

11235  
2  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

# FALLA DE ORIGEN

TUMORES PULMONARES

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES PULMONARES

*Esp. Oncología Médica y Radioterapia.*

DR. JUAN MANUEL CRISTERNA AGUIRRE

*Vº Bº*  
*M. J. Cristerna Aguirre*

1.995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

## PAGINA

INTRODUCCION -----	1
BOSQUEJO HISTORICO-----	2
GENERALIDADES SOBRE NEOPLASIAS -----	10
CLASIFICACION -----	11
NOMENCLATURA -----	12
BASES PARA DIFE- RENCIAR TUMORES MALIGNOS Y BENIGNOS-----	14
DISTINCION ENTRE TU- MORES MALIGNOS Y BE- NIGNOS -----	15
VIAS DE DISEMINACION-----	17
ETIOLOGIA DE TUMORES MALIGNOS Y BENIGNOS -----	19
INMUNIDAD -----	23
ANATOMIA PATOLOGICA -----	28
SINTOMATOLOGIA -----	31
RADIOLOGIA -----	32
REVISION DE CASOS-----	34
CONCLUSIONES -----	45
BIBLIOGRAFIA -----	48

1953 - 04 27 27 27  
REVISION 04 27 27

## INTRODUCCION

El incremento paulatino en la frecuencia del cáncer broncopulmonar ha sido sorprendentemente importante en esta última década, variando por supuesto de un país a otro.

Estos cambios han sucedido tanto en su frecuencia, como en otros aspectos como son sexo, edad, raza, etc.

Sin embargo, también hemos progresado no sólo en el diagnóstico precoz del mismo, sino en el manejo terapéutico del mismo, pues no sólo se ha concretado al aspecto quirúrgico, medicamentoso, radioterápico sino en el aspecto inmunológico como posteriormente me referiré.

El presente trabajo no tan solo trata de efectuar una alusión a los aspectos monográficos, tales como historia, sino que también se trata de efectuar una revisión de casos de cáncer broncopulmonar en el Hospital para Enfermedades Pulmonares de Huipulco, S.S.A. y que se desmenuará cada uno de los puntos más importantes de esta patología en que su incremento es cada día más alarmante.

BOSQUEJO HISTORICO

La observación clínica, clasificación y las teorías sobre el cáncer, se remontan a los tiempos más lejanos de la historia de la medicina, sin embargo no fue sino hasta el florecimiento de la Biología y la Anatomía Patológica, en el siglo XIX, que fue factible el estudio científico de las enfermedades neoplásicas.

Oncología (oncos-tumor) es el estudio de los tumores o, más exactamente, el estudio de las neoplasias, por lo que se comprobó que son una proliferación anormal de células que continúan multiplicándose e infiltrándose a los tejidos contiguos destruyendolos y transplantándose a sitios distantes a donde forman metástasis.

Los grupos de células neoplásicas que empiezan a traspasar los linderos normales del tejido, casi siempre se pueden distinguir de otros procesos morbosos. Las células neoplásicas tienen un gran parecido con los tejidos normales de donde se originaron.

Se ha observado que ciertas alteraciones de los tejidos, casi siempre los de naturaleza hiperplásica, se relacionan posteriormente con el desarrollo de una neoplasia maligna, por lo

que éstas se deben considerar como lesiones precancerosas.

Durante el siglo XIX Johannes, Muller, Leyding, Virchow Cohnheim y Ribbert, fueron algunos de los científicos que sentaron bases morfológicas, sobre algunos de los conocimientos que tenemos sobre las enfermedades neoplásicas. Sus descubrimientos dieron origen a la descripción y clasificación de muchas neoplasias, el diagnóstico diferencial de éstas fundadas en la biopsia, la descripción del curso, los periodos evolutivos y la culminación de los procesos neoplásicos.

Dichos estudios tanto microscópica como macroscópicamente, fueron tan minuciosos y están tan bien fundamentados y aún modificados.

La experimentación acerca de las enfermedades neoplásicas, se inician en 1889, cuando Hanau exitosamente transplantó, el carcinoma de una rata a otra. Moreau continuó haciendo este tipo de estudios, sin embargo, no fue sino hasta 1903 con los trabajos de Jensen que se concedió un valor a aquellos descubrimientos y que comenzó realmente la actividad sobre la investigación del cáncer.

Borrel en Francia y Michaelis en Alemania demostraron la

formación de metástasis en neoplasias recurrentes y la infiltración de ellos en los tejidos vecinos, desapareciendo así las dudas sobre el hecho de que si estos tumores producidos en animales tenían similitudes con las neoplasias malignas del ser humano.

En 1911 Rous puso en claro la transmisión del virus filtrable del sarcoma de las gallinas, descubriendo así la primer neoplásica causada por virus. Shope amplió su investigación a los mamíferos y descubrió así el papiloma del conejo.

Yamagiwa y/e Ichikawa en 1918 produjeron por primera vez tumores en animales mediante la continua y prolongada acción del alquitrán que es una manera sencilla de provocar cáncer en los animales de laboratorio.

En 1930 en Londres E.L. Kennaway y sus colaboradores tratando de encontrar el ingrediente activo del alquitrán, descubrieron el primero de una larga cadena de compuestos químicos "Hidrocarburos policíclicos" que son sustancias sumamente carcinógenas.

En 1909 C.C. Little considera la necesidad de contar con animales homocigotos para el estudio de los agentes causales en la carcinogénesis.

Con estas razas consanguíneas de ratones Bar Harbor y Maine comprobaron en 1933 la participación de un factor extracromosómico en la génesis de los tumores mamarios del ratón, que tuvo como consecuencia el descubrimiento del factor lácteo hecho por Bittner.

El primero en estudiar los trasplantes de tumores fue Leo Loeb y la influencia del factor genético y hormonal en el origen del cáncer.

En 1932 Lacassagne estudia las sustancias químicas estrógenas.

Otto Warvurge realizó estudios sobre el metabolismo respiratorio del tejido canceroso y fue uno de los primeros en asociar la bioquímica con la investigación del cáncer.

Durante las primeras observaciones que se hicieron del cáncer, se comprobó que éste se presentaba con más frecuencia en ciertas jaulas o grupos de animales, debido a ello se pensó que el cáncer era de naturaleza infecciosa, sin embargo, estudios posteriores nos mostraron que no es así sino que su distribución está determinada principalmente, según relaciones de familia, concentrándose los estudios en los aspectos hereditarios y genéticos.

Berenblun (1941) propuso una hipótesis del cáncer "en dos etapas" la de iniciación y de promoción, esta hipótesis no debe interpretarse como indicando que la evolución del cán-



cer incluye dos acontecimientos bien definidos. Es simplemente expresión de la probabilidad de que se produzcan modificaciones serias en la conversión de una célula normal a célula cancerosa. También comprobó que sustancias que por ellas mismas no son carcinógenas pueden estimular la carcinogénesis.

Después de la iniciación con el carcinógeno, la aplicación de aceite de croton (el principio activo identificado es un conjunto de ésteres de forbol) aumenta la cosecha de tumores y abrevia netamente el período de latencia.

Dosis idénticas de iniciador y de aceite de croton administradas en orden invertido no proporcionaron tumores.

La acción del aceite de croton se considera actualmente que es una estimulación pasajera de la reproducción celular (Hemmings y Boutwell, 1970).

Los procesos que estimulan la producción celular estimulan la producción del cáncer.

Biskind y Biskind (1944) demostraron en la rata que los ovarios que habían sido injertados en bazo desarrollaban neoplasias. Probablemente en este modelo ha desaparecido la inhibición de la hipófisis por retroalimentación pura, las hormonas ováricas

pasan por el hígado y son inactivadas. Valores excesivos de hormona trópica hipofisiaria vuelven a l bazo a través del sistema arterial, estimulando la proli feración del órgano blanco transplantado, lo cual va segui do de transformación neoplásica de los ovarios.

Experimentalmente pueden provocarse tumores con otras hormo nas. El cáncer tiroideo puede lograrse por una secreción exce siva de hormona hipofisiaria tiroestimulante. Un exceso de hormona suprarrenocorticotrópica (ACTH) puede ser causa de tu mores de glándula suprarrenal. El cánc er de glándula mamaria puede depender de una secreción excesi va de gonadotropina o de hormona mamotropa. En todos los cas os la secreción excesi va puede provenir de la supresión o di sminución de un mecanis mo de retroalimentación negativo.

Aunque no está claro que las hormonas puedan actuar como ini ciadoras, se acepta en general que pue den actuar como promo toras estimulando la proliferación de sus órganos blanco.

Carcinogénesis de radiación.- La radia ción es un carcinógeno potente tanto en el animal como en el hombre. No sabemos si la radiación altera directamente al DNA o altera la expre sión fenotípica del genoma. Los datos existentes favorecen la idea de que su poder oncógeno guarda relación con su efecto mutágeno.

Cole y Nowell, (1965) demuestran que el tumor producido y cierto número de mutaciones guardan proporción lineal sugiriendo que la acción oncógena incluye mutación.

Borek y Sachs, (1966) es sabido que las radiaciones de UV pueden causar cambios en la estructura del DNA en forma de dímeros de timina-timina, sin embargo, tales errores pueden ser suprimidos y reparados por enzimas específicas. Tal reparación puede evitar la carcinogénesis.

Por lo tanto, cuando cultivos de tejidos se someten a los rayos X, los efectos carcinógenos de radiación quedan suprimidos, a menos que las células se dividan poco después de la exposición.

Warren (1970) la energía radiante solo hace los siguiente:

- 1.- Acelera el envejecimiento, lo cual significa una mayor frecuencia de mutaciones espontáneas y cáncer,
- 2.- Activa virus oncógenos,
- 3.- Altera el microambiente de las células,
- 4.- Estimula las células para que proliferen originando errores mitóticos, y para que se desarrollen los mutantes más vigorosos constituyendo tumores.

Huebner y Todano (1969) una gran simplificación en el concepto de la carcinogénesis ha sido señalada por los virólogos que sugiere que los rayos X y los productos químicos lo que hacen

es simplemente "desenmascarar" o activar un virus onc6geno latente. Se ha revivido recientemente la vieja teorfa al descubrir virus RNA de tipo C en un n6mero apreciable de tumores experimentales.

Huebner y colaboradores (1970) sabemos que los 6cidos nucleicos de los virus pueden integrarse en los genomas de los hu6spedes, la teorfa viral se ha perfeccionado aadiendo la sugerencia de que las c6lulas de aspecto normal pueden poseer en su interior, como parte integral de DNA, un gen de un virus onc6geno denominado "oncogen". Entonces productos qu6micos y rayos X lo que harfan simplemente activar este oncogen.

## GENERALIDADES SOBRE NEOPLASIAS

La célula aislada efectúan numerosas funciones englobadas en la reproducción y metabolismo, estas funciones se realizan por mecanismos enzimáticos y para mantenerse en estado de equilibrio dinámico y sobrevivir como especie debe reproducirse asimismo.

Cuando la especialidad de una célula o grupos de éstas viola irreversiblemente las leyes generales de organización del individuo, se produce una neoplasia.

La palabra Neoplasia, a menudo se considera sinónimo de tumor. Sabemos que el tumor está formado por células vivas - descendientes de células normales, por lo que decimos que una célula tumoral, es una célula normal modificada y aunque ésta se parece al tejido normal existen notables diferencias entre ellas, de tamaño, forma y propiedades tintoriales, de las células y sus núcleos.

DEFINICION.- En sentido literal, la Neoplasia, es una neoforación constituida por acumulación anormal de células cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales y es incoordinado con el de los mismos y que persiste de la misma manera excesiva después de que cesa el estímulo que lo ha producido.

(WILLIES).

Esto nos hace suponer que el efecto del agente carcinogénico, es una modificación irreversible y hereditaria con características metabólicas de las células, principalmente las relacionadas con la reproducción.

Por lo que se deriva que el agente permanezca en generaciones sucesivas de células neoplásicas y de acompañarlas en metástasis.

Razones que existen para sostener esta opinión; se basa en el agente carcinogénico de agentes físicos y químicos y en estos casos es obvio, que la alteración celular persiste aunque se descontinúe la alteración del agente.

CLASIFICACION.- Las neoplasias se clasifican en dos grandes grupos BENIGNOS y MALIGNOS:

Hay dos componentes básicos de todos los tumores:

- a) Células neoplásicas proliferantes, que comprenden el parénquima del tumor.
- b) Estromas de sostén constituidas por tejido conectivo y vasos sanguíneos.

El elemento parenquimatoso , es el más importante, pues prolifera, forma la masa principal de casi todos los tumores, y por ello rige su carácter.

NOMENCLATURA.- Los tumores se clasifican según su tejido de origen en seis grupos y se subdividen en benignos, malignos, primarios y secundarios, a los cuales se les añade términos que indican la localización del tumor y términos descriptivos que hacen más clara su naturaleza.

La terminología es simple y consiste en agregar al nombre la terminación "OMA", sin embargo, esta terminación no implica que sea forzosamente un tumor, debido a que algunos padecimientos se les designó sus nombres antes de efectuar su clasificación neoplásica y no neoplásica.

La mayor parte de los tumores benignos se designa histológicamente agregando el sufijo "OMA" al nombre de la célula de la cual proviene el tumor. El sistema comprensible y útil cuando se refiere a tumores benignos mesenquimatosos, (los que nacen en músculo, hueso, tendón, cartilago, grasa, vasos y tejido linfoide).

Las neoplasias benignas epiteliales se clasifican de diferentes maneras o formas:

a) Algunas se denominan según el cuadro microscópico. Las que producen cuadros glandulares se llaman ADENOMAS, al igual que las que provienen de glándulas.

b) Otras neoplasias se denominan por la arquitectura macroscópica.

Las que producen prolongaciones digitiformes verrugosas en las superficies epiteliales se denominan "PAPILOMAS o POLIPOS". Los que producen cuadros papilares-quísticos se llaman CISTADENOMAS PAPILARES.

El término "SARCOMA" se utiliza para describir un tumor maligno de tejido conectivo sin especificar el tipo particular.

Todos los tumores malignos reciben el nombre de CANCER. Las neoplasias malignas que nacen en tejido mesenquimatoso, se llaman SARCOMAS: Ej. Fibrosarcoma (tej. fibroso): Sarcoma osteógeno (hueso): Linfomasarcoma (linfoide).

El tumor que produce cuadro de crecimiento glandular, observado al microscopio se llama ADENOCARCINOMA y su tipo puede producirse según el órgano de origen.

Los carcinomas de la piel se llaman EPITELIOMAS. Los tumores malignos de origen linfoide se clasifican bajo el epígrafe de LINFOMAS (aquí se puede confundir o no debido a que todas las neoplasias de tejido linfoide, poseen grandes variantes de agresividad y todos son malignos).

Hay neoplasias poco frecuentes llamadas TERATOMAS, que consis-



ten en células que corresponde a más de una capa germinativa, estos tumores constan de tejido bien diferenciado y más o menos maduros, que representan piel, músculos, grasa y epitelio intestinal, estructuras glandulares endócrinas y exócrinas y cualquier otro tejido de la economía. Ej. teratoma dermoide quístico.

**BASES PARA DIFERENCIAR TUMORES MALIGNOS Y BENIGNOS:**

CARACTERES:	T. BENIGNO:	T. MALIGNO:
DIFERENCIACION	Estructura a menudo <u>ti</u> pica del tejido de origen	Estructura a menudo atípica, <u>diferenciación imperfecta.</u>
MODO DE CRECIMIENTO Y PROGRESION:	El crecimiento suele ser por pro-expansión, se forma cápsula	El crecimiento es por infiltración y expansión, no hay encapsulación.
RAPIDEZ DE CRECIMIENTO:	El crecimiento es <u>pro</u> gresivo y lento, puede determinarse o experimentar regresión, imágenes mitóticas escasas, y las que se observan son normales.	El crecimiento puede ser rápido y con muchas imágenes mitóticas anormales.
METASTASIS	No hay	A menudo las hay.

**DISTINCION ENTRE MALIGNOS Y BENIGNOS:** (Especificación de cada una).

- a) **Invasión.**- Capacidad de infiltrar y destruir activamente los tejidos próximos.
- b) **Formación de Metástasis.**- Desarrollo de centros secundarios de crecimiento tumoral a distancia del foco primario.;

**Morfología.**- **Anaplasia.**- Alteración estructural de los componentes celulares y sirve como un medio histológico para detectar la malignidad, aunque no existan manifestaciones clínicas bien establecidas.

**Cápsula.**- Sabemos que un tumor benigno está rodeado por cápsula de tejido fibroso, esto no impide que cause trastornos a los tejidos vecinos.

Es típico de las neoplasias benignas que estén encapsuladas y su cápsula está formada por tejido conjuntivo, si efectuamos un corte, veremos que son homogéneas siempre y cuando estén formados por este mismo tejido.

Los tumores benignos son de larga duración y alcanzan suficiente tamaño, su estructura microscópica es ordenada y todas las células tienen el mismo aspecto. Las neoplasias benignas no dan metástasis.

Los tumores malignos carecen de cápsula y si la tienen es incompleta. Son invasores de los tejidos contiguos, puede haber invasión microscópica de vasos sanguíneos y linfoglomos vecinos.

En las neoplasias malignas con frecuencia se observan zonas de necrosis y se manifiestan por su color amarillento o por su aspecto hemorrágico reciente o antiguo.

La neoplasia maligna invariablemente tiene estructura microscópica desordenada y algunas veces se encuentran figuras mitóticas y otras no, si se descubren formas anormales de husos asimétricos o formas gigantes es probable que la neoplasia sea sumamente maligna, algunas veces es muy abundante su irrigación sanguínea y por consiguiente ocasionan grandes hemorragias. En ocasiones es tan grande el crecimiento del tumor que se interrumpe la irrigación sanguínea y sobreviene la necrosis.

Cuando es abundante la irrigación sanguínea, es probable que algunos fragmentos de células neoplásicas penetren en la sangre circulante.

Algunos tumores son muy duros por razón del denso estroma del tejido conjuntivo hialinizado, sin embargo, la magnitud del

estroma varía en cada neoplasia y aún en diferentes porciones del mismo tumor la celularidad de la neoplasia puede determinar su dureza.

Todas las neoplasias pueden experimentar degeneraciones, en algunos se forma mucina y como consecuencia son muy blandos y gelatiformes.

**METASTASIS.-** La aparición de tumores secundarios, alejados del tumor primario, que se llama Metástasis, es prueba concluyente de malignidad.

**VIAS DE DISEMINACION METASTASICA.-** Los carcinomas y sarcomas pueden producir metástasis por cualquiera de estas cuatro vías:

1. VENOSA
2. ARTERIAL
3. LINFATICA
4. TRANSPLANTE DIRECTO.

**VENOSA.-** Las venas de pared delgada parecen ofrecer poca resistencia al crecimiento por erosión o infiltración de los cánceres. Y en consecuencia existe invasión intravenosa y puede desprenderse porciones del tumor (émbolos) que son transportados por la circulación venosa a distintos sitios. Los órganos más frecuentemente afectados son: Pulmones, Hígado y Huesos.

ARTERIAL.- Es menos frecuente debido a que los vasos arteriales tienen su pared gruesa y tienden a resistir la infiltración. La frecuencia de la diseminación arterial a los diversos órganos de la economía dependen de la abundancia de su riego arterial. Los órganos más frecuentemente afectados son: Riñones, Glándulas endócrinas y Médula Osea.

LINFÁTICA.- Mecanismo más frecuente de diseminación de carcinomas. La forma de invasión de ganglios depende de las vías naturales de drenaje linfático del sitio de la lesión primaria. Algunos cánceres crecen siguiendo los vasos linfáticos sin producir en ellos solución de continuidad. En otros casos se desprenden pequeños acúmulos de células que quedan detenidas en los ganglios linfáticos.

TRANSPLANTE DIRECTO.- Los tumores que invaden cavidades corporales, sobre todo lo peritoneal pueden disgregarse y reimplantarse en otros sitios intracavitarios.

El transporte mecánico de las células neoplásicas por instrumentos o guantes durante una intervención quirúrgica, ha originado ataque metastásico de la incisión de otros tejidos expuestos.

## FACTORES QUE MODIFICAN EL TIPO Y LA FRECUENCIA DE LAS DISEMINACIONES METASTASICAS

- 1.- Volumen del tumor primario.
- 2.- Vasos sanguíneos y linfáticos y drenaje de un órgano
- 3.- Volumen de los émbolos tumorales.
- 4.- Capacidad del cáncer para dar metástasis.

## ETIOLOGIA DE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

Los tumores benignos rara vez son una amenaza grave para la vida pero por ser masas anormales, deben distinguirse de los tumores malignos. En muchos sitios pueden producir deformidad antiestética.

TUMORES MALIGNOS.- La búsqueda de agentes desencadenantes ha cubierto campos tan disimiles como: Química, Endrocrinología, Física y Urología.

Está comprobado que muchos tipos de células normales poseen durante la vida capacidad de proliferación en forma regulada a consecuencia de estímulos como lesión e inflamación. La causa del desarrollo neoplásico quizá resida en la pérdida de los factores reguladores, de manera que las células puedan crecer sin freno alguno y originar cáncer. (TEORIA DE LA SUPRESION).

Según Haddow, "Las pruebas biológicas generales han señalado desde hace bastante tiempo la posibilidad de que la célula cancerosa represente una mutación somática, sea de carácter genético o enzimático. Es indudable la posibilidad de que la pérdida de los sistemas enzimáticos que regulan normalmente la síntesis de sustancias indispensables para la división celular pudiera originar síntesis ingobernable o acumulación de cierta sustancia, de manera que la célula normal pasaría del estado de dependencia nutritiva al de autosuficiencia y crecimiento ingobernado."

Los campos principales de investigación del problema de la carcinogénesis son: SUSTANCIAS QUIMICAS CARCINOGENAS, AGENTES FISICOS, VIRUS, INMUNIDAD, HORMONAS, HERENCIA, ALTERACIONES BIOQUIMICAS CELULARES.

SUSTANCIAS QUIMICAS CARCINOGENAS.- En diversos animales de laboratorio pueden producirse facilmente tumores exponiéndolos a sustancias químicas que pertenecen a varios grupos como: Hidrocarburos Colorantes azóicos, Aminas aromáticas, Polímeros, Plásticos y Agentes alquilantes.

Entre los Hidrocarburos los más enérgicos son: 3-4-Benzopireno; 1-2-5-6-Dibenzantraceno; 9-10-Dimetilo; 1-2-Benzantraceno; 20-Metilcolantreno.

Los colorantes azóicos se han utilizado principalmente para producir cáncer hepático en la rata: la más activa de estas sustancias es el "amarillo de mantequilla".

En cuanto a las aminas aromáticas, la 2-Neta-Naftilamina, plantea un problema químico importante, pues de este intermediario (colorante) depende la mayor frecuencia de tumores vesicales, en los obreros de la industria de colorantes anilina.

Hace poco se atribuyó propiedad carcinógena a Polímeros y plásticos, sustancias interesantes por dos motivos. En primer lugar, son compuestos macromoleculares y, por ello, muy inerte; en consecuencia su mecanismo de acción es totalmente desconocido; el segundo dato interesante es que en ratones y ratas puede producirse tumores, principalmente sarcomas, por implantación subcutánea duradera (6 o más meses) de estas sustancias.

AGENTES FISICOS.- Desde el punto de vista de la etiología del cáncer, el agente físico más importante es la Radiación Ionizante.

Se ha comprobado que virtualmente todas las formas de energía radiante posee actividad carcinógena. También se ha comprobado en animales de experimentación que son carcinógenos activos,



las sustancias químicas radioactivas, los rayos X, los rayos ultravioleta y el radio.

El cloroformo y sobre todo el aceite de Croton, son estimulantes poderosos, se ha comprobado que la última sustancia puede desencadenar cáncer después de una sola aplicación de uniniciador, con el Benzopireno.

VIRUS.- Se ha comprobado que en animales inferiores muchos tumores son causados por virus; Sarcoma de Rous, en pollos (1911): Papiloma y Fibroma de Shope, en conejos 1922-23 y una forma de Leucemia en ratones (1951).

Hasta la fecha el único tumor humano, que se supone causado por virus es la Verruga común.

No se ha dilucidado el mecanismo por el cual actúan los virus.

Se especula mucho sobre dos posibilidades a saber: que los virus tornen células genéticamente normales incapaces de reaccionar a los mecanismos reguladores; o que los virus produzcan una mutación que cree de manera genética células tumorales anormales.

Los virus constan de ácidos nucleicos y según la teoría más aceptada, estos compuestos de ácidos nucleicos o fragmentos nucleares poseen atributos neoplásicos que substituyen o anulan

la estructura genética natural de las células normales o atacan al aparato genético de la célula normal y la obligan a comportarse siguiendo la norma del captador neoplásico.

INMUNIDAD.- Hay dos problemas inmunológicos en relación con la neoplasias: El primero se refiere al papel de la inmunidad en la génesis del cáncer; el segundo a lo que puede esperarse terapéuticamente del posible desarrollo de anticuerpos.

En lo que se refiere al tratamiento de las neoplasias clínicas, la inmunidad que pudiera desarrollarse contra células neoplásicas presupone la existencia de diferencias antigénicas entre las células tumorales y las del huésped.

HORMONAS.- Las hormonas tienen papel importante en el mantenimiento de la actividad celular y funcional normal de muchos órganos del cuerpo. El aumento de concentración de algunas de estas hormonas puede estimular los órganos periféricos produciendo en ellos actividad funcional y celular excesivos. Si la estimulación endócrina es duradera y demasiado intensa, la actividad celular puede exceder del período de hiperplasia y pasar a la zona en que debe considerarse neoplasia patente.

HERENCIA.- Está comprobada la participación del aparato genético en la carcinogénesis. Las mutaciones genéticas son factor concomitante comprobado de la autonomía cancerosa. Se han observado estas modificaciones cromosómicas en neoplasias espontáneas del hombre y los animales, en tumores experimentales producidos por diversos carcinogénicos. Así pues, sean cuales fueran las teorías de la carcinogénesis y el mecanismo de producción del crecimiento anárquico es verosímil que halla alguna alteración de la estructura genética de las células cancerosas que perpetúa la autonomía de la reproducción idéntica en toda la línea de descendientes de las células tumorales originales.

Pero en sí no hay pruebas eficientes de que la predisposición hereditaria desempeñe papel importante en la neoplasia clínica.

RESTOS CELULARES.- Una de las teorías más antiguas sobre carcinogénesis admite que la neoplasia proviene de residuos persistentes de células embrionarias llamados restos celulares. Se supone que estas células son nidos ocultos del germen primitivo formados en los períodos de Blástula y Glaústula del desarrollo fetal.

En realidad la transformación maligna puede comenzar simultáneamente en varios focos, lo cual produce cáncer de origen multicéntrico. Es indudable que en muchos cánceres una zona es glandular y otra indiferenciada, lo cual apoya la probabilidad de que el origen multicéntrico halla producido tipos morfológicos ligeramente distintos.

Por lo que es verosímil que el cáncer no suela nacer de una célula "Secuestrada peligrosa", sino de un "Campo" de células.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS.- Desde hace tiempo, se pensó que las células cancerosas pudieran tener una diferencia bioquímica o metabólica en relación con las células normales, la cual pudiera aprovecharse para atacarlas. War-burg notó que las células normales se caracterizan por respiración aerobia intensa y glucólisis fermentativa anaerobia relativamente pobre. En cambio en las células tumorales la respiración aerobia es escasa y la glucólisis anaerobia elevada.

War-burg postuló que los agentes o la mutación carcinógenas podría causar inicialmente lesión irreversible de la respiración aerobia celular, seguida de adaptación de las células que substituirían la energía de oxidación, pérdida por un incremento de la glucólisis anaerobia.

Otros ensayos bioquímicos nos han revelado desviación común entre la gran variedad de tumores malignos, con una posible salvedad.

La facultad de cohesión de las células cancerosas está disminuída, al parecer por deficiencia de calcio, se supone que el calcio suele funcionar como eslabón intercelular, al unir radicales carboxilos de una célula con radicales de fosfato de la célula adyacente. La falta de calcio parece estar comprobada, pero hasta la fecha no se ha permitido formular una concepción de la génesis o la regulación de la célula cancerosa.

Después de haber efectuado una síntesis al parecer amplia sobre historia de esta patología en general, concretaré el estudio a nuestra especialidad neumológica.

El aumento progresivo como habíamos mencionado del cáncer broncopulmonar es en cierta forma alarmante, pudiendo decirse que se presenta a partir de los 10 años con frecuencia a los hombres de 55 a 65 años de edad.

En forma esquemática se pueden incluir en tres grupos de factores predisponentes:

Cánceres profesionales tales como los producidos por sustancias radioactivas, níquel, cromatos, asbesto y destilación del alquitrán.

Se ha discutido ampliamente sobre la intervención del tabaco, y las estadísticas están en favor de una relación de causa-efecto ya que este producto contiene hidrocarburos policíclicos del tipo del 3-4 benzopireno que es agente carcinogénético.

El ambiente, elemento muy en boga en la actualidad está asociado en los factores nocivos tales como sería la contaminación atmosférica, y el uso de tabaco. Estos elementos que en conjunto alteran el aparato broncopulmonar hacen que se con-

sidere como una enfermedad de la civilización.

ANATOMOPATOLOGICAMENTE.- El estudio de los carcinomas lleva a separar las formas frecuentes, de las raras.

Los tumores pequeños son los más frecuentes siendo su tamaño de aproximadamente unos 5 cms. de diámetro. Algunos cánceres son endobronquiales y otros peribronquiales y aún más algunos sobrepasan estos límites.

Los tumores masivos y excavados pueden ser tumores blandos, compactos, duros, bien limitados, excavados o bien pueden ser sin límites precisos sobre todo en partes distales del bronquio; las cavidades intratumorales son amplias, anfractuosas. Estas mismas cavidades pueden contener moco, pus, sangre o hasta restos neoplásicos.

Los tumores homogéneos suelen ser voluminosos, limitados y centrados en un bronquio principal, mostrando al corte una consistencia dura y de color blanquecino.

Desde el punto de vista histológico se han considerado como fundamentales las formas epidermoides y las anaplásicas, pudiéndose agregar los adenocarcinomas.

Los carcinomas epidermoides pueden ser diferenciados, poco diferenciados o bien de aspecto histológico especial. Los primeros pueden presentar una triple diferenciación: células con espinas, poligonales; células con abrigo, poligonales voluminosas, que pueden presentar queratosis, paraqueratosis o hasta disqueratosis.

Los carcinomas epidermoides poco diferenciados se integran por células ovaladas o bien poligonales de núcleo poco cromófilo. Sus límites son finos y el tejido neoplásico adopta el aspecto de sincicio. Hay que hacer notar que en esta revisión la mayor proporción de casos fue de este tipo de morfología histológica. (22 casos).

Los carcinomas anaplásicos están constituidos por ausencia de estructura definida de células redondas o bien ovaladas, cuyo tamaño permite diferenciar las formas de células pequeñas y las de células grandes.

Las primeras formas son zonas compactas, mal limitadas de células hipercromáticas. Unas son redondeadas y otras oblongadas y en forma de grano de avena.

Se caracteriza además por la ausencia de fenómeno inflamatorio y de necrosis en bloque.



El carcinoma anaplásico de células grandes está formado de células polimorfas, ovaladas o poliédricas. La célula es grande, de núcleo pálido y poco homogéneo. tintorialmente.

Con respecto a los adenocarcinomas podemos decir que se describen 5 formas, que son a saber:

Adenocarcinoma típico que presenta cavidad redondeada, la luz está bordeada de células cilíndricas o cúbicas dispuestas en una o varias capas, esta cavidad está llena de material mucoso.

Los carcinomas coloides mucosos, cuya cavidad es amplia y sus células son aplanadas o bien pueden estar ausentes, por lo que entonces presenta un límite de franjas de sustancia mucoide rodeada de anillos de colágeno.

Carcinomas papilares formados de finos ejes conjuntivo-vasculares que están rodeados de una a varias capas de células cúbicas o cilíndricas que contienen moco.

Carcinomas de células cilíndricas que pueden adoptar el aspecto de empalizada a lo largo de la trama fibrosa, o bien alrededor del vaso sanguíneo.

Adenocarcinomas compactos muy similares a los epidermoides con células poligonales.

## SINTOMATOLOGIA

Muy importante es mencionar el aspecto clínico del cáncer broncopulmonar refiriendonos únicamente a algunos de los síntomas más importantes, ya que en un principio es bastante difícil precisarlos.

El diagnóstico se puede decir pasa por tres etapas como sería la sospecha clínica y radiológica, la etapa de orientación y por último la etapa de confirmación broncoscópica e histológica.

En la primera etapa se pueden presentar diferentes síntomas y estos son de aparición lenta.

La tos es uno de los síntomas más frecuentes pero al mismo tiempo de lo más trivial pasandose de esta forma desapercibida o bien se toma de poca importancia pensando si el sujeto es fumador crónico, como tos de fumador.

Sin embargo podemos tener como dato que esta tos debe ser estudiada exhaustivamente, un interrogatorio cuidadoso puede ayudarnos a fundar un buen diagnóstico. La tos en ocasiones es leve y se le da poca importancia, error craso y de lo más frecuente.

Con respecto a la expectoración esta suele ser mucosa o bien mucopurulenta o hasta puede llegar a presentarse desde hemoptoica hasta una franca hemoptisis. El dolor torácico que sue-

le presentar el paciente es fijo, de predominio apical o basal, tenaz o intermitente, pudiendo este dolor ser irradiado.

La disnea es muy rara y si se presenta es de grandes esfuerzos, en muchas ocasiones ésta es resultado de un derrame pleural importante, o bien por una gran masa tumoral. En otros casos la imagen anormal es mínima y la disnea es importante, muchos autores dan a este síntoma un valor importante ya que según ellos, esto refleja inoperabilidad. Puede además existir un silbido pseudoasmático que puede indicarnos una obstrucción bronquial incompleta.

Otros síntomas asociados son astenia, anorexia y adelgazamiento. Podemos observar además que en otros casos se presentan signos neurológicos en caso de metástasis cerebrales (neuropatía sensitiva de Denny-Brown), cardiovasculares, gastroentéricos o hasta disfonía en caso de afectación de laringe.

Sintetizando: El interrogatorio es fundamental, lo mismo que una exploración lo más exhaustiva posible.

Radiografía.- En todos los casos son indispensables los exámenes radiográficos empleando desde las técnicas más

simples hasta las más complicadas. Pero podemos decir que pueden presentarse diferentes tipos de imágenes típicas de cáncer:

a) Imágenes de atelectasia que son las más sugestivas y frecuentes.

b) Imágenes yuxtahiliares que también son frecuentes y que nos dan idea de su evolución. Es de importancia mencionar que en ocasiones se piensa en un hilio crecido pensando en un crecimiento de arteria pulmonar, pero un estudio meticoloso hará sospechar en cáncer, todavía más si existen además crecimiento ganglionar.

c) Opacidades redondeadas intraparenquimatosas las cuales son más raras, estas imágenes son homogéneas cuyos bordes pueden ser difusos o bien bastante definidos.

d) Imágenes pseudotuberculosas de nódulos, tramas o infiltrados, para lo cual la negatividad de los exámenes bacteriológicos, el fracaso del tratamiento antifímico hará sospechar esta patología.

e) Imágenes cavitarias abscedadas, son formas que suelen también presentarse siendo la más típica la de una cavidad hidroaérea de límites gruesos e irregulares, de contornos afractuosos y de límites bien netos.

f) Imágenes quísticas que dan la apariencia de quiste congénito, o bien de una ampolla enfisematosa.

g) Pueden por último existir imágenes bilaterales que pueden confundirse con una tuberculosis bilateral, que presenten calcificaciones y pleuresías con neumotórax, incluso pueden existir imágenes de pulmón destruido.

Dentro de los exámenes radiológicos que deben pedirse aún cuando especializados, pero que si se sospecha esta patología no hay que olvidar la broncografía la cual puede facilitar el diagnóstico y además permite graduar su operabilidad. Existen imágenes sospechosas como son la amputación total y la estenosis incompleta, pueden existir además imágenes incluso de dilataciones bronquiales.

Por todo lo referido anteriormente, nos hemos percatado de la importancia de esta patología respiratoria, por lo que me decidí a efectuar una pequeña revisión en pacientes hospitalizados en el Hospital para Enfermedades Pulmonares de Huipulco de la S.S.A., que incluyó los años de 1966 a 1970, con la finalidad de visualizar en nuestro medio y en una institución especializada, observar el incremento o bien lo contrario si ello se presentara sobre esta patología, además de valorar otros parámetros tales como el método diagnóstico empleado,

edad, sexo, etc. en sujetos internados.

En consecuencia se revisaron 3,970 expedientes clínicos que fueron la suma total de ingresos durante el período de 1966 a 1970; en el siguiente cuadro podremos observar que el mayor número de casos se presentó en 1968 con 19 casos que nos dió un 2.2% del total de ingresos en ese año que fue de 834. Vemos también que en 1970 esta proporción disminuye a 8 casos, pero hay que tomar en cuenta también el número de ingresos de ese año que fue menor (687)

AÑO	INGRESOS	TUMORACIONES	%
1966	794	15	1.9
1967	811	17	2.0
1968	834	19	2.2
1969	844	10	1.1
1970	687	8	1.7
TOTAL	3,970	69	1.7

TUMORES INTRATORACICOS

AÑO	CASOS
1966	15
1967	17
1968	19
1969	10
1970	8
TOTAL	69

Con respecto al sexo, éste como podremos observar sigue predominando el masculino sobre el femenino en una proporción en esta revisión de 3:1.

Quizá esto podría ser cierto en alguna forma si pensáramos fuera debido al hábito más común de fumar en el sexo masculino (?)

Observemos el siguiente cuadro:

SEXO	CASOS
MASCULINO	52
FEMENINO	17
TOTAL	69

Ahora bien, en tratándose a la edad, lo más importante fue que se encontró que la 5a y 6a. década de la vida es la que es más afectada, encontrándose 21 casos, sin embargo podremos observar en el cuadro subsecuente que hubo un niño de 12 años, el cual correspondió a un diagnóstico de Linfoma Maligno el cual fue diagnosticado por biopsia ganglionar.

EDADES	CASOS
11-20	5
21-30	4
31-40	5
41-50	14
<u>51-60</u>	21
61-70	14
71-80	6
TOTAL	69
EDAD MINIMA	12 AÑOS
EDAD MAXIMA	77 AÑOS

Con respecto a la localización tumoral, ésta es muy variable; en esta revisión encontramos que predominó en el pulmón derecho en proporción ligeramente mayor con respecto al izquierdo (31 en derecho y 22 en izquierdo), encontrándose en otros sitios:



9 casos en forma bilateral y 7 en mediastino.

LOCALIZACION TUMORAL

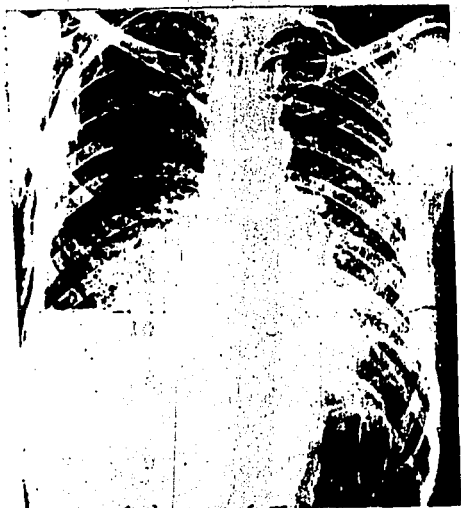
PULMON DERECHO	31
PULMON IZQUIERDO	22
BILATERAL	9
MEDIASTINO	7
TOTAL	69

En el siguiente cuadro vemos que el predominio de segmentos pulmonares derechos más afectados por esta patología fue el lóbulo superior derecho, siguiendo en frecuencia el lóbulo medio y en la misma proporción el lóbulo inferior izquierdo; continuando el lóbulo superior izquierdo en 9 casos; el resto de las tumoraciones se presentaron en muy diversos sitios.

Radiografía de un paciente con Cáncer Indiferenciado Abscedado.



Radiografía de un paciente  
con Adenocarcinoma y derrame  
pleural derecho.



Radiografía de un paciente  
con Cáncer Anaplásico  
de células pequeñas.

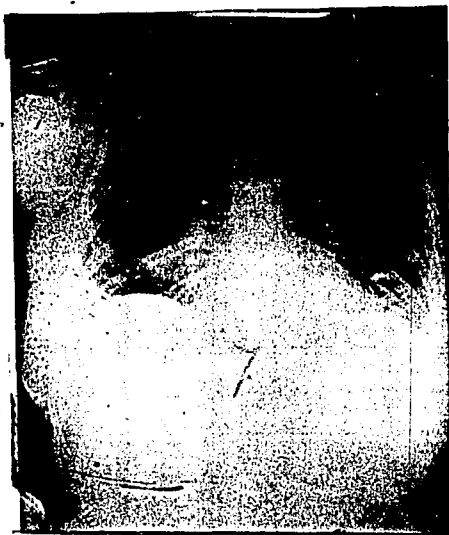
LOCALIZACION TUMORAL POR SEGMENTOS

SITIO	CASOS
LOBULO SUPERIOR DERECHO	12
LOBULO MEDIO	1
LOBULO INFERIOR DERECHO	10
TODOS PULMON DERECHO	6
LOBULO SUPERIOR IZQUIERDO	9
LOBULO INFERIOR IZQUIERDO	10
TODOS PULMON IZQUIERDO	3
BILATERAL	5
LOBULO MEDIO, LOBULO INFERIOR DERECHO	1
LOBULO SUPERIOR IZQUIERDO, LOBULO SUPERIOR DERECHO	2
LOBULO SUPERIOR DERECHO Y DISEMINACION CONTRALATERAL	1
LOBULO SUPERIOR DERECHO, LOBULO MEDIO Y PULMON IZQUIERDO	1
LOBULO SUPERIOR DERECHO, LOBULO INFERIOR DERECHO	1
MEDIASTINO	7
TOTAL	69

Es de hacer notar que los tumores mediastinales como hemos visto son 7 casos, se llegó al diagnóstico en 5 casos, siendo este preciso y a los otros dos no se llega por defectos administrativos más que por fallas médicas. Observemos en este cuadro los diagnósticos de estos tumores mediastinales.

TUMORES MEDIAS-TINALES

SITIO	DIAGNOSTICO	ALTA
1. TUMOR DE MEDIAS-TINO MEDIO		VOLUNTARIA
2. TUMOR DE MEDIAS-TINO SUPERIOR	LINFOMA MALIGNO	TRASLADO A ONCOLOGIA
3. TUMORACION MEDIAS-TINAL		INDISCIPLINA
4. TUMOR DE MEDIAS-TINO ANTERIOR	TERATOMA	TRASLADO A ONCOLOGIA
5. TUMOR MEDIAS-TINAL	METASTASIS DE SEMINOMA	TRASLADO A ONCOLOGIA
6. TUMOR MEDIAS-TINAL ANTERIOR Y SUPERIOR	TERATOMA	TRASLADO A ONCOLOGIA
7. TUMOR DE MEDIAS-TINO Y L.I.I.	CANCER INDIFERENCIADO	TRASLADO A ONCOLOGIA.



Radiografía de un paciente con  
Carcinoma Epidermoide.

Hasta qué punto es de importancia la biopsia?

Esto nos lo aclarará el cuadro siguiente en el cual podemos observar que a 18 pacientes se les efectuó biopsia, obteniendo 17 casos con resultados positivos que nos daría si tomáramos como el 100% de los 18 casos el 94.44%, datos que nos ratifica que este estudio es uno de los más certeros en el diagnóstico del cáncer, siempre y cuando se efectúe en forma correcta.

B I O P S I A

CASOS	POSITIVOS	NEGATIVOS
18	17	1

Ahora bien, es de sumo interés que al efectuar la revisión, se encontró que de los 69 casos, en 21 de ellos el diagnóstico se realizó por: clínica, rayos X y broncoscopia el resto, o sea, 48 casos lo fueron por medio de cirugía, citología, biopsia y por autopsia en la frecuencia que se expone en el cuadro.

Con respecto a la cirugía practicada, ésta se efectuó en solo 18 casos.

CASOS DIAGNOSTICADOS CLINICA, RADIOGRAFICAMENTE, CITOLOGICAMENTE, BIOPSIA Y POR AUTOPSIA.

48 CASOS

CASOS DIAGNOSTICADOS SOLO POR CLINICA, RADIOGRAFIA Y BRONCOSCOPIA.

21 CASOS

CASOS COMPROBADOS

QUIRURGICOS	11
CITOLOGICOS	14
AUTOPSIA	6
BIOPSIA	17
TOTAL	48

De los casos intervenidos quirúrgicamente se expone a continuación el tipo de intervención empleada:

CIRUGIA	CASOS
LOBECTOMIA SUPERIOR DERECHA	2
LOBECTOMIA INFERIOR DERECHA	3
LOBECTOMIA MEDIA Y DE LOBULO INFERIOR DERECHO	1
LOBECTOMIA INFERIOR IZQUIERDA	5
TORACOTOMIA EXPLORADORA	7
NO SE PRACTICO CIRUGIA	51
TOTAL	69

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En el servicio de Anatomía Patológica se hicieron los siguientes diagnósticos:

REPORTE ANATOMOPATOLOGICO

TIPO	CASOS
CARCINOMA INDIFERENCIADO	22
CARCINOMA BRONQUIOLAR	2
CARCINOMA EPIDERMOIDE DIFERENCIADO	1
TUMOR DE PANCOAST	1
SARCOMA OSTEOGENICO CON METASTASIS PULMONAR	1
CARCINOMA DE SENO CON METASTASIS PULMONAR	1
LINFOMA LINFOCITICO	1
HARMATOMA	1
CARCINOMA ANAPLASICO DE CELULAS PEQUEÑAS	1
ADENOCARCINOMA	1
SEMINOMA CON METASTASIS PULMONAR	1
NEUROFIBROMA	1
FIBROMIOSARCOMA	1
RETICULOSARCOMA	1
CORIOCARCINOMA	1



Podemos darnos cuenta que la mayor proporción de casos correspondió a cáncer indiferenciado en un total de 22 casos.

### CONCLUSIONES

Con todos los datos que hemos obtenido, se llega a la conclusión que lo más importante en esta patología es efectuar el diagnóstico precoz y preciso, y consecuentemente su tratamiento.

Si ponemos un poco de atención también percibirémos que los métodos diagnósticos empleados tales como la biopsia y la citología, independientemente de la sintomatología y estudio radiológico; son métodos que cuando se efectúan en condiciones óptimas y con precisión nos dan un porcentaje bastante elevado de positividad.

Con respecto a este último método, en 1967 se efectuó un estudio anatómo-citológico en esta misma institución y en aquel entonces se encontró que el 65.8% daba un resultado preciso y sólo el 34.2% no lo era (quizá por defectos de técnica).

Además se había llegado en un 51% al diagnóstico por medio de este método. Creo que esta técnica es una de las más importantes; por consiguiente, pienso que antes de efectuar métodos más cruentos se debe efectuar la técnica antes mencionada.

No hay que olvidar que la medicina nuclear nos ayuda muy importantemente en el diagnóstico de cáncer pulmonar y aún precisar si el sujeto tiene o no metástasis en otros sitios

tales como el sistema nervioso central, pues en estudios realizados por Douglas R. White en 1976, nos reportan que de 60 casos, 50 tenían metástasis, ésto efectuado con la gammagrafía.

Hay que hacer notar también que el estudio radiológico es de suma importancia como ya se refirió anteriormente al tipo de imágenes que suelen presentarse en esta patología que si no patognomónicas sí sugestivas; pues según Fredrick y Sherman dicen que la mayor parte de las metástasis pulmonares son detectables por medio radiológico, mencionándonos que en una revisión de 5,720 neoplasias encontraron que 314 casos se habían demostrado con este método; todavía más hasta fueron clasificados radiográficamente como: nodulares, infiltrativas, linfangíticas, miliares y nodulares consolidadas.

Como podemos notar esto se podría ampliar todavía más con la ayuda de la gammagrafía pulmonar.

No cabe duda que efectuar el diagnóstico es sumamente importante, lo mismo que su frecuencia, aspectos etiológicos que hemos mencionado ampliamente, el sexo, edad, etc.; sin embargo, su tratamiento sigue siendo en cierta forma un tanto obscuro a pesar de contar con productos medicamentosos, la radioterapia, el

quirúrgico, sin embargo en esta última década, el progreso en el control del cáncer dependerá en gran medida del concurso de disciplinas múltiples, y de la vinculación muy estrecha entre los métodos de diagnóstico y terapéuticos disponibles en cualquier etapa del cuidado del paciente.

La inmunología desempeñará sin duda un papel importantísimo en los diversos aspectos de la investigación, tratamiento y control: el diagnóstico temprano, la identificación y valoración del proceso, la valoración y selección de los agentes quimioterapéuticos, valoración a corto y largo plazo de las consecuencias del tratamiento quirúrgico, regulación apropiada de los mecanismos de defensa corporales y tratamiento preventivo.

El uso de métodos inmunológicos de tratamiento se basa en varios supuestos. Con respecto a este tipo de tratamiento al momento se estudia en nuestro Instituto con resultados al parecer alentadores.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aguilar, H.D.; Pegueroles. O.J.; Juan. P.F.; Bergalia. E. y Bargalia R.; Métodos de diagnóstico cito-histológico del carcinoma broncogénico. Tórax (Uruguay) 13: 243-7 1964.
- 2) Aurebach. O. Changes in the bronquial epithelium in relation to smoking in cancer of the lung. New England. J. Med. 256; 97. 1967.
- 3) B. Cinader. Futuro de la Inmunología de los Tumores. Clínicas Médicas de Norteamérica., página 801. Mayo 1972. Editorial Interamericana.
- 4) Clasificación Histológica Internacional de Tumores. Tipos histológicos de tumores. Organización Mundial de la Salud. No. 1 1967.
- 5) Crofton John y Douglas Andrew. Enfermedades Respiratorias. Capítulo 29, Tumores del pulmón, Pags. 477-503. Editorial Marin, S.A. 1971.
- 6) Douglas R. White, M.D., Hyman B. Müss, M.D., and Robert J. Cowan. M. D+. Brain Scanning in patients gith advanced lung cancer. Clinical Nuclear Medicine. Vol. 1 No. 3. Pags. 93-96 August. 1976.

- 7) Jorge A. Doyle. Pulmón. Neumonología práctica. Pags. 269-283. Capítulo 18 Editorial Panamericana. 1968.
- 8) Fraser Robert G.M.D. J.A. Peter Paré. M.D. Diagnóstico de las Enfermedades del tórax. Capítulo VIII. Pags. 686-698. Salvat. Editores S.A. 1972
- 9) Hinshaw. H.C.; Garland, L.H. Enfermedades del Tórax. Carcinoma Broncogénico. Pags. 330. Editorial Interamericana, S.A. 1970.
- 10) Morris Simon. M.D. E. James Potchen. M.D. Marjorie Le May. M.D. Nuevos Horizontes en Radiología Pulmonar. Capítulo XII, Pags. 268. Gammagrafia Pulmonar en la investigación y el diagnóstico. Editorial científico Médica. 1972
- 11) Ogilvie Robertson F. Histopatología. Capítulo VI. Pags. 131-133. Cáncer bronquial. Editorial Interamericana, S.A. 1960.
- 12) Papanicolaou. G.N.; New Diagnosis Proc. Third Race. Betterment Conf. Pags. 528. 1928.
- 13) Priego Alfaro Julio César. Correlación anatomo-citológica del Cáncer del pulmón, en el Sanatorio de Huipulco. Tesis recepcional. 1967.

- 14) Russell. W.O.; Neidhart. H.W. Mountain. C.F.  
Griffith. K.M. y Chang. J.P. Cytodiagnosis of lung  
cancer. Acta Cytologica 7:1. 1963
- 15) Stanley. L. Robins. Tratado de Patología. Capítulo  
19. Pags. 679-687. Tumores Pulmonares.  
Editorial Interamericana. 1967.