quimioterapia. Monografías Clínicas en Oncología 4, 69-87, 1990.
167. Mª.C. Pallares, A. Barnadas, J.M. Piera, A. J. Izquierdo, J.J. López López.: Neoplasia de pulmón no células pequeña: Factores pronósticos. Oncología 2, 72-78, 1986.
168. J.L. González Larriba, Y. Escobar, J. Feliú, J. Merino, M. González Barón, J.M. Montero García.: Revisión de 70 casos de carcinoma pulmonar no microcelular inoperables tratados con dos esquemas diferentes de poliquimioterapia. Oncología 1, 13-22, 1985.
169. J. Klastersky.: Tratamiento del cáncer de pulmón avanzado no de células pequeñas. Cáncer 4, 170-178.
170. J.L. González Larriba.: Tratamiento quimioterápico del

- carcinoma pulmonar "Oat Cell". *Avances en Oncología* 2, 165-177, 1989.
171. J.A. López, Mann R.T., Grapski.: Etoposide and cisplatin salvage chemotherapy for small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 69, 369-371, 1985.
172. W.K. Evans, F.A. Shepherd, R. Feld.: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3, 1471-1477, 1985.
173. R. Feld, W.K. Evans, G. DeBoer.: Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2, 294-304, 1984.
174. B.E. Johnson, B. Becker, W.B. Golf.: Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2 to 10 years survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3, 1659-1667, 1985.
175. M.A. de la Torre, M.J. Borau, E. González, J. Nieto, F. López Lara.: Cisplatino, adriamicina y etoposido en el oat cell pulmonar. *Oncología* 4, 181-186, 1988.
176. J. Teran Santos, L. Borderías Clau, A. Agüero Balbín, F. Zurbano Goñi, J. Durán Cantolla, J. Barrio Soto, A. Jiménez Gómez.: Tratamiento con poliquimiorradioterapia (iclofosfamida, vincristina, VP-16) en cardiópatas portadores de carcinoma. *Arch. Broncon* 1, 70, 1987.
177. Stephen G. Spiro.: La quimioterapia en el cáncer pulmonar de células pequeñas. *British Medical Journal* 4, 17-20 1986.
178. J.G. Catalán Fernández, P. Viladiu Quemada.: Problemas psicológicos de los pacientes cancerosos. *Oncología* 6, 284-290, 1984.

179. R. Rami Porta, J.L. Bravo.: Tratamiento del derrame pleural maligno. Arch. Broncon 24, 209-214, 1988.
180. María L. Die Trill.: Uso clínico de técnicas de relajación hipnótica en enfermos con cáncer. Oncología 6, 292-299, 1987.
181. H.H. Hansen.: Tratamiento del cáncer microcítico de pulmón. Cáncer 4, 179-184, 1987.
182. Carmen Navarro Sánchez.: Los registros de cáncer y su validación. Oncología 5, 238-245, 1986.
183. E. Murillo Capitan, Ma. Va. Abrio Odriozola, P. Pastor Gaitan, J. A. Sánchez Romero, E. Torija Busto, P. Valero Jiménez y J. A. Virizuela Echaburu.: El seguimiento en el paciente oncológico. Oncología 6, 294-301, 1988.
184. M. J. Hernández, M. P. Muniesa, J. F. Navarro, M. J. Valero, K. Erauskin, F. Juste y L. A. Arribas.: Estudio de seguimiento durante cinco años a través de un registro hospitalario de tumores. Oncología 6, 287-291, 1988.
185. C. Martín Serrano, J. M. Arriero Marín, F. Rodríguez de Castro, R. Vidal Loures y L. Fogue.: Tumor intravascular bronquioloalveolar y mycobacteriosis atípica. Arch. Bronconeumol. 2, 76-78, 1985.
186. C. León.: Nueva clasificación por estadios en el carcinoma broncogénico. Arch. Bronconeumol 6, 273-274, 1987.
187. C. García Girón, E. Redondo, A. Ordoñez, M. González Barón, J. Feliú, J. Vicente, F. Contreras.: Neoplasias Múltiples. Estudio de 36 casos de serie autopsica (1966-1985). Rev. Clin. Esp. 3, 137-142, 1988.

188. J. Marín Pardo, A. Herrejón Silvestre y Chiner Vives.: Obstrucción de las vías aéreas superiores por tumor mucoepidermoide bronquial. *Oncología* 1, 52-55, 1989.
189. M. Nogué Aliguer, M. Gil Gil, M. Algara López, C. Vadell Nadal, I. Tusquets Trias de Bes y J. M. Corominas Torres.: Encefalitis límbica asociada a adenocarcinoma broncopulmonar. *Oncología* 1, 56-60, 1989.
190. A. Agustí Vidal.: Valoración crítica de los medios de diagnóstico del cáncer de pulmón. *Rev. Clin. Esp.* 6, 324-327, 1988.
191. S. Bascuas Meliz, J. E. Trigo Ferrer, L. Machuca Muñoz, F. Marín Gorriz, J. Bascuas Asta.: Metástasis cerebrales. Valoración clínica en 200 pacientes. *Oncología* 6, 334-337, 1986.
192. J. Astudillo, C. Conill, J. Teixidor, F. Margarit y L. Salvador.: Resultados en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón no-oat-cell. *Arch. Bronconeumol.* 6, 259-263, 1986.
193. L. Borderías Clau, J. Teran Santos, R. Agüero Balbín, F. Zurbano Goñi, J. Durán Cantolla, J. Barrio Soto y A. Jiménez Gómez.: Tratamiento con quimio-radioterapia en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas del pulmón. Estudio prospectivo en 32 pacientes. *Arch. Bronconeumol* 1, 10-14, 1987.
194. Diana Brinkley.: Calidad de vida en los pacientes cancerosos. *British Medical Journal* 2, 23-24, 1986.
195. A. Ordoñez Gallego, C. García Girón y Feliu Batlle.: Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar de

células pequeñas. Arch. Bronconeumol 1, 27-32, 1988.

196. Vincent T. Devita, Samuel Hellman, Steven A. Rosember.:  
Cáncer. Principios y práctica de oncología. Salvat Editores  
S.A. 1984.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Francisco Rodríguez Cortés  
titulada Cancer del Pulmón e el a-crisis

acordó otorgarle la calificación de apto cum laude per  
summa mēdē

Sevilla, 11 de Julio

1991

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Quelino Saura

[Signature]

[Signature]

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

[Signature]

[Signature]

[Signature]