

"Radioterapia Pulmonar total en pacientes con Metástasis Pulmonares - Múltiples Bilaterales"

Autora: * Dra Elizabeth Gamarra C

Director: ** Dr Dennis Layana M.

Asesores: *** Dr Carlos Arreaga S.

**** Dra Victoria Gordillo M.

* Médico Residente del Postgrado de Radio-Oncología. Instituto Oncológico Nacional "Dr Juan Tanca Marengo".

** Médico Tratante del Dpto de Radio-Oncología

*** Médico Jefe del Registro Nacional de Tumores

**** Médico Tratante del Dpto de Radiología

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Una de las características más importantes de las neoplasias es su tendencia a producir metástasis a distancia, provocando siembra tumoral en lugares diferentes al sitio de origen inicial (1). El pulmón es el sitio más común de metástasis (2). El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad del tratamiento paliativo con radioterapia pulmonar total en pacientes con metástasis pulmonares bilaterales múltiples que no pueden ser candidatos a cirugía o con respuesta parcial o ninguna a tratamiento con quimioterapia, con la finalidad de ofrecer una alternativa de tratamiento que permita mejorar la calidad de vida de pacientes con metástasis pulmonares.

MATERIALES Y MÉTODOS. Tipo de estudio: Prospectivo de Intervención sin casos controles. La población estudiada comprendió los pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares múltiples bilaterales originadas de cualquier neoplasia primaria y que recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar total entre 1ro de Julio 2001 hasta 30 de Junio del 2004. La técnica de tratamiento consistió en utilizar radioterapia a ambos pulmones con 2 campos abiertos: Antero-posteriores y postero-anteriores. La dosis total propuesta es de 18Gy con un fraccionamiento de 1.8Gy/día. Se realizaron evaluaciones clínicas y radiológicas mensuales y bimensuales.

RESULTADOS: Un total de 37 pacientes recibieron tratamiento con la técnica propuesta. Las edades fluctuaron entre 22 a 77 años. La edad promedio encontrada fue de 49,62. En el momento del tratamiento con Radioterapia pulmonar total: 17 pacientes que representaban el 45,9% tenían control loco-regional de su enfermedad primaria mientras que 20 pacientes que representaban el 54,1% tenían actividad tumoral loco-regional. Del grupo total estudiado 11 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar exclusiva y 26 pacientes lo recibieron asociado a otras modalidades de tratamiento: QT 2da línea, hormonoterapia, Interferón o Interleukina.. En 11/37 pacientes se administró además un boost de 18Gy sobre la lesión residual mayor de 3 cm.. La evaluación final reveló que el dolor torácico se controló en un

75%, la disnea en un 51,3%, la tos en un 64,9% y la hemoptisis en 73%. El control radiológico evidenció que las lesiones metastásicas pulmones persistían sin modificaciones en un 54%, aumentaron un 19% y disminuyeron en un 22% y desaparecieron el 5%. El tiempo de seguimiento después de tratamiento con radioterapia pulmonar total fue en promedio 10,38 meses. La radiorespuesta a nivel pulmonar resultó independiente de la radiosensibilidad del tumor primario ($p > 0,005$). La actividad tumoral local estuvo relacionada con una respuesta radiológica desfavorable ($p < 0,05$). Parámetros que determinaron una evolución desfavorable fue la presencia de lesiones mayores o iguales a 3cm, mayores de 8 en número, hemoglobina menor de 11 y derrame pleural ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES.. La Radioterapia Pulmonar total es una alternativa de tratamiento con intenciones paliativas que mejora la calidad de vida en pacientes con metástasis pulmonares múltiples bilaterales pero que requiere un enfoque multidisciplinario desde su diagnóstico para una selección adecuada y oportuna de los pacientes.

Palabras claves: Metástasis Pulmonares, Radioterapia Pulmonar total

SUMMARY

Total Lung radiotherapy in Patients with Bilateral Multiple Lung Metastasis.

INTRODUCTION. One of the most important characteristics in the neoplasias is their tendency to produce distant metastases, causing tumoral seed in different places to the place of initial origin (1). The lung is the most common place of metastases (2). The objective of this study is to evaluate the effectiveness of the palliative treatment with total lung radiotherapy in patients with multiple bilateral lung metastases not candidates for surgery or with partial or no response to treatment with chemotherapy, with the purpose of offering an alternative treatment that allows to improve the quality of life of patients with lung metastases.



MATERIALS AND METHODS. Study type: Prospective of Intervention without cases controls. The studied population was composed by patients with diagnosis of bilateral multiple lung metastasis originated by any primary neoplasia and that have received treatment with total lung radiotherapy since July 1st 2001 until June 30 2004. The treatment technique consisted on using radiotherapy to both lungs with 2 open fields: Anterior-Posterior. The total dose proposed is of 18Gy with fractions of 1.8Gy/day, they were followed up monthly and bimonthly with clinical and radiological evaluations.

RESULTS: A total of 37 patients received treatment with the proposed technique. The ages fluctuated among 22 to 77 years. The average of age was of 49,62. In the moment of the treatment with total lung radiotherapy: 17 patients that represented 45,9% had regional control of their primary illness while 20 patients that represented 54,1% had tumoral activity. Of the total group studied 11 patients received treatment with lung radiotherapy alone and 26 patients received it associated to other treatment modalities: 2nd. Line Chemotherapy, hormonal therapy, Interferon or Interleukin.. In 11/37 patients it was also administered a boost of 18Gy in the

residual lesion bigger than 3 cm. The final evaluation revealed that thoracic pain was controlled in 75%, dyspnea in 51,3%, cough in 64,9% and hemoptysis in 73%. The radiological control evidenced that the metastatic lung lesions persisted without modifications in 54%, 19% increased, 22% diminished, and 5% disappeared. The time of follow up after treatment with lung total radiotherapy was 10,38 months in average. The radio response in lung was independent of the radiosensitivity of the primary tumor ($p > 0,005$). The local tumoral activity was related with an unfavorable radiological response ($p < 0,05$). Parameters that determined an unfavorable outcome were bigger lesions or lesion with 3 or more centimeters, more than 8 in number, less than 11 of hemoglobin and pleural effusions ($p < 0,05$).

CONCLUSIONS. The total lung Radiotherapy is an alternative treatment with palliative intentions to improve the quality of life in patients with bilateral multiple lung metastasis but that requires a multidisciplinary approach at the moment of diagnosis for an appropriate and opportune selection of the patients.

Key words : Lung Metastasis, Total Lung radiotherapy

1.- PROBLEMA

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La falta de opciones terapéuticas con intenciones paliativas aplicables a pacientes con enfermedad pulmonar metastásica bilateral que no son candidatos a tratamiento quirúrgico.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

En nuestro medios vemos frecuentemente que los programas de Prevención Primaria de Salud tienen escasa aplicabilidad sin que existan verdaderos programas enfocados a alertar a la población sobre enfermedades neoplásicas. Existe además un bajo nivel de capacitación de médicos generales en la detección temprana de procesos neoplásicos y más aún en el enfoque terapéutico complementario que estas enfermedades necesitan y su referencia a centros de atención especializados.

Por otra parte, el escaso nivel cultural sumado a la falta de recursos económicos ocasiona que los pacientes con enfermedades neoplásicas no acudan en forma oportuna a un centro hospitalario que pueda brindarles tratamiento adecuado y son precisamente estos pacientes en los que se registra un mayor número de abandono de tratamientos específicos instalados y dejan de acudir a los controles. Estas condiciones económicas y culturales limitan la solicitud de exámenes complementarios necesarios para el seguimiento o detección oportuna de progresión de la enfermedad.

Muchos de estos pacientes no responden a tratamiento convencionales como la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia para su enfermedad primaria lo cual en ocasiones está relacionado con resistencia o agresividad tumoral, la heterogeneidad de las células tumorales, un Karnofsky inferior a 70% y al estadio avanzado de la enfermedad que requiere tratamientos de modalidad combinada.

El pronóstico de los pacientes que han completado su tratamiento y que presentan recaída locoregional es diferente de aquellos con enfermedad metastásica, en el primer de los casos, existen protocolos establecidos de salvataje como cirugías más agresivas, quimioterapia de segunda línea, braquiterapia intersticial de alta tasa, etc. Mientras que en los pacientes con enfermedad metastásica sus expectativas de vida se reducen drásticamente y en ocasiones se instalan tratamientos con intenciones paliativas. Un problema especial se plantea cuando nos enfrentamos con pacientes que presentan metástasis pulmonares bilaterales múltiples no operables y quimioresistentes.

El cuestionamiento es el siguiente: ¿Qué se está haciendo por estos pacientes?. ¿Es que acaso ya no hay nada más que ofrecerles?. ¿Podría intentarse tratamiento con radioterapia pulmonar con intenciones paliativas?

2.- PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

GENERALES

1. Evaluar la efectividad del tratamiento paliativo con radioterapia pulmonar total en pacientes con metástasis pulmonares bilaterales.
2. Ofrecer una alternativa de tratamiento con buena tolerabilidad y bajo costo que permita mejorar la calidad de vida de pacientes con metástasis pulmonares múltiples bilaterales irresecables..
3. Determinar si la radiosensibilidad del tumor primario influye en la respuesta a nivel pulmonar.



ESPECÍFICOS

1. Realizar el tratamiento con radioterapia externa sobre ambos campos pulmonares utilizando una dosis total de 18Gy en 10 fracciones y un boost de 18Gy sobre lesiones residuales, en pacientes con metástasis pulmonares bilaterales múltiples remitidos a nuestro departamento de Radio-Oncología del ION SOLCA.
2. Evaluar la morbilidad del tratamiento.
3. Establecer la evolución, estabilidad e involución de las metástasis pulmonares.
4. Evaluar si el control del tumor primario influye en la radiorespuesta a nivel pulmonar.
5. Presentar el informe de los resultados obtenidos, análisis y conclusiones del trabajo.

3.- LOS ANTECEDENTES Y SIGNIFICACIÓN DEL PROBLEMA

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Aproximadamente 30% de los pacientes podrían tener metástasis detectables en el momento del diagnóstico inicial (1). Mientras que en metástasis pulmonares irresecables la mediana de supervivencia es inferior a 1 año, las metastasectomías consiguen un 20-40% de pacientes vivos a 5 años. (2) (3). En 1998 el Grupo de Trabajo sobre cirugía de las metástasis pulmonares del Área de Oncología de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía torácica reportó que el número de casos intervenidos anualmente es de 100 a 120. (6).

Hace 40 años atrás un paciente con importantes metástasis pulmonares debidas a un cáncer de riñón fue el primer paciente con Interleukina II en forma inhalatoria. Esta forma de tratamiento bajo ciertas normas ha sido considerada y aprobada desde 1996 por la Asociación Americana de Oncología (8). Sin embargo debido a su costo, en nuestro medio no puede ser usado en forma rutinaria. En 1978 Breur y colaboradores reportaron el uso de radioterapia pulmonar total en 30 pacientes < de 20 años con metástasis pulmonares con dosis de 20Gy (10).

En 1986 Zaharia y cols reportaron que no hubo evidencia clínica de toxicidad con el uso de esta técnica en 36 pacientes con osteosarcoma tratados profilácticamente al pulmón con 20Gy (1.5Gy/f) con o sin doxorubicina. (10). Otro estudio aleatorizado que incluyó 86 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma en quienes se utilizó radioterapia pulmonar total para prevenir la aparición de metástasis pulmonares demostró una supervivencia los 3 años del 48 % entre los tratados con una dosis de 20 Gy sobre ambos pulmones en relación con un 28 % en los sometidos solo a amputación, aunque hay otros estudios en curso, hasta la actualidad no se considera su uso en forma rutinaria. (11).

El Grupo de Tumores de Wilms: recomienda la utilización de radioterapia pulmonar en metástasis pulmonares múltiples bilaterales que persistan luego de quimioterapia y que no puedan ser resecadas. Dosis total de 15Gy, fraccionamiento de 1.5Gy entregados dentro

de 10 días de tratamiento y un boost de 5 a 10 Gy si hay enfermedad residual. (12).

3.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Si bien el manejo quirúrgico de las Metástasis pulmonares puede proporcionar una supervivencia prolongada sólo puede llevarse a cabo en determinadas circunstancias como: a) tumor primario completamente controlado b) inexistencia de Metástasis extrapulmonares., c) Metástasis pulmonares completamente resecables d) adecuada reserva pulmonar post-resección y bajo riesgo quirúrgico. (5) (6) (7). Esto hace que un gran número de paciente queden excluidos de este manejo, aún en manos expertas. Por lo tanto las alternativas terapéuticas para pacientes con metástasis pulmonares múltiples bilaterales parecen desalentadoras. De ahí que, la radioterapia pulmonar total podría ser considerada como una alternativa de tratamiento útil, en pacientes que no cumplan los criterios para ser considerados quirúrgicos y en donde los tratamientos convencionales han fallado. Sin que se agregue morbilidad, con un bajo costo en relación a otras modalidades de tratamiento permitiendo que más pacientes puedan tener opción al mismo. Contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

3.3 MARCO TEÓRICO

Generalidades

La mayoría de las muertes por cáncer se producen como consecuencia de la formación de metástasis resistentes a los tratamientos convencionales (1). Las células tumores con capacidad metastásica exhiben una amplia heterogeneidad biológica. (2) Únicamente el 0,01% de éstas sobreviven y se convierten en focos metastásicos. (2)(3). Existe una marcada predilección por la formación de metástasis en determinados órganos, independiente de la anatomía vascular, la tasa de flujo sanguíneo la cantidad de células que pasen por el órgano (4) (5).

3.3.1 PATOGENESIS DE LAS METÁSTASIS

Las metástasis constan de una serie de etapas complejas interactivas e interdependientes (2). Las principales etapas del proceso metastásico luego de la transformación neoplásica incluyen: neovascularización o angiogénesis, inhibición la expresión de moléculas cohesiva, separación y embolización de las células tumorales detención en los lechos capilares de los órganos distantes por adhesión a las células endoteliales o a membranas subendoteliales, proliferación en el interior de los vasos sanguíneos, extravasación y penetración en el parénquima del órgano.

Heterogeneidad biológica de las neoplasias en tumores que son de origen unicelular se debe a su inestabilidad genética y epigenética. En el momento del diagnóstico la mayoría de las neoplasias están formadas por múltiples subpoblaciones celulares con diferentes propiedades. (3).

3.3.2 DIAGNÓSTICO

Collin y cols fueron los primeros en describir el rango de crecimiento de varias neoplasias para evaluar el tiempo de doblaje de las lesiones metastásicas pulmonares. La Rx de tórax es útil para medir cambios de diámetro de cada nódulo. El crecimiento del tumor debe ser medido con intervalo de 2 semanas, 1 o 2 meses. De acuerdo al



tiempo de doblaje tumoral (TDT) tenemos lo siguiente: un TDT < 20 para lesiones de crecimiento rápido, TDT 20-40 para lesiones de crecimiento intermedio y un TDT + 40 para lesiones de crecimiento lento (7). Sin embargo la TAC de tórax es más sensible para detectar nódulos que la Rx de tórax (4)

3.3.3 MODALIDADES DE TRATAMIENTO.

En la mayoría de los casos, el control de las metástasis pulmonares depende del tratamiento sistémico de la neoplasia primaria. (2).

QUIMIOTERAPIA

El efecto de un régimen quimioterápico específico depende de la lesión maligna y del tamaño mayor de las metástasis pulmonares (2). La quimioterapia puede ser administrada en el post-operatorio como adjuvante a la cirugía o en forma pre-operatoria. Actualmente, asociado a poliquimioterapia, cirugía o radioterapia se ha aprobado la utilización de Interleukina II con buenos resultados.(8).

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

La mediana de supervivencia correlacionada con el número de metástasis se ve reflejada como sigue: única 43% ; si son 2 o 3 metástasis tenemos 34% , si son más de 4 metástasis un 27% a los 5 años (7). El periodo libre de enfermedad es importante porque en aquellos pacientes con PLE largo el pronóstico es favorable y están relacionadas con crecimiento lento. (8).

RADIOTERAPIA

La terapia de radiación es un tratamiento local efectivo para pacientes con metástasis pulmonares, pero esto no significa que incrementa la supervivencia, excepto en los linfomas. La radioterapia es entregada con intenciones paliativas. Esto puede ser extremadamente útil para el control de los síntomas. (4) (15). La técnica de tratamiento consiste en irradiar todo el volumen del parénquima pulmonar con una dosis igual a la tolerancia pulmonar que representa un TD 5/5. También es conocida como “baño pulmonar” y ha sido empleada como tratamiento con intenciones paliativas en metástasis pulmonares en niños con tumores de Wilms estadio IV (pulmonar) con lesiones no resecables o quimioresistentes utilizando una dosis total de 12Gy y un fraccionamiento de 150cGy/día y un refuerzo sobre el residual mayor de ser necesario sin que se haya reportado alta toxicidad (12). La limitación en la utilización de esta técnica se debe a respetar la tolerabilidad pulmonar en relación a la dosis. (16).

RADIOBIOLOGÍA

“ Radiosensibilidad de los tejidos ”

El pulmón es un órgano altamente radiosensible. (16). Los tejidos y órganos del cuerpo consisten en células base y células maduras. La ley de Bergonié y Teibondeau menciona 3 grupos: las células base radiosensibles., a más madurez de la célula, mayor resistencia., mientras menores sean los tejidos y los órganos, mayor su radiosensibilidad, cuando el nivel metabólico es alto, la radiosensibilidad también lo es., cuando el rango de proliferación y crecimiento de la célula aumenta , la radiosensibilidad también aumenta (17).

“ Tolerancia de los tejidos normales a la radiación ”

La tolerancia del tejido pulmonar normal es directamente proporcional al volumen irradiado, el tiempo de administración, el

fraccionamiento y la dosis total. La dosis máxima que puede ser entregada a todo el volumen del tejido pulmonar es de 2000cGy. Fraccionamiento de 180cGy, 200 a 300cGy diarios. (4). Reportándose un 5% de complicaciones a los 5 años (TD 5/5) con una dosis de 17.5Gy si se irradia la 3/3 partes del volumen pulmonar.(17).

“ Teoría del oxígeno ”

El tejido biológico es más radiosensible cuando se irradia en condiciones aeróbicas (oxigenadas) que en condiciones anóxicas (sin oxígeno) o hipóxicas (con poco oxígeno. (16,13,18).

4.- HIPÓTESIS

La radiorespuesta de las células metastásicas a nivel pulmonar es independiente de la radiosensibilidad del tumor primario lo que podría estar en relación a la heterogeneidad que exhiben las células metastásicas por lo que se administrará tratamiento con radioterapia pulmonar total a pacientes con metástasis pulmonares bilaterales múltiples con intención de mejorar su calidad de vida.

MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

En el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” regentado por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, se realizó un estudio prospectivo de intervención: tipo ensayo clínico sin casos controles en el que se incluyeron los pacientes con detección de metástasis pulmonares bilaterales múltiples que fueron enviados para tratamiento al Departamento de Radio-Oncología de nuestro Instituto desde 1 de Julio del 2001 al 30 de Junio del 2004.

La técnica de tratamiento consistió en utilizar radioterapia a ambos pulmones, se utilizaron 2 campos abiertos: Antero- posteriores y postero-anteriores. La dosis total entregada fue de 18Gy. con un fraccionamiento de 1.8Gy. día, 5 sesiones por semana. Si existía una lesión residual mayor de 3cm de diámetro, y no más de dos en número, el paciente recibió además un con igual fraccionamiento. Algunos pacientes recibieron además un boost de 18 Gy con igual fraccionamiento. La energía utilizada fue de 1.25MV. y diseño una protección para el área cardiaca. El límite de los campos es el siguiente:

Límite superior: A un 1cm. por encima de la clavícula.

Límite externo: Incluye la pared torácica.

Límite inferior: 2 a 4 cm debajo del diafragma radiológicamente visible.

FUENTE

Los datos se obtuvieron de las Historias clínicas y de las consultas mensuales, bimensuales y controles radiológicos de seguimiento que se realizarán en los pacientes seleccionados.

UNIVERSO Y MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de cáncer que habían recibido algún tratamiento para su enfermedad neoplásica primaria y que presentaron metástasis pulmonares bilaterales múltiples, de cualquier histología primaria. Pero que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión que a continuación se detallan.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de metástasis pulmonares múltiples bilaterales de cualquier tumor primario.
- a) En quienes el tratamiento quirúrgico no es una opción
 - b) Sin respuesta o con respuesta parcial a tratamiento con quimioterapia
 - c) Aquellos a quienes no se les está ofreciendo otra alternativa de tratamiento.
- 2.- Pacientes con status performance valorado por el índice de Karnofsky, el cual será mayor al 60% (ver anexo 1).
- 3.- Pacientes con diagnóstico de cáncer con o sin actividad loco-regional que presenten metástasis pulmonares bilaterales múltiples.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares múltiples bilaterales menores de 15 años.
2. Pacientes con status performance valorado por el índice de Karnofsky menor a 60%.
3. Pacientes con antecedentes de irradiación previa a nivel pulmonar que involucre las 2/3 partes del órgano.
4. Pacientes con antecedentes de haber recibido quimioterapia con bleomicina y que hayan llegado a su dosis acumulada permisible.

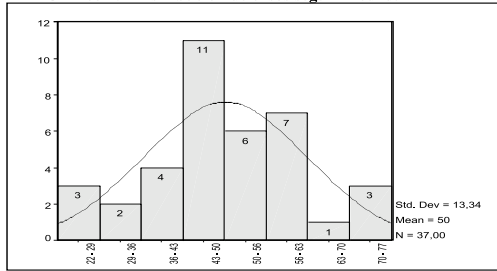
RESULTADOS

La población estudiada comprendió los pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares múltiples bilaterales originadas de cualquier neoplasia primaria y que recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar total entre 1ro de Julio 2001 hasta 30 de Junio del 2004. Un total de 37 pacientes recibieron tratamiento con la técnica propuesta. Las edades fluctuaron entre 22 a 77 años. La edad máxima de los hombres fue de 63 y la edad mínima fue 22 mientras que en mujeres la edad máxima fue 77 y la mínima 32. La edad promedio encontrada fue de 49,62 .

TABLA 1

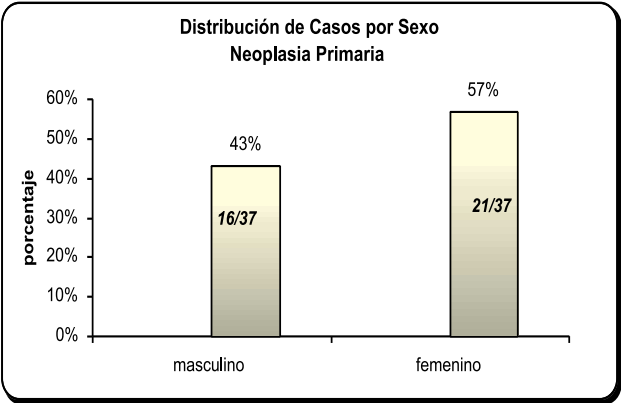
Promedio	49,62
Mediana	
Moda	44 y 47
Desv estándar	13,34
Rango Mínimo	22
Máximo Máximo	77

Gráfico 1: Distribución de casos según la edad.



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado : E Gamarra

Gráfico 2



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

Del grupo total de estudio 21 fueron hombres y 16 fueron mujeres.

TABLA 2

Número de Casos por Localización y Topografía en el sexo masculino

Código Topográfico CIE-10	Localización	Número de casos	Porcentajes
C07	Parótida	2	12,5
C49	Tejidos Blandos	7	43,8
C64	Riñón	3	18,8
C40	Hueso	2	12,5
C73	Tiroides	1	6,2
C62	Testículo	1	6,2
Total		16	100

La ubicación de la neoplasia primaria más frecuentemente encontrada en hombres con metástasis pulmonares múltiples bilaterales fue: tejidos blandos con 7 pacientes siguiendo en importancia las localizaciones de riñón (3), parótida (2), hueso (2), y con poca representatividad las localizaciones de testículo (1) y tiroides (1.).

Gráfico 3

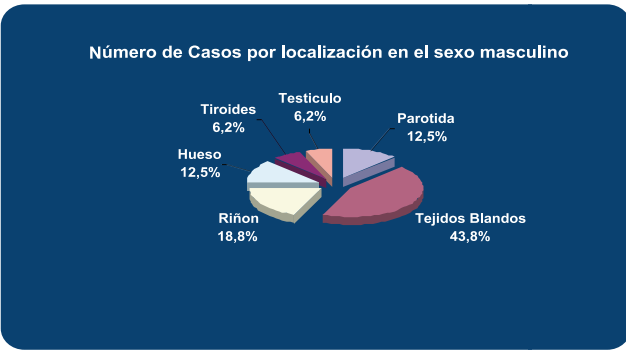


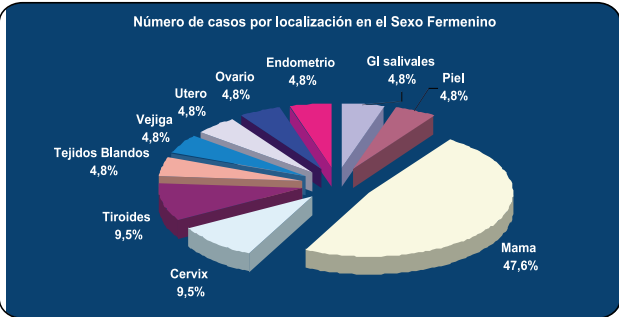
TABLA 3

Número de Casos por Localización y Topografía en el sexo Femenino

Código Topográfico CIE-10	Localización	Número de casos	Porcentajes
C08	Glándulas salivales	1	4,8
C46	Piel	1	4,8
C50	Mama	10	47,6
C53	Cérvix	2	9,5
C73	Tiroides	2	9,5
C49	Tejidos Blandos	1	4,8
C67	Vejiga	1	4,8
C54	Útero	1	4,8
C56	Ovario	1	4,8
C54.1	Endometrio	1	4,8
Total		21	100

La ubicación de la neoplasia primaria más frecuentemente encontrada en mujeres con metástasis pulmonares múltiples bilaterales fue mama con 10 pacientes, siguiendo en orden descendente tiroides (2) , cérvix (2) y con poca representatividad las localizaciones de tejidos blandos, endometrio, piel, útero, ovario, vejiga con un paciente en cada uno de ellas.

Gráfico 4



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

Gráfico 5



Gráfico 6

Número de casos según diagnóstico anatomopatológico en el sexo femenino

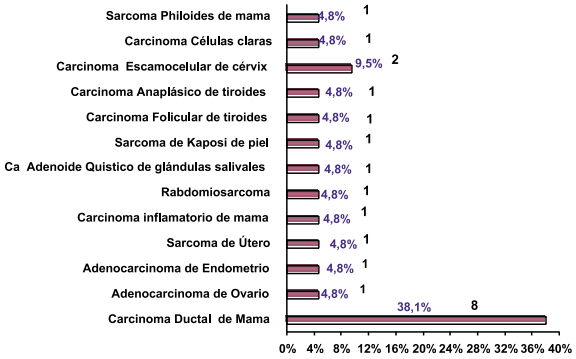
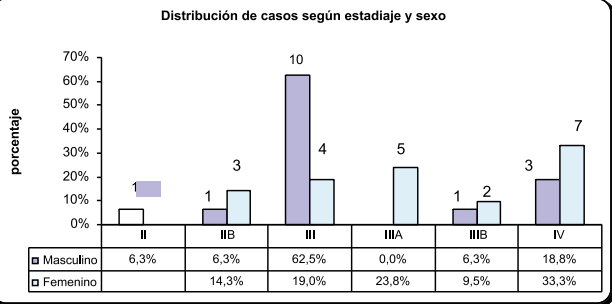


Gráfico 7

Número de casos según estadíaje y sexo

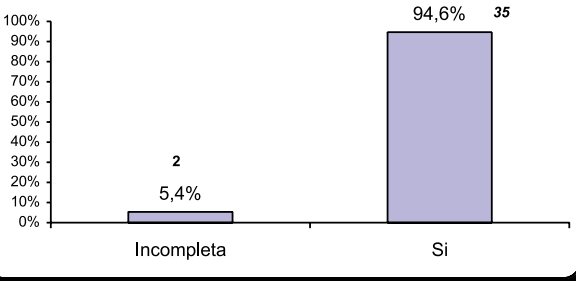


Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado : E Gamarra

En el momento del diagnóstico inicial de la neoplasia primaria el 13,6% correspondió a a estadíos II, en estadíos III el 59,4 % y estadíos IV el 26 7%, 9 pacientes debutaron con metástasis pulmonares. Por lo tanto el 86,4% fueron diagnosticados en estadíos avanzados.

Gráfico 8

Tratamiento previo recibido para la Neoplasia Primaria



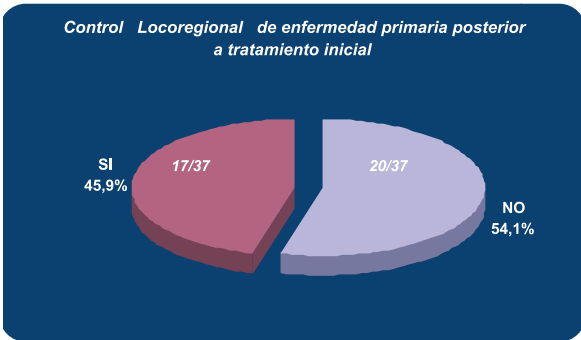
Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado. E Gamarra

En el grupo de estudio hubo dos pacientes que por problemas de tipo económico recibieron tratamiento en forma incompleta y correspondieron a dos paciente con Carcinoma ductal mama, una en estadio IIIA , y otra en estadio IIIB.

TABLA 4
Modalidades de Tratamiento recibido para Neoplasia Primaria

	Número de casos	Porcentaje %
CX:Cirugía	2	5,4
QT: Quimioterapia	1	2,7
RT: Radioterapia	1	2,7
CX- QT	5	13,5
CX-RT	10	27,0
CX+ I 131	1	2,7
CX-INTERFERON	1	2,7
CX-TAMOXIFENO	1	2,7
QT-RT	3	8,1
CX-INF INTERLEUKINA	1	2,7
CX-QT-RT	11	29,7
TOTAL	37	100

Gráfico 9



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

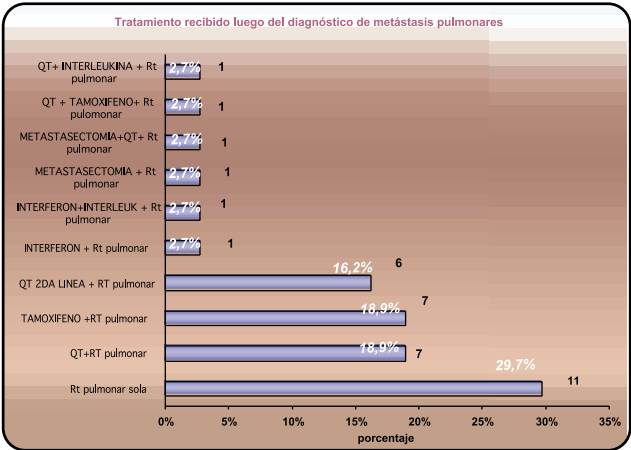
En el momento del tratamiento con Radioterapia pulmonar total : 17 pacientes que representaban el 45,9% tenían control loco-regional de su enfermedad primaria mientras que 20 pacientes que representaban el 54,1% tenían actividad tumoral loco-regional.

TABLA 5
Periodo Libre de Enfermedad

	DIAS	MESES
PROMEDIO	541	18
MEDIANA	239	8
DESV ESTANDAR	645	22
MINIMO	18	1
MAXIMO	2289	76

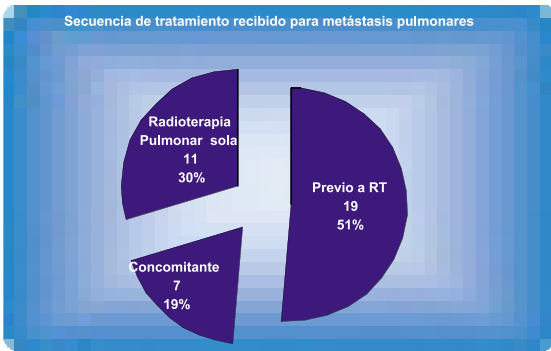
De los 37 pacientes de estudio hubo 10 pacientes que al momento del diagnóstico inicial fueron estadificados como estadio IV (9 pacientes debutaron con metástasis pulmonares) y nunca entraron en remisión, por lo que el periodo libre de enfermedad fue calculado de los 25 pacientes . En la tabla adjunta se detallan las medidas de tendencia central y dispersión.

Gráfico 10



De los 37 pacientes tratados con radioterapia pulmonar, 11 paciente recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar exclusiva y 26 pacientes lo recibieron asociado a otras modalidades de tratamiento.

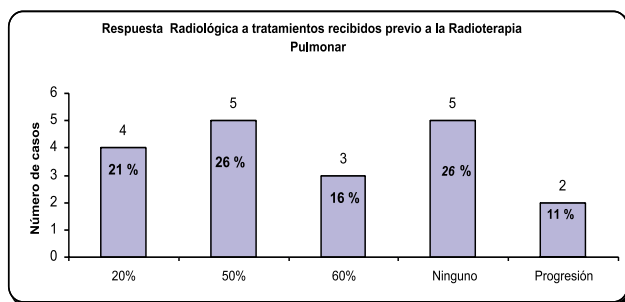
Gráfico 11



De los 26 pacientes que recibieron otras modalidades de tratamiento asociados a radioterapia pulmonar, 19 lo hicieron previo al mismo y 7 en forma concomitante. En los 19 pacientes que recibieron tratamiento adicional previo a radioterapia pulmonar total se evaluó la respuesta obtenida mediante radiología observándose 4 pacientes con respuesta 20%, 5 pacientes con respuesta del 50%, 3 pacientes con respuesta del 60% y 5 pacientes en los que no se observó ninguna respuesta y 2 presentaron progresión a pesar de los tratamientos administrados antes de la radioterapia pulmonar.



Gráfico 12



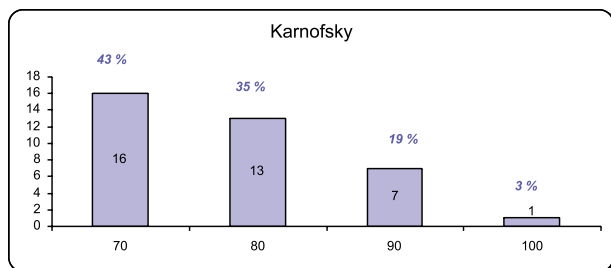
Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

TABLA 6

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Metástasis Pulmonares hasta recibir tratamiento con radioterapia pulmonar.

	Días	Meses	Años
Promedio	261	8,7	1
Mediana	168	5,6	0,5
Moda	310	10,3	0,9
Desv Estándar	238	7,9	1
Mínimo	14	0,5	0,0
Máximo	784	26	2

Gráfico 13



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

El Karnofsky en los pacientes del grupo de estudio estuvo en la escala entre 70 a 100.

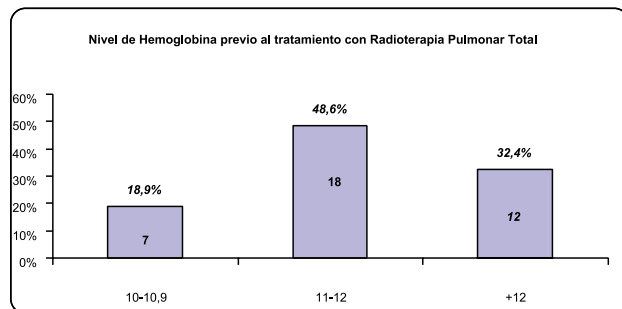
TABLA 7

Datos de Laboratorio previo al Tratamiento con Radioterapia Pulmonar

	HEMOGLOBINA ANTES RT	GLOBULOS BLANCOS ANTES RT	% NEUTROFILOS ANTES RT
Promedio	11,02	7202,70	69,16
Mediana	10,9	7200	68
Moda	10	7600	76
Desv Estándar	0,84	1596,09	8,17
min.	10	3900	55
Máx.	13	11200	85
IC 95 % Media	10,88-11,39	6670,54-7734,87	66,43-71,88

El intervalo de confianza indica que el 95 % de los datos se encuentran entre los rangos comprendidos alrededor del promedio o la media. Los rangos oscilan entre 10.88 – 11.39 hemoglobina antes de Radioterapia Pulmonar, los glóbulos blancos se encontraron entre 6670.54 y 7734.87 y el porcentaje de neutrófilos previo estuvo entre 66.43 y 71.88.

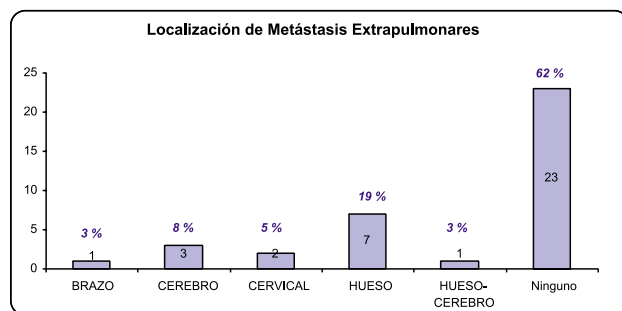
Gráfico 14



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

De acuerdo a los valores de hemoglobina encontrados en el grupo de estudio se categorizaron 3 rangos: de 10 a 10,9g/dl 7 pacientes de 11 a 12g/dl 18 pacientes y +12g/dl 12 pacientes.

Gráfico 15



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

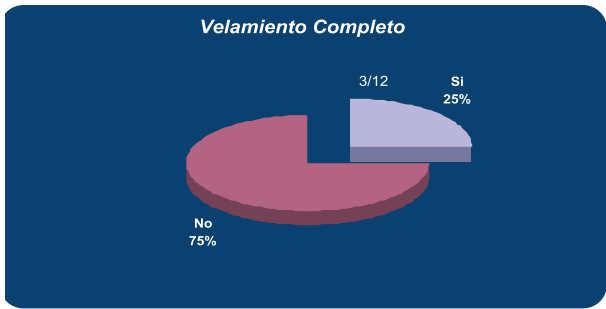
Del grupo total de estudio encontramos otras localizaciones metastásicas en 14 pacientes, representando el 38%.

TABLA 8

Número de casos con Derrame Pleural previo a tratamiento con Radioterapia Pulmonar

Derrame pleural	Número de casos	Porcentaje
NO	25	68
SI	12	32
Total	37	100

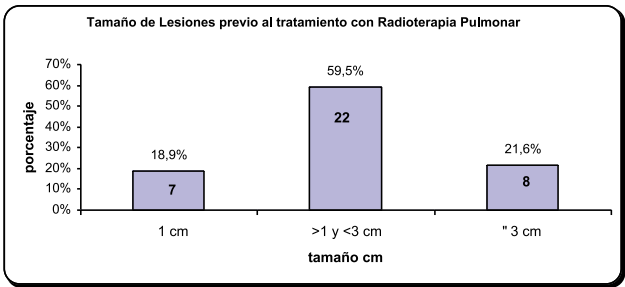
Gráfico 16



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra.

En el grupo de estudio tuvimos 12 pacientes con derrame pleural y de ellos 3 pacientes con velamiento completo de un hemitórax, éstos últimos correspondieron a 2 pacientes con enfermedad loco-regional controlada: de ellas , una paciente con diagnóstico de Carcinoma ductal de mama y otra paciente con diagnóstico de un Sarcoma uterino y otro paciente con actividad tumoral loco-regional que correspondió a un paciente de sexo femenino con diagnóstico de Carcinoma folicular de tiroides,.

Gráfico 17



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

TABLA 9

Tamaño de Lesiones previo al tratamiento con radioterapia pulmonar.

Tamaño: cm	Número de Casos	Porcentaje
1 cm	7	18,9
+1 y <3 cm	22	59,5
"3 cm	8	21,6
Total	37	100,0

El diagnóstico de metástasis pulmonares fue realizado con radiografía standard de tórax y/o y Tac de tórax . De acuerdo a la evaluación radiológica el tamaño de las lesiones metastásicas a nivel pulmonar fue: ≤ 1cm en 7 pacientes, +1cm pero < 3cm en 22 pacientes y ≥ 3cm en 8 pacientes .

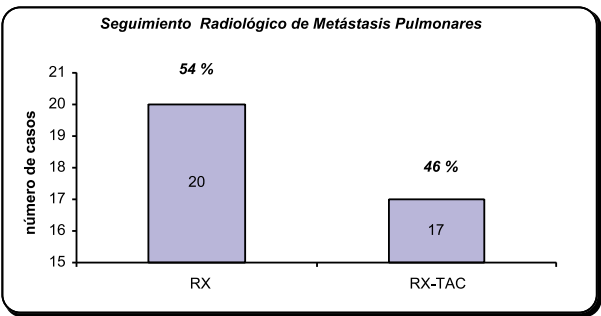
TABLA 10

Número de Lesiones previo al tratamiento con radioterapia pulmonar

Número	Pacientes	Porcentaje
14	3	8,1
5 a 7	22	59,5
" 8	12	32,4
Total	37	100

De acuerdo a la evaluación radiológica el tamaño de las lesiones metastásicas a nivel pulmonar antes del tratamiento con radioterapia pulmonar total fue: ≤ 4 lesiones en 3 pacientes, de 5 a 7 lesiones en 22 pacientes , y ≥ 8 lesiones en 8 pacientes .

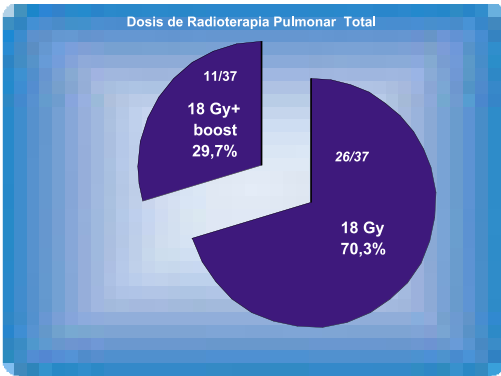
Gráfico 18



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra

El control con imágenes radiológicas en forma bimensual fue realizado en 20 paciente en 17 pacientes con TAC de tórax y standard de tórax , y en 20 pacientes solo con radiografía standard de tórax.

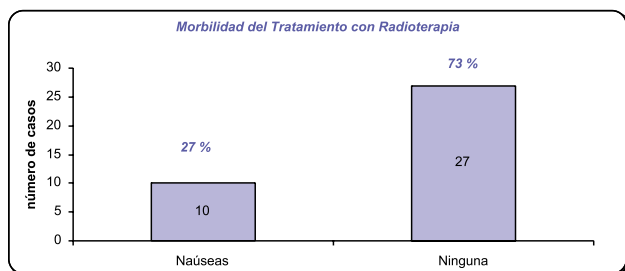
Gráfico 19



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E. Gamarra



Gráfico 20



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA

Elaborado: E Gamarra

La Morbilidad ocasionada por el tratamiento con Radioterapia Pulmonar total fue observada en 10 pacientes que representaban el 27% , siendo manifestada como náuseas.

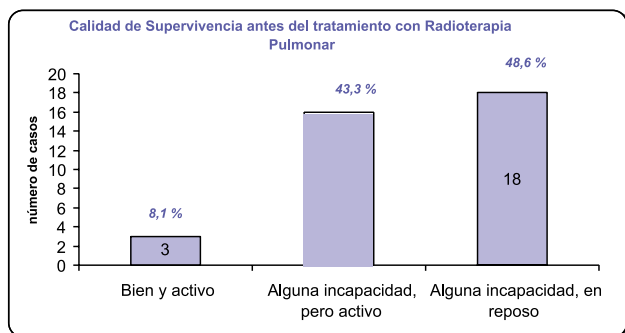
TABLA 11

Síntomas previos al tratamiento con radioterapia pulmonar

	Dolor	%	Disnea	%	Tos	%	Hemoptisis	%
Leve (A)	18	49	15	41	27	73	13	35,1
Moderado (B)	14	38	15	41	6	16		
Severo ©	2	5	2	5	2	5		
TOTAL	34	92	32		35	94	13	35.1

Los síntomas más frecuentemente encontrados en los pacientes con metástasis pulmonares previo al tratamiento con radioterapia pulmonar total fueron: dolor torácico en 34 pacientes representando el 92%, disnea en 32 pacientes representando el 87%, tos en 35 pacientes representando el 94% y hemoptisis en 13 pacientes que correspondió a un 35%.

Gráfico 21

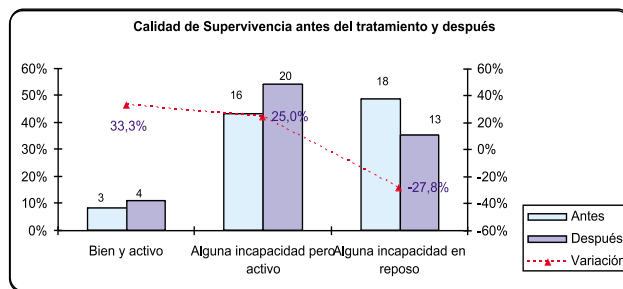


Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA

Elaborado: E Gamarra

La calidad de supervivencia antes de iniciar el tratamiento con radioterapia pulmonar total fue valorada siguiendo una escala del 1 al 7 (Formulario2). Encontramos 3 pacientes dentro de la categoría de bien y activos , 16 pacientes con alguna incapacidad pero activos y 18 pacientes con alguna incapacidad pero en reposo.

Gráfico 22



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA

Elaborado: E Gamarra.

Se comparó la calidad de supervivencia de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con la observada en la primera evaluación clínica 15 días después de terminado el tratamiento .

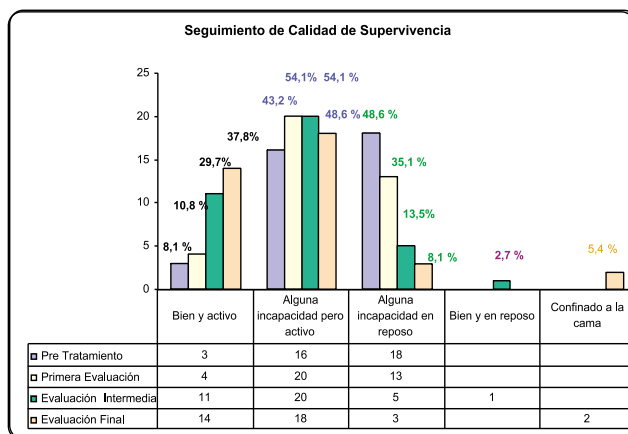
TABLA 12

Variación de la Calidad de Supervivencia del Tratamiento antes y después del tratamiento con Radioterapia Pulmonar total.

Bien y Activo	↑ 33.33 %
Alguna incapacidad pero activo	↑ 25 %
Alguna incapacidad en reposo	↓ -27.8 %

La variación indica el aumento o disminución porcentual que ocurrió en el grupo de estudio antes del tratamiento y comparado con el primer control post-tratamiento.

Gráfico 23



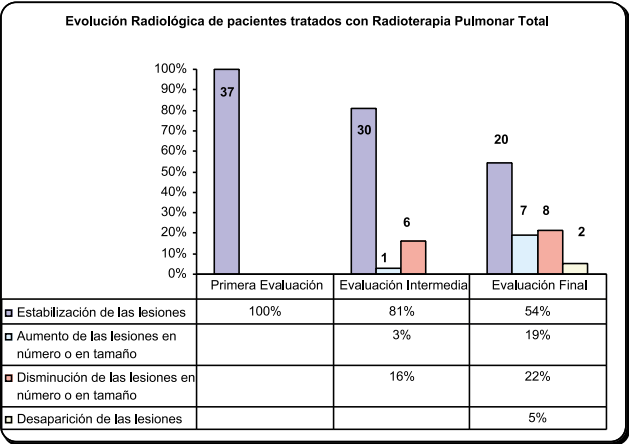
Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA

Elaborado: E Gamarra

El número de controles que tuvo cada uno de los pacientes, fue representado por la Primera Evaluación que comprendía el 25 % de las observaciones (Primer Cuartil), la evaluación Intermedia el 50 % (Segundo Cuartil o Mediana), y la Evaluación Final del seguimiento de los controles.

Se observó: el número de pacientes en la categoría de bien y activos se incrementó de 3 (8,1%) a 14 (37,8%) comparando el estado previo y evaluación final respectivamente, y los pacientes ubicados en la categoría con alguna incapacidad pero en reposo disminuyeron de 18 pacientes (48,6%) a 3 (8,1%). Cabe indicar además que debido a progresión local de su enfermedad 2 pacientes estuvieron confinados a la cama en la evaluación final.

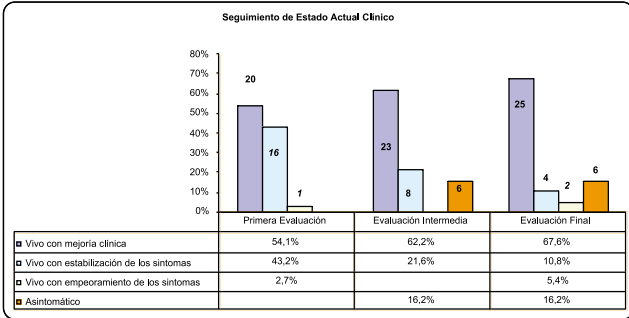
Gráfico 24



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

La primera evaluación radiológica fue realizada 30 días después de concluir el tratamiento. En la evaluación final se observó que las mismas persistían sin modificaciones en 20 pacientes que representaban el 54 % , en 8 pacientes las lesiones pulmonares disminuyeron y en 7 pacientes en total las lesiones aumentaron o en número o en tamaño. Hubo 2 casos (representaban el 5%) en los que las lesiones desaparecieron y correspondieron a un paciente con diagnóstico de Ca embrionario de testículo y a una paciente con diagnóstico de Sarcoma de Kaposi cuyas lesiones tenían un tamaño de 1cm y oscilaban entre 4 a 8 en número.

Gráfico 25

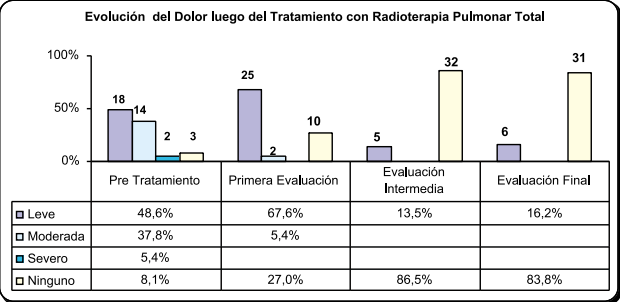


Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

La primera valoración del estado actual clínico se realizó 15 días después de concluir el tto. La evaluación intermedia que correspondió al 50 % de las observaciones (Segundo Cuartil o Mediana). En la evaluación final se observó mejoría clínica en 25 pacientes

(67,6%) , 4 pacientes (10,8 %) que presentaron desde el inicio síntomas leves (tos) no mostraron cambios , en 2 pacientes se evidenció empeoramiento de estado debido a progresión local de su neoplasia primaria. Además, el número de pacientes asintomáticos se mantuvo en 6 que representaban el 16,2% .

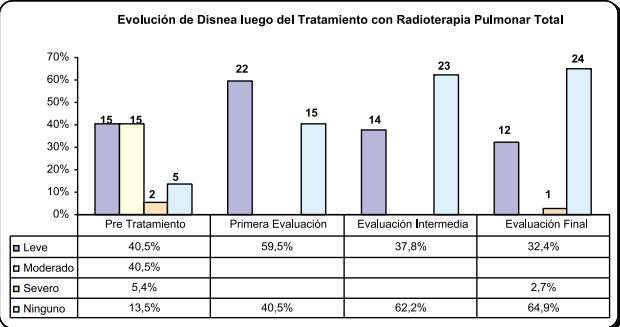
Gráfico 26



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

Control del dolor torácico obtenido:75%.

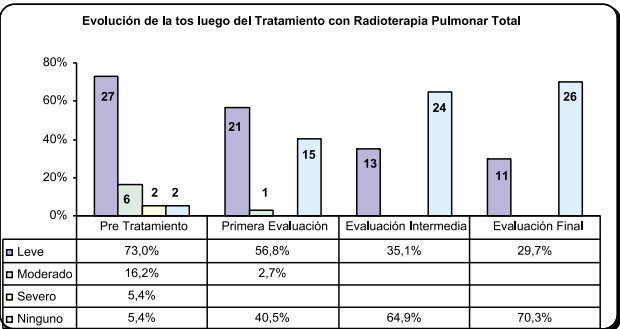
Gráfico 27



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra.

Control de la disnea : 51,3%.

Gráfico 28

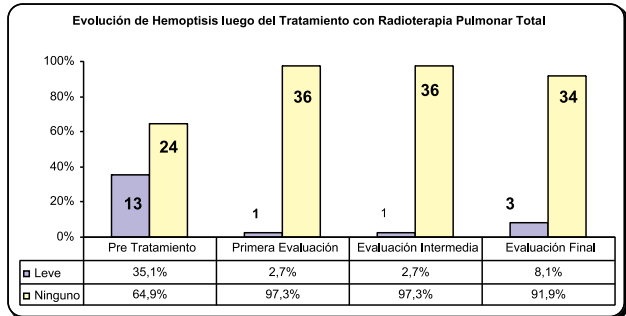


Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra



Control de la tos observado :64,9%.

Gráfico 29



Fuente de Información: Dpto de Estadística y Registro Médico Hospitalario del ION SOLCA
Elaborado: E Gamarra

Control de la hemoptisis observado : 76,9%.

PRUEBAS INFERENCIALES

TABLA 29
Determinación de variables estudiadas.

VARIABLE 1	VARIABLE 2	Valor p	significancia
Calidad de supervivencia	Control Loco-regional	0,8	NS
Estado actual clinico	Control Loco-regional	0,8	NS
Evolución radiológica	Control Loco-regional	0,02:	SE
Calidad de supervivencia	Radiosensibilidad	0,82	NS
Estado actual clinico	Radiosensibilidad	0,47	NS
Evolución radiológica	Radiosensibilidad	0,66	NS
Respuesta clinica	Tamaño de lesiones	0,0001	SE
Respuesta radiológica	Tamaño de lesiones	0,0001	SE
Respuesta clinica	Número de lesiones	0,003	SE
Respuesta radiológica	Número de lesiones	0,003	SE
Repuesta clinica	Derrame Pleural	0,0001	SE
Respuesta radiológica	Derrame Pleural	0,0001	SE
Respuesta clinica	Hemoglobina	0,001	SE
Respuesta radiológica	Hemoglobina	0,001	SE
Respuesta radiológica	Tto recibido	0,94	NS

TABLA 30
Tiempo de Seguimiento después del Tratamiento con Radioterapia Pulmonar

	Días	meses
Promedio	312	10,38
Mediana	234	7,80
Moda	212	7,07
Desv Estándar	241,25	8,04
Min	73	2,43
Max	1072	35,73

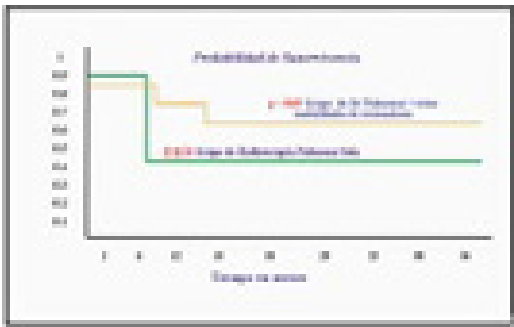
El tiempo de seguimiento después de tratamiento con radioterapia pulmonar total fue en promedio 10,38 meses. La Mediana fue de 7,8 meses y el tiempo máximo fue de 35,7.

SOBREVIDA

Por medio del método de Kaplan Meier se obtuvo la tasa de supervivencia y de mortalidad .

Gráfico 30

Probabilidad de Supervivencia acumulada de acuerdo al tratamiento recibido.

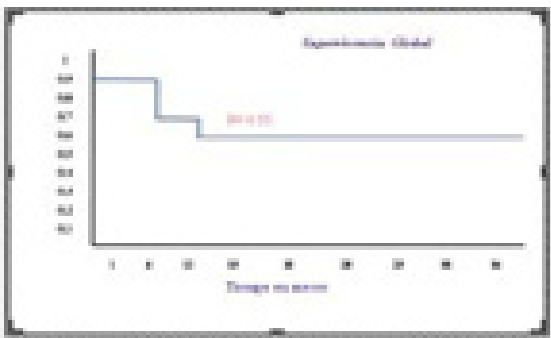


La tasa de supervivencia acumulada para el grupo de Radioterapia Pulmonar sola es de 36% y la tasa de mortalidad observada fue de 64% a partir de los 7 meses.

La tasa de supervivencia acumulada para el grupo de pacientes con Rt pulmonar asociado a otras modalidades de tratamiento es igual 65% y la tasa de mortalidad del 35% a partir de los 13 meses.

Gráfico 31

Supervivencia Global en Pacientes con Metástasis Pulmonares tratados con Radioterapia pulmonar Total



La supervivencia global de los pacientes de estudio es de 0.55, y la tasa de mortalidad es igual a 0.45 .

DISCUSION

Algunas observaciones clínicas han permitido determinar que cierto tipo de tumores poseen una marcada predilección por metastatizar al pulmón como son el carcinoma de mama , tumores del TGI y

genitourinarios, sarcomas originados en tejidos blandos o en huesos, tumores trofoblástico y tiroides. (5) . Además de los sitios mencionados en nuestro estudio encontramos los tumores ginecológicos (Carcinoma Escamocelular de cervix, Adenocarcinoma de endometrio y ovario) y tumores de cabeza y cuello (Carcinoma en Adenoma Pleomórfico de Parótida y de Glándulas salivales.).

Las metástasis pulmonares pueden ser asintomáticas en etapa temprana. Los síntomas más frecuentemente reportados en la literatura son tos crónica, dolor torácico, esputo hemoptoico, disnea y fiebre al igual que lo observado en el grupo de pacientes estudiados. (4).

La radioterapia pulmonar total puede ser extremadamente útil para el control de los síntomas (4). En nuestro estudio se observó control del dolor: 75%, disnea 51,3%, Tos 64,9% y control de hemoptisis en un 76,9%.

Se ha demostrado que existe cierta correlación entre la radiosensibilidad del tumor primario y el comportamiento de sus metástasis a nivel de hueso, músculo, hígado como en el caso de tumores originados en mama, próstata, riñón que generalmente reciben tratamiento paliativo con radioterapia.

Por otra parte en tumores como el Melanoma considerado un tumor radioresistente el tratamiento con radioterapia de sus metástasis cerebrales ha demostrado, un comportamiento radiobiológico más sensible lo que implica una alteración, cambio o adaptación de las células metastásicas a su nuevo entorno o una heterogeneidad biológica de las subpoblaciones celulares metastásicas que no está claramente demostrado (15) (22) En el caso de las metástasis pulmonares el microentorno rico en oxígeno favorecería la radiosensibilidad celular (13) hecho confirmado en este estudio donde se observa que la radiorepuesta a nivel pulmonar tanto clínica como radiológica fue independiente de la radiosensibilidad del tumor primario $p(>0,05)$.

La posibilidad de control local está relacionada con la carga tumoral inicial. (19) En el caso de tumores metastásicos y que además tienen actividad tumoral local el tratamiento paliativo de sus metástasis es de carácter temporal por la posibilidad de nuevas siembras tumorales proveniente del tumor primario. En el grupo de pacientes de estudio con actividad tumoral local se observó la aparición de nuevas lesiones metastásicas pulmonares después de haber recibido tratamiento con Radioterapia Pulmonar total, lo que explicaría la evolución radiológica desfavorable observada en este grupo y corroborada con una probabilidad de 0,02 ($p<0,05$).

En nuestro estudio observamos una evolución desfavorable tanto clínica como radiológica en pacientes con hemoglobinas inferiores a 11 g/dl lo cual estaría asociado con la hipoxia tisular, resultados similares se han obtenido en la literatura sobre la respuesta radiobiológica en tumores de cervix y de cabeza y cuello en condiciones hipóxicas . (18)

Se han estudiado diversos factores pronósticos en pacientes con metástasis pulmonares que van a ser sometidos a metastasectomía (7). Sin embargo existe poca documentación sobre los factores pronósticos en pacientes con metástasis pulmonares múltiples bilaterales que van a ser sometidos a Radioterapia Pulmonar total. En este estudio se observó evolución desfavorable en pacientes con periodo libre de enfermedad corto , lesiones mayores de 8 en número , tamaño mayor de 3cm , con derrame pleural con una probabilidad de $< 0,05$.

Las metastasectomías consiguen un 20-40% de supervivencia a los 5 años mientras que en metástasis pulmonares irresecables la mediana de supervivencia es inferior a 1 año (2).(7) En nuestro estudio la mediana de supervivencia global fue de un 55% al año.

De acuerdo al tratamiento recibido la mediana de supervivencia encontrada fue de 36% a partir de los 7 meses en el grupo que recibió radioterapia pulmonar exclusiva y de un 65% a partir de los 13 meses en el grupo que recibió adicionalmente otros esquemas de tratamiento como Quimioterapia de 2da línea, Interferón, Interleukina o Tamoxifeno si bien no pudo confirmarse una correlación estadísticamente significativa sin embargo el riesgo relativo de mortalidad fue 2,16 veces mayor en el grupo que recibió radioterapia pulmonar sola.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Realizar estudios Prospectivos de intervención en nuestro medio resulta difícil, por diferentes motivos, que van desde problemas socio-económicos, administrativos, culturales, éticos, etc.

Los pacientes diagnosticados con metástasis pulmonares múltiples bilaterales requieren de un enfoque de tratamiento multidisciplinario que permita la selección adecuada de pacientes y un tratamiento oportuno con alternativas de tratamiento disponibles en nuestro medio.

Existió en el estudio un tiempo prolongado entre el momento del diagnóstico de metástasis pulmonar múltiple bilaterales y el inicio de tratamiento de Radioterapia Pulmonar total. , encontrando periodos tan largos como 2 años posterior al diagnóstico . Lo que se explica porque en nuestro Instituto no se acostumbra a brindar esta técnica de tratamiento por lo poco difundido y por la escasa experiencia reportada en la literatura excluyendo su utilidad como tratamiento paliativo.

La Radioterapia Pulmonar total ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con metástasis pulmonares múltiples bilaterales que no son candidatos a cirugía con un bajo costo y adecuada tolerabilidad.



Bibliografía

1. Lance A, Liotta . Invasion and Metastasis. In Holland j., Frei E., Bast R., et al: Cancer Medicine. Baltimore, 5ta ed. 1997. 165-180.
2. Pass HI. Treatment of metastatic cancer to the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 5th Edition, 2000, 135.
3. Robins . Patología estructural y funcional. 6ta Ed., Cap : 277. Madrid 2000,
4. Morton D. Metastasis Tumors in the tórax. In: Holland Frei, Bast, kufe, Morton, Cancer Medicine. Baltimore. 5ta ed. 1997. 1849-1857
5. Russ VW. Pulmonary metastasectomy: current indications. Chest 1995, 107 (6,Suppl): 322 -331.
6. Vasquez JC, Pelillo et al .Cirugía en las metástasis Pulmonares: Resultados en una encuesta hospitalaria en la comunidad de Madrid. Arch de Bronconeumología 1998, 34(3), 112-118.
7. The International Registry of lung Metastases. (Writing Commitee: PastorinoU, Buyse M, Friedel G et al). Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The Journald of Thoracic Cardiovascular Surgery . 1997; 113 : 37-49.
8. Interleukina Inhalatoria. The Cancer Journal vol 6-supplL 2000. 17-23
9. Tratamiento conservador del Osteosarcoma y radioterapia. The Cancer Journal. vol 7. 2001. 234-239.
10. Eifel P. Acute and Chronic Normal Tissue Effects and Potential Modification. In: Brady L, Donner M, Heilmann. Radiation Therapy in Pediatric Oncology: Ed-Board. 1994 .12-46.
11. Halperin E, Constine L, Tarbell N. Pediatric Radiation Oncology: Late effects of Cancer . Raven Press : New York. Second edition. 1994. 486- 525.
12. International Society of Pediatric Oncology. Nefroblastoma Clinical Trial and Study. SIOP 93-01. 1995. 39-50.
13. Orton CG . Oxigen effect . In Radiobiology . 2000. Chapter 6 , 128-145 .
14. Clifford C, Pérez A, Brady L. Principles and practice of Radiation Oncology.. Raven Publishers, Philladelphia. 1997. Chapter 1 , 1-78; Chapter 5 , 155-211.
15. Calvo M, Alavarez G. Tratamiento Oncológico Paliativo. In: Tratado de Medicina Paliativa y Tratamiento de Soporte en enfermo con cáncer. Panamericana, .España
16. Emami B, Lymam J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. International Journal Radiation Oncology Biology Phy 21. 1991. 109- 122.
17. Fajardo LF: The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. In Vaeth JM, Meyer JL, eds: Radiation Tolerance of Normal Tissues. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Vol 23, 1989. 96-112
18. Solá A, Roviroso A. Radiotherapy and tomour hypoxia. Rev de Oncología. Vol 4 (3), 2002. 219-222.
- 19.- Chambers A. Biology of the Metastatic Process. In: American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book . 40th Annual Meeting . New Orleans .2004. 696-699.
- 20.- Vijver M. Envolving Concepts in Metástasis: . In: American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book . 40th Annual Meeting . New Orleans .2004.709-712.
- 21.- Essner R. Tratamiento del Melanoma Metastásico. In: American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book . 40th Annual Meeting . New Orleans . 2004.517-524.

FUME Y VIVIRÁ POCO

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA**, capa de disolver pintura de uñas y pegamento; **AMONÍACO**, como el de limpiar baños; **ARSÉNICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un disolvente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIO**, que es usado en pilas recargables; **MONÓXIDO DE CARBONO**, como el de los autos; **ÁCIDO CLORHÍDRICO**, usado en cámaras de gas para ejecuciones.... **NO FUME**

No Consuma Tabaco y Respete al No Fumador

