

EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR EN LA PROVINCIA DE AVILA. ESTUDIO PROSPECTIVO DEL AÑO 1992

Jesús R. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

RESUMEN

Se ha realizado un estudio protocolizado y prospectivo sobre los pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar en la provincia de Avila a lo largo del año 1992. El número de enfermos afectados de este proceso ha sido 54, 52 varones y 2 mujeres, lo que da lugar a una tasa de incidencia estandarizada para la población española de 25,2 casos por 100.000 habitantes.

No se han apreciado diferencias en la distribución geográfica de los pacientes, habiéndose objetivado como principal factor de riesgo de la enfermedad la existencia de tabaquismo: el 96,3% de estos enfermos eran fumadores o exfumadores. Los síntomas iniciales más frecuentes de la enfermedad han sido el dolor torácico y la tos, predominando en la radiografía de tórax el hallazgo de una masa pulmonar. Los tipos histológicos tumorales que se han documentado con mayor frecuencia en la presente serie han sido el carcinoma de células escamosas, un 50% del total, y el carcinoma de células pequeñas, 33%.

El tumor presentaba una extensión loco-regional en 32 pacientes y metástasis a distancia en 22, de manera que únicamente han sido tratados quirúrgicamente, con intención curativa, 9 de ellos. En la fecha 31 de mayo de 1993 habían fallecido un 64% de los enfermos evaluados.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma broncopulmonar. Cáncer de pulmón. Epidemiología. Clínica.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer broncopulmonar (CB) es, desde finales de la pasada década, el tumor que se diagnostica con mayor frecuencia en el mundo¹. Tal como se ha puesto de manifiesto en el programa "Europa contra el Cáncer" de 1987, 135.213 varones y 22.939 mujeres presentaron, en esta época, un CB, en el ámbito comunitario². Según los datos disponibles, recogidos en los primeros años de la pasada década, la incidencia de estos tumores y su mortalidad en España, se encontraban entre las más bajas de la Comunidad Económica Europea². La incidencia de CB en varones y mujeres, estandarizada por edad y población mundial, era de 41,4 y 3,9 por 100.000 habitantes, respectivamente, en nuestro país, frente al 64 y el 8,2 por 100.000 habitantes, de la media comunitaria.

En España este tumor es el que acontece con mayor frecuencia en varones, aproximadamente el 20% de las neoplasias, si bien ocupa un lugar todavía poco importante entre los tumores de nuestra población de mujeres^{3,4}. Es de esperar, en base a la estrecha relación existente entre el CB y el consumo de tabaco de la población, que se mantenga en los próximos años su elevada incidencia en varones, y que se produzca un incremento notable de estos tumores en la mujer, como consecuencia del gran aumento que experimentó el tabaquismo en los años 70 en este colectivo.

El CB es además una enfermedad muy agresiva, ya que únicamente un 5% de quienes la padecen permanecen con vida a los 5 años del diagnóstico. En España este tumor es responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer en varones, con un 25% del total, encontrándose en el sexto lugar de la lista en las mujeres⁵. En 1989 fallecieron 13.627 personas por CB en nuestro país⁶.

Hasta el momento actual los datos epidemiológicos referentes al CB en Ávila se han basado en el análisis de las cifras oficiales de mortalidad. Sabemos así que a finales de los años 70, el Índice de Mortalidad Estandarizado (IME), que compara el número de fallecimientos por este tumor en cada provincia con el número esperado para el conjunto del país correspondiente a nuestra provincia era de 50,3, sensiblemente inferior a la media nacional establecida en 100. Se esperaban 134 casos habiéndose observado solo 73⁷. En el presente estudio solamente se halló un IME inferior al abulense en las siguientes provincias: Guadalajara (37,58), Cuenca (40,39), Teruel (43,29), Huesca (45,49), Soria (48,14) y Albacete (53,07). En el extremo opuesto se encontraban con el mayor IME, Cádiz (167,04), Sevilla (147,08) y Santander (114,16).

Según la información publicada por el Instituto Nacional de Estadística en 1992⁶ en el año 1989 fallecieron en Ávila 57 personas, 53 varones y 4 mujeres, como consecuencia del CB.

Sin embargo, todos los datos referidos previamente se han obtenido a

partir del análisis de certificados de defunción. Como es conocido, en todos los países la información referente a mortalidad se obtiene a partir de este documento, pero no debemos olvidar que la falta de calidad en su cumplimentación, limita su utilidad. Probablemente los certificados de defunción referentes a tumores malignos se lleguen a cubrir con mayor precisión que en otras enfermedades, pero no olvidemos que habitualmente se rellenan antes de la realización de la autopsia, por médicos que no siempre conocen al paciente, sin que, cuando sea preciso, llegue a modificarse lo escrito de acuerdo con tal procedimiento necrópsico.

Teniendo en cuenta lo referido hasta ahora, no existen dudas actualmente sobre la necesidad de complementar los datos de mortalidad con los procedentes del análisis de incidencia, en este caso del CB, para tener una visión epidemiológica más real del tema. En diversas provincias españolas, no en el caso de la nuestra, existen registros de tumores para evaluar la incidencia de cada uno de ellos, y aunque la información que pude obtenerse también tiene algunas limitaciones, éstas se reducen notablemente cuando se lleva a cabo un estudio prospectivo, exhaustivo, sobre un tipo de tumor concreto, como es el caso del presente trabajo.

Existen diferentes factores propios del entorno, que podrían influir en la aparición, desarrollo, diagnóstico e incluso tratamiento, de los pacientes afectos de CB en nuestra provincia, el nivel de desarrollo industrial, la disponibilidad técnica referente a los aspectos diagnósticos o terapéuticos, entre otros factores, pueden conjugarse en una zona geográfica concreta, proporcionando unas peculiaridades a la enfermedad que, una vez conocidas, nos pueden servir de ayuda para conseguir un manejo óptimo de la misma.

En base a lo anterior he llevado a cabo el presente estudio prospectivo sobre los CB diagnosticados en la provincia de Ávila a lo largo del año 1992, planteándome como objetivos.

a. Conocer datos epidemiológicos importantes, incidencia por ejemplo, de los que hasta ahora carecíamos.

b. Poder disponer de datos propios de carácter clínico que nos sirvan para adquirir un mayor conocimiento del proceso, algo que podría redundar en beneficio de la población abulense afecta de CB.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo y protocolizado de todos los pacientes que fueron diagnosticados de CB en la provincia de Ávila a lo largo del año 1992. En el otoño del año anterior nos propusimos, en la sección de Neumología del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, recoger forma activa, los datos referentes a los pacientes afectos de estos tumores, para cumplimentar con ellos una hoja de protocolo numerada según el orden de ingreso (figura 1), susceptible de análisis estadístico posterior.

FIGURA 1

H. N° S° SONSOLES
S. NEUMOLOGIA
AVILA

PROTOCOLO DE NEOPLASIA BRONCOPULMONAR

N°

NOMBRE	EDAD	N° H°	N° SS					
DIRECCION	TF	TF						
F. NACIMIENTO	LUGAR	PROFESION						
TABACO SI-NO	PAQ./DIA	P/AÑO	AÑOS SIN FUMAR:					
OTROS F. RIESGO	LCFA SI-NO		FECHA INGRESO:					
PRIMER SINTOMA		MOTIVO CONSULTA/INGRESO:						
E. FISICA	ADPAT. SUPRAC.		SD. PNEOPL:					
OTRAS ENF.	FECHA DX		FECHA EXITUS:					
LEUC	HGLB	PLAQ	VSG	UREA	CRE			
CA	P	P	NA	K	CL	BIC	PO2	PCO2
LDH	F.ALC	GGT	GOT	GPT	Pr.Tot	ALB		
MTOUX	P.PESO	(K) en	(M) CV	%VEMS	%IT	
MARCADORES: CEA	NSE	SCC	PHI	FERRIT				
IL2R	TPA	CA 125	CA 54.9					
RX								
TAC								
ECO		METAS:						
BRONCO								
TIPO HISTOL		CITOL + / -	HISTOL + / -					
T	N	M	ESTADIO	LIMIT / EXTEND.	KARNOF			
TRATAMIENTO								
COMENTARIOS								
MEDICO RESPONSABLE			FECHA					

En ella se ha hecho constar información de cada enfermo, acerca de:

- a) Su filiación: nombre, edad, número de historia, dirección, teléfono, profesión, etc.
 - b) Factores de riesgo, en especial tabaquismo, síntomas y exploración física.
 - c) Analítica fundamental: parámetros bioquímicos hemáticos y gasometría arterial basal. Los valores normales se especifican en la tabla 1.

TABLA 1**VALORES NORMALES DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO**

PARAMETRO	VALOR NORMAL	UNID.	VARON/MUJER
Leucocitos	4.800-10.800	c/mcl	
Hemoglobina	14-18	g/dl	Varones
	12-16	g/dl	Mujeres
Plaquetas	130.000-400.000	c/mcl	
VSG	0-5		
Urea	10-50	mg/dl	
Creatinina	0-1	mg/dl	
Calcio	8.1-10.4	mg/dl	
Fósforo	2.5-4.8	mg/dl	
Sodio	135-145	mEq/l	
Potasio	3.5-5	mEq/l	
Cloro	95-105	mEq/l	
Bicarbonato	23-27	mmo/l	
Presión de O ₂	80-100	mmHg	
Presión de CO ₂	40-45	mmHg	
Lactico dehidrogenasa	230-460	U/l	
Fosfatasa Alcalina	98-270	U/l	
Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)	10-50 7-32	U/l	Varones Mujeres
Transam. Glutámico Oxalacética (GOT)	0-37 0-31	U/l	Varones Mujeres
Transam. Glutámico Pirúvica (GPT)	0-40 0-31	U/l	Varones Mujeres
Proteínas totales	6,6-8,7	mg/dl	
Albúmina	3,8-4,4	mg/dl	

c/mcl: Células/Microlitro
 mEq/l: Miliequivalentes/Litro
 U/l: Unidades/Litro

g/dl: Gramos/Decilitro
 mmHg: Milímetros de Mercurio
 mmo/l: Milimoles/litro

d) Factores clínicos: intradermorreacción de Mantoux (5 UT PPD) y pérdida de peso.

e) Pruebas de función respiratoria, espirometría especialmente, cuyos valores se expresan en términos absolutos y como porcentaje de las cifras teóricas para cada paciente.

f) Marcadores tumorales: Antígeno Carcinoembrionarios (CEA), Enolasa Neuronal Específica (NSE), Antígenos Carbohidratados 125 y 54.9 (CA 125 y CA 54.9), Antígeno Polipeptídico Tisular (TPA), Ferritina, Fosfohexosa Isomerasa (PHI) y el Antígeno Asociado al Carcinoma de Células Escamosas (SCC). Sus valores normales y unidades se han hecho constar en la tabla 2.

TABLA 2

VALORES NORMALES DE LOS MARCADORES TUMORALES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO

MARCADOR TUMORAL	VAL. NORMAL	UNIDADES
Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	0-5	ng/ml
Antígeno Carbohidratado 125 (CA 125)	0-35	U/ml
Antígeno Carbohidratado 54.9 (CA 54.9)	0-13	U/ml
Enolasa Neuronal Específica (NSE)	0-13	ng/ml
Antígeno Polipeptídico Tisular (TPA)	0-95	U/l
Fosfohexosa Isomerasa (PHI)	25-110	U/l
Antígeno Carcinoma Cel. Escamosas (SCC)	0-2	ng/ml
Ferritina	12-300	ng/ml
	10-200	ng/ml
		Varones
		Mujeres

ng/ml: Nanogramos/mililitro.

U/l: Unidades/litro

g) Estudios radiológicos, radiografía o tomografía axial computerizada (TAC), o ultrasónicos, ecografía.

h) Resultados de la fibrobroncoscopia con el tipo histológico tumoral e información sobre la muestra en que se ha realizado el diagnóstico: citología y/o preparación histológica.

i) Extensión del tumor en base a la clasificación TNM-estadios, figura 2, o la clasificación enfermedad limitada-extendida.

FIGURA 2

DEFINICIONES DE LA CLASIFICACION T-N-M/ESTADIOS. 1986

A) T-N-M

— — — T Tumor primario — — —

T-x 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.

T-0 No evidencia de tumor primario.

T-is Carcinoma "in situ".

T-1 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 lobar en broncoscopia (-)

T-2 Un tumor cuyo diámetro sea superior a 3 cm, o un tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o presente atelectasias o neumonitis obstructiva asociada, extendiéndose hasta la región hilar. En la broncoscopia, la extensión más proximal demostrable del tumor debe estar en un bronquio lobar o a más de 2 cm de la carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada, debe afectar a menos de un pulmón entero.

T-3 Un tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (incluyendo 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.

T-4 Un tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino o que afecte a corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o presencia de derrame pleural maligno. (-)

Se clasifica como T-1 el infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño en el que su componente invasivo está limitado a la pared bronquial y que puede extenderse proximal al bronquio principal.

La mayoría de los derrames pleurales asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor. Hay, sin embargo, algunos pacientes en los que el examen citopatológico repetido del líquido pleural es negativo para tumor, no es hemorrágico y no es un exuado. En tales casos, estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame pleural no está relacionado con el tumor; el paciente debe ser clasificado T-1, T-2, T-3, sin tener en cuenta el derrame.

— N Afectación Ganglionar —

N-0 No se demuestran metástasis en adenopatías regionales.

N-1 Metástasis en adenopatías peribronquiales o de la región hilar homolateral, o ambas, incluyendo extensión directa.

N-2 Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales y subcarínicas.

N-3 Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales o en adenopatías de la región escalénica o supraclavicular homo o contralateral.

— M Metástasis a distancia —

M-0 Sin metástasis a distancia conocidas.

M-1 Presentan metástasis a distancia. Especificar lugares.

B) ESTADIOS TUMORALES

Cáncer oculto	T-x	N-0	M-0
Estadio 0	T-is		
Estadio I	T-1 T-2	N-0 N-0	M-0 M-0
Estadio II	T-1 T-2	N-1 N-2	M-0 M-0
Estadio III-a	T-3 T-3 T-1, 2, 3	N-0 N-1 N-2	M-0 M-0 M-0
Estadio III-b	T-1, 2, 3, 4 T-4	N-3 N-1, 2, 3	M-0 M-0
Estadio IV	T-1, 2, 3, 4	N-1, 2, 3	M-1

j) Grado funcional del paciente (índice de Karnofsky, expuesto en la figura 3) y tratamiento realizado

FIGURA 3**INDICE DE KARNOFSKY. DEFINICION Y CRITERIOS**

Definición	Porcentaje	Criterios
Vida normal. Puede trabajar	100	Normal. No síntomas
	90	Algún síntoma o signo
	80	Normal con esfuerzo
		Más síntomas o signos
No trabaja. Se cuida a sí mismo	70	No actividad normal
	60	Precisa asistencia ocasional
	50	Cuidados médicos frecuentes
Incapaz de cuidarse	40	Precisa cuidados especiales
Posible ingreso hospitalario	30	Muy incapacitado. Hospital
	20	Muy grave. Tratamiento activo
	10	Moribundo. Progresión rápida

2.1. PACIENTES

Los 54 enfermos incluidos en el presente estudio han sido diagnosticados y evaluados en el Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, excepto uno de ellos que nos fue remitido desde otra institución abulense con el fin de realizar el estudio fibrobroncoscópico diagnóstico, por lo cual carecemos de algunos datos clínicos. Los pacientes accedían a la planta de hospitalización procedentes del Servicio de Urgencias y ocasionalmente de las consultas externas hospitalarias. 50 de ellos se han estudiado en la Sección de Neumología y 4 han sido evaluados por miembros del Servicio de Medicina Interna, habiéndose efectuado en todos los casos una valoración clínica común.

2.2. METODOLOGÍA

Inicialmente se ha procedido a la realización de una historia clínica completa del paciente, recogiéndose la información necesaria para cumplimentar los correspondientes apartados de la hoja del protocolo. La exploración física se ha llevado a cabo de forma meticolosa.

Sistématicamente solicitamos las siguientes determinaciones analíticas:

- Hemograma.
- Sedimento y bioquímica de orina
- Bioquímica general de sangre, incluyendo:

Iones (Na, K, Cl, Ca y P), urea y creatinina. Glucosa y ácido úrico. Colesterol y triglicéridos. Pruebas de función hepática: transaminasas (GOT-

GPT), bilirrubina y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Fosfatasa alcalina. Lactato deshidrogenasa (LHD), proteínas totales y albúmina.

- Gasometría arterial basal.
- Electrocardiograma.
- Mantoux (5 UT PPD).
- Marcadores tumorales: CEA, NSE, CA 125, CA 54.9, TPA, Ferritina, SCC y PHI.
- Otras: estudio de coagulación, etc., cuando se consideraban indicadas.

Los resultados de bioquímica general se han obtenido a través de un Autoanalizador modelo Hitachi 717. Referente a los marcadores tumorales, únicamente el TPA se ha cuantificado fuera de nuestro centro mediante radioinmunoensayo. Los restantes se han determinado por métodos de inmunanálisis no isotópico, en el laboratorio de Bioquímica Clínica del H.N.S. Sonsoles, empleando para ello una técnica automatizada en todos los casos, excepto para la NSE y el CA 54,9 que se analizan manualmente. Se han seguido las recomendaciones técnicas de los laboratorios que comercializan estos marcadores para obtener valores fiables de cada uno de ellos.

A todos los pacientes con la adecuada capacidad de colaboración se les realizaba una espirometría. Posteriormente se solicitaban pruebas completas de función respiratoria o gammagrafía isotópica de perfusión a los enfermos susceptibles de ser tratados quirúrgicamente, en los cuales el cálculo del volumen máximo espirado durante el primer segundo (VEMS) postoperatorio se encontraba en torno a los 800 ml.

De forma sistemática se han obtenido radiografías de tórax, posteante-rior y lateral, al ingreso del enfermo. Una vez conocido el diagnóstico de CB se ha solicitado la realización de una TAC de tórax y abdomen superior (con un aparato de marca "Siemens" Somaton CR) para poder disponer de información precisa acerca de la extensión local del tumor, la existencia de adenopatías mediastínicas o metástasis en estructuras torácicas o abdominales: hígado, riñones, glándulas suprarrenales, etc. Esta exploración era dirigida por un radiólogo, que analizaba los cortes precisos para emitir un informe completo basado en los requerimientos concretos de la clasificación internacional TNM-estadios (figura 2)⁸. Cuando un enfermo presentaba síntomas sugestivos de la existencia de metástasis cerebrales, se realizaba una TAC craneal.

En ocasiones se ha solicitado una ecografía abdominal, con el objeto de precisar algunos hallazgos de la TAC o en busca de metástasis abdominales, en pacientes en los cuales no se ha podido llevar a cabo el estudio previamente reseñado. Se ha realizado gammagrafía ósea con Tecnetio 99 a los enfermos con síntomas o signos que sugerían la presencia de metástasis óseas. En otros casos se ha juzgado conveniente solicitar exploracio-

nes radiológicas adicionales, por ejemplo la radioscopy o un esofagograma, para completar el estadiaje tumoral.

El diagnóstico de neoplasia se basa en la obtención de exámanes histológicos o citológicos que resulten positivos para cualquiera de los tipos de carcinoma broncogénico admitidos en la clasificación de la O.M.S., figura 4, en un paciente cuyo cuadro clínico general resulte compatible.

FIGURA 4

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS CARCINOMAS BRONCOPULMONARES. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. AÑO 1981.

I. Tumores Epiteliales

A: Benignos

B: Displasia. Carcinoma In Situ

C: Malignos

1. Carcinoma de Células Escamosas (C. Epidermoide)

2. Carcinoma de Células Pequeñas

a. Carcinoma de Células en Avena

b. Tipo Celular Intermedio

c. C. de Células Pequeñas Combinado

3. Adenocarcinoma

a. Adenocarcinoma Acinar

b. Adenocarcinoma Papilar

c. Carcinoma Bronquiolo-alveolar

d. Carcinoma Sólido con Formación de Moco.

4. Carcinoma de Células Grandes

a. Carcinoma de Células Gigantes

b. Carcinoma de Células Claras

5. Carcinoma Adenoescamoso

6. Tumor Carcinoide

7. Carcinomas de las Glándulas Bronquiales

8. Otros

II. Tumores de Tejidos Blandos

III. Tumores Mesoteliales

IV. Miscelánea

Las muestras citológicas enviadas al laboratorio de Anatomía Patológica, tenían el origen que se detalla a continuación:

A. A primera hora de la mañana se ha recogido, en cada caso, un número variable de muestras de esputo, que eran enviadas para ser procesadas de inmediato.

B. En la mayor parte de los enfermos se han podido también obtener

muestras del cepillado y aspirado bronquial a través del fibrobroncoscopio, así como otras de esputo al finalizar este procedimiento diagnóstico.

C. Ante la existencia de un derrame pleural se procedió, habitualmente, a su análisis, tanto citológico como bioquímico (hematies y proteínas fundamentalmente), necesario para conseguir un estadiaje correcto en lo referente al apartado T (tumor) del enfermo⁸.

D. En pacientes portadores de una neoplasia periférica, que no pudieron ser diagnosticados por medio de la fibrobroncoscopia, se realizaron punciones percutáneas con aguja fina, modelo Vacu-Cut 19, 5G o 22G (0,7 mm de diámetro), guiadas por radioscopya o la TAC, con la ayuda de un radiólogo experimentado. El material obtenido se procesaba inmediatamente para su estudio citológico.

E. Cuando se encontraron adenopatías en la fosa supraclavicular, en la región cervical lateral, o bien neoformaciones a otros niveles que eran accesibles, en los casos considerados necesarios, uno de los miembros del servicio de Anatomía Patológica se encargó de tomar las muestras y hacer el análisis citológico correspondiente.

En la obtención de material adecuado para estudio histológico no se han utilizado, en estos casos, las técnicas de biopsia pulmonar transpirental, ya desplazadas por las muestras de células obtenidas con aguja fina, ni la mediastinoscopia, con finalidad exclusivamente diagnóstica.

La mayor parte de las muestras de tejidos que han servido de base para llegar al diagnóstico de neoplasia, se han obtenido mediante la realización de una fibrobroncoscopia. Esta exploración se ha practicado teniendo siempre en cuenta las consideraciones vigentes respecto a la técnica, medidas de seguridad, etc. ^{9 11}, en una sala del hospital preparada a tal efecto. Se ha utilizado en todos los casos un fibrobroncoscopio "Olympus", modelo 20 D, de "Olympus Optical Co. Ltd", con el paciente sentado o en decúbito supino, recibiendo oxígeno continuo mediante cánula nasal. Como premedicación se ha usado habitualmente 0,5 mg. de Atropina y 5-10 mg. de Diazepam, ambos por vía intramuscular, y como anestésico tópico Lidocaína a las dosis necesarias. Los pacientes que presentaban alteraciones endobronquiales eran sometidos a biopsia de la zonas. En aquellos a los que se encontraban alteraciones radiográficas difusas se les realizaba biopsia transbronquial. La pinza utilizada ha sido el modelo "FB-19C" de la casa Olympus.

El tratamiento indicado en cada caso se ha relacionado con el estado de la enfermedad y el enfermo, en base a la clasificación TNM-estadios, según las recomendaciones vigentes en la actualidad. El tratamiento quimioterápico administrado ha sido un régimen alternante de Ciclofosfamida, Adriamicina y Vincristina / Carboplatino y VP-16 completando seis ciclos.

2.3. ESTADISTICA

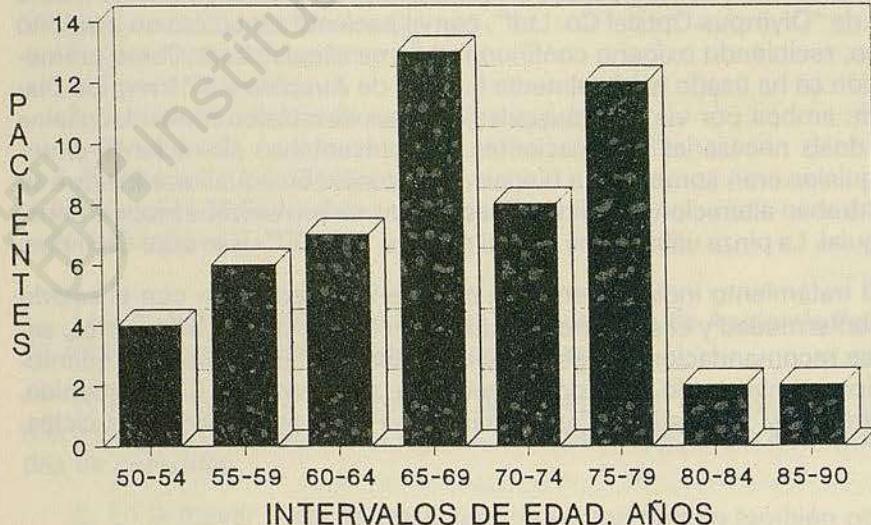
Los parámetros estadísticos empleados en el presente trabajo son de carácter descriptivo siguiendo la distribución normal a la que se ajustan habitualmente las determinaciones biológicas. La expresión de resultados correspondiente a los marcadores tumorales, se ha complementado con diversos correspondiente a los marcadores tumorales, se ha complementado con diversos percentiles, propios de la estadística descriptiva no paramétrica, ya que, una vez aplicado el test de Kolmogorov-Smirnov, se ha comprobado que los valores de esas sustancias no se distribuyen según la ley normal.

El proceso de análisis de datos se ha llevado a cabo con la ayuda de un ordenador, utilizando el programa estadístico SPSS/PC, versión 4.0, y la base de datos D. Base III Plus.

3. RESULTADOS

En la provincia de Avila, a lo largo del año 1992, se ha encontrado 54 pacientes afectos de CB, 52 varones y 2 mujeres. Según los datos del censo correspondientes al mismo año, el número de abulenses era de 174.901, por lo que la tasa de incidencia bruta se ha situado en 30,87 casos por 100.000 habitantes. El diagnóstico se ha realizado por métodos citológicos o histológicos. El tumor se ha presentado cuando estos enfermos tenían una media de 68,4 años, desviación standard (DS) 8,96, con un mínimo de 50 y una edad máxima de 90 años, figura 5.

FIGURA 5
DISTRIBUCION DE LA EDAD DE LOS PACIENTES



Las localidades de residencia de nuestros pacientes han sido:

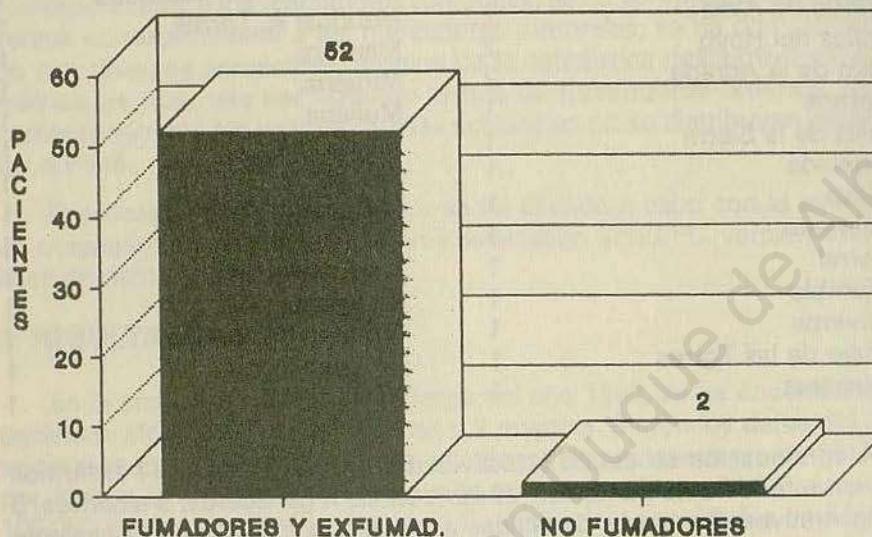
Avila capital	14	Hoyocasero	1
Cebreros	3	Hoyo de Pinares	1
Arenas de San Pedro	2	Las Berlanas	1
Arévalo	2	Las Navas del Marqués	1
El Barco de Avila	2	Madrigal A. Torres	1
Poyales del Hoyo	2	Mancera	1
Sotillo de la Adrada	2	Mirueña	1
Albornos	1	Muñana	1
Bonilla de la Sierra	1	Muñochas	1
Candeleda	1	Navalacruz	1
Casillas	1	Navandrinal	1
Donjimeno	1	Navalmoral	1
El Parral	1	Pascualgrande	1
El Tiemblo	1	Piedrahíta	1
Fontiveros	1	Santiago del Collado	1
Horcajo de las Torres	1	Umbrías	1
Hontanares	1	Villatoro	1

A continuación se detalla la actividad profesional de los 44 enfermos que han referido este particular: 20 labradores, 6 ganaderos, 5 albañiles, 3 administrativos, 2 mujeres dedicadas a las labores del hogar, y 1 paciente en cada una de las siguientes tareas: conductor, pintor, conserje, topógrafo, farmacéutico, mecánico, ferroviario, panadero y carpintero.

Referente a los factores de riesgo para el desarrollo del CB no se ha encontrado, en estos casos, más que al tabaco. Eran fumadores 52 pacientes, 51 varones y una mujer, figura 6, que han consumido una media de 1,37 paquetes al día, DS 0,58, mínimo medio paquete y máximo 3 paquetes al día.

FIGURA 6

TABAQUISMO EN LOS 54 CB ABULENSES. 1992.

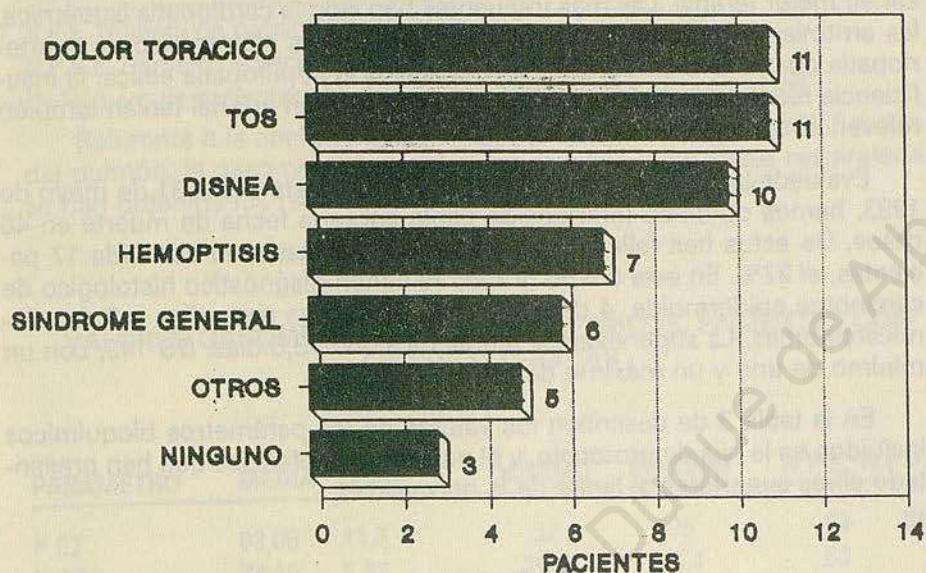


De los 52 fumadores, 28 lo hacían cotidianamente y 24, un 46%, ya habían abandonado el hábito una media de 9,6 años antes del diagnóstico de la enfermedad, con un mínimo de medio año y un máximo de 30. Presentaban limitación crónica al flujo aéreo (LCFA), condición derivada del consumo de tabaco y asociada en algunos estudios al desarrollo del CB 33 enfermos, un 61% del total.

De los 53 pacientes en los que se conoce el síntoma inicial de la enfermedad, figura 7, 11 referían dolor torácico, otros 11 tos (de aparición reciente o incremento de la existente con anterioridad), 10 sentían disnea (también de nueva aparición o incremento de la previa), 7 comenzaron con hemoptisis, 6 refreían alguna manifestación del "síndrome general o constitucional": astenia, anorexia o adelgazamiento, y en un caso tuvo lugar uno de estos síntomas: dolor epigástrico, dolor de raíz nerviosa, sensación de hinchazón abdominal, alteración de la conducta y fiebre.

FIGURA 7

SINTOMAS INICIALES.



Disponemos de datos concretos en relación con la perdida de peso en 47 enfermos; de ellos, en 10 este adelgazamiento ha sido importante, superando los 4,5 Kg., y en otros 10 pacientes la perdida era más moderada: de 1 a 4,5 Kg. En 3 enfermos no existieron síntomas llamativos, siendo una alteración radiográfica hallada casualmente, el motivo de sospecha de CB.

Las razones por las cuales se decidió el ingreso hospitalario fueron: alteraciones radiológicas: 12 casos, hemoptisis: 11, disnea: 10, dolor torácico: 10, tos: 3, mioclonias: 1, alteración de la conducta: 1, fiebre: 1, y la aparición de un tumor supraclavicular en un caso.

En diez pacientes del total se objetivaron anomalías en la exploración física directamente relacionadas con el tumor. Tres de ellos presentaban bultos, uno en la región torácica sobre una lesión ósea, otro en región supraclavicular por extensión del CB primario, y un tercero a nivel subcutáneo correspondiente a una metástasis de la zona. En dos casos se encontró una hepatomegalia importante por diseminación neoplásica, y en otros dos se apreció dolor a la presión en escápula y clavícula izquierdas, también por metástasis de la zona. Se constató la existencia de un síndrome de vena cava superior en un enfermo, de estridor traqueal en otro, y de acropaqueas en manos en un tercero. Por último, y como hallazgo indirecto, un paciente presentaba una traqueotomía realizada por una neoplasia de laringe, también atribuible al tabaco, en 1988.

Presentaron adenopatías supraclaviculares 5 enfermos, casi un 10% del total.

Al llevar a cabo el diagnóstico de CB, 20 pacientes padecían otra enfermedad añadida que debía ser tenida en cuenta en el momento de indicar su mejor terapia. Las más frecuentes han sido la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas, los ulcus gástrico-duodenales sintomáticos y la arteriopatía obstructiva periférica. En otros casos la hepatopatía etílica, la insuficiencia renal, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial tenían también relevancia clínica.

Evaluada la supervivencia de los enfermos hasta el día 31 de mayo de 1993, hemos obtenido información fiable sobre la fecha de muerte en 46 casos. De estos han fallecido 29, el 64%, y permanecen con vida 17 pacientes, el 37%. En este último grupo, 10 tienen diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide, 4 de carcinoma de células pequeñas y 3 de adenocarcinomas. La supervivencia media ha sido 173,6 días, DS 143, con un mínimo de uno y un máximo de 494 días.

En la tabla 3 se describen los valores de los parámetros bioquímicos incluidos en la ficha de protocolo, y el número de enfermos que han presentado cifras superiores al límite de la normalidad.

TABLA 3

VALORES DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS ESTUDIADOS Y PACIENTES CON CIFRAS ALTERADAS

PARAMETRO	MEDIA	D S	MINIMO	MAXIMO	N.P.E.	N.P.V.E.
Leucocitos	10.324	3.482	5.090	23.000	53	21
Hemoglobina	14,24	1,91	9,5	19	53	3
Plaquetas	267.168	101.522	145.000	502.000	53	4
V.S.G	50,9	42,1	1	123	38	31
Urea	44,4	24,9	3	170	52	12
Creatinina	1,18	24,9	0,7	6	53	20
Ca	9,14	0,56	8	10,5	52	1
P	3,23	0,49	2,3	4,9	48	1
Na	140,5	3,8	129	148	52	4
K	4,29	0,6	2,6	5,7	52	6
Cl	102,4	5,8	91	116	19	6
LDH	618	580	242	3.803	53	25
F. Alcalina	260	224	109	1.357	53	13
GGT	76,9	169,4	10	1.051	53	12

PARAMETRO	MEDIA	D S	MINIMO	MAXIMO	N.P.E.	N.P.V.E.
GOT	30,3	29,3	9	191	53	9
GPT	27,7	31,7	5	169	53	7
Proteínas T.	6,99	0,82	5,4	9,2	52	17
Albúmina	3,95	0,64	2,9	6,6	51	10

N.P.E. Número de pacientes evaluados.

N.P.V.E. Número de pacientes con los valores elevados.

(*) Número de pacientes con valores menores al límite de normalidad

Referente a la analítica que evalúa específicamente el estado funcional del pulmón, la gasometría arterial, y las pruebas funcionales respiratorias, se han obtenido los resultados que se detallan en la tabla 4.

TABLA 4

VALORES GASOMETRICOS Y ESPIROMETRICOS. PACIENTES CON CIFRAS ALTERADAS

PARAMETRO	MEDIA	D S	MINIMO	MAXIMO	N.P.E.	N.P.V.E.
P O2	63,06	11,3	32	95	53	49 (*)
P CO2	34,15	5,92	20,8	49,4	53	3
Bicarbonato	23,42	3,31	17,8	33,6	51	6
C. Vital	1.824,8	634	700	3.000	31	
C.Vital%	55,42	17,2	23	85	31	24 (*)
VEMS	1.359	547	680	2.900	31	
VEMS %	54,9	20,3	22	104	31	24 (*)
VEMS/C Vital %	77,4	17,1	47	100	31	11

N.P.E.: Número de pacientes evaluados.

N.P.V.E.: Número de pacientes con los valores elevados.

(*): Número de pacientes con valores menores al límite de normalidad.

C. Vital %: Porcentaje de la C. Vital sobre el normal teórico.

VEMS %: Porcentaje del volumen espirado en el primer segundo sobre el normal teórico.

VEMS/C. Vital %: Relación VEMS/Capacidad Vital expresada en porcentaje.

Disponemos de los datos gasométricos de 53 pacientes y se han considerado adecuados para su valoración los derivados de 31 estudios funcionales. Se han realizado fundamentalmente espirometrías, basales y tras un período variable de tratamiento broncodilatador, habiéndose precisado en una paciente un estudio ventilatorio isotópico para una cuantificación

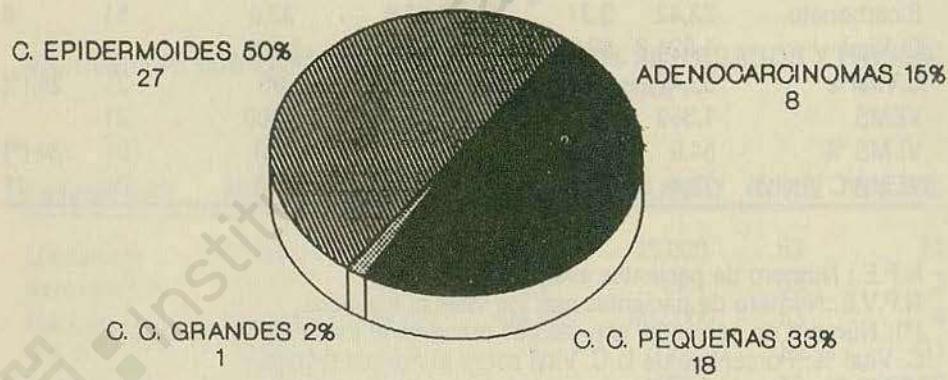
precisa de la función ventilatoria de cada pulmón. El motivo por el cual no disponemos de las espirometrías de los enfermos restantes, ha sido la falta de colaboración necesaria para considerar el resultado realmente representativo de la función pulmonar en cada caso. Los parámetros recogidos en el protocolo de estudio han sido la capacidad vital (CV), el volumen máximo expulsado en el primer segundo (VEMS), ambos en cifras absolutas, y el porcentaje que éstas representan sobre el valor de cada enfermo, junto al índice VEMS/CV expresado en tanto por ciento.

Los 54 CB diagnosticados en el pasado han sido clasificados, desde el punto de vista de la Anatomía Patología, en los siguientes tipos histológicos, figura 8:

- Adenocarcinoma: 8 enfermos, 15%
- Carcinoma epidermoide: 27 enfermos, 50%.
- Carcinoma de células pequeñas: 18 enfermos, 33%.
- Carcinoma de células grandes: 1 enfermo, 2%.

FIGURA 8

TIPOS HISTOLOGICOS. AÑO 1992.



NUMERO DE CASOS: 54.

Conviene precisar que uno de estos pacientes fue portador de dos tumores de tipo epidermoide de forma sincrónica, localizados en bronquios pertenecientes a distinto pulmón, que se ha considerado para el estudio como un solo caso, con sus propias particularidades. Dos de los adenocar-

cinomas cumplieron los criterios histológicos y clínicos para ser clasificados como subtipo carcinoma bronquioloalveolar.

En las tablas 5 y 6 se muestran respectivamente los valores de los 8 marcadores tumorales analizados en el presente trabajo y el número de enfermos que se han presentado con cifras elevadas, haciendo referencia a los tipos histológicos en que esto ha ocurrido.

TABLA 5

VALORES DE LOS MARCADORES TUMORALES ESTUDIADOS

M. TUMORAL	MEDIA	D S	MINIMO	P. 25	MEDIANA	P. 75	MAXIMO
CEA	85,3	489	0,5	2	4,3	12	3.565
CA 125	149,7	429	1,92	8,95	22	122,8	2.625,8
CA 54,9	31,8	36,7	1,45	9	19,22	37,5	184
NSE	73,2	274	5,3	9,87	19,9	40,3	1.995
TPA	246,1	373	1,7	78	128	279	2.260
PHI	231	133	77	142,5	217	271,5	846
SCC	1,81	2,2	0,01	0,50	1	2,35	10,2
FERRITINA	547,2	495	66	259	382	571,5	2.546

P. 25 Percentil 25

P. 75 Percentil 75

TABLA 6

NUMERO DE PACIENTES CON CIFRAS ELEVADAS DE MARCADORES TUMORALES. ESTUDIO SEUN EL TIPO HISTOLOGICO

M. TUMORAL	N.PAC.	NPVE(%)	ADENOC(%)	EPID(%)	C. PEQ(%)	C. GR
CEA	53	24 (45,2)	6 (75)	10 (37)	7 (38,8)	1/1
CA 125	53	23 (42,5)	6 (75)	8 (29,6)	8 (44,4)	1/1
CA 54,9	53	33 (62,3)	6 (75)	16 (59,2)	10 (59,2)	0/1
NSE	53	35 (66)	6 (75)	12 (44,4)	16 (88,8)	1/1
TPA	51	33 (64,7)	5 (62,5)	18 (69,2)*	10 (58,8)**	0/1
PHI	53	45 (84,9)	7 (87,5)	23 (85)	14 (77,7)	1/1
SCC	53	14 (26,4)	1 (12,5)	11 (40,7)	2 (11,1)	0/1
FERRITINA V	51	32 (62,7)	7 (87,5)	15 (55,5)	10 (55,5)	0/1
FERRITINA M	2	1/2	—	1/1	0/1	—

N. PAC: Número de pacientes

NPVE (%) Número de pacientes con valores elevados y porcentaje sobre el total entre paréntesis.

- ADENOC (%) Número de adenocarcinomas con valores elevados y porcentaje sobre el total de este tipo histológico entre paréntesis.
 EPID (%) Número de epidermoides con valores elevados y porcentaje sobre el total de este tipo histológico entre paréntesis.
 C. PEQ (%) Número de C. pequeñas con valores elevados y porcentaje sobre el total de este tipo histológico entre paréntesis
 C. GR Carcinomas de células grandes
 * Evaluados 26 enfermos
 ** Evaluados 17 enfermos

En tabla la número 7 se muestran los valores medios de esos marcadores tumorales, según el tipo de tumor que presenta el paciente.

TABLA 7

VALORES MEDIOS DE LOS MARCADORES TUMORALES SEGUN EN TIPO HISTOLOGICO DE LA NEOPLASIA

MARCADOR	ADENOCARCINOMAS	EPIDERMOIDES	C.PEQUEÑO	C.GRANDES
CEA	475,6	10	25,89	9,46
CA 125	626,7	53,7	76,88	164,3
CA 54,9	59,07	24,23	30,6	38
NSE	38,31	16,24	183,5	17
TPA	555,8	182,6	225,8	75
PHI	219	213,1	266,9	202
SCC	0,96	2,5	1,14	1,2
FERRITINA	609,4	429,5	727,3	164

Número de enfermos en cada grupo histológico: adenocarcinomas, 8; epidermoides, 27; C. pequeñas, 18; C. grandes, 1.

Se ha evaluado la posibilidad de permanecer o no con vida a la fecha 31 de mayo de 1993, en base a la existencia de cifras normales o anormales de los diferentes marcadores tumorales en el momento del diagnóstico de la enfermedad, circunstancia expresada en la tabla 8.

TABLA 8**PACIENTES VIVOS O FALLECIDOS (31-5-1993) SEGUN LAS CIFRAS INICIALES DE LOS MARCADORES TUMORALES**

PAC. VALORES < = L.S.N.				PAC. VALORES > L.S.N		
MARCADOR	VIVE	EXITUS	RVE	VIVE	EXITUS	RVE
CEA	11	13	0,84	6	15	0,4
CA 125	10	16	0,62	7	12	0,58
CA 54.9	10	7	1,42	7	21	0,33
NSE	8	6	1,33	9	22	0,41
TPA	8	6	1,33	7	22	0,32
PHI	1	3	0,33	16	25	0,64
SCC	14	20	0,70	3	8	0,37
FERRITINA	4	14	0,28	13	14	0,92

PAC. VALORES < = L.S.N. Pacientes que se presentan con valores

de los marcadores tumorales inferiores al límite superior de normalidad

PAC. VALORES > L.S.N. Pacientes que se presentan con valores de los marcadores tumorales superiores al límite de normalidad

RVE Relación entre pacientes con vida y fallecidos

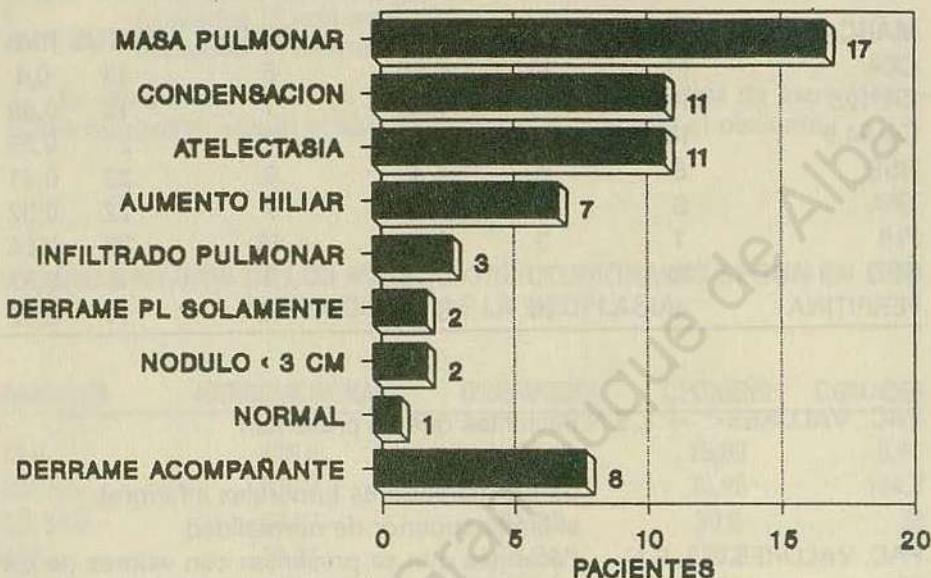
Se ha estudiado la intradermorreacción de Mantoux en 41 pacientes con resultados positivos en 15, 36,5%, y negativos en los 26 restantes.

La localización tumoral en el momento de diagnóstico, ha tenido lugar en el hemitorax derecho en 27 casos, en el hemitórax izquierdo en 24, y en ambos pulmones en 3 pacientes.

Los hallazgos principales objetivados en la radiografía de tórax, tomada en el momento del ingreso hospitalario han sido los representados en la figura 9. En 8 casos se ha encontrado, además de otro hallazgo específico, un derrame pleural acompañante.

FIGURA 9

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS AL DIAGNOSTICO.



Los resultados correspondientes a las 45 exploraciones por TAC, habitualmente de tórax-abdomen superior y, ocasionalmente, craneal, se han dividido en tres apartados para evaluar por separado el componente T, N y M de la clasificación de estadios.

1º Referente al apartado T, masa tumoral, los hallazgos han sido superponibles a los obtenidos en la radiografía simple de tórax, con dos excepciones: a) se han objetivado en la exploración del TAC 7 pequeños derrames pleurales que habían pasado desapercibidos en la radiografía, y b) en un caso se ha documentado la invasión mediastínica tumoral exclusivamente por el estudio del TAC.

2º En 18 pacientes ha sido posible detectar adenopatías torácicas, N, en las localizaciones siguientes:

- Hiliarres del mismo lado del tumor: 2 enfermos.
- Mediastínicas homolaterales, anteriores o posteriores: 15 enfermos.
- Mediastínicas contralaterales: 3 enfermos.

De estos, quienes presentaban adenopatías hiliares homolaterales o mediastínicas contralaterales, también eran portadores de adenopatías mediastínicas homolaterales.

3º El TAC ha resultado útil para demostrar la existencia de metástasis tumorales en las siguientes localizaciones:

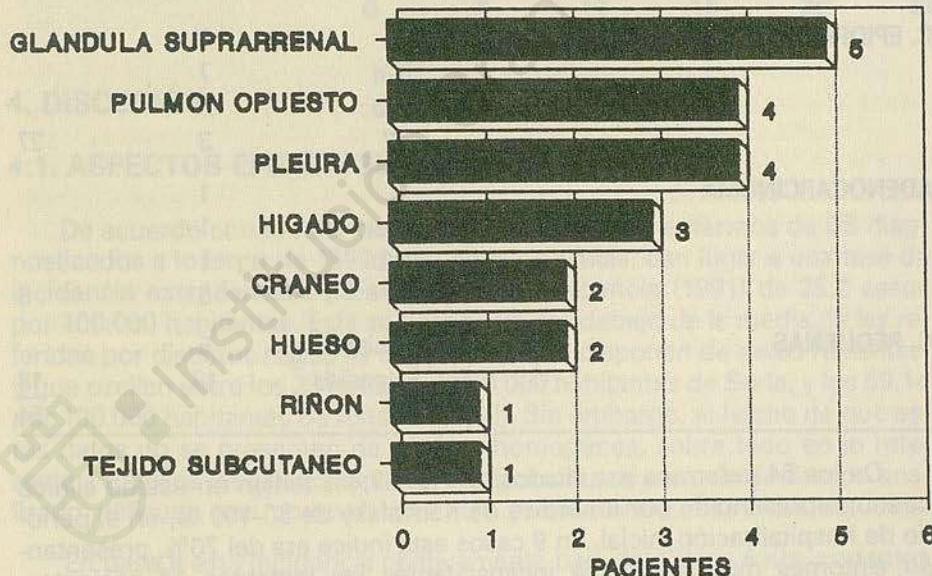
- Suprarrenales: 5 enfermos.
- Cráneo: 2 enfermos.
- Pulmón contralateral: 2 enfermos.
- Riñón: 1 enfermo.

La evaluación ecográfica del abdomen, realizada en pacientes sin estudio por TAC, también para descartar metástasis en la zona, se ha realizado en 9 casos, resultando normal en 6 y patológico, por existencia de diseminación hepática, en 3 pacientes.

Con la ayuda de otros métodos radiológicos, radiografías o gammagrafías óseas, y los datos derivados de la historia-exploración clínica, se han objetivado metástasis en 22 enfermos, localizadas a los niveles que se especifican en la figura 10.

FIGURA 10

LOCALIZACION DE LAS METASTASIS. 22 PACN.



En los 32 restantes la enfermedad estaba limitada a la zona o región del tumor primario, en el momento de llevar a cabo el diagnóstico de CB.

La broncoscopia realizada con fines diagnósticos ha resultado normal, sin signos directos ni indirectos de neoplasia, en 6 enfermos. En 25 se ha

objetivado una reducción significativa del calibre bronquial, con imágenes sugestivas de infiltración tumoral, y en otros 23 pacientes se ha encontrado una masa de volumen variable, obstruyendo la luz bronquial en grado también variable. Por medio de esta técnica se ha obtenido material histológico adecuado y suficiente para realizar el diagnóstico definitivo, biopsia bronquial positiva en 44, o biopsia transbronquial positiva en 2 enfermos. Los 8 restantes han sido diagnosticados exclusivamente mediante estudios citológicos: esputo, cepillado o aspirado bronquial, o bien pulmonar percutánea con aguja fina. Esta última técnica ha proporcionado la única muestra útil para hacer el diagnóstico de CB en las 4 ocasiones en que se ha llevado a cabo.

En la tabla 9 se expone el grado de extensión de los diferentes tumores broncopulmonares, en base al sistema TNM-estadios.

TABLA 9

CLASIFICACION POR ESTADIOS DE LOS CB.

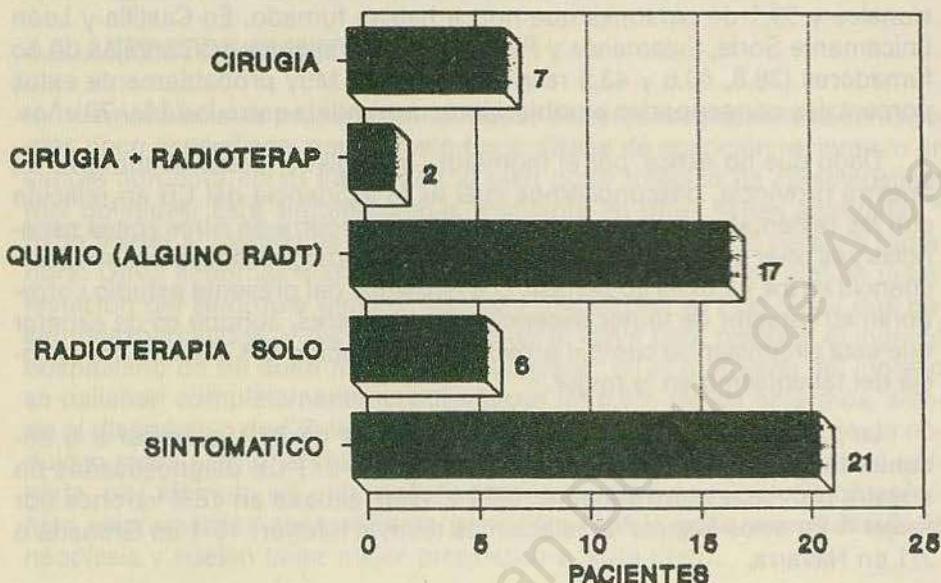
TIPO HISTOLOGICO	ESTADIO	PACIENTES	TOTAL
C. CELULAS GRANDES	IV	1	1
C. EPIDERMOIDE	I	6	
	III-a	7	
	III-b	11	
	IV	3	27
ADENOCARCINOMA	I	1	
	III-a	1	
	III-b	1	
	IV	5	8
C. PEQUEÑAS	Enf. Limitada	5	
	Enf. Extendida	13	18
			54

De los 54 enfermos estudiados, 31, un 57,4% tenían un estado clínico bueno, representado por un índice de Karnofsky de 80-100 %, en el período de hospitalización inicial. En 9 casos este índice era del 70%, presentando síntomas más severos e incapacitantes los restantes 14 pacientes.

Una vez evaluado el tipo histológico tumoral, la extensión de la enfermedad, la eventual existencia de procesos concomitantes severos y la capacidad funcional respiratoria, contando con la opinión de la familia o del propio paciente, se han indicado y llevado a cabo las modalidades terapéuticas que se han hecho constar en la figura 11.

FIGURA 11

TRATAMIENTO REALIZADO.



4. DISCUSIÓN

4.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acuerdo con lo referido anteriormente, los 54 enfermos de CB diagnosticados a lo largo de 1992 en nuestra provincia, dan lugar a una tasa de incidencia estandarizada para la población española (1991) de 25,2 casos por 100.000 habitantes. Esta se encuentra por debajo de la media de las referidas por distintos registros de tumores que disponen de datos recientes, y que oscilan entre los 23 casos por 100.000 habitantes de Soria, y los 69,14 por 100.000 habitantes de Asturias (3,12). Sin embargo, el hecho de que estos datos no se presenten de manera homogénea, sobre todo en lo referente a detalles de estandarización poblacional o al período de tiempo analizado, dificulta una comparación más precisa entre diferentes estudios.

En base a esta incidencia relativamente baja del CB en Avila, podemos pensar que se mantiene la tendencia de los años pasados, en los cuales los datos de mortalidad, representados por el IME, se hallaban por debajo de la media nacional: IME abulense del 54,3%. Conoceremos la mortalidad provincial por CB correspondiente a 1992 una vez que sea publicada por el Instituto Nacional de Estadística, lo cual no ocurrirá previsiblemente antes del año 1995.

Teniendo en cuenta la fuerte relación existente entre tabaquismo y CB, sería de esperar que los abulenses fueran menos fumadores que los habitantes de otras provincias. Efectivamente según datos de la Consejería de Cultural y Bienestar de la Junta de Castilla y León publicados en 1990¹³, en Ávila había un 52,9% de fumadores habituales, un 8% de fumadores ocasionales y 39,1 de personas que nunca habían fumado. En Castilla y León únicamente Soria, Salamanca y Palencia tenían mayores porcentajes de no fumadores (39,8, 40,6 y 43,5 respectivamente). Muy probablemente estos porcentajes correspondan a población comprendida entre los 14 y 70 años.

Dado que no existe, por el momento, un registro global de tumores en nuestra provincia, desconocemos cuál es la incidencia del CB en relación con las restantes neoplasias, aunque tal como ocurre en otras zonas españolas⁴, es muy posible que esta neoplasia sea la diagnosticada con más frecuencia en los varones abulenses. Los hallazgos del presente estudio corroboran su carácter de tumor excepcional en mujeres, aunque es de esperar que esta circunstancia cambie próximamente debido a la elevada prevalencia del tabaquismo en la mujer.

La proporción varón/mujer ha resultado ser de 26/1, superior a la encontrada en una revisión retrospectiva de los 371 CB diagnosticados en nuestra provincia entre los años 1979 y 1990, situada en 18,7 varones por mujer¹⁴. En otros lugares³ la relación es todavía inferior: 15/1 en Granada o 7/1 en Navarra.

La edad media de presentación de los CB abulenses, es 68,4 años es similar a la referida por otros registros españoles¹².

No se ha observado la concentración de un especial número de tumores en un lugar concreto de la provincia abulense. Los 14 enfermos diagnosticados en la capital se corresponden con la cifra esperada por su número de habitantes. Los 40 restantes se hallan distribuidos de manera uniforme por el resto de la geografía provincial, tal como se ha hecho constar en el apartado de resultados. De nuevo los lugares más poblados presentan en general un mayor número de casos.

Un 96,3% de los pacientes diagnosticados de CB son o han sido fumadores de cantidades variables de cigarrillos, confirmándose en nuestro entorno la importante relación tabaquismo-CB¹⁵⁻¹⁶. Es llamativo que en un caso la aparición del tumor tuvo lugar a los 30 años del abandono del tabaco, ya que el riesgo se reduce notablemente una vez que han transcurrido 10 o 15 años¹⁷. Sin embargo, la explicación para este caso podría encontrarse en una mayor susceptibilidad al humo del cigarrillo, de base genética, por parte de este paciente. Cada vez se está dando mayor importancia a la predisposición genética en el desarrollo tumoral¹⁸⁻¹⁹.

La actividad profesional referida por los enfermos es también representativa de las labores desarrolladas en la provincia de Ávila. No se ha po-

dido identificar paciente alguno expuesto por motivos laborales a carcinógenos respiratorios. Tal como cabía esperar por su etiología tabáquica común, el porcentaje de pacientes afectos de CB que además padecían limitación crónica al flujo aéreo, 61% ha sido claramente superior al de la población general, cifrada en España en un 6%.

4.2. ASPECTOS CLINICOS

La neoplasia se presentó en la mayor parte de los pacientes con síntomas poco específicos, por ejemplo tos o disnea de aparición reciente, o un simple aumento en su intensidad, o bien dolor torácico de características mal definidas. Esta sintomatología, frecuente en otras series analizadas²⁰ debe alertar al médico de familia cuando tiene lugar en una persona fumadora. Otros síntomas como la hemoptisis o la existencia de alguna manifestación del síndrome general, también frecuentes, es más difícil que pasen desapercibidos, y de hecho han sido la clave para plantear el ingreso hospitalario de un buen número de pacientes. En el momento del ingreso se hallaban completamente asintomáticos un 5,5% de los enfermos, siendo el diagnóstico de CB consecuencia de la detección radiológica de un nódulo o masa pulmonar, habiéndose realizado este estudio de manera rutinaria, por ejemplo en una evaluación preoperatoria general. Estos enfermos asintomáticos generalmente presentan formas poco avanzadas de la neoplasia y suelen tener mejor pronóstico a largo plazo.

Por el contrario, el hallazgo de anormalidades en la exploración física que puedan tener relación con el CB ensombrece el pronóstico. En los pacientes incluidos en el presente estudio la mayor parte de las anomalías documentadas han sido manifestaciones de la diseminación tumoral. La presencia de alguno de los síndromes paraneoplásicos, se objetivaron acropatías en los dedos de las manos de un paciente, no modifica el pronóstico de la enfermedad, algo que si ocurre cuando puede demostrarse extensión tumoral regional representada por la existencia de adenopatías supraclaviculares en 5 enfermos. En estos casos, refiriéndonos a los carcinomas de tipo histológico diferente al células pequeñas, la diseminación tumoral regional o a distancia, impedirá la indicación del tratamiento que resulta hoy día más eficaz: la cirugía. Desafortunadamente en ocasiones, pacientes afectos de un CB en fase localizada, tampoco son candidatos al tratamiento quirúrgico, por padecer enfermedades concomitantes graves: en el presente estudio la más frecuente ha resultado ser la cardiopatía isquémica.

Cuando nos planteamos el tratamiento de un carcinoma de células pequeñas, solo excepcionalmente suelen ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico, documentar la extensión extratorácica de la neoplasia, impedirá la adición de radioterapia curativa a la quimioterapia convencional.

En nuestro medio también hemos podido constatar que el CB es una enfermedad muy grave. Transcurridos 17 meses desde el comienzo del es-

tudio y 5 desde su finalización, han fallecido un 64% de los pacientes analizados. Esta cifra se halla en el entorno del 80% de éxitos que pueden esperarse en el año siguiente al diagnóstico del proceso. Aunque el pequeño número de enfermos que permanecen con vida impide sacar conclusiones relevantes, sí que se observa la tendencia de los carcinomas epidermoides a presentar una mayor supervivencia que otros tipos histológicos, ya que 10 de los 17 enfermos vivos padecen este tipo de tumor. En esta revisión, el paciente que lleva un mayor tiempo con vida desde el diagnóstico del proceso, 494 días, era portador de un adenocarcinoma que fue intervenido quirúrgicamente y precisó radioterapia posteriormente.

La mayor parte de las anomalías objetivadas en los parámetros bioquímicos hemáticos determinados rutinariamente, tabla 3, han correspondido a la V.S.G., al LDH, los leucocitos, la creatinina y las proteínas. De los 38 pacientes en que se ha analizado la V.S.G. únicamente 7 presentaban cifras normales, confirmándose en esta patología su valor como reactante de fase aguda. Una V.S.G. superior a 10 se ha encontrado en 26 enfermos, mayores de 40 en 20, mayores de 80 en 11 y mayores de 100 en 8 casos.

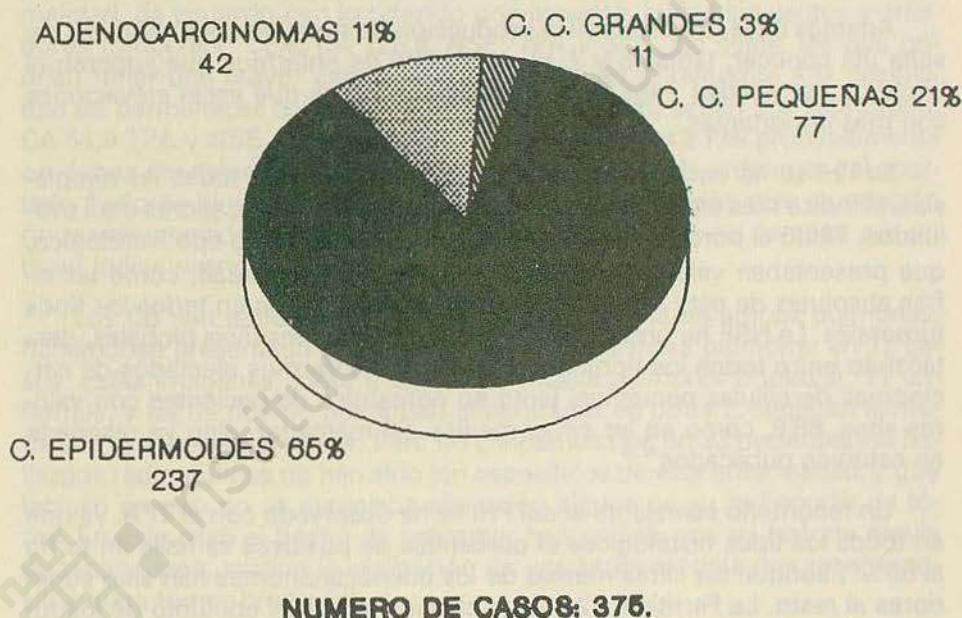
Se han documentado anormalidades en la cifra de LDH en 25 enfermos de los cuales 17 eran portadores de tumores con metástasis a distancia, circunstancia semejante a la observada con la Fosfatasa Alcalina, ya que de los 13 paciente que se presentaron con cifras elevadas, 8 padecían enfermedad metastásica. Por esta razón, algunos autores son partidarios de evaluar los hallazgos en la LDH y la Fosfatasa Alcalina en la línea de los correspondientes a los marcadores tumorales²¹. La leucocitosis observada en la mitad de los casos ha sido de intensidad moderada, ya que únicamente 4 pacientes presentaban cifras superiores a 14.000 por microlitro. Algo similar ha ocurrido con la elevación de la creatinina, habiéndose constatado valores mayores a 1,5 mg/dl en solo 4 casos. Las hipoproteinemias e hipalbuminemias observadas han de relacionarse con la afectación general del organismo por el tumor. Las mayores elevaciones en la analítica representativa de la función hepática han tenido lugar en los casos que presentaban metástasis a ese nivel.

Existe una clara relación entre la elevación de la P CO₂ y bicarbonatos en sangre arterial, y la presencia de limitación crónica al flujo aéreo, ya que 2 de los 3 pacientes que tenían la P CO₂ elevada y 5 de los 6 con alteración en la cifra de bicarbonatos, padecían la citada obstrucción bronquial crónica, tabla 4. Con respecto al valor de la P O₂ arterial, la relación no es tan estrecha, 29 casos de LCFA entre los 49 con P O₂ baja, por lo que es probable que la repercusión funcional pulmonar del propio tumor sea relevante. De los 31 enfermos que han colaborado en la realización de las pruebas de función respiratoria, una proporción apreciable, 24, tenían valores de VEMS y Capacidad Vital inferiores al 70% de su valor teórico. En éstos, las posibilidades de tratamiento quirúrgico, de permitirlo la extensión tumoral, son menores, e incluso inexistentes, para los 14 casos en los cuales el VEMS se hallaba en cifras inferiores al 50% de su valor normal teórico.

A lo largo del año 1992 los carcinomas de tipo epidermoide han supuesto un 50% de los diagnósticos totales, seguidos por los carcinomas de células pequeñas, 33%, los adenocarcinomas, 15%, y los carcinomas de células grandes, 2%. Estos porcentajes se hallan en la línea de los que se encontraron en nuestros pacientes abulenses diagnosticados de CB entre los años 1979 y 1990, figura 12¹⁴, confirmándose el tumor epidermoide como el más frecuente de la serie, al igual que ocurre en otras zonas de nuestro país ¹²

FIGURA 12

TIPOS HISTOLOGICOS. AÑOS 1979-1990.



Es bien conocida la relación, especialmente estrecha, que existe entre el consumo de tabaco y la aparición de carcinomas del tipo epidermoide y del tipo células pequeñas. En Estados Unidos, los carcinomas epidermoideos han descendido, siendo el adenocarcinoma el tipo histológico que se diagnostica con mayor frecuencia en la actualidad, algo que quizás pueda explicarse por la modificación del hábito tabaquico que se ha producido en los últimos 15-20 años en ese país.

Es poco frecuente hallar los tumores sincrónicos en un paciente. En estos casos, el pronóstico suele depender de la extensión del más avanzado y de la capacidad funcional respiratoria para plantearse una eventual cirugía amplia de resección. El paciente de la presente serie era portador de un carcinoma epidermoide de T 2, N 0, M 0, en el lado derecho y otro tumor epidermoide T 1, N 0, M 0, en un bronquio izquierdo, objetivándose un VEMS inferior al 50% de su valor teórico, por lo cual hubo de ser rechazado el tratamiento quirúrgico.

Existen varios aspectos interesantes en lo referente a la evaluación de los marcadores tumorales en estos enfermos:

a) De todos ellos se han documentado cifras superiores al límite de normalidad, tomando como referencia las medianas, en los pacientes afectados de CB, en los siguientes marcadores: CA 54,9, NSE, TPA, PHI y Ferritina, tabla 5. Estos son los antígenos que mejor se han ajustado al concepto teórico de marcador tumoral: sustancia producida de manera especial por las células neoplásicas²².

Además de la magnitud en la producción de marcadores tumorales, resulta útil conocer, tablas 6 y 7, el porcentaje de enfermos que superan el límite de normalidad y los tipos histológicos en los que estas elevaciones son más importantes.

La PHI se ha encontrado alterada en casi el 85% de todas las neoplasias, el índice más alto de anormalidad entre todos los marcadores aquí evaluados. Tanto el porcentaje de pacientes incluidos en cada tipo histológico, que presentaban valores superiores al límite de normalidad, como las cifras absolutas de este marcador han sido muy similares en todos los tipos tumorales. La NSE ha presentado un 66% de cifras positivas globales, destacando entre todos los tipos histológicos, los enfermos afectados de carcinomas de células pequeñas, tanto en porcentaje de pacientes con valores altos, 88,8, como en las cifras medias del marcador, algo ya reseñado en estudios publicados²³⁻²⁵.

Un fenómeno semejante al del PHI se ha observado con el TPA, ya que en todos los tipos histológicos el porcentaje de positivos se halla en torno al 65%²⁶, aunque las cifras medias de los adenocarcinomas han sido superiores al resto. La Ferritina, 62,7% de elevaciones en el conjunto de los tumores, ha resultado patológica en un 87,8% de los adenocarcinomas aunque esto no se ha traducido en valores medios mayores en este tipo histológico con respecto a los restantes. Sin embargo, en el caso del CA 54,9, CA 125 y CEA se ha encontrado cierta relación con los adenocarcinomas ya que tanto el porcentaje de positivos, 75 en los tres marcadores, como los valores medios, son superiores a los demás tipos.

El SCC ha presentado el menor porcentaje de pacientes con cifras altas, 26,4, aunque han sido los tumores de estirpe epidermoide los que han

mostrado mayor índice de positivos y valores del marcador. Se confirma la opinión de otros autores²⁷ referente a la alta especificidad de este antígeno en los carcinomas epidermoides, ya que de los 14 enfermos con valores elevados, únicamente 3 no pertenecían a este tipo tumoral.

c) Se están investigando métodos sencillos y poco costosos para valorar el pronóstico de los pacientes afectados de CB. Hasta ahora los factores más fiables en este sentido, han sido la extensión tumoral (TNM), con sus correspondientes implicaciones terapéuticas, y el estado clínico, representado por el índice de Karnofsky. En los últimos años se han publicado diversos trabajos que indican la existencia de un mejor pronóstico en los enfermos que presentan valores bajos de ciertos marcadores tumorales en el momento del diagnóstico de la enfermedad^{28 30}. El presente estudio incluye un número pequeño de pacientes, habiéndose realizado la evaluación sólo 5 meses después de recoger el último caso, por lo que es posible sacar conclusiones definitivas, aunque existen datos interesantes. Según lo expuesto en la tabla 8, la proporción entre pacientes vivos y fallecidos ha sido superior cuando se encontraban valores inferiores o iguales al límite de normalidad, de acuerdo con lo referido previamente, en los siguientes marcadores tumorales: CEA, CA 125,9, NSE, TPA y SCC. De éstos, los que podrían tener una mayor capacidad pronóstica, en lo referente a la posibilidad de permanecer con vida en un momento dado, serían por este orden, CA 54,9 TPA y NSE. Los resultados correspondientes a PHI probablemente no deben ser tomados en cuenta, ya que el número de enfermos del apartado "valores iguales o inferiores al LSN" es tan pequeño que su relación no puede considerarse precisa. Las cifras de Ferritina no parecen ser un buen índice pronóstico.

Los CB han tenido lugar de manera homogénea en ambos pulmones, habiéndose presentado radiográficamente como masa pulmonar en 17 casos. Estas imágenes, junto a las de atelectasia pulmonar o lobular, 11 enfermos, y las de nódulo pulmonar, encontradas en otros 2, sugieren al médico la existencia del tumor. Pero no olvidemos que en 23 pacientes los hallazgos radiográficos no han sido tan específicos de esta enfermedad, y que incluso en uno no se apreciaba alteración alguna en su radiografía de tórax. En este caso el hecho de presentar hemoptisis, con su historia previa de tabaquismo, motivó la realización de una broncoscopia que resultó positiva para tumor bronquial.

La introducción del TAC en la práctica clínica ha contribuido a mejorar notablemente el diagnóstico de extensión de los CB. En los pacientes aquí evaluados ha sido útil para precisar la extensión de la neoplasia y la existencia de líquido pleural libre, no detectado en la radiografía simple de tórax. Documentar pequeñas cantidades de este líquido no suele afectar a la resecabilidad tumoral, aunque es necesario realizar estudios para descartar la presencia de metástasis pleurales. La exploración por TAC resulta especialmente útil para detectar adenopatías mediastínicas o hiliares, ya que

suelen pasar desapercibidas en la radiografía simple. En un 40% de los enfermos estudiados se han encontrado ganglios informados como patológicos por el TAC, delimitándose de este modo el apartado N de la extensión tumoral.

Referente a la detección de metástasis, apartado M, la mayor rentabilidad del TAC se encuentra en el estudio craneal y pulmonar, donde otros métodos diagnósticos resultaban menos eficaces. A nivel del abdomen, esta exploración puede verse complementada, y en algunos casos sustituida, por un estudio ecográfico minucioso de la zona. La gammagrafía ósea ha proporcionado los buenos resultados esperables para la detección de metástasis esqueléticas.

El 41% de los enfermos estudiados presentaban extensión tumoral a distancia en el momento de hacer el diagnóstico de CB, cifra similar a la referida por otros autores. En el presente trabajo la afección suprarrenal y la pleuropulmonar han resultado las de mayor frecuencia. La gran importancia de este hallazgo obliga a realizar un estudio amplio y preciso en cada paciente. En la actualidad se tiende a confirmar histológicamente las anomalías radiológicas, fundamentalmente abdominales, cuando se piensa en una metástasis probablemente única y tiene lugar en un enfermo potencialmente operable y resecable.

Tal como se hace constar en la tabla 9, solamente 7 pacientes presentaban en el momento del diagnóstico un tumor claramente localizado, correspondiente fundamentalmente a la estirpe de los epidermoides, de acuerdo con la opinión de que este tipo de tumor suele presentarse con menor diseminación de la enfermedad. La proporción de pacientes afectados de carcinoma epidermoide con extensión regional (estadios III-a y III-b), ha sido también mayor que la correspondiente a la enfermedad metastásica, cuando se ha comparado con los adenocarcinomas. El 72% de los carcinomas de células pequeñas han sido diagnosticados de enfermedad extendida, cifra similar a la referida por la literatura.

La broncoscopia de un paciente afecto de CB puede resultar normal, como ha ocurrido en un 11% de los casos, cuando el tumor no es bronquial (carcinoma de células alveolares), es de origen bronquial pero de localización periférica, y cuando no tiene adenopatías centrales de gran tamaño. Los hallazgos habituales consistentes en estenosis y/o masa bronquial, han tenido lugar en el 89% restante, siendo en estos pacientes donde se obtiene la máxima rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia. Es destacable el papel de los estudios citológicos que han proporcionado el diagnóstico definitivo en 8 casos, en los que no se ha conseguido material histológico. En base a la rentabilidad de las técnicas diagnósticas empleadas en el presente trabajo, mi opinión es que se debe sacar el máximo partido a la fibrobroncoscopia, y los procedimientos con ella relacionados, para hacer el diagnóstico de los tumores centrales o de aquellos que den

lugar a alteraciones bronquiales. Se debe, así mismo, utilizar la punción pulmonar percutánea, guiada por radioscopia o TAC, para los tumores periféricos que habitualmente presentan una broncoscopia normal. Aunque puede esperarse una incidencia de neumotórax postpunción próxima al 25% de los casos, no suele ser precisa la colocación de drenaje torácico para su tratamiento.

La repercusión del CB en el enfermo, valorado en el momento del diagnóstico, ha sido pequeña en más de la mitad de los casos, aquellos que tienen un índice de Karnofsky superior o igual a 80%. Es de esperar que estos pacientes sean portadores de tumores menos avanzados y sean mejores candidatos a tratamientos potencialmente curativos, especialmente la cirugía en los tipos no microcíticos. Existen actualmente pocas dudas sobre la importancia pronóstica de este índice clínico de obtención sencilla. Una vez que se disponga de una serie más amplia de pacientes estudiados, será preciso evaluar cuidadosamente el peso de todos los factores implicados en el pronóstico de los CB en nuestro medio.

En el 61% de los casos se ha llevado a cabo tratamiento con finalidad curativa o paliativa, de acuerdo con lo referido en el apartado de resultados. El tratamiento exclusivamente sintomático está plenamente aceptado en los pacientes con enfermedad metastásica que tienen un índice de Karnofsky bajo y no pertenecen al tipo histológico de las células pequeñas³¹. La mayor supervivencia media ha tenido lugar, sin olvidar lo modesto del número estudiado, en el grupo de enfermos tratados con cirugía, 247 días, seguidos de los que recibieron radioterapia, 215 días, tratamiento sintomático, 154 días, y quimioterapia, 144 días.

Recordemos que solamente serán candidatos a tratamiento quirúrgico los pacientes diagnosticados de un CB de estirpe "no células pequeñas", localizados, que posean una función respiratoria aceptable y carezcan de enfermedades graves acompañantes, por lo cual en nuestra provincia únicamente en 9 casos, un 16,6% del total, pudo plantearse la mejor opción terapéutica a lo largo del año objeto de estudio. Se confirma, por lo tanto, que también en Ávila el CB es una enfermedad frecuente y de muy mal pronóstico, que, no lo olvidemos, está causado, en un 96% de los casos, por un hábito nocivo y potencialmente evitable: el consumo de tabaco.

AGRADECIMIENTOS: Sinceramente agradezco a mis compañeros de la Sección de Neumología y de los Servicios de Bioquímica Clínica, Anatomía Patológica, Medicina Interna e Informática del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, la ayuda que me han prestado para la realización del presente estudio.

BIBLIOGRAFIA

- ¹. Parkin D.M. Trends in lung cancer incidence worldwide. *Chest*. 1989; 96: 5S-8s (suppl).
- ². Moller Jensen O, Esteve J, Moller H., et al. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*. 1990; 26:1167-1256
- ³. Izarzugaza I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol*. 1992; 28:3111-319
- ⁴. Martín Algarra S, Muñoz Glaíndo L, Brufau C, Lezano B, Escudé L. Registro de tumores de la CUN: 1981-1986. *Rev. Med. Univ. Navarra*. 1989; 33:51-57
- ⁵. Monge V., Fernández G., Quintana J.M. Mortalidad por cáncer en España (1953-1982). Fundación para la epidemiología hospitalaria. Madrid. 1992.
- ⁶. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del movimiento natural de la población. Defunciones según la causa de muerte en 1989. Madrid 1992.
- ⁷. López-Abente G., Escolar A., Errozola M., et al. Atlas de mortalidad por cáncer en España. López-Abente G., Escolar A., Errozola M., eds. Atlas del cáncer en España. Vitoria 1984.
- ⁸. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (suppl): 225-233.
- ⁹. Sokolowsky, Burgher LW, Jones FL, Patterson JR, Selecky PA. Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. *Am Rev. Respir Dis* 1987; 136: 1066.
- ¹⁰ Fulkerson WJ. Fiberoptic bronchoscopy. *N. England J Med* 1984; 311:511-515.
- ¹¹ Van Gundy K., Boylen CT. Fiberoptic bronchoscopy, indications, complications, contraindications. *Bronchoscopy* 1988; 83: 289-294.
- ¹² Ruiz Liso JM, Sanz Anquela JM, Alfaro Torres J, et al. Cáncer de pulmón. Indicencia y mortalidad en la provincia de Soria. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 281-87.
- ¹³ Consejería de Cultural y Bienestar Social. La Salud en Castilla y León. Volumen 1. Salamanca 1990.
- ¹⁴ Garcinuño MA, Hernández JR, Gonzalez Moro JM, et al. Carcinoma broncogénérico. Estudio en la provincia de Avila en el período 1979 a 1990. X Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria. Avila 8 y de noviembre de 1991.
- ¹⁵ Agudo A, González CA, Torrent M. Exposición ambiental al humo del tabaco y cáncer de pulmón. *Med. Clin (Barc)* 1989; 93: 387-393.

- ¹⁶ Aronchick J. Lung cancer: Epidemiology and risk factors. *Seminars in Roentgenology*. 1990; 25:5-11.
- ¹⁷ Hirayama T. Epidemiological aspects of lung cancer in the Orient. III Conference of Lung Cancer. Tokyo. 1992.
- ¹⁸ Johnson BE, Kelly M. Overview of genetic and molecular events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest* 1993; 103:1-3 (suppl).
- ¹⁹ Mulshine JL, Treston AM, Brown PH, et al. Initiators and promoters of lung cancer. *Chest* 1993; 103:4-11 (suppl).
- ²⁰ Caminero Luna JA. Carcinoma broncogénico en menores de 50 años. Presentación de 50 casos y revisión de la literatura. *Arch Bronconeumol* 1988; 24:169-73.
- ²¹ Engan T, Hannisdal E. Blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncol* 1990; 29:151-154.
- ²² BATES Se, Longo DL. Tumor markers: value and limitations in the management of cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1985; 12:163-207.
- ²³ Cooper EH, Splinter TAW. Neuron-specific enolase (NSE): A useful marker in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1987; 3:61-66.
- ²⁴ Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, Van Welch R, Han-de KR, Greco FA. Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1984; 44:5409-5414.
- ²⁵ Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kutmits R. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1386-1390.
- ²⁶ Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM, et al. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57:2389-96.
- ²⁷ Ebert W, Johnson JT. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the head, neck, and lung. Ebert W, Johnson JT, ed. *Excerpta Medica*, Princeton, 1987.
- ²⁸ Jaques G, Bepler G, Holle R, Wolf M, Hannich T, Gropp C, Haveman K. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62:125-134.
- ²⁹ Gronowitz JS, Bergström, Nou E, Pählman S, Brodin O, Nilsson S, Källander CFR. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990; 66:722-632.
- ³⁰ Buccheri CF, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen in lung cancer. *Chest* 1992; 101:1287-1292.
- ³¹ Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, et al. Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1989; 63:1271-1278.