

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"CANCER DEL PULMON, TERAPEUTICA ACTUAL"

MARCO TULIO SAGASTUME MORALES

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- OBJETIVOS
- 3.- MATERIAL Y METODOS
- 4.- ASPECTOS GENERALES
 - a) EPIDEMIOLOGIA
 - b) PATOGENIA
 - c) CUADRO CLINICO
 - d) DIAGNOSTICO
 - e) METODOS DIAGNOSTICOS
 - f) COMPLICACIONES Y PRONOSTICO
- 5.- TERAPEUTICA ACTUAL
 - a) CIRUGIA
 - b) RADIOTERAPIA
 - c) QUIMIOTERAPIA
 - d) INMUNOTERAPIA
- 6.- CONCLUSIONES
- 7.- RECOMENDACIONES
- 8.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El presente trabajo de tesis reconoce el reto que plantea la educación médica actual, ya que las enfermedades pulmonares presentan síntomas y procesos patológicos tan diversos que dificultan manejar de manera científica los problemas clínicos.

El principal objetivo es ofrecer una guía de fácil interpretación respecto al cáncer pulmonar, especialmente sobre la TERAPEUTICA.

En Guatemala, comparando con otros países el problema ocupa un lugar poco importante entre las causas de muerte, sin embargo, en Estados Unidos se reportan 70,000 muertes anualmente debidamente diagnosticadas.

Existen estudios similares a este que proporcionan información sobre diagnóstico, sintomatología, grupos etarios afectados y tiempo de evolución; pero el presente está encaminado hacia la terapéutica más avanzada y enfoca el tratamiento desde el punto de vista de la Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía (desde toracotomía exploradora, neumonectomía, disección radical de los ganglios mediastínicos, hasta lobectomía) y por último inmunoterapia.

Se persigue pues, ofrecer una renovación de los conocimientos sobre el enfoque del tema a tratar, siguiendo paso a paso con pensamiento y método científico para brindar así, un aporte más en beneficio colectivo.

OBJETIVOS

- 1) Conocer la epidemiología del cáncer del pulmón
- 2) Investigar la histología más frecuente del carcinoma pulmonar
- 3) Conocer tratamientos efectuados
- 4) Actualizar conceptos y tratamientos
- 5) Revisar estudios efectuados en otros países
- 6) Actualización mediante el examen de publicaciones recientes
- 7) Instituir conducta a seguir de acuerdo a experiencias en otros lugares
- 8) Promover la investigación científica del cáncer del pulmón en nuestro país.

MATERIAL Y METODOS :

Para la elaboración del presente trabajo se revisaron las diferentes bibliotecas existentes en la ciudad de Guatemala, buscando la literatura afin al tema a discutir, encontrándose varios estudios efectuados en otros países, sin embargo no se encontró literatura perteneciente a autores nacionales, de sumo valor para los fines del presente trabajo.

Pertenecen al material no humano utilizado los siguientes centros de consulta:

Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Biblioteca del Hospital Roosevelt.

Oficina Nacional del cáncer.

Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Cancerología.

Biblioteca del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

Se consideró dentro del material humano a utilizar para el presente trabajo:

Estudiante a cargo de la investigación.

Médico Asesor.

Médico Revisor.

ASPECTOS GENERALES

EPIDEMIOLOGIA

En la actualidad, a pesar de los múltiples estudios (10) e investigaciones realizadas; se desconoce el agente etiológico del Cáncer del Pulmón. Ocupando este tipo de patología un lugar significativo entre las causas de muerte. En Guatemala se ha encontrado una incidencia de 15 casos diagnosticados histológicamente, durante el año de 1975; de acuerdo a casuística de los hospitales nacionales.

Hammond y Horn informaron que la frecuencia de defunciones de cáncer del pulmón es de 3.4 por cien mil en los varones que no fuman; y se incrementa en 59.3 cuando fuman entre 10 y 20 cigarrillos al día y de 217.3 cuando fuman más de 40 cigarrillos durante el día.

Sobreagregado al consumo de cigarrillos se menciona el papel que juega el medio ambiente: la contaminación del aire, la exposición al aire ionizante, y muchos riesgos ocupacionales, entre ellos la exposición a los cromatos, hierro metálico, arsénico, níquel, berilio y asbestos.

PATOGENIA:

La patogenia del carcinoma broncogénico, en particular el epidermoide, se definió bastante bien en modelos con animales - de experimentación y en el hombre (1). Como respuesta a la inflamación o agresión crónica, las células columnares pueden perder sus cilios o denudarse. Este fenómeno se produce en particular en los sitios en que se ramifican los bronquios segmentarios o

subsegmentarios, donde la circulación del aire se altera y el tránsito del moco se reduce. Estos sitios también son más susceptibles al depósito y absorción de cancerígenos. Al principio las células basales responden a esta irritación con abundante proliferación de células mucosecretoras. Con la irritación progresiva, se forman menos células pavimentosas con actividad metabólica. - Con el correr del tiempo la mucosa pasa a ser sustituida por un epitelio pavimentoso estratificado metaplásico dispuesto en forma ordenada. Entre los cambios subsiguientes figuran proliferación atípica, displasia y carcinoma in situ. En los focos displásicos la mitad interna de la mucosa bronquial aparece reemplazada por una proliferación de células dispuestas en forma desordenada que poseen núcleos hipercromáticos irregulares y agrandados, y escaso citoplasma. Pueden identificarse mitosis atípicas. La mitad externa de la mucosa permanece aplanada y estratificada. En las zonas de carcinoma in situ (carcinoma intraepitelial), todo el espesor de la mucosa está sustituido por células proliferantes que exhiben pérdidas de polaridad, y formación de pequeños nidos o torbellinos, queratinización de células individuales y atipia nuclear. En toda la mucosa se identifican imágenes mitóticas atípicas. La membrana basal se mantiene intacta. Tras un lapso imprevisible puede sobrevenir pérdida de integridad de la membrana basal, de modo que las células proliferantes invaden a la pared bronquial subyacente produciendo un estado neoplásico francamente infiltrativo.

Es probable que los carcinomas de células pequeñas y otros tumores de origen bronquial compartan la patogenia que acabamos de describir.

Una importante cantidad de tumores pulmonares de todos los tipos celulares se originan en la periferia del pulmón, sin guardar relación con ningún bronquio segmentario, subsegmentario o más pequeño identificable, salvo por su crecimiento contiguo. La mayoría de los adenocarcinomas se originan en este sitio.

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones actuales más frecuentes dependen de muchas variantes, entre ellas, el tipo de célula, el sitio de origen; el concepto de la predeterminación del comportamiento del cáncer y los mecanismos inmunológicos. Los complejos síntomas resultantes deben verse como constituyentes de dos modos de presentación: tempranos y tardíos. (10)

El modo temprano de presentación tiene significado clínico especial, debido a que se puede anticipar una esperanza razonable de curación. En este estadio de la enfermedad, un paciente puede presentar síntomas atribuibles a una lesión intrabronquial como tos moderada o un cambio en el patrón de tos crónica del fumador. También presenta síntomas secundarios a obstrucción local bronquial e inflamación circundante, como la fiebre, escalofríos, secreción de esputo, un silbido localizado o hemoptisis. Esta última es alarmante, pero existe en el solo 7-10% de los pacientes. En muchos casos, un enfermo está totalmente asintomático, y la única razón porque acude al médico es una radiografía del tórax anormal. Por desgracia en los casos tempranos, el examen físico es negativo. Un signo temprano es un silbido localizado en un bronquio segmentario que se descubre mediante una maniobra respiratoria forzada o de jadeo. Conforme progresa la lesión, aparecen los signos físicos clásicos debidos a obstrucción, entre ellos los de atelectasia, neumonitis, formación de abscesos, y pérdida del volumen pulmonar.

El modo TARDIO de presentación indica que una lesión se ha extendido más allá del estadio de la cirugía reseccional o curativa. En este estadio de la enfermedad, dependiendo del grado o dirección de la diseminación, un paciente puede presentarse con una sola o una combinación de los siguientes síntomas:

1) Síntomas sistémicos inespecíficos como pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito y debilidad. 2) Signos y síntomas causados por diseminación intratorácica. Estos son disfonía debida a participación del nervio laríngeo recurrente; pleuritis con derrame o sin éste. 3) Signos y síntomas por diseminación extratorácica, o metástasis a distancia, dependiendo del sitio de la metástasis. Por lo común están involucrados: ganglios linfáticos preescalenicos, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales y huesos.

DIAGNOSTICO

Siempre que se pueda, antes de emprender tratamiento se debe contar con el diagnóstico de certeza de cáncer pulmonar confirmado mediante examen microscópico. En casos de sospecha clínica de cáncer de pulmón suele requerirse confirmación histológica, pero a veces la confirmación citológica puede bastar. En las etapas iniciales y más curables del cáncer de pulmón, el reconocimiento y el diagnóstico puede depender por entero del más eficiente empleo de los métodos citológicos. Como estos cánceres pulmonares tempranos suelen ser ocultos y no originan ningún signo clínico ni radiológico perceptible, muchas veces la ciclogatología clínica es lo único que permite descubrir, diagnosticar y hasta localizar la enfermedad(7).

METODOS

ESPUTO DE LA TOS ESPONTANEA

Este es el material pulmonar más accesible y por lo general más útil para el examen citológico, recomendando el primer esputo de la mañana, siendo esta la muestra más útil para el examen celular de rutina, pues contiene el mejor material profundo de ambos campos pulmonares, los mejores resultados se obtienen con

una serie de muestras de esputo recogidas por separado en 5 días consecutivos.

ESPUTO INDUCIDO

Si los pacientes no producen muestras de esputo satisfactorias o no espectoran para nada, la inducción puede ser muy útil.

Se describieron diversos métodos (25) en que se emplea - agua corriente, solución salina hipertónica o hipotónica, o aditivos como agentes mucolíticos propilenglicol o SO_2 . (6)

De esta manera el paciente consigue emitir secreciones que ya se habían producido pero que estaban adheridas en las vías aéreas.

El lavaje con aerosol se ideó para los casos en que estos métodos fracasan o cuando prácticamente no hay secreciones como en los exámenes preventivos en personas asintomáticas.

MUESTRA DE INSTRUMENTACION TRAQUEO BRONQUICA

MATERIAL DE BRONCOSCOPIA: Muchos tipos de muestra celular (aspirados, lavados, cepillados, curetajes) contribuyen al diagnóstico, localización de los tumores de pulmón, en particular las lesiones chicas, periféricas, ocultas o tempranas. Existen detalladas descripciones de las respectivas técnicas. Hay que obrar con mucha precaución para obtener muestras adecuadas que no se hayan contaminado con muestras de otras regiones.

MATERIAL RECOGIDO CON CEPILLO BAJO RADIOSCOPIA

Este procedimiento se empleó con buen éxito en las lesiones periféricas que se ven en Rx, a las que se tiene acceso con

un cepillo protegido con un catéter guiado mediante radioscopia televisada.

PUNCION ASPIRADORA TRANSTORACICA

La técnica de la punción biopsia aspiradora percutánea guiada por Rx en el diagnóstico del cáncer intratorácico posee una eficacia documentada en la bibliografía reciente (27).

PUNCION PLEURAL O PERICARDICA

A veces los tumores del pulmón se anuncian como un compromiso de la pleura o pericardio, por propagación directa o linfática. La citopatología puede ser muy útil para establecer el diagnóstico. (5)

Para obtener resultados óptimos son fundamentales las técnicas de recolección y el proceso correcto.

COMPLICACIONES

Los pacientes con cáncer de pulmón pueden presentar manifestaciones extrapulmonares no relacionadas con la causa primaria; entre ellas tenemos: (18)

- 1) Metabólicas: hipercalcemia, síndrome de Cushing, ginecomastia, síndrome carcinoide.
- 2) Neuromusculares: Neuropatía periférica, neuropatía inespecífica, degeneración córtico-cerebral.
- 3) Anormalidades del tejido conectivo: osteoartropatía pulmonar hipertrófica, dedos en palillo de tambor y artralgias inespecíficas.

- 4) Anormalidades dermatológicas: como la acantosis nigricans, dermatomiositis.
- 5) Anormalidades vasculares: como la púrpura trombocitopénica, reacción leucemoide, etc.

PRONOSTICO

El pronóstico del carcinoma primario es una función directa del tipo (10) de célula y la extensión del proceso maligno en el tiempo que se hace el diagnóstico. Las estadísticas de supervivencia para el enfermo con carcinoma inoperable son malas; el tiempo promedio de sobrevida desde que se hace el diagnóstico - hasta el fallecimiento, es entre 5 y 14 meses. De todos los enfermos con carcinoma pulmonar, una tercera parte es inoperable al tiempo que se hace el diagnóstico. De todos los enfermos restantes, sólo de 30 a 50% de los que se someten a toracotomía exploradora son resecables. La supervivencia de 5 años en este grupo seleccionado es aproximadamente de 20%. Esto resulta en una supervivencia total de todos los enfermos con carcinoma primario del pulmón, de aproximadamente el 5%.

TERAPEUTICA ACTUAL

TRATAMIENTO QUIRURGICO EN EL CANCER DE PULMON: DE TERMINANTES BIOLOGICOS, FISIOLÓGICOS Y TÉCNICOS.

En el carcinoma broncogénico la sobrevida después del tratamiento quirúrgico definitivo depende de una gran cantidad de variantes que tienen que incidir sobre el delicado equilibrio entre el tumor y el huésped. Estas variantes se relacionan principalmente con las condiciones inmunológicas y fisiológicas del huésped, con las características biológicas del tumor y con la localización, extensión y carga tumoral total que se impone al organismo. Una cantidad de estas variables son susceptibles de valorarse en el preoperatorio, de modo que se establecen juicios en cuanto a su contribución individual y colectiva a la mortalidad global. Además se pueden identificar factores predictivos independientes de sobrevida prolongada libre de cáncer. La aplicación racional de la cirugía en la individualización del tratamiento comprende un sopesado equilibrio entre estos factores. La prudencia y el buen juicio con que se obre en este análisis, ejercen una profunda influencia sobre el pronóstico en el paciente quirúrgicamente curable. Para seleccionar como corresponde al paciente quirúrgico y estimar con validez su pronóstico, debemos centralizar nuestra atención en ciertos componentes y limitaciones que imponen los diversos determinantes biológicos, fisiológicos y técnicos.

CARACTERISTICAS BIOLOGICAS Y DE COMPORTAMIENTO RELACIONADAS CON LA OPERABILIDAD

Es fundamental que no consideremos al cáncer de pulmón como una sola entidad nosológica. Más del 95% de todos los tumores primitivos de pulmón se pueden clasificar en cuatro cate

rías histológicas de la enfermedad: carcinoma epidermoide, que representa cerca del 50% de todos los cánceres primarios del pulmón; adenocarcinoma, alrededor del 20%, carcinomas de células pequeñas indiferenciados (células de avena), con otro 20% y los carcinomas de células grandes indiferenciadas, que componen el 10% restantes. Al examinar las curvas de sobrevida de estos tipos histológicos principales (sin tener en cuenta ninguna otra influencia tumoral, del huésped y terapéutica), emergen tres cuadros netos y estadísticamente significativos. El carcinoma epidermoide es el de mejor pronóstico, mientras que el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes indiferenciadas poseen una sobrevida intermedia muy similar entre sí. La sobrevida del carcinoma de células pequeñas indiferenciadas es desastrosa, . . . Más o menos las dos terceras partes de los carcinomas epidermoides asientan en la región central o hiliar y las cuatro quintas partes de los carcinomas de células pequeñas indiferenciadas aparecen en la misma región. El adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes indiferenciadas pueden ocurrir en una región central o periférica, pero son mucho más comunes en la periferia.

En el carcinoma de células pequeñas indiferenciadas, en cambio, no hay ninguna relación entre la extensión clínica estimativa de la enfermedad y la sobrevida de los pacientes. Por lo tanto, en esta entidad histológica, lo que en el examen clínico parece ser temprano es biológicamente tarde. Como consecuencia de estas observaciones¹, ahora se considera que el carcinoma de células pequeñas contraíndica rotundamente a la cirugía de excisión, por más que la lesión sea resecable desde el punto de vista técnico, porque la mortalidad operatoria es mayor que el índice de sobrevida quirúrgico.

El impacto de los cuadros histológicos de la enfermedad, - también se refleja sobre la incidencia de compromiso linfático hallado en la operación y sobre el índice de resecciones en aparien-

cias completas. En nuestros estudios con una gran serie de pacientes sometidos a resección pulmonar, el 50% de los casos con carcinoma pavimentoso tuvieron metástasis en los ganglios hiliares o mediastinales, en comparación con el 68% de los operados por adenocarcinoma, el 57% de los carcinomas de células grandes indiferenciadas y el 76% de células pequeñas indiferenciadas.

Los factores biológicos independientes de mayor importancia que anticipan evolución desfavorable son: 1) carcinoma de células pequeñas indiferenciadas (células de avena); 2) adenopatía metastásica hilar o mediastinal; 3) propagación directa a las estructuras mediastinales; 4) derrame pleural, en particular si se acompaña de células malignas identificables, y 5) metástasis más allá del hemitórax donde asienta el tumor primario. La situación clínica favorable se caracteriza por tumor primario que no consiste en carcinoma de células pequeñas indiferenciadas y que se halla confinado por entero dentro del tejido parenquimatoso del pulmón, con un borde proximal a no menos de dos centímetros de la carina. Toda atelectasia o neumonitis obstructiva concomitante debe afectar a menos de la totalidad del pulmón y no tiene que haber derrame pleural en absoluto. No tiene que haber metástasis en los ganglios hiliares ni mediastinales y tampoco manifestaciones de metástasis a distancia (enfermedad en etapa I). Una vez que participan los ganglios linfáticos hiliares el pronóstico empeora mucho (enfermedad en etapa III). Con la subsiguiente propagación a los ganglios linfáticos mediastinales o si ocurren metástasis a distancia, el pronóstico se torna por demás adverso en la mayoría de los casos (enfermedad en etapa IV).

DETERMINANTES FISIOLÓGICAS DE OPERABILIDAD

La esencia de la valoración fisiológica prequirúrgica consiste en determinar si el paciente habrá de soportar el procedimiento quirúrgico que quizás haya que hacerle. La edad fisioló-

gica del enfermo es mucho más importante que la edad cronológica. Las grandes contraindicaciones de la resección quirúrgica pulmonar son reducción importante de reserva ventilatoria pulmonar y enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales.

Aunque no se pueden fijar con rigidez parámetros cuantificados de riesgo fisiológico en los procedimientos quirúrgicos, se pueden hacer estimaciones aproximadas de los factores más importantes. Al tratar de anticipar la aptitud de un paciente para soportar una operación pulmonar, habrá que cotejar la severidad de todo trastorno que se observe con la proyectada extensión de la resección. Los criterios tienden a ser liberales en vista de la gravedad de la enfermedad maligna. Hay que prestar consideración al impacto de la disminución de la función ventilatoria como consecuencia de la resección pulmonar, y a la interacción de este factor con otros sistemas orgánicos importantes. Esto rige muy en particular al juzgar la reserva cardíaca. Lo mismo que en cualquier otro tipo de cirugía mayor, el riesgo de la anestesia es mayor si no se corrige la deshidratación y si hay un mal estado nutricional o anemia. Los desequilibrios electrolíticos y ácido-básicos pueden acarrear graves arritmias cardíacas. (14)

Es fundamental que se efectúe una cuidadosa valoración de la reserva funcional cardíaca y pulmonar. Se considera que todo infarto de miocardio ocurrido en los 6 meses previos al diagnóstico es una de las contraindicaciones de la intervención torácica.

En lo que respecta a la función ventilatoria mecánica de los pulmones, las mediciones de flujo aéreo máximo son los más útiles para prever la aptitud del paciente para tolerar la operación. Si el VEF₁ es mayor de 2,5 litros el paciente tolerará la neumonectomía; si, en cambio, es menor de un litro, el paciente no tolerará ninguna pérdida de tejido pulmonar funcional. Si el paciente tiene un defecto mínimo antes de la neumonectomía

en el pulmón no canceroso, este defecto habrá de persistir y por lo general empeorará con el correr del tiempo después de la resección. Si, en cambio, de acuerdo a estos criterios el pulmón parece sano de entrada, suele continuar sano después de la operación y las relaciones entre volumen y ventilación prácticamente no varían con el tiempo.

En la neumonectomía la mortalidad aumenta mucho a medida que la capacidad respiratoria máxima desciende por debajo del 55% de lo normal.

DETERMINANTES TECNICOS DE RESECABILIDAD

Salvo contadas excepciones, los criterios de resecabilidad quirúrgica y los resultados de resección quirúrgica del cáncer de pulmón son muy uniformes en el mundo entero. El índice de mortalidad quirúrgica varía entre el 5 y 10%. Las dimensiones del problema se pueden contemplar así: de cada 100 pacientes con cáncer de pulmón que se diagnostican, unos 50 se operan con terecotomía. De estos, 15 son operados con fines diagnósticos solamente, mientras que a 5 se les hace resección paliativa deliberada. Los 30 pacientes restantes son resecados con cierta esperanza de sobrevida prolongada. De todo este grupo, unos 7 u 8 pacientes ganan la batalla y 3 mueren al intentarlo.

Los cirujanos coinciden unánimemente en que todo carcinoma pavimentoso, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes diferenciadas en etapa I o II, debe resecarse siempre que el estado fisiológico del paciente lo permita. En estas categorías la proporción de pacientes que llegan a vivir 5 años está comprendida del 15 al 50%.

En estos casos la extensión de la resección quirúrgica debe determinarse por el tamaño del tumor, su propagación topográfica

y el estado fisiológico del paciente. Puede hacerse neumonectomía y lobectomía y, en circunstancias infrecuentes, hasta resecciones segmentarias o en cuña. Los procedimientos preferidos, -neumonectomía y lobectomía, se clasifican como convencionales y radicales. Esto último indica un esfuerzo ampliado por eliminar todas las fuentes portenciales de metástasis hacia los ganglios linfáticos. En la mayoría de los casos se puede poner en práctica la estrategia quirúrgica que se formuló sobre la base de un análisis completo y cuidadoso de los signos clínicos en relación con la extensión de la enfermedad. En el último análisis, empero, la verdadera extensión de la resección depende del juicio quirúrgico basado en lo que se encuentra al hacer la exploración. Cuando es factible desde el punto técnico y fisiológico, el cirujano elige y modifica su procedimiento para que abarque todo el territorio que se sabe tomado por la enfermedad.

Siempre que se presente la opción entre lobectomía y neumonectomía, la mayoría de los cirujanos prefieren la lobectomía radical como procedimiento de elección. La resección más limitada se acompaña de menor mortalidad que la neumonectomía y tiene la ventaja de que conserva tejido pulmonar funcional.

En general los cirujanos ya no consideran que el carcinoma de células pequeñas sea operable. En cambio, las opiniones no son tan unánimes en lo que respecta a la conveniencia de resecar tumores cuando están tomados los ganglios del mediastino. Si las radiografías, la mediastinoscopia o la mediastinotomía revelan que el carcinoma se ha propagado a los ganglios del mediastino, muchos cirujanos consideran que la resección pulmonar está contraindicada. En general, la bibliografía indica que la sobrevivencia a los 5 años es menor del 10% en los pacientes con adenopatías mediastinales metastásicas después de la resección quirúrgica (24). Se publicaron unos pocos estudios que aseguran que la neumonectomía radical es útil en esta situación. En la ma-

yoría de los casos sólo se obtiene un índice de sobrevivencia mejorado entre los pacientes con carcinoma de células pavimentosas o carcinoma de células grandes indiferenciadas, y en grupo de pacientes sometidos a radioterapia coadyuvante. El índice de sobrevivencia quirúrgica mejora todavía más si se incluye o se excluye, o bien si se separa en grupo específico a los pacientes con carcinoma pavimentoso en los que sólo estaban tomados los ganglios linfáticos homolaterales y/o subtraqueales. En todos los estudios la resección sigue siendo una opción valedera, pero se le debe complementar con irradiación mediastinal y supraclavicular en el post operatorio.

Muy pocos cirujanos operan sabiendo que está tomado un ganglio mediastinal homolateral alto y, en otros sólo si se trata de ganglios solitarios que se conservan intactos en su cápsula. No se justifica para nada la cirugía definitiva en presencia de compromiso de los ganglios linfáticos peritraqueales contralaterales. Las indicaciones de resección paliativa se limitan fuera de toda duda, si contemplamos la relación entre la sobrevivencia y la mortalidad quirúrgica en estos casos. Por lo tanto la decisión de ir a la resección pulmonar en pacientes técnicamente resecables con metástasis en los ganglios linfáticos mediastinales, debe basarse en cuidadoso procedimiento de selección. Parece que la resección radical debe limitarse a los carcinomas de células grandes indiferenciadas, cuando el compromiso de los ganglios mediastinales se limita al árbol traqueobronquico y/o a la región subtraqueal. Esto se establece mejor examinando el mediastino antes de la toracotomía haciendo mediastinoscopia o mediastinotomía.

Existe otro sector más de pacientes con cáncer de pulmón que merece consideración quirúrgica. A este sector se le puede dividir en dos grupos. En el primero, la lesión primaria puede estar avanzada localmente y hasta invadir estructuras adyacentes, -

pero la lesión es técnicamente resecable y los otros parámetros del comportamiento biológico total son favorables. Este grupo comprende a los tumores pulmonares periféricos que invaden a la pared torácica y en los que no hay signos de compromiso de los ganglios linfáticos regionales ni de enfermedad diseminada. Estas lesiones se prestan a resecciones en bloque del pulmón y de la pared torácica. Los tumores del surco superior podrían incluirse en el mismo grupo de esta población. Parecería que estas lesiones son más favorables desde el punto de vista biológico que los demás carcinomas broncogénos, porque es raro que tomen los ganglios hiliares, mediastinales y escalenos, y en los verdaderos tumores del surco superior las metástasis a distancia se ven muy pocas veces. A menudo estas lesiones son resecables después de la radioterapia preoperatoria y, si no hay adenopatía metastásica, los resultados combinados de la radiación preoperatoria y de la resección ampliada son muy alentadores. (17).

El segundo grupo de pacientes con cáncer favorable desde el punto de vista biológico pero técnicamente difícil que debe considerarse para cirugía, son los carcinomas pavimentosos que pueden tomar un segmento localizado de la tráquea, carina o bronquio principal en un paciente que no toleraría la neumonectomía. Una alternativa de la neumonectomía sería la irradiación preoperatoria con resección del manguito bronquial y lobectomía, o resección del manguito traqueal seguida por apropiada reconstrucción traqueobronquial. Aunque de aplicabilidad limitada, se informa que en casos selectivos los resultados equivalen más o menos a los de la resección pulmonar clásica; este procedimiento se debe considerar con sumo detenimiento cuando hay razones imperiosas para preservar al máximo la reserva ventilatoria.

RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA BRONCOGENO

El objetivo y extensión de la radioterapia en pacientes con

carcinoma broncogénico se decide sobre la base de tres factores: 1) estado general del paciente; 2) tipo celular, y 3) etapa de la enfermedad en el momento que el paciente llega a manos del radioterapeuta y quimioterapeuta ya se hizo cirugía, si estaba indicada. Actualmente la radioterapia preoperatoria resultó ser desalentadora, (6) salvo quizás en algunos pacientes selectos con tumores en el surco superior (16). Los estudios efectuados hasta la fecha indica que la radiación postoperatoria también es de mérito dudoso aunque los pacientes con carcinoma epidermoide y metástasis mediastinales podrían beneficiarse.

Tratamiento según las etapas

En los pacientes en etapa I o II del carcinoma broncogénico el tratamiento de elección es quirúrgico salvo contadas excepciones. En el raro paciente con carcinoma en etapa I o II inoperable por razones médicas o que se niega a dejarse operar, la radioterapia está indicada si su estado general es satisfactorio.

Sólo unos pocos tumores de etapa III se consideran resecables en potencia, entre ellos los tumores clasificados como T1 o T2 con siembras neoplásicas sólo en los ganglios linfáticos subcarinales, y/o ganglios linfáticos mediastinales homolaterales adyacentes a la mitad distal de la tráquea intratorácica (15). Si se hace cirugía, habrá que considerar con seriedad la radioterapia postoperatoria en particular en los carcinomas epidermoides. El tumor del surco superior con propagación extrapulmonar directa pero sin compromisos ganglionar también se considera resecable en potencia. El tratamiento de elección en estos pacientes sería radioterapia preoperatoria, seguida por un intervalo conveniente y después resección quirúrgica radical.

Otros tumores selectos de etapa III deben tratarse con radioterapia y a veces con quimioterapia coadyuvante. Se intenta-

rá radioterapia curativa en todos los pacientes con tumor primario limitado a un hemitórax, comprendiendo mediastino y los ganglios supraclaviculares homolaterales. Las compuertas de la radioterapia tienen que ser capaces de abarcar todas las regiones enfermas conocidas. En estos pacientes se considerará a la quimioterapia coadyuvante. La combinación de radioterapia curativa y quizá quimioterapia coadyuvante también se considerará en la enfermedad en etapa III asociada con síndrome de compresión mediastinal, si no existen metástasis a distancia.

Los pacientes con carcinoma de células pequeñas confinado a un hemitórax y con metástasis que sólo toman los ganglios supraclaviculares homolaterales, se someten a radioterapia curativa y es probable que requieran quimioterapia coadyuvante. En pacientes con metástasis a distancia, como en el hígado, encéfalo, hueso, riñón, suprarrenales y ganglios linfáticos más allá de la cadena homolateral de los escalenos y región supraclavicular, el tratamiento de elección suele ser quimioterápico.

RADIOTERAPIA CURATIVA

Un cirujano británico, Smart, se preguntó si el cáncer de pulmón curaría con irradiación solamente y decidió enviar 40 pacientes a Hilton para que le hicieran radioterapia. Estos pacientes se hallaban en buen estado general, con su lesión primaria localizada, de modo que se habría podido hacer cirugía, y no se les encontraron manifestaciones clínicas de metástasis en los ganglios linfáticos. Se hizo radioterapia con Kilovoltaje, dando 5000-5500 rads en 7 a 8 semanas a 27 pacientes con carcinoma epidermoide y 4000-4500 rads a 8 pacientes con carcinoma indiferenciado. A 5 pacientes se les había hecho diagnóstico citológico de células malignas de tipo celular no identificado. Nueve pacientes (23%) vivieron 5 años y 3 (8%) 10 años. Aunque estos índices de supervivencia fueron un tanto más bajos que los quirúrgi-

cos, no dejaron de ser sustanciales. Además, es probable que en esta serie hayan figurado pacientes cuyas lesiones se consideraron operables, pero que podrían resultar ser irresecables al hacer la toracotomía.

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA RADICAL

La radioterapia radical, encaminada hacia la curación, puede intentarse en casos no resecables de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes en determinadas condiciones. La invasión tiene que estar limitada al hemitórax, comprendiendo mediastino y ganglios supraclaviculares homolaterales. También se puede ensayar radioterapia curativa en los carcinomas de células pequeñas que no hayan dado metástasis más allá de los ganglios supraclaviculares homolaterales o en pacientes con tumores resecables en potencia pero inoperables por el mal estado general, la mala función pulmonar o la negativa a dejarse operar.

No se debe intentar radioterapia curativa si el estado general es malo, si hay función inadecuada en el pulmón contralateral, o si la enfermedad se ha diseminado. Si se ha de administrar una dosis tan grande como 5000 rads en 5 semanas en un pulmón, el paciente tiene que estar en condiciones de soportar la neumonectomía funcional. Si la función del pulmón contralateral no es satisfactoria, es probable que la radioterapia produzca un lisiado respiratorio.

Se destaca la importancia de valorar la reserva cardíaca y respiratoria antes de operar un cáncer de pulmón resecable. Para intentar la radioterapia curativa o de altas dosis, que muchas veces produce una neumonectomía funcional por irradiación, en casos selectos establecemos la reserva respiratoria del paciente (aptitud para tolerar la neumonectomía) con sencillas pruebas. El pa-

ciente tiene que ser capaz de subir las escaleras de un piso sin sufrir disnea severa, no debe presentar hipercapnia en reposo, su volumen respiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) debe ser mayor de 700 ml y su capacidad respiratoria máxima (CRM) debe exceder el 50% de lo normal previsto.

PLANES POSOLOGICOS

A pesar de la amplia experiencia recogida con radioterapia curativa en el carcinoma broncogénico, todavía no se conocen los planes posológicos óptimos para cada uno de los cuatro tipos celulares (17).

Una reseña de la bibliografía revela que las dosis curativas están entre 3000 rads en 3 semanas y 6500 en 7 semanas. La mayoría de los pacientes tratados con radioterapia han recibido series radioterapéuticas continuas.

RADIOTERAPIA DIVIDIDA Y RADIOTERAPIA CONTINUA

Scanlen fue el primero que abogó por la radioterapia en sesiones divididas en 1959. En años recientes se han estudiado los efectos de la radioterapia en sesiones divididas. La reducción del tamaño tumoral en la primera serie de sesiones puede mejorar la vascularización dentro del tumor, con reoxigenación de las células tumorales hipóxicas y mayor susceptibilidad del tumor a la destrucción en la segunda serie de radiación (23).

Sin embargo, se desconoce el mecanismo radiobiológico exacto de este fenómeno. Scanlen (23), sugirió que la irradiación suprimiría la mitosis, y que después éstas reaparecerían y se recuperarían si se les diese suficiente tiempo. Por lo tanto, la segunda serie radioterapéutica atacaría a las células tumorales restantes en el momento que han adquirido mucha radiosensibilidad.

Algunos investigadores, ensayaron la implantación de delicados electrodos en tumores humanos y demostraron que en regiones que antes eran hipóxicas la tensión del oxígeno aumentó en forma espectacular después de completarse la serie radioterapéutica. Es lógico, entonces, que con un intervalo de reposo entre las dos series de irradiación el tumor se torne más susceptible a la destrucción frente a la segunda serie. Sambrook (19) afirmó que el verdadero argumento teórico crucial en favor del principio de las sesiones divididas descansa en la consideración de la cinética de la población celular. Básicamente la lesión que sufre la célula por la radiación ionizante estimula mucho a la proliferación reparadora, pero hay un gran diferencial entre las células normales y las células malignas. Las células tumorales responden a este estímulo con lentitud mucho mayor, característica que puede aprovecharse en la radioterapia de sesiones divididas. Teóricamente el proceso de irradiación y de reposo podría continuarse por tiempo indefinido hasta lograr la destrucción de todas las células tumorales, pero en realidad, por supuesto, la dosis total está limitada por la tolerancia de los tejidos sanos circundantes (19).

La técnica de las sesiones divididas tiene dos ventajas principales desde el punto de vista clínico: Primero, el paciente tolera mejor la radioterapia de sesiones divididas y, segundo, en alrededor de la quinta parte de estos pacientes (en particular los que tienen carcinoma de células pequeñas) el período de reposo permite que las metástasis ocultas a distancia se manifiesten y se evita una radioterapia adicional inoperante en la lesión primaria.

COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA CURATIVA

Cuando se trata a la totalidad de un pulmón con 5000 rads en 5 semanas, al cabo de un mes puede evidenciarse en las radiografías una neumonitis por irradiación, pero esto no suele verse

hasta 3 a 6 meses después de haberse completado el tratamiento. Esta lesión se convierte poco a poco en fibrosis post irradiación, que prácticamente en todos los pacientes tratados de esta manera existe al cabo de un año. La mayoría de estos pacientes no presentan síntomas sin embargo. Cuando la neumonitis por radiación produce severa falta de aire, el tratamiento con corticosteroides suele aliviar los síntomas con rapidez. Sin embargo, los cambios progresivos del pulmón ocurren lo mismo a pesar de los corticosteroides. Si sobreviene infección, se realizan cultivos de esputo para administrar el antibiótico que corresponda en caso de que el paciente tenga fiebre o signos de neumonía.

Cuando en las compuertas de irradiación se incluye el esófago (para abarcar los ganglios mediastinales), 5000 rads administrados en 5 semanas producen esofagitis transitoria con disfagia en cerca del 50% de los pacientes. Esta disfagia suele comenzar a las dos semanas del tratamiento, dura 1 ó 2 semanas y después cede de manera espontánea.

En las compuertas mediastinales se incluye el corazón, en particular si el carcinoma broncogénico toma el lóbulo inferior del pulmón izquierdo. En un bajo porcentaje de estos pacientes sobreviene pericarditis por irradiación.

La mielitis post-irradiación es un riesgo calculado de la radioterapia radical en los pacientes con carcinoma broncogénico, aunque por lo general tarda un año o más en hacer su aparición clínica.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia paliativa alivia los síntomas de la lesión primaria y de las metástasis en la mitad a las tres cuartas partes de los casos. Estos síntomas comprenden tos, hemoptisis, dolor

torácico, disnea, disfagia y obstrucción de la vena cava superior.

La radioterapia paliativa se hace con dosis más pequeñas que las destinadas a la curación. Por lo general varían desde 2000 rads en una semana hasta 3500 rads en 3 semanas y media.

RADIOTERAPIA CON PARTICULAS ACCELERADAS

En muchos pacientes el carcinoma broncogénico vuelve a entrar en actividad después de la radioterapia radical convencional. Se supone que esto obedece de modo principal a la anoxia relativa (y, por ende, radioresistencia) de las células tumorales, en comparación de las células normales. Investigaciones recientes sugieren que las partículas aceleradas (neutrones, mesones, pi y núcleos desprendidos) destruyen a estas células anóxicas con mayor eficacia que los rayos X y rayos gamma convencionales. Algunas partículas de alta transferencia de energía lineal (TEL) también ofrecen ventajas en la distribución de las dosis con respecto a la irradiación convencional.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON

Este trabajo se basa en datos publicados sobre ensayos quimioterapéuticos realizados en más de 15000 pacientes, y enfoca los resultados y conceptos de la aplicabilidad clínica al tratamiento de pacientes con carcinoma broncogénico. Se expande desde la monoquimioterapia y la poliquimioterapia, hacia el empleo de las drogas en combinación con otras modalidades terapéuticas.

MONOQUIMIOTERAPIA

Aspectos Generales: Las drogas que más se emplean para monoquimioterapia son los agentes alquilantes bifuncionales (Cua

dro 1), que comprenden mecloretamina (HN_2 , mostaza nitrogenada, mustargén) y ciclofosfamida (citoxán, endoxán), que ofrecen índices de respuesta globales del 36 y 20%, respectivamente. Estos índices de respuesta no son comparables necesariamente.

En las publicaciones individuales los índices de respuesta objetiva mostraban considerable variabilidad. Por ejemplo, el índice de respuesta objetivas de la mecloretamina varió desde el 0% en 36 pacientes hasta 68% en 54 pacientes. Estas grandes diferencias se explican en parte por factores como el tipo microscópico del carcinoma broncogénico, la etapa de la enfermedad, el estado sintomático y la posible respuesta inmune de los pacientes cuando se inició el tratamiento, la intensidad del tratamiento y la terapia de apoyo.

Esto señala la conveniencia de hacer una descripción más detallada de los factores que anteceden en los trabajos que se publiquen de quimioterapia, y explica en parte la aparente falta de lógica que se observa de vez en cuando en la selección de drogas. Así, cabría esperar un empleo mucho mayor de la ifosfamida (isofosfamida) como el más eficaz de los agentes alquilantes (cuadro 1) y una preferencia por la mecloretamina con respecto a la ciclofosfamida. Se observará (cuadro 1) que el índice de respuestas objetivas del 80% de la ifosfamida sólo se basa en 20 pacientes, que todos estos pacientes tuvieron carcinoma de células pequeñas como tipo de cáncer pulmonar más sensible a la droga terapia y que algunos pacientes fueron sometidos a radioterapia coadyuvante. Por lo tanto, hacen falta más datos para establecer la importancia que se debe dar a esta droga. La preferencia de la ciclofosfamida con respecto a la mecloretamina podría basarse en consideraciones prácticas, porque la droga se administra directamente en la vena (o por boca), mientras que la mecloretamina debe pasarse por la tubuladura de un goteo intravenoso rápido, porque a menudo los vómitos son más leves con la ciclofosfamida que

con la mecloretamina y porque la trombocitopenia suele ser menos pronunciada.

Cuadro 1. Respuesta objetiva del carcinoma broncogénico a los agentes alquilantes bifuncionales.

Droga	Porcentaje de respuestas		Cantidad de pacientes tratados
	Todos los pacientes	Gama *	
Ifosfamida	80 +		20
Mecloretamina	36	0-68	1266
Nitromina	24		37
Ciclofosfamida	20	0-63	1260
Tiotepa	15	7-32	141
Imidazolcarboxamida-dimetil-triaceno	11	10-25	132
Busulfán	9	7-21	169
Tris-etileno benzoquinona	8	0-17	12
Mostaza fenilalanínica **	7	3-11	67
Clorambucilo	5		21

* Gama de índices de respuesta para publicaciones individuales.

+ Limitado al carcinoma de células pequeñas.

** Comprende melfalán, sarcolisín y compuestos afines.

En consecuencia, la ciclofosfamida goza de popularidad para la quimioterapia combinada.

Las afirmaciones de que la ciclofosfamida es más eficaz en dosis ampliamente espaciadas, a diferencia con los incrementos

semanales o diarios, no se sustanciaron (20-21). Sin embargo, es concebible que las dosis muy espaciadas sean menos inmunosupresivas. Se halla que las dosis iniciales de: 1000-1100 mg/m² (metro cuadrado de superficie corporal, o sea unos 30-40 mg/Kg) cada 3 semanas se toleran bien (20-21). Estas dosis las ajustamos de acuerdo a la tolerancia de cada paciente y continuamos el tratamiento hasta que se observa progresión de la enfermedad.

Aparte de todas estas consideraciones, la mecloretamina sería el agente más eficaz en el carcinoma epidermoide, en tanto que la ciclofosfamida es más eficaz en el carcinoma de células pequeñas. Los otros agentes alquilantes bifuncionales no poseen ninguna ventaja probada sobre la mecloretamina ni sobre la ciclofosfamida.

La mitomicina, la adriamicina, y la bleomicina encabezan la lista de antibióticos inhibidores de los tumores. Se considerará con más detalle la utilidad de estas drogas en su efecto diferencial de acuerdo con el tipo celular.

Los agentes de origen vegetal sólo recibieron limitada atención, salvo la vinblastina. La emetina y la dihidroemetina revisan interés potencial como agentes no mielosupresivos. Es probable que se presten bien para la quimioterapia combinada si se confirma su eficacia por separado. La vincristina se usa mucho en la quimioterapia combinada del carcinoma broncogénico, a pesar de que poseen datos incompletos sobre su eficacia según el tipo celular y de que los resultados son un tanto desalentadores cuando se le emplea sola. Los antiguos derivados de la podofilotoxina son de dudosa utilidad.

El metotrexato es el agente que más se usa en el grupo de las drogas varias (cuadro 2) y tiene un índice global de respuestas objetivas del 22%. Las series de ataque o la administración de

la droga dos veces por semana, con dosis iniciales de 20 mg/m², son superiores a las dosis muy espaciadas (21).

Las nitrosoureas representan uno de los grupos más interesantes de agentes nuevos. Estos agentes poseen interés especial por la terapia combinada por su aparente falta de resistencia cruzada con los agentes alquilantes bifuncionales y porque potencian mucho el efecto cuando se les combina con ciclofosfamida en ciertos tumores experimentales.

Cuadro 2. Respuesta objetiva del carcinoma broncogénico a agentes varios.

D r o g a	Porcentaje de respuestas		Cantidad de pacientes tratados
	Todos los pacientes	Gama	
T-ME-1-nitrosourea	36	22-63	89
CCNU	27	18-40	96
Metotrexato	22	3-43	416
Dibromodulcitol	20	----	66
Hexametilmelamina	20	10-30	372
Metil-CCNU	21	17-19	51
Procarbina	19	6-27	166
Hidroxiurea	16	0-26	88
Fluorodesoxiuridina	12	12-	25
BCNU	11	0-21	91
Diclorometotrexato	9	----	22
Fluoreouracilo	7	0-36	157
Mercaptopurina	3	0-4	105
Citarabina	0	0	19
Acetilpicolinolhidracina	0	----	10
Aminocriseno	0	----	19
Carbamilquinona	0	----	6
Diaminodicloruro de platino	11	----	9

Resultados por Tipo Celular

Carcinoma Epidermoide. Los índices de respuesta global exhiben considerables diferencias de acuerdo con los tipos celulares. Cinco drogas poseen índices de respuesta del 20% o más frente al carcinoma epidermoide. Otros 7 agentes más manifiestan índices de respuestas objetivas comprendidos entre el 11 y 19%, mientras que otros 9 agentes serían inactivos.

Entre los agentes más comunes que se usan solos, las drogas de elección son la mecloretamina y el metotrexato. La CCNU y la adriamicina merecen consideración. La bleomicina tiene un desalentador índice de respuestas globales del 13% sobre 251 pacientes. Los resultados no se desdoblaron de acuerdo con la diferenciación del carcinoma epidermoide bien diferenciado de diversos sitios de origen primarios.

Carcinoma de Células Pequeñas. Es evidente que el carcinoma de células pequeñas es el más sensible a la quimioterapia.

Los agentes que más se usan solos son la ciclofosfamida y el metotrexato.

Adenocarcinoma. En los pacientes con adenocarcinoma los índices de respuestas concuerdan bastante bien con la respuesta de los adenocarcinomas en otros sitios, como la mama femenina. Cinco drogas poseen índices de respuesta publicados del 20 a 35%; 9 drogas más poseen una respuesta más baja o bien respondieron en cantidades de pacientes más pequeñas. Los agentes que más se emplean para este tipo celular son el metotrexato y la mecloretamina.

Carcinoma de Células Grandes. La procarbina encabeza la lista de agentes eficaces contra el carcinoma de células grandes.

También aquí hay varias drogas de actividad comprobada. Sorprende el bajo índice de respuestas al metotrexato. Debemos señalar, empero, que el carcinoma de células grandes tienden a ser un grupo heterogéneo que comprende variables proporciones de pacientes con carcinoma epidermoide y adenocarcinoma mal diferenciado.

Conviene hacer una pequeña salvedad acerca de la monoterapia regional: cuatro autores administraron drogas en la arteria bronquial y uno en la arteria pulmonar (8). Entre las drogas figuraron mecloretamina, metotrexato seguido por leucovosina, mitomicina, y fluorouracilo.

Los índices de respuestas comunicados son similares a los obtenidos con la administración sistémica de las respectivas drogas. La duración de la respuesta podría ser más prolongada con la administración sistémica. Por lo tanto, el tratamiento con perfusión intraarterial todavía está por ahora en la etapa de investigación.

POLIQUIMIOTERAPIA

Aspectos Generales

El empleo de dos o más drogas antineoplásicas al mismo tiempo o en rápida sucesión resultó ser muy eficaz para inducir respuestas en enfermedades como leucemia aguda en niños, enfermedad de Hodgkin y carcinoma de mama.

Los requerimientos pragmáticos mínimos para una poliquimioterapia eficaz se satisfacen en todos los tipos celulares del carcinoma de pulmón, en particular el de células pequeñas. Entre estos requerimientos figuran: 1) Eficacia de cada droga componente cuando se administra sola. 2) Toxicidad divergente, lo

cual permite administrar dosis máximas o casi máximas de cada droga componente. Esta consideración condujo a la popularidad de las drogas que tienen escasa toxicidad para la médula ósea, — principalmente ciclofosfamida, vincristina y bleomicina. Las drogas no mielosupresores asparaginasa, emetina, y talicarpina también satisfacerían este requerimiento si resultasen ser eficaces en uno o más tipos de cáncer de pulmón.

RESULTADOS POR TIPO CELULAR

Carcinoma Epidermoide. En particular existen dos combinaciones que vale la pena considerar en el tratamiento del cáncer epidermoide. La primera consiste en procarbamacina, 250 mg/día i.v. durante 28 días más fluorouracilo, 10 mg/Kg i.v. de una sola vez o con goteo intravenoso a través de 2 horas, día por medio hasta que aparezca toxicidad.

La segunda combinación, comprende procarbamacina, 80mg/m² p.o., más ciclofosfamida, 1300 mg/Kg i.v. a repetir después de la recuperación de la primera dosis, más metotrexato, 25 mg/m²/sem, más vincristina, 1,2 mg/m²/sem i.v. durante 4 semanas. Esta combinación produjo un índice de respuestas objetivas del 39% en 18 pacientes, en comparación con la administración secuencial de 2 semanas de las mismas drogas, en que respondieron el 14% de los 22 pacientes.

Resumiendo, entonces, el empleo combinado de procarbamacina más fluorouracilo es el único camino que queda en la actualidad hacia una poliquimioterapia eficaz del carcinoma epidermoide.

Carcinoma de Células pequeñas. La situación es mucho mejor para el carcinoma de células pequeñas. Un estudio al azar revela un incremento estadísticamente significativo de las respuestas (69%

de 16 pacientes) con el empleo simultáneo de procarbamacina más ciclofosfamida más metotrexato más vincristina (en las dosis que se mencionaron para el carcinoma epidermoide), en comparación con el empleo secuencial de los mismos agentes (respondieron el 27% de 11 pacientes) (11), con una sobrevida notablemente mayor entre los que respondieron.

El segundo estudio con distribución al azar comprende una comparación de la ciclofosfamida, 1100 mg/m² i.v. cada 3 semanas más metotrexato, 20 mg/m² p.o. 2 veces por semana, más CCNU, 50 mg/m² p.o. cada 6 semanas. 52

El empleo combinado de ciclofosfamida más metotrexato indujo la regresión del tumor en 4 de 4 pacientes no tratados con anterioridad, que tenían enfermedad extensa y que sobrevivieron por un lapso medio de 8 meses (9). Cuatro pacientes más con enfermedad inoperable y al parecer regional, recibieron la misma quimioterapia más radioterapia (5.000 R en 5 semanas) y tuvieron una sobrevida media de 12 meses.

Los dos regímenes terapéuticos que mencionamos arriba fueron bien tolerados por su equitoxicidad a causa de que se ajustó la dosis de cada droga de acuerdo con la tolerancia individual. Al producirse la regresión, los pacientes que estaban con la combinación de dos drogas pasaron a otras combinaciones de dos drogas que no tuviesen resistencia cruzada, como CCNU más hidroxiurea, y después procarbamacina más vincristina. Los pacientes que tuvieron progresión con la combinación de tres drogas, pasaron a otra combinación de 3 drogas que no tenían resistencia cruzada entre ellas, como vincristina más procarbamacina más hidroxiurea. La respuesta y la sobrevida fueron muy influidas por el primer régimen terapéutico. Los pacientes del servicio de este autor exhibieron un aumento estadísticamente significativo del tiempo medio hasta el cambio del tratamiento (a causa de la enferme

dad progresiva) desde 94 días en 17 pacientes que estuvieron con la combinación de dos drogas, hasta 180 días para los 19 pacientes que estaban con la combinación de tres drogas. La supervivencia media aumentó desde 170 días a 250 (cuadro 3). Los datos preliminares sobre los índices de respuestas objetivas son desalentadores, porque sólo llegan al 30% para la combinación de dos drogas; y el 57% para las combinaciones de 3 drogas.

El plan cruzado ofrece varias ventajas. La droga o combinación de drogas muchas veces es más eficaz en la enfermedad inicial que en la enfermedad tardía. Por lo tanto, el empleo secuencial de las drogas o la limitación del tratamiento a los pacientes con enfermedad avanzada podría gravitar en contra de los tratamientos nuevos o, peor aún, conducir a resultados negativos falsos, sepultando así años de esfuerzo dedicados al desarrollo preclínico y clínico.

Adenocarcinoma. El adenocarcinoma ampliamente diseminado responde con aumento de la supervivencia - significativo desde el punto de vista estadístico desde 4 1/2 hasta 8 meses, empleando una combinación de ciclofosfamida, metotrexato y CCNU, en lugar de ciclofosfamida y metotrexato solos (20) (Cuadro 3). El régimen terapéutico se detalla en relación con el carcinoma de células pequeñas. Otro tratamiento sin resistencia cruzada recíproca podría ser la combinación procarbina más fluorouracilo si la respuesta objetiva obtenida en 5 de 6 pacientes se logra reproducir en serie más grande.

Carcinoma de Células Grandes. En el carcinoma de células grandes no se dispone de ninguna combinación de drogas que pueda considerarse superior con respecto a las demás. La triple combinación de mecloretamina más metotrexato más CCNU no exhibió ninguna ventaja sobre la mecloretamina más metotrexato solamente (22).

COMBINACION DE QUIMIOTERAPIA Y CIRUGIA

La quimioterapia coadyuvante quirúrgica puede considerarse por tres razones: evitar que las células tumorales circulantes formen metástasis, erradicar los restos tumorales que quedaron en el campo quirúrgico (lo cual suele intentar con radioterapia pero hasta ahora sin éxito manifiesto (21) y eliminar metástasis preexistentes que pasaron inadvertidas en los exámenes clínicos.

El ataque contra las células tumorales circulantes requiere tratamiento breve. Este proceder resultó ser inoperante en cuatro grandes ensayos clínicos prospectivos distribuidos al azar en el que participaron 3,443 pacientes en total. En tres estudios se incluyó a la mecloretamina, 0,4 mg/Kg más o menos en el momento de la operación. En dos de estos estudios más tarde se redujo la dosis a 0,3 mg/Kg. Un cuarto estudio, en el que se administró vinblastina durante 3 meses desde la operación, tampoco dio resultado.

Cuadro 3. Poliquimioterapia del carcinoma broncogénico.

Dro gas	Resp. porcentual por tipo celular				Cant. de pacientes por tipo celular			
	Epider- moide	Células peque- ñas	Adeno	Células grandes	Epider- moide	Células peque- ñas	Adeno	Células grandes
Procabacina	12	50	0	45	8	2	5	11
Procabacina + fluo- rouracilo	55	44	83	40	11	9	6	10
Proc + ciclof + mtx + vinc								
Simultáneas	39	69 +	0	0	18	16	3	1*
Secuenciales	14	27	0	0	22	11	2	3*
Simult. + al azar + no al azar	28	62	71	50	46	53	7	19*
Ciclofosfamida + me- totrexato	0	31	6	0	0	30	28	0
Ciclof + metotr + CCNU	0	57	30	0	0	31	28	0
Ciclofosfamida + meta- trexato sobrevida me- dia en días		170	135	0				
Ciclof + metotr + CCNU sobrevida media en días		250 +	240 +	0				

COMBINACION DE QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La combinación de quimioterapia y radioterapia se exploró en 23 estudios con 2.036 pacientes seleccionados al azar.

En tres de estos estudios se comprobó la superioridad de la terapia combinada (cuadro 4).

Los datos positivos del cuadro 4 son alentadores y podrían utilizarse como bases para futuros estudios. En los tres estudios se trabajó con dosis y planes de radioterapia corrientes. En dos estudios también se hizo quimioterapia efectiva con ciclofosfami-
da. (4) El tercer estudio comprendió clorambucilo como agente quimioterápico, a pesar del bajo índice de respuestas de 1 de 21 pacientes obtenidos con esta droga sola (cuadro 1), pero se administró este agente en incrementos diarios de 2-8 mg para una leucopenia de 2000-4000 por mm^3 durante períodos prolongados de tiempo.

En el primer estudio del cuadro 4 se administró ciclofosfami-
da en dosis de 1000 mg/m^2 cada 3 semanas. El empleo de 8 do-
sis de ciclofosfamida no fue mejor que el de 4 dosis. En conse-
cuencia, la serie coadyuvante más breve fue preferible. Con es-
ta quimioterapia coadyuvante la sobrevida media aumentó desde
7 a más de 10 meses en todo el grupo de pacientes tratados; las
cifras correspondientes para el subgrupo de enfermos con carcino-
ma de células pequeñas fueron 5 y más de 10 meses, respectiva-
mente. (4)

En el segundo estudio con ciclofosfamida sólo dio una dife-
rencia mínima en las respuestas objetivas comprobada en las pla-
cas radiográficas de tórax, pero un gran aumento del índice de
respuestas desde el 29 hasta el 78% al examinar con broscopía
junto con las radiografías para valorar la respuesta.⁶⁵ Sin embar-

go, es lamentable que la sobrevida a los 6 meses, 1,2 y 3 años haya sido la misma en los dos grupos.

El tercer estudio positivo proporcionó un aumento de la sobrevida media desde 5 hasta 7 1/2 meses con un tratamiento intensivo y prolongado con clorambucilo.²

La mayoría de los 20 estudios restantes no revelaron ninguna ventaja en favor del tratamiento combinado.

La combinación de radioterapia, por lo general entre 5000 y 6000 R, con procarbina a dosis tóxicas de 100-125 mg/m²/día en incrementos fraccionados, revela un acortamiento constante pero estadísticamente insignificante de la sobrevida del grupo tratado con la combinación, en comparación del grupo testigo tratado con radioterapia sola. Se observó una disminución constante similar de la sobrevida en una serie más grande de pacientes no tratados con anterioridad que tenían carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de Células grandes, regional en todos los casos, que recibieron metotrexato dos veces por semana junto con mecloretamina (carcinoma epidermoide y de células grandes) o bien ciclofosfamida (adenocarcinoma). Las diferencias de la sobrevida fueron estadísticamente significativas sólo en los casos de carcinoma epidermoide.

Por último, Tucker encontró que vale la pena considerar al metotrexato para el tratamiento combinado, porque 8 pacientes con carcinoma de células pequeñas sometidos a radioterapia, 3000 R en 10 días, tuvieron una sobrevida media de 8 meses y uno solo llegó a vivir más de 1 año; al agregar metotrexato, 5 mg antes de cada sesión radioterapéutica, se consiguió una sobrevida media de 1 año en 12 pacientes sometidos al tratamiento combinado.

Cuadro 4. Combinación de quimioterapia y radioterapia en el carcinoma broncogénico.

1. Ensayos controlados con resultados positivos

Tratamiento	Respuestas objetivas (%)	Sobrevidas (meses)	P 0,05	Pacientes (No.)
RT 4000-5000 R/4-5 sem		med. 7,2	+	42
RT+ciclof. 1 g/m ² c/3 sem x 4		med. 10,2		38
RT+ciclof. 1 g/m ² c/3 sem x 8		31% 1 a.	(+) ⁺	35
RT 6000 R/6 sem	58 (29)*	35%		48 (17) +
RT+ciclof. 200 mg/día x 5/sem	70 (78)	med. 4,9	+	46 (18)
RT 5000 R/5 sem	-----	med. 7,6		15
RT seguida por clorambucilo, * 2-8 mg/día	-----			15

* Dosis ajustada para 2000-4000 GBS/mm³.

+ Respuesta objetiva superior cuando se valoró con radiografía de tórax más broncoscopia.

En suma, sobre la base de la experiencia con la combinación de quimio y radioterapia en más de 2000 pacientes, las observaciones actuales nos dan optimismo, pero todavía estamos en los comienzos mismos del aprovechamiento de la terapia combinado, para no hablar de 1 potencial de los radiosensibilizantes o radioprotectores inhibidores no tumorales.

INMUNOTERAPIA EN RELACION CON EL CANCER DE PULMON

Base científica de la Inmunoterapia del Cáncer de Pulmón

La base científica de la inmunoterapia del cáncer de pulmón asienta en varias observaciones básicas, de las cuales las más importantes es la relación entre inmunocompetencia y pronóstico en cáncer. En los pacientes con una buena inmunocompetencia - en el momento del diagnóstico el pronóstico tenderá a ser mejor, mientras que en aquellos cuyo inmunocompetencia general en el momento del diagnóstico es mala, el pronóstico sería peor. Esto sucede en enfermos con diversos tumores sólidos, leucemia aguda (13) cáncer de pulmón. Segundo, la inmunosupresión ejercería un papel de importancia en la etiopatogenia del cáncer y es un efecto colateral de la mayoría de las formas de tratamiento; por ejemplo: se sabe muy bien que los cancerígenos químicos y vírales ejercen una acción inmunosupresiva en los sistemas de los animales, mientras que los pacientes con enfermedades inmunodeficitarias y los que están en tratamiento inmunosupresivo - prolongado, tienen una incidencia de cáncer, como cirugía, radioterapia y quimioterapia, son inmunosupresivos y estos efectos pueden ser muy prolongados.

Ahora bien, todos los factores inmunológicos que acabamos de delinear son importantes a causa de la existencia de antígenos definitivos específicos para el tumor y por la presencia de reac-

ciones inmunes específicas o distintas para el tumor. Todo esto se demostró en sistemas animales y en el hombre. La inmunidad mediada por células parece ser más importante que la inmunidad humoral en el control de los tumores establecidos y en la prevención de la aparición de éstos. Hace poco se prestó considerable atención a la presencia y actividad de factores bloqueantes (12) es decir, factores del suero que inhiben el ataque de las células linfoides inmunes contra las células tumorales hacia las cuales es tan encaminadas. Aunque en un principio se pensó que bloqueaban al anticuerpo, hoy se consideran que estos factores son antígenos o complejo antígeno-anticuerpo circulantes.

De la exposición precedente se desprende que es posible desarrollar un enfoque lógico para la inmunoterapia del cáncer. Uno de ellos sería tratar de corregir la inmunocompetencia que se asocia con un pronóstico malo. Otro sería tratar de corregir o evitar la inmunosupresión que origina el tratamiento convencional. No cabe duda que la inmunoterapia debería sincronizarse para tener en cuenta estos períodos de inmunosupresión. Un tercer enfoque sería potenciar de manera específica la inmunidad antitumoral existente con una variedad de procedimientos inmunizantes. Por último, se podría tratar de contrarrestar los efectos o reducir los niveles de los factores bloqueadores circulantes.

Antígenos Tumorales e Inmunidad Tumoral en el Cáncer de Pulmón

Se hicieron comparativamente pocos estudios sobre inmunidad tumoral específica en los enfermos de cáncer de pulmón. Esto se debería a que los tumores pulmonares muchas veces se hallan contaminados a causa de su localización bronquial y de la obstrucción concomitante, a que a menudo estos tumores son de difícil acceso para el experimentador, a que suelen contener un considerable estroma fibroso ya que resultó difícil cultivar a partir de ellos líneas celulares estables a largo plazo.

Sin embargo, algunos estudios positivos aparecieron. Los Hellstroms emplearon la inhibición de colonias para demostrar inmunidad tumoral mediadas por células en el cáncer de pulmón y en muchos otros tipos de tumores humanos. Esto se hizo en un terreno autólogo y alogeneico, lo cual sugiere la presencia de un antígeno común. Este grupo de investigadores es uno de los que más se destacó en la demostración de que los sueros de pacientes con neoplasias en crecimiento bloquean a la inmunidad mediada por células, pero, en cambio, no investigaron este fenómeno en pacientes con cáncer de pulmón de manera específica. En contraste con la labor de las Hellstroms, en cambio, Baldwin y colaboradores no consiguieron demostrar inmunidad mediada por células en el cáncer de pulmón empleando métodos similares. Mav ligit y colaboradores demostraron que los linfocitos de pacientes con tumores sólidos, entre ellos cáncer de pulmón, son capaces de producir una respuesta blastógena contra sus células tumorales. La respuesta blastógena enérgica se asoció con buen pronóstico, mientras que la respuesta débil fue de mal pronóstico.

Inmunoterapia del Cáncer de Pulmón

Las esperanzas de que la inmunoterapia del cáncer de pulmón llegue a ser muy eficaz se basan en un experimento de la naturaleza, pues se informó que existe una espectacular asociación entre la aparición de empiema postoperatorio en el cáncer de pulmón y el buen pronóstico. Cabe suponer que el empiema activa a los ganglios linfáticos regionales y que esta activación inmunológica inespecífica mata a las células tumorales que asientan en esos ganglios antes que se diseminen a sitios distantes. Esto sugiere la importancia potencial de la inmunoterapia regional y recuerda que es menester compartimentalizar la respuesta inmune. Este asunto se estudió mucho en lo que al pulmón se refiere y se demuestra que la infusión intravenosa o con aerosol (3) activa de manera selectiva a la inmunidad pulmonar con respecto a la inmu

nidad sistémica o a la inmunidad en otras regiones. En este sentido es muy importante un experimento con animales: Baldwin y Pimm investigaron los efectos de la vacuna BCG intravenosa sobre la captación y crecimiento de nódulos pulmonares de células narcomatosas inducidas con cancerígenos y administradas por vía intravenosa (2). El tratamiento con BCG impide que las células prendan si se da junto con las células tumorales, pero lo más importante es que evita con mucha eficacia la aparición de nódulos pulmonares metastásicos aunque se administre 7 días después de haber introducido las células tumorales.

En el hombre se hicieron pocos estudios sobre la inmunoterapia del cáncer del pulmón. Khadzhiev y Kavalieva-Dimitrova comunicaron los efectos de un extracto acuoso de BCG administrado a pacientes con carcinoma broncogénico, algunos de los cuales estaban recibiendo otros tratamientos. Se observan regresiones tumorales en el 28% de los casos y la sobrevida de los pacientes en que se hizo inmunoterapia fue mayor que la de los testigos. Villaser combinó la inmunoterapia con BCG con quimioterapia en pacientes con cáncer del pulmón y otros tumores. Sobre 43 pacientes tratados con BCG y 31 testigos, los índices de respuesta fueron del 74 y 38%, respectivamente, y la proporción de los sobrevivientes a los dos años fue del 16% contra el 6.4%.

CONCLUSIONES

- 1.- La cirugía es el tratamiento de elección en todo carcinoma epidermoide, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes en las etapas I y II.
- 2.- La radioterapia es el tratamiento de elección en el carcinoma de células pequeñas y en los casos no resecables de carcinoma de células pavimentosas, adenocarcinomas, y carcinomas de células grandes.
- 3.- La quimioterapia en el carcinoma de células pequeñas con metástasis a distancia.
- 4.- La cirugía puede curar el cáncer de pulmón en una significativa cantidad de pacientes bien seleccionados.
- 5.- La quimioterapia es de probado valor para reducir en forma transitoria el tamaño tumoral, obtener una mejoría sintomática y prolongar la sobrevida.
- 6.- La poliquimioterapia sería superior a la monoquimioterapia en todos los carcinomas, exceptuando el de células grandes.
- 7.- Hasta ahora la combinación de quimioterapia con cirugía resultó ser ineficaz, salvo en el carcinoma de células pequeñas.
- 8.- La combinación de quimioterapia con radioterapia resultó ser superior a la radioterapia sola en determinados estudios, pero en otros fue ineficaz.
- 9.- Ahora que se conoce la relación entre inmunocompetencia

y pronóstico, que se demostró la presencia de antígenos tumorales y de la inmunidad tumoral en el cáncer del pulmón y en otros tumores, y los resultados positivos en los ensayos inmunoterapéuticos preliminares, sería razonable esperar - que la inmunoterapia haga un aporte sustancial al tratamiento convencional.

- 10.- La inmunoterapia inespecífica, su administración por las vías convencionales, como escarificación e inyección intradérmica o subcutánea, debe suplementarse con inmunoterapia regional.

RECOMENDACIONES

- 1.- La consideración de mayor importancia para el radioterapeuta es saber si podrá abordar a todos los tejidos que contienen tumor y si podrá administrar una dosis de radiación cancericida sin lesionar indebidamente a los tejidos vitales.
- 2.- Es importante insistir en el paciente canceroso, la importancia de controles periódicos, para poder evaluar mejor la efectividad del tratamiento y la sobrevida.
- 3.- Es de mal pronóstico someter al tratamiento quirúrgico a pacientes con alto riesgo.
- 4.- Según autores extranjeros el tratamiento combinado es el más indicado, siempre que se haga una resección amplia, - incluso en presencia de metástasis, implicando teleterapia.
- 5.- Se necesita colaboración a nivel estatal con la oficina nacional del cáncer a fin de contar con suficientes recursos técnicos que permitan un control y estadísticas adecuadas del cáncer de pulmón en Guatemala.
- 6.- Promover información a las personas por cualquier medio divulgativo, la importancia de un control con cierta periodicidad de sus pulmones (Rx de tórax, esputo, examen físico, etc.).
- 7.- Insistir, en que por los abundantes trabajos alrededor de tal entidad patológica, debe darse la importancia a los agentes que se imponen son cancerígenos (tabaco, medio ambiente, etc.).

BIBLIOGRAFIA

1. Auerbach, O., Stout, A.P., Hammond, E.G., et al: - Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer Engl. J. Med., - 265:253-269, 1961.
2. Baldwin, R. W., Pimm, M. V.: BCG immunotherapy of pulmonary growths from intravenously transferred rat tumor cells. Br. J. Cancer 27:486-494, 1973.
3. Barclay, W. R., Busey, W. M., Dalgard, D. W. et al: Passive immunotherapy of leukemia and other cancer. Am Resp Dis., 107:351, 1973.
4. Bergsagel, D.E., Kenkins, R. D. T., Pringle, J. F. et al: Lung Cancer Clinical trial of radiotherapy alone vs. radiotherapy plus cyclophosphamide cancer, 30:621-627, 1972.
5. Carlsen, E., Jepsen, O. Mediastinoscopy. Otolaryngol. Clin. North. Amm, 1:171-193, 1968.
6. Collaborative Study: Preoperative irradiation of cancer of the lung: Preliminary report of a therapeutic trial. Cancer, 23:419-430, 1969.
7. Daniels, A. C: A method of biopsy useful in diagnosing - certain intrathoracic diseases. Dis. Chest. 16:360, 1949.
8. Grinberg, R., Abdelazim, M. I.: Selective pulmonary artery infusion with methotrexate. Prec. Am. Assec. Canc. Res. 14:Abstr. No. 46. 1973.

9. Hansen, H. Muggia, F. Andrews, R. et al: Intensive combined chemotherapy and radiotherapy in patients with non resectable bronchogenic carcinoma. *Cancer* 30:315-324, 1395-1401, 1972.
10. Harrison T. R. Adams. Bennett. Resnik. Thorn. Wintorbe. *Internal Medicine* pp. 943-946, 1968.
11. Holsti, L. R.: Adjuvant chemotherapy, in Deeley, T. J. (ed.): *Modern Radiotherapy in Carcinoma of the Bronchus*. London, Butterworths, 1971, pp 222-240.
12. Hellstrom, I. Sjogren, H. O. et al: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. *J. Natl. Cancer Inst.* 7:226-237, 1971.
13. Hersh, E. M. Whitecr, J. P. (jr.), McCredie, K. B. et al: Chemotherapy, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 285:1211-1216, 1971.
14. Messick, J. M. (jr.), Dawson, B.: Trends in anesthesia for surgical treatment of acid peptic disease. *Sur. Clin. North. An*, 51:993, 1971.
15. Mountain, C.F.: Keynote Address on surgery in the therapy for lung cancer: Surgical prospects and priorities for clinical research. *Cancer chemother. Rep. part 3*, No. 2, 4:19-24, 1973.
16. Paulson, D.L.: The survival rate in superior salcua tumors treated by presurgical irradiation. *J.A.M.A.*, 196:342, 1966.
17. Paulsen, D.L.: Superior salcus tumors. *N. Y. Med.* 71: 2050, 1971.

18. Quiroa Elsa B. Cáncer del Pulmón, Revisión de 26 casos del Archivo del Depto. de Patología del Hospital San Juan de Dios Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Agosto, 1977. 15 p.
19. Sambrook, D. K.: Split-course radiation therapy in malignant tumors. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 91:37-45. 1964.
20. Selawry, O.S.: Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell tupe. *Cancer chomother. Rep. Part 3*, 4:177-188. 1973.
21. Selawry, O. S. Hansenm H. H. Lung cancer, in Hollnad, J. F. Frei, E. T. (eds): *Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973 pp. 1473-1518.
22. Selawry, O. Hnasen H. Carr, D. et al: Improved chomotherapy for advanced bronchogenic carcinoma. *Prec. Am. Assec. Canc. Res.* 15:118. 1974.
23. Scanlon, P. W. Split-dose radiotherapy. *Preg. Clin Cancer*, 2:143-163, 1966.
24. Shah, H. H. Lambert, C. J. Paulson, D. L. et al: Cervical Mediastinal Lymph node exploration for diagnosis and determination of aperability. *Ann. Thorac. Surg.*, 5:15. 1968.
25. Smith, R. A.: The results of raising the resectability rate in operatins for lung carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 48:418-429. 1964.

26. Stanley Robbins. Tratado Patología. 3ra. (ed.), pp679-687, 1968.
27. Warren, M. F. Drinker, C. K.: Flow of lymph from lungs of dog. Am. J. Physiol. 136:207-221, 1942.

MARCO TULIO SAGASTUME MORALES

DR. CARLOS OVALLE LOPEZ
Asesor

DR. EDGAR MUÑOZ
Revisor

DR. JULIO DE LEON MENDEZ
Director de Fase III

DR. MARIANO GUERRERO ROJAS
Secretario General

Vo. Bo.

DR. CARLOS ARMANDO SOTO G.
Decano