

11235

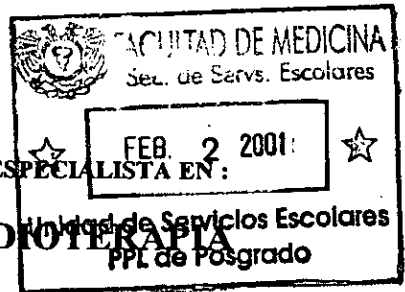
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
INCAN - MEXICO**

**CANCER DE PULMON CELULAS NO PEQUEÑAS III-B / IV REPORTE DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA - MEXICO DURANTE EL PERIODO
ENERO/1988 - DICIEMBRE/1992 Y PROPUESTA DE UN NUEVO
FRACCIONAMIENTO DE DOSIS EN RADIOTERAPIA PARA CANCER PULMONAR**

288566

TESIS



PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA CLINICA - RADIOTERAPIA

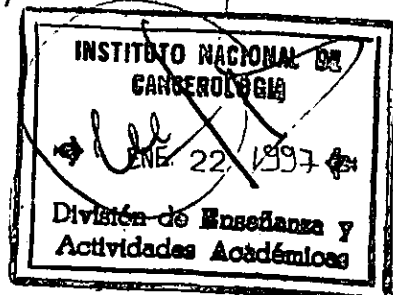
PRESENTA:

DOCTOR CARLOS RAUL VILLEGAS MEJIA

**ASESOR DE TESIS:
DR. JESUS ZAMORA MORENO**

**GENERACION 1994 - 1997
MEXICO D.F. 1997**

2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DEDICATORIA:

**A MARIA LEONOR Y DOÑALIS POR SU CONTINUO APOYO EN MI ESFUERZO Y
EN ESPECIAL A NUESTRO "ANGEL".**

AGRADECIMIENTO:

**AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA Y A SUS PROFESORES POR LAS ENSEÑANZAS DURANTE MI
PERMANENCIA EN MEXICO, AL DR. JESUS ZAMORA POR SER EL ASESOR DE
TESIS Y EN ESPECIAL A LOS PACIENTES DE CANCER POR SU ENTREGA Y
GRATITUD.**

INDICE:

OBJETIVOS GENERALES	5
OBJETIVOS ESPECIFICOS	5
CRITERIOS DE INCLUSION	6
CRITERIOS DE EXCLUSION	7
RESUMEN	7
INTRODUCCION	9
MATERIALES Y METODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSION	14
JUSTIFICACION DE NUEVA PROPUESTA	18
OBJETIVOS	19
CRITERIOS DE INCLUSION	20
RESUMEN	21
INTRODUCCION	23
MATERIALES Y METODOS	24
RESULTADOS	27
DISCUSION	28
CONCLUSIONES GENERALES	34
ANEXOS: . TEXTO DE FIGURAS	38
.. GRAFICAS	
... REFERENCIAS	

I. OBJETIVOS GENERALES:

- Conocer el estado actual de los pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas E.C. III-B / IV atendidos en el INCan durante el período de Enero/1988 y Diciembre/1992.
- Hacer una descripción detallada de este grupo de estudio desde un punto de vista terapéutico y valorar los resultados obtenidos.
- Obtener información acerca de la sobrevida y del real seguimiento de estos pacientes.
- Poder contar con datos claros que nos permitan hacer futuras propuestas terapéuticas en el grupo de pacientes estudiado.
- Revisar la Literatura general acerca de los esquemas de tratamiento empleados para este grupo de pacientes de etapas clínicas avanzadas y sus resultados.

II. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer la realidad del Instituto Nacional de Cancerología acerca de los esquemas terapéuticos empleados con estos pacientes y sus resultados.
- Valorar la eficacia de cada una de las modalidades de tratamiento empleadas en el contexto temporal

y de allí contar con bases para hacer nuevas propuestas.

- Tener resultados concretos con Radioterapia en modalidades Standar y en fraccionamientos de dosis para contar con un grupo control a las futuras propuestas terapéuticas con dicha modalidad.

III. CRITERIOS DE INCLUSION:

El estudio retrospectivo tiene como modalidad definir un grupo de análisis determinado en tódo su contexto por amplios márgenes de valoración con el fin de no ser tan estrictos en la realización y así poder contar con casi el 100% de los pacientes atendidos en el INCan, por lo anterior se han definido una serie de criterios de inclusión y exclusión que a continuación se enumeran:

1. Pacientes atendidos en la consulta externa de Neumología tanto de Cirugía como de Radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología del 1 / Enero / 1988 al 31 / Diciembre / 1992.
2. Contar todos los pacientes a su ingreso con un diagnóstico histológico con revisión realizada por patólogos del INCan de cáncer de pulmón de células no pequeñas.
3. Estar etapificados según la clasificación Internacional para las neoplasias pulmonares de la revisión de 1986 como III-B y IV.

4. No haber sido sometidos a procedimientos quirúrgicos con fines terapéuticos en el Instituto o fuera de él.

5. Contar con datos completos en la Historia Clínica y no dar lugar a dudas en cuanto a su histología y a su etapa clínica.

IV. CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se siguen los lineamientos de los criterios de inclusión y se excluyen todos aquellos pacientes que no cumplen con la totalidad de los datos solicitados haciendo incapié básicamente en ser clasificados como etapas clínicas diferentes a III-By IV y en ser de histología diferente a células no pequeñas.

V. RESUMEN:

Un estudio retrospectivo fué desarrollado en pacientes con diagnóstico de Cáncer Pulmonar Células no pequeñas, III-B / IV, admitidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre Enero / 1988 y Diciembre / 1992 .

En total se atienden 683 pacientes con diagnóstico de Cáncer Pulmonar de los cuales 313 pertenecen a III-B/IV (46%), divididos en 169 pacientes (25%) III-B y 144 pacientes (21%) IV; sexo

masculino 217 (69%) y 96 (31%) del sexo femenino con mayor proporción de pacientes mayores de 60 años y una relación Hombre:Mujer que va en aumento desde la 4° década hasta llegar a 3.37 en la Sexta década con una relación global de 2.25 acorde a lo reportado en diferentes series de Centro y Sur America y superior a lo definido por otros centros de referencia en México al igual que un reporte similar previo del INCan-México.

El mayor porcentaje correspondió a la extirpe Adenocarcinoma con 60% seguido del Epidermoide (38%), la variante de Células Grandes sólo se encontró en 7 / 313 casos reportados correspondiendo al 2% de la serie. El grupo III-B predominó con 169 pacientes (54%); las modalidades terapéuticas empleadas en los pacientes fueron un 25% para Radioterapia al igual que para tratamiento Sintomático definido como Analgésicos, Broncodilatadores, administración de Oxígeno Ambulatorio, etc.; 21% para Quimioterapia y 18% al cual se dejó sin tratamiento por las condiciones desde el ingreso.

La sobrevida lograda en los pacientes no varía según nuestros resultados con relación a la Etapa Clínica e Histología y sólo cuando se analizó por esquema terapéutico empleado se presentaron variantes con resultados de 242.8 días para Qt/Rt, 209.9 días en Quimioterapia, 189.4 días con esquema Standar de Radioterapia y 133 días para esquemas de Radioterapia Hipofraccionada en 56 de 113 pacientes que la recibieron, y por último con una sobrevida de 58 días correspondiente al grupo sin tratamiento de la serie del INCan-México.

VI. INTRODUCCION:

El Cáncer Pulmonar es la más importante causa de muerte en ambos sexos especialmente a partir de la Sexta década de la vida; en 1993, los datos epidemiológicos dan 175.000 casos estimados en U.S.A. con 100.000 correspondiendo a hombres y 75.000 para las mujeres; ocupando el 2º lugar luego de Próstata en los hombres y el 3º lugar en las mujeres con 140.000 muertes estimadas para el mismo año (4), "The U.S. Surgeon Gral's Report 1989" (5) habla de una posible relación causa-efecto y para 1994 aumenta la incidencia con 153.000 muertes en U.S.A.(6) de los cuales el 33% corresponde a los hombres y el 23% a las mujeres lo cual se confirma con el segundo reporte del programa SEER 1989-1991 (7) de 60.2 x 100.000 Hab. y según el mismo reporte con una tendencia futura luego de un período de meseta en los hombres hacia el descenso y en las mujeres continuando el aumento de casos para posteriormente darse el mismo descenso con una diferencia de 10 años.(8).

Desde el punto de vista terapéutico este grupo de pacientes continúa siendo enfocado en un plan paliativo en su mayor porcentaje según su estado clínico inicial, dirigido a un esquema de Quimioterapia o Radioterapia y en forma menor a esquemas combinados, a pesar de la modalidad de tratamiento escogida la curación continúa estable tanto por etapas como en su contexto global de un 10-13% (9) independiente del aumento de la Incidencia .

En relación a su Histología, en recientes décadas el Cáncer de Pulmón ha ido cambiando con un aumento paulatino de la variedad Adenocarcinoma posiblemente explicado por cambios en el patrón de tabaquismo de la población general (10)(11) y además, a la influencia de otros factores agregados

de tipo familiar, ambiental, genéticos, dietéticos, etc.(12). El Cáncer Pulmonar en México continua siendo un problema de Salud según reportes epidemiológicos de 1990 que lo definen como la segunda causa de muerte con 49.1x100.000 Hab.(13) y con un reporte actualizado a 1994 en el registro general con el 9º lugar en frecuencia según tipo de neoplasia y por sexo en 4º lugar en hombres y el 16º lugar para mujeres, además de definirlo por edades comenzando a aumentar desde la 4ª década de la vida y correspondiendo en mayores de 60 años a 39% y 35% en hombres y mujeres respectivamente, con tasas de mortalidad similares a otros sitios reportados en la Literatura (14).

VII. MATERIALES Y METODOS :

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con Cáncer de pulmón que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología-México durante el periodo comprendido entre Enero/1988 y Diciembre/1992 con histología de células no pequeñas a los cuales se les aplicó una encuesta diseñada para la captura de información requerida, se corrobora la extirpe histológica por patólogos del Instituto para excluir del estudio los pacientes con cáncer de células pequeñas y etapas clínicas diferentes a III-B / IV definidos desde el punto de vista de la Clasificación Internacional para Neoplasias Pulmonares(15); se valora la respuesta según el tipo de tratamiento ofrecido y anotado en el expediente al igual que la sobrevida medida desde el día de ingreso al Instituto y la fecha de su primer tratamiento hasta la fecha de su última atención médica o si está consignado en el expediente a la fecha de su defunción.

Se estudiaron por grupos de edad, sexo, etapa clínica en relación a la edad y Status Performans pre y post-tratamiento, esquemas de tratamiento y la relación existente entre las diferentes variables aplicadas en el estudio; referente al análisis estadístico se obtuvo la distribución de la frecuencia de cada una de las variables de interés y para determinar la asociación entre éstas se utilizó la prueba de Ji-cuadrada. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron evaluadas con la prueba de logrank. Todas las pruebas estadísticas se estimaron con un nivel de significancia del 95%.

Se analizan además los reportes de pacientes tratados con Radioterapia con descripción de su respuesta al tratamiento desde el punto de vista de esquema Standard de Radioterapia y su comparación con el grupo de 56/113 sometidos a Radioterapia con esquemas Hipofraccionados durante el período de estudio(16) con el fin de lograr en lo posible una primera comparación en términos de Sobrevida de pacientes tratados con Radioterapia en el INCan con cáncer de pulmón de células no pequeñas que sirva como grupo testigo para ensayos futuros de fraccionamiento de dosis en Radioterapia.

VIII. RESULTADOS :

Se analizaron 613 casos de los cuales 313 (46%) corresponden a III-B y IV con 25% y 21% respectivamente. La distribución por edad es de 43% entre los 40-60 años y del 50% para los mayores de 60 años. Como vemos en la **FIGURA 1** la relación entre Hombre:Mujer va

aumentando a medida que se incrementa la edad de los pacientes para ser más evidente en los mayores de 60 años y una relación global de 2.25 entre Hombre:Mujer confirmando lo anotado en la Literatura de Costa Rica y Colombia (1). En México el reporte del INCan de 1988 (3) concuerda con los datos publicados en nuestra serie y difieren de resultados previos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER-México) con una relación de 1.6 (2).

La distribución por SEXO en la serie del INCan corresponde a 69% para los Hombres con 217 pacientes y en mujeres 31% con 96 pacientes del grupo total; en el análisis de EDAD x SEXO en la FIGURA 2 se aprecia un aumento continuo en Hombres a medida que aumenta el grupo etario con predominio para el mismo grupo también en la distribución por Histología tanto para el Adenocarcinoma como para el Epidermoide pero que al ver el total de pacientes por grupo histológico específico no hay diferencia en términos estadísticos. El análisis de EDAD x ETAPA muestra directamente una mayor proporción de pacientes en E.C. III-B en el grupo de 60 ó más años y una distribución semejante en el grupo de 40-60 años.

Similar a los resultados anteriores se encuentra la relación de grupos etarios por Histología mostrando que a medida que aumenta el grupo de edad entre los 40-60 años comienza a darse una relación inversa entre Adenocarcinoma para menor edad y Epidermoide en el grupo de mayor edad.

En lo que respecta al TIPO DE TRATAMIENTO como se demuestra en la FIGURA 3 se mantiene la relación de pacientes para el grupo de Quimioterapia, Radioterapia y de tratamiento Sintomático y un 18% del grupo al cual no se le proporcionó ningún tratamiento en el Instituto frente

al 11% correspondiente a pacientes tratados con modalidades combinadas de Qt/Rt .

Todas las modalidades anteriormente descritas se dieron en el 66% con intento paliativo y en el 17% como modalidad curativa restando un 17% donde no se consigna por escrito la finalidad del tratamiento, no se encontró diferencia estadística cuando se analiza la Etapa Clínica frente al tipo de tratamiento ofrecido pero sí frente al diagnóstico Histológico como se demuestra en el CUADRO I al igual que al hacer el análisis del tipo de tratamiento tanto para Qt como para Rt se encuentra una mayor predilección de Quimioterapia para el subgrupo de Adenocarcinoma y la Radioterapia para la variedad Epidermoide y sin encontrar diferencia en las modalidades combinadas; nuevamente predomina el Adenocarcinoma en la modalidad de tratamiento sintomático similar a lo encontrado en el grupo sin tratamiento.

Analizando las diferentes modalidades de Quimioterapia ofrecidas a los pacientes encontramos que 102/313 (33%) recibieron Qt con diversos esquemas siendo 80% tratados con esquemas únicos y cuya distribución fue: F.A.M. (24%), CDDP / VP-16 (17%), CDDP / 5-FU (15%), CDDP / VELBE / MMC (11%) y un 20% correspondiendo a múltiples esquemas de Qt. lo cual se aprecia en la FIGURA 4; combinando Quimioterapia por Histología se encuentra que se ofreció en 75% para Adenocarcinoma y en 25% para los Epidermoides.

La Radioterapia se dió en 113/313 (36%) del total de pacientes como modalidad de tratamiento y de estos a 57/113 (50%) pacientes con esquemas Standar de fraccionamiento de dosis y en 56/113 (50%) con esquemas Hipofraccionados siendo un 25% del total los que recibieron RT al sitio

primario y 17% dirigida a sitio diferente al primario con fines curativos y 83% con fines paliativos basicamente. (FIGURA 5).

Los resultados con las diferentes modalidades terapéuticas no varían con base al diagnóstico histológico, edad, etapa clínica y sólo mostrando que el 54% presenta progresión, 13% persistencia tumoral y un 22% con resultado desconocido. (FIGURA 6).

Valorando la SOBREVIDA como se demuestra en el CUADRO II se encuentra mejor respuesta para los pacientes con esquemas combinados de tratamiento de Qt/Rt frente a las otras modalidades terapéuticas seguido de los pacientes tratados con Qt, lo que demuestra posiblemente una mejor selección para estos grupos de pacientes; igualmente hay mejor respuesta en términos de sobrevida para los pacientes tratados con esquemas de Radioterapia Standar frente a los pacientes de Hipofraccionamiento de dosis, posiblemente con igual explicación.

El análisis de las CURVAS DE SOBREVIDA demuestra que no hay diferencia estadística entre las etapas III-B y IV e histología al igual que por sexo y edad (FIGURA 7), solo se encontró diferencia al hacer la representación gráfica de Radioterapia frente a los pacientes a los cuales no se les proporcionó ningún tratamiento en las curvas pero sin validéz estadística significativa.

IX. DISCUSION :

Como vemos en nuestro estudio al igual que en otros trabajos sobre cáncer de pulmón se encontró un 46% de pacientes en etapas avanzadas y caracterizados por tener signos, síntomas y hallazgos clínicos que los ubican en grupos de alto riesgo no susceptibles de manejo radical con intento curativo sino desde el principio dirigida toda la atención a medidas terapéuticas paliativas.

Es de anotar que a medida que aumenta el grupo etario se va presentando un incremento en la incidencia del cáncer siendo ubicado más del 50% en mayores de 60 años y definiendo a la vez una relación global Hombre:Mujer de 2.25, pero llegando a ser de 3.34 en éste grupo de interés no encontrándose esta relación en otros reportes previos a nivel nacional. (1)(2)(3) (FIGURA 1).

Como se ha venido presentando en la Literatura en décadas recientes en lo que respecta a la distribución histológica (10)(11), nuestro trabajo también se comporta de igual manera con predominio del grupo de Adenocarcinoma en 60% frente a los otros tipos histológicos posiblemente también influenciado por el índice de tabaquismo presente en nuestra población del 95% tanto en hombres como en mujeres, siendo en ellas ligeramente inferior (5) (FIGURA 8).

Con referencia a los esquemas terapéuticos empleados es fundamental considerar siempre que estos pacientes como ya se comentó están enfocados en mayor término a planes paliativos pero que al hacer comparación en términos de significancia estadística y representación por curvas de supervivencia no hay una modalidad que sobresalga sobre las otras en resultados logrados ya que en general la distribución de pacientes fué similar, además se vé que no existe una propuesta terapéutica paliativa Standar aceptada en la Literatura actual para ofrecer a un 25% de pacientes a los cuales se les dió

tratamiento de tipo Sintomático sin dirigirse ningún esfuerzo hacia la paliación o al tratamiento definitivo del primario.

Si consideramos éste 25% de pacientes con tratamiento Sintomático y se le agrega el 18% de pacientes a los cuales no se les ofreció ningún tipo de tratamiento, así fuera de carácter sintomático, por motivos del paciente o de su estado general al ingreso, tenemos que considerar que un 43% de nuestros pacientes en etapas clínicas III-B / IV se dejan a su libre evolución sin programas de tratamiento ni propuestas paliativas; se podría influir en éste número considerable de pacientes con el fin de ofrecerles protocolos futuros de tratamiento con Radioterapia paliativa que cumpla con la finalidad específica de lograr gran adherencia al esquema terapéutico, buen nivel de paliación, ahorro temporal en su aplicación y lo fundamental, que cause la menor morbilidad posible durante su aplicación. (FIGURA 3).

Desde el punto de vista de modalidades terapéuticas es de considerar la Radioterapia como plan de tratamiento paliativo en esquemas de fraccionamiento de dosis diaria Standar o en los múltiples esquemas de Hipofraccionamiento clásicos y definidos como dosis mayores de 3 Gys/sesión y menor a 5 sesiones por semana aplicados en 56/313 pacientes y sin resaltar un esquema Hipofraccionado que diera mejores resultados frente a los otros a través del tiempo del análisis, al igual con lo que sucede en la literatura mundial; pero que al hacer una comparación en términos de respuesta y sobrevida contra los tratamientos Standar de RT si hay diferencia posiblemente explicado también en relación a la selección inicial propia de pacientes (CUADRO II).

Al hacer un análisis de los pacientes sometidos a Quimioterapia se vé que está acorde a otros reportes previos con 25% como modalidad única y una tercera parte como modalidad combinada; lo que se pone de manifiesto con un 80% de pacientes tratados con esquemas varios de Quimioterapia, es la evolución terapéutica con el tiempo de los diferentes medicamentos pero sin existir un esquema que sobresalga en nuestros pacientes en término de número de pacientes ni en porcentaje sobre los otros esquemas y correspondiendo fundamentalmente 50% del total de ellos sometidos a los 3 principales esquemas definidos hasta el momento en la Literatura para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. (FIGURA 4).

Con respecto a los estadios clínicos avanzados de los pacientes, se demuestra bien con nuestro trabajo y con otros reportados anteriormente sólo un 30% de casos sometidos a resección quirúrgica en general en U.S.A. y en lo que corresponde a México con <5% de casos operables y <2.5% de casos resecables según reportes sin publicar de Green y cols. en 1996.

Como última consideración se encuentra un 82% de pacientes clasificados como perdidos con actividad tumoral (PCAT) debido posiblemente al igual que lo referido en otros trabajos, a lo avanzado de la enfermedad al momento del ingreso a cualquier institución o al momento de solicitar atención médica y en forma similar reafirma el estado general y el tipo de pacientes que presentan cáncer pulmonar y que acuden al INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA -MEXICO así como a otros centros de atención en el país.(2)(3) (FIGURA 9).

X. JUSTIFICACION DE LA NUEVA PROPUESTA:

Según los resultados obtenidos con las diferentes modalidades terapéuticas en la revisión retrospectiva de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas y E.C. III-B / IV donde claramente se puede ver que no existe una modalidad de tratamiento que sobresalga sobre las otras sin estar influenciada por la escogencia propia de los pacientes para cada grupo de tratamiento.

Si consideramos que existe un 25% de pacientes a los cuales se les ofrece tratamiento sintomático sin considerar modalidades terapéuticas hacia la causa desencadenante de su sintomatología, sumado a éste grupo de pobre pronóstico está el 18% de pacientes que no se les ofrece ningún tratamiento, ni aún sintomático, posiblemente debido a su condición general al ingreso o al rechazo por parte del paciente y/o de sus familiares al ofrecimiento de cualquier modalidad de tratamiento, se tiene un 43% de pacientes del total sin propuestas claras y directas, así sea de tipo paliativo, para tratar al primario desencadenante de la enfermedad o de su sintomatología de consulta.

La mayoría de los pacientes tienen tumor demasiado avanzado para Radioterapia, Quimioterapia o modalidades combinadas de tipo radical al momento del ingreso a cualquier institución pero requieren tratamiento paliativo para los principales síntomas relacionados con el tumor intratorácico.

En pacientes con pobre condición general y con tumor demasiado avanzado para tratamientos radicales terapéuticos, así como para medidas paliativas con aplicación prolongada tanto de QT como con proyecciones extensas en Radioterapia, sumado a los costos de su tratamiento y a los

inconvenientes para los pacientes en su aplicación, los cuales deberían ser minimizados por las condiciones de los pacientes en éstas etapas clínicas; por lo tanto, un curso corto de Radioterapia de tipo paliativo con prostración y morbilidad mínima y con adherencia, aceptación y aplicabilidad máxima debería ser empleado en estos pacientes.

Además, como fué definido inicialmente por Weisenburger: "éstos parámetros clínicos de pronóstico / respuesta son evaluables en predecir la respuesta en términos de sobrevida en grandes grupos de pacientes, pero ellos no pueden ser seguidos con bases absolutas prohibitorias para el tratamiento de un paciente individual".

Todas las consideraciones anteriores nos dan las bases para plantear una nueva propuesta paliativa terapéutica con Radioterapia y así lograr influir en la paliación y en cierta forma en la sobrevida de este grupo de pacientes.

XI. OBJETIVOS GENERALES:

- Demostrar la adherencia a la nueva propuesta terapéutica de un tratamiento de Radioterapia Hipofraccionada para cáncer de pulmón de células no pequeñas y etapa clínica III-B / IV.
- Hacer un análisis detallado de la morbilidad desencadenada con la aplicación de éste nuevo esquema terapéutico.

- Analizar el plan propuesto desde el punto de vista de resultados paliativos sintomáticos logrados y correlacionarlos con la sintomatología del paciente a su ingreso así como compararla objetivamente con los resultados de los diferentes grupos de trabajo descritos en la literatura (30)(31)(32)(33)(34)(35).

- Tratar en lo posible con un informe preliminar y con seguimiento a 12 meses desde el ingreso de los pacientes de ver el comportamiento en términos de resultados paliativos y especialmente de la sobrevida lograda para estos pacientes y sin ser muy críticos, compararla con los resultados históricos logrados en la misma Institución en la revisión retrospectiva previamente descrita.

- Hacer finalmente una revisión de la Literatura en cuanto a propuestas terapéuticas para cáncer pulmonar de células no pequeñas y E.C. III-B / IV y compararla con la revisión histórica del INCan.

- México de 1988 / 1992 al igual que con los resultados logrados con la aplicación de la nueva propuesta de tratamiento.

XII. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes admitidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología en los Servicios de Neumología y Radioterapia desde el primero de Septiembre de 1995 en adelante.

- Contar con histología comprobada por patólogos del INCan -México correspondiente a cáncer

de pulmón de células no pequeñas y que tengan etapificación según la Clasificación Internacional de Neoplasias Pulmonares correspondiente a III-B / IV.

- Paciente de cualquier sexo y edad con cáncer de pulmón III-B / IV células no pequeñas inoperables y con enfermedad considerada por el grupo de trabajo como demasiado avanzada para tratamiento radical curativo tanto con Cx, Qt, Rt o sus posibles combinaciones o aún más, para tratamiento paliativo prolongado; con expectativas de vida mayor a un mes desde su admisión y síntomas relacionados a su tumor primario intratorácico independiente de su estado metastásico al ingreso.

- Se toman en cuenta todos los criterios anteriores y basados en ellos se excluyen pacientes que no corresponden a células no pequeñas y E.C. III-B / IV, además, de no contar con una sobrevida superior a un mes y con enfermedad localizada en forma bilateral en el torax no susceptible de ser tratada con un campo amplio que cubra el hemitorax contralateral en su porción parahiliar y supraclavicular.

XIII. RESUMEN:

El cáncer pulmonar de células no pequeñas actualmente representa un problema de salud pública tanto en U.S.A. como en los países en desarrollo con incidencia que va en aumento en hombres y mujeres siendo el sexo femenino según tendencias futuras epidemiológicas el más afectado, la tasa

de mortalidad continúa aumentando hasta llegar a ser de 40 x 100.000 habitantes en 1994, si se considera solamente la etapa clínica III-B / IV las estadísticas de incidencia, prevalencia, tratamiento, mortalidad y sobrevida son aún más desalentadoras pero en general con < 30% de pacientes operables en U.S.A. y < 5% en México.

Presentamos la experiencia preliminar del INCan-México de 10 casos de cáncer de pulmón CNP E.C. III-B / IV los cuales se analizaron desde el punto de vista de edad, sexo, etapa clínica, histología, tolerancia y adherencia al tratamiento, signos, síntomas iniciales y respuesta al protocolo de hipofraccionamiento en Radioterapia en un estudio de tipo prospectivo sin grupo control para un informe preliminar a 12 meses.

Hombres y mujeres se presentaron en igual porcentaje, 90% III-B y 10% IV, variedad Epidermoide 60% y Adenocarcinoma 30%, la edad fué similar en ambos sexos con una media de 63.5 años y 70% mayores de 60 años, Karnofsky al ingreso en 8/10 pacientes menos de 70%, pérdida de peso mayor al 5% en 70%; la tolerancia al tratamiento fué excelente con 80% de mejoría sintomática, 90% de disminución del dolor así como la disnea y 80% de mejoría radiológica en los primeros 5 meses de seguimiento.

Se obtuvo una buena adherencia al tratamiento, la tolerancia fué excelente y la sobrevida general hasta la fecha del informe preliminar fué de 192 días (6.4 meses) superando lo logrado en el INCan-México con esquemas de tratamiento Standar y con diferentes hipofraccionamientos con Radioterapia según revisiones anteriores, el estado general al final del informe fué de 40% de

pacientes vivos de los cuales 30% estaban con actividad tumoral (VCAT) y 10% sin actividad (VSAT).

XIV. INTRODUCCION :

El cáncer pulmonar representa actualmente la segunda neoplasia en incidencia tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo la cual va en aumento según datos epidemiológicos a partir de 1993; en 1994 se presentaron 153.000 muertes de los cuales el 33% correspondió a hombres (6) con amplia relación en ambos sexos al consumo de tabaco (5) y tendencias futuras al aumento siendo más evidente para el sexo femenino el cuál continúa su progresión hasta llegar a una fase de meseta ya dada en el sexo masculino pero con una diferencia de comportamiento estadístico de 10 años (8) lo cual no se hace aún manifiesto a nivel de países en vía de desarrollo como se demuestra en la relación global por sexo del cáncer pulmonar CNP para Hombres:Mujeres de 2.25 y en informe preliminar del INCan-México de 2.16 al igual que lo reportado por Villegas y cols. en vías de publicación de 3.37 en la sexta década de la vida (1)(2).

El grupo de pacientes que conforma dicha patología corresponde en términos generales a hombres y mujeres con una actividad tumoral al momento de solicitar atención médica manifestada por signos y síntomas de enfermedad avanzada y datos de gran compromiso general, definidos como de mal pronóstico en diferentes publicaciones; como sería la pérdida de peso >5%, grado de disnea, karnofsky e índice de actividad bajos al igual que la hemoglobina y las condiciones nutricionales entre

otros (17)(23), todo lo anterior ubica a estos pacientes en un grupo especial con condiciones que hacen difícil en más del 70% (17) a nivel de países desarrollados tomar una conducta terapéutica curativa quirúrgica desde el inicio y que en nuestros países representa un 90% o más según Green y cols. en vías de publicación no candidatos a medidas terapéuticas con intento curativo inicial.

Lo anterior corresponde a nuestra realidad de pacientes con cáncer pulmonar CNP, con tasas de curación menores al 10-15% con modalidades combinadas agresivas y en conjunto; sin hacer diferencias por etapa clínica lo cual sería más manifiesto, dado que el 43% (14) de los pacientes que acuden a hospitales está representado por etapas clínicas avanzadas no susceptibles de enfoques curativos sino por el contrario, el gran esfuerzo debe estar destinado a buscar alternativas paliativas que ofrezcan altas posibilidades para las instituciones y para el mismo paciente de ser aplicadas en ellos con morbilidad mínima y que garantice un alto índice de adherencia a dichas propuestas.

XV. MATERIALES Y METODOS :

Desde Septiembre de 1995 en adelante se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón células no pequeñas según revisión de patólogos del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)-México atendidos en la consulta de Neumología que correspondían a etapas clínicas III-B / IV, independiente del sexo y la edad, inoperables y con enfermedad considerada por el grupo de trabajo como demasiado avanzada para ser candidatos a tratamientos radicales con intento curativo en modalidades terapéuticas únicas o mixtas (Qx-Qt-Rt) ó como candidatos a programas paliativos

prolongados por su condición general al ingreso; pero con expectativas de vida mayor a un mes desde su admisión y con síntomas relacionados a su tumor primario intratorácico e independiente de si presentaban enfermedad metastásica inicial o no y con el sólo criterio de exclusión de ser histología de células pequeñas y una etapa clínica diferente a III-B/IV; es decir, sin excluir pacientes basándonos en su estado general, pérdida de peso, sexo, índice de Karnofsky, etc.

Se propone una encuesta diseñada para la recolección de la información, se da la explicación de la propuesta de tratamiento al paciente y familiar y se obtiene la autorización de cada candidato; es de resaltar que no sería ético contar con un programa terapéutico control de "wait and see" (11) por lo que se propone un brazo control de tipo histórico con la misma población de referencia del Instituto pero atendido en otro contexto temporal ya definido en el reporte de Villegas y cols. previo así como también en Green y cols (2).

Se trabaja con base en datos del ingreso, distribución por edad, sexo, histología, síntomas iniciales, factores de mal pronóstico, posteriormente se hace un estudio de adherencia al tratamiento, síntomas durante su aplicación, morbilidad desencadenada y por último se dan los resultados con base en morbilidad, seguimiento sintomático mes a mes y evolución radiológica con datos extractados del estudio prospectivo, descriptivo, no randomizado hasta un período de seguimiento de 6 meses; además, se da la sobrevida obtenida hasta la fecha del informe preliminar luego de 12 meses de seguimiento del protocolo y se compara con datos de la misma población de referencia y técnicas terapéuticas, pero con enfoque y contexto temporal diferente que hacen difícil una comparación con validez estadística real de los dos brazos del trabajo.

Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con Radioterapia modalidad Hipofraccionada, sin hacer exclusión por edad, estado general, pérdida de peso, índice de Karnofsky, grado de disnea, metastasis presentes o no, etc.

El plan básicamente consistió en la aplicación de un esquema similar al propuesto por Baullet y cols (29) con dosis total de 23 Gys en 4 sesiones dadas los días 1° - 3° - 15° y 17°, con fracciones de 5 - 5 - 6.5 y 6.5 Gys respectivamente para una dosis biológica equivalente de 38.9 Gys y TDF = 64 en tratamiento Standar (2 Gys x día / 5 x semana) (CUADRO III); los campos de tratamiento se planean para incluir la representación macroscópica tumoral definida con base en TAC o en su defecto en Radiografías de Torax dando un margen de 2 centímetros al tumor y a las adenopatias así como también, cubriendo las areas parahiliares bilaterales con protección de todos los campos pulmonares no incluidos en la planeación final, se incluye también las zonas supraclaviculares bilaterales sin tener en cuenta la localización inicial topográfica del tumor dentro del torax, todo lo anterior se planea en 2 campos AP-PA opuestos, técnica isocéntrica, para dar tratamiento los días señalados inicialmente sin hacer reducción del campo resultante a pesar de su tamaño durante el transcurso de las sesiones y valorando al final de la cuarta sesión los resultados obtenidos, se da un primer control de los pacientes al mes de finalizado el tratamiento y allí se define según la respuesta clínica y radiológica si amerita o no dos sesiones más de 5 Gys cada una para así completar una dosis final de 33 Gys / 6 sesiones / 49 días con TDF = 85 y una dosis equivalente biológica de 51.5 Gys siendo esto la única posibilidad de modificación al plan inicial de tratamiento (CUADRO III).

XVI. RESULTADOS :

Se analizaron los expedientes de 10 pacientes seguidos durante el inicio del estudio prospectivo encontrando una distribución semejante en sexo, el 70% correspondía a mayores de 60 años con una media de 63.5 años (44 -74 años), la histología predominante fué para el tipo Epidermoide con 60% y un 30% para Adenocarcinoma, referente a la sintomatología se encontró un 70% de disnea y dolor, 60% con tos al igual que múltiples síntomas al ingreso al hospital; 80% se encontraba con un estado de Karnofsky menor al 70% previo al inicio del tratamiento al igual que una disminución de peso mayor al 5%, fumadores en 90%, síntomas previos de 1 - 3 meses en 40% y 30% de 3 - 6 meses, el resto con más de 6 meses de patología previa a la consulta al Instituto (**CUADRO IV**).

La distribución por etapa clínica correspondió al 90% y 10% para las etapas III-B y IV respectivamente, el análisis de Hemoglobina y Albúmina inicial sólo dió como resultado un 10 y 20 % con parámetros bajos haciendo difícil por el número de pacientes una interpretación estadística significativa, en un 40% de los pacientes se encuentra consignado el dato de tamaño tumoral previo al inicio del tratamiento siendo en promedio de 22 centímetros cuadrados con variación de 8 - 56 cents. cuadrados; el 100% de los pacientes recibió el esquema de tratamiento hipofraccionado propuesto y sólo un paciente en su última sesión presentó alteración por error en el manejo de fechas pero que para efectos de análisis no alteran la valoración final (**CUADRO V**).

La evolución radiológica, disminución de peso, disnea, karnofsky y el dolor presentaron en general un comportamiento semejante con una recuperación continua que se inició desde la aplicación de la

primera sesión de Radioterapia persistiendo la mejoría y haciéndose más evidente alrededor del 4° - 5° mes posterior al inicio del tratamiento en 80 - 90% de los pacientes; para luego iniciar una disminución o deterioro de todos los pacientes hasta el 6° mes donde se encuentra un período de estabilidad sin más deterioro de los mismos (FIGURA 10 -11 -12 -13 -15).

Los resultados en términos de morbilidad por la aplicación del protocolo son mínimos (CUADRO VI), no se encontró un sólo caso de neumonitis a pesar de los campos de radioterapia utilizados que tenían una mediana para hombres de 396 cents. cuadrados y para mujeres de 288 cents. cuadrados, muy por encima de los parámetros convencionales en la literatura, donde difícilmente se encuentran planeaciones paliativas mayores a 200 cents. cuadrados (CUADRO VII).

La sobrevida obtenida con este protocolo correspondió a una media de 192 +/- 6 días (6.4 meses) y 179 días (5.9 meses) como mediana al momento del cierre del informe preliminar, igualmente un 60% de pacientes se encontraban muertos con actividad tumoral (MCAT), 30% vivos con actividad tumoral (VCAT) y 10% vivos sin evidencia de actividad tumoral (VSAT) (FIGURA 14).

XVII. DISCUSION:

La distribución por sexo en nuestro trabajo no corresponde a las tendencias actuales donde se refleja el mayor aumento de la patología en el sexo femenino como se ha venido presentando según datos epidemiológicos así como también todos nuestros resultados pueden reflejar el grupo reducido de

pacientes, haciendo difícil sacar conclusiones en cuanto a factores pronósticos, etc.; la edad se encuentra dentro de los parámetros de presentación con un incremento desde la 4ª década de la vida hasta llegar a ser más manifiesto en la sexta década; en lo referente a la histología, continúa predominando el tipo Epidermoide en relación 2:1 al Adenocarcinoma diferente al aumento paulatino que se viene dando en los últimos años hasta un predominio del tipo Adenocarcinoma (10)(11), lo anterior posiblemente con igual explicación basada en el tamaño de la muestra del estudio.

Al hacer un análisis del grupo de estudio, se puede apreciar claramente las características de la gran mayoría de pacientes que acuden a centros de atención dedicados al cáncer pulmonar en países en desarrollo, dados éstos pacientes por etapas avanzadas y en condiciones generales que los sitúan dentro de grupos con múltiples factores de mal pronóstico (23); y donde el esfuerzo terapéutico debe estar encaminado a la paliación del paciente con un enfoque que cause la menor morbilidad y a la vez la mayor adherencia por parte del enfermo al tratamiento propuesto, pero que a la vez garantice un nivel de calidad de vida satisfactorio y que además no consuma el valioso poco tiempo de vida con que cuentan éstos pacientes.

Desde los estudios iniciales de Regato (26) y Buschke (27) donde se proponía el "período de simples dosis masivas" basado en la necesidad de tratar el mayor número de pacientes pero ahorrando a las instituciones y a los pacientes tiempo y dinero, por la poca disponibilidad de máquinas de alto voltaje y al gran auge de la Radioterapia para el tratamiento de determinadas patologías en esas épocas, se dan las bases de los múltiples esquemas de tratamiento con alteración de los fraccionamientos en diferentes áreas como los tumores mamarios inicialmente con la experiencia del M.D. Anderson a

principios de los 60's (16) y siguiendo con los protocolos del Mount Vernon Hospital para cáncer pulmonar (28); los anteriores intentos y los que les continuaron estaban todos enmarcados en esquemas de fraccionamiento de dosis mayores a 3 Gys por sesión y menos de 5 sesiones por semana pero con temores hacia la morbilidad tardía definida por experiencias pasadas en el uso de altas dosis por fracción; aunque teniendo en cuenta el tipo de paciente al cuál se le va a ofrecer dicha modalidad y la sobrevida tan corta con que cuentan según su etapa clínica, es factible la implementación de nuevos fraccionamientos sin hacer caso en forma definitiva a secuelas tardías por Radioterapia hipofraccionada, ya que como es considerado en la mayoría de protocolos de fraccionamiento de dosis para el cáncer pulmonar CNP (CUADRO VIII) dichos pacientes difícilmente alcanzarán la sobrevida necesaria para que las secuelas tardías se manifiesten en ellos.

Nuestro protocolo de Hipofraccionamiento se basa en la aplicación de la menor cantidad de sesiones de radiación en un paciente que de antemano se encuentra en mal estado general y con factores pronósticos adversos, pero sin deteriorar más la calidad de vida ni disminuir la sobrevida del paciente; todo lo anterior con base en la tolerancia específica del tejido radiado según lo descrito por Ellis en 1967; se propone un nuevo esquema de fraccionamiento de dosis dado en 4 sesiones de radiación aplicadas en los días 1°-3°-15° y 17° (29) con morbilidad mínima y/o susceptible de ser tratada con medidas de sostén sin recurrir a prolongadas hospitalizaciones.

La respuesta de los pacientes a la aplicación del nuevo protocolo fué excelente al igual que la adherencia y aceptación del tratamiento, evidenciado en un 100% de cumplimiento de las dosis propuestas; en lo que respecta a la sintomatología inicial con que acuden éstos pacientes, se presenta una disminución con recuperación del estado general desde las primeras sesiones de tratamiento lo

cual continua aumentando repercutiendo en la calidad de vida definida en términos medibles en nuestro estudio como mejoría en el grado de disnea, tos, dolor, aumento del nivel de Karnofsky comparativamente a los datos aportados en la valoración pre-tratamiento (FIGURA 10 - 11 -12 - 13); al igual que una valoración más objetiva desde el punto de vista de mejoría radiológica a medida que transcurren las sesiones de radioterapia y en los meses siguientes a la aplicación del tratamiento como se aprecia en la FIGURA 15.

Presentando en términos generales 80-90% de mejoría en todos los parámetros enunciados anteriormente siendo esto más manifiesto desde el primer mes hasta el 5° mes de seguimiento para luego como se observa en las gráficas anteriores y también definido en los múltiples estudios de hipofraccionamiento para cáncer pulmonar (30) (31) (32) (33) (34) (35), comenzar un deterioro progresivo de la condición general de los pacientes posiblemente desencadenado por la evolución normal de la enfermedad como es explicado en los diferentes esquemas de hipofraccionamiento en pulmón.

Desde otro punto de vista, sin demeritar los anteriores; se aprecia con la aplicación del protocolo una disminución y ahorro tanto para la Institución en términos de tiempo, técnico-equipos, gasto físico de equipos, personal médico y paramédico, uso de equipos; y para el paciente en términos de su economía general y en su tiempo de asistencia a la implementación de los tratamientos, una reducción del 86% en el protocolo de 4 sesiones y del 80% en el de 6 sesiones de radioterapia comparativamente con un tratamiento de radioterapia Standar de 6000 cGys en 6 semanas de duración con tratamiento diario.

Un punto de gran interés a pesar que desde el análisis estadístico no cumple con todos los criterios de factibilidad concierne al tema de comparar estrictamente pacientes tratados en la misma Institución con esquemas Standar y aún con esquemas de hipofraccionamiento con nuestro grupo de estudio, todo por darse en un contexto temporal diferente, pero que por ser un grupo de control histórico no pierde la total validéz estadística con los resultados obtenidos en la misma Institución para un grupo de pacientes con iguales características de influencia y procedencia pero tratados con diferentes métodos terapéuticos, o como mínimo, con enfoques temporales diferentes y descritos en Villegas y cols. en via de publicación y cuyos resultados se pueden apreciar en el **CUADRO IX-XI**.

Según éstos resultados y haciendo a un lado la diferencia y el enfoque temporal que caracterizó a cada grupo de tratamiento, se puede analizar claramente que dichos pacientes al ser tratados con radioterapia tanto en esquemas Standar como hipofraccionados históricos son superados en terminos de sobrevida en 10% y 30% respectivamente con la aplicación del nuevo esquema de tratamiento hipofraccionado propuesto a pesar de ser un reporte preliminar y de contar a la fecha del cierre del análisis con 40% de pacientes vivos; además, al compararse con los resultados obtenidos y publicados en las diferentes series de la literatura y presentados en el **CUADRO VIII** con grupos de mayor número de pacientes pero en su mayoría procedentes de estudios multiinstitucionales; se encuentran nuestros resultados dentro de los mismos parámetros de sobrevida general y aún superando en algunos de ellos los datos publicados, además de como se mencionó anteriormente, teniendo en cuenta el carácter de reporte preliminar con corte de seguimiento a 12 meses desde la fecha de iniciación del estudio.

Con el fin de mostrar estadísticamente la validéz de nuestro trabajo en términos de sobrevida, se puede ver claramente en la **FIGURA 16** para los 10 pacientes del nuevo esquema de tratamiento con radioterapia, como el 50% de probabilidad de sobrevida está alrededor del 7°-8° mes por el método de Kaplan-Meier y al analizarse comparativamente con la curva de sobrevida de los pacientes sometidos a tratamiento con esquemas de hipofraccionamiento desde 1988 hasta 1992 en el Instituto Nacional de Cancerología - México se puede ver la diferencia en términos de representación gráfica pero sin alcanzar una validéz estadística significativa ($p: 0.1590$) (**FIGURA 17**).

XVIII. CONCLUSIONES GENERALES:

1. Los datos reportados concuerdan con informes previos tanto del INCan como de otros centros mexicanos dedicados a la atención de la patología neoplásica pulmonar donde se pone de manifiesto una vez más la alta letalidad y los pocos éxitos logrados debido a la avanzada etapa clínica de los pacientes que acuden a solicitar atención médica con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas.

2. Se debe de orientar el esfuerzo terapéutico básico a la paliación de los pacientes por las características propias de ellos y las condiciones de ingreso a las Instituciones imposibilitando la implementación de programas de Qt, Rt ó Cirugía radical y aún más para planes de tratamiento paliativo prolongado.

3. Los resultados de Sobrevida concuerdan con lo reportado en la Literatura en términos de mejores resultados terapéuticos estadísticos para los pacientes tratados con modalidades combinadas de Qt/Rt frente a los tratados con modalidades únicas.

4. Una vez se logren mecanismos de diagnóstico precoz de cáncer pulmonar y unas mejores campañas campañas contra los carcinógenos involucrados en la oncogénesis se podrá inferir que en un futuro la incidencia adquirirá una tendencia descendente en el tiempo.

5. Se pone de manifiesto a nivel local la necesidad de implementar planes terapéuticos dirigidos

a un considerable número de pacientes a los cuales por sus condiciones médicas generales no se les puede ofrecer programas paliativos prolongados, debiendo ser considerados quizás en nuevos protocolos de Radioterapia con fraccionamiento de dosis.

6. Se evidencia la gran adherencia lograda por nuestros pacientes al protocolo y la poca si nó nula sintomatología y morbilidad desencadenada por el esquema aún considerando lo avanzado del tumor y los grandes campos de radiación aplicados a los pacientes.
7. Se propone un esquema práctico, cómodo y fácil de aplicar en los pacientes a pesar de su estado general con ventajas para el mismo paciente en términos de gastos económicos y de ahorro de tiempo valioso, y para la Institución desde todo punto de vista con la salvedad de no excluir a ningún paciente por causas diferentes a no corresponder a la Histología del estudio así como tampoco a la etapa clínica avanzada propuesta.
8. Los resultados referentes a paliación concuerdan con lo reportado por otros investigadores en centros a nivel mundial con respecto a la duración de la respuesta hasta los primeros 5 meses de valoración, para luego comenzar a darse un deterioro paulatino y continuo del estado general y de lo logrado inicialmente a partir del sexto mes; posiblemente desencadenado por la evolución natural de la enfermedad.
9. Sin ser dos grupos de estudio realmente randomizados pero con la validez de ser un tratamiento aplicado a una población de referencia que guarda las mismas características pero

en un contexto temporal y posiblemente conceptual diferente, se adquiere una respuesta en términos de supervivencia en días comparativa a los resultados publicados en otros centros, y siendo ésta comparación aún más favorable si se valora con los resultados obtenidos históricamente con los mismos pacientes que acuden al Instituto Nacional de Cancerología tanto en la valoración de esquemas de radioterapia estándar como en los esquemas de hipofraccionamiento de dosis.

10. Queda definido con el anterior planteamiento un grupo de pacientes que servirá de brazo control a propuestas futuras de fraccionamiento de dosis en cáncer pulmonar de células no pequeñas con E.C. III-B / IV dado lo anterior por los resultados obtenidos y con miras en un futuro poder diseñar nuevos esquemas de tratamiento paliativo con radioterapia para lograr mejorar los datos alcanzados actualmente con la aplicación del protocolo.
11. La gran mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada e irreseccable, por lo tanto son considerados desde un inicio como incurables con tratamientos de Cirugía o Radioterapia; ésta observación sumada a los inconvenientes para los pacientes de esquemas de radiación con proyecciones extensas y poca disponibilidad en países en vía de desarrollo de equipos de megavoltage, fueron los incentivos para nosotros de buscar la aplicación de esquemas de radiación hipofraccionada en pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas avanzadas.
12. El papel más importante de la Radioterapia en cáncer pulmonar E.C. III-B / IV de células no pequeñas es la paliación y la eficacia de ésta terapéutica ha sido demostrada repetidamente

en múltiples estudios y centros a nivel mundial; lo cual también se reflejó en nuestros resultados con cerca de 80-90 % de mejoría global en nuestros pacientes.

13. El tratamiento en general fué muy bien tolerado sin llegar a presentarse casos de esofagitis severa, reacciones agudas ó tardías de piel, casos de mielopatía, así como tampoco complicaciones fatales atribuibles directamente a la aplicación del protocolo y no a la evolución natural del cáncer pulmonar.

14. Aunque los esquemas de Radioterapia hipofraccionada a menudo han recibido atención negativa a causa de la “posible” pérdida de control tumoral y aumento de secuelas tardías (26) (17), nosotros al igual que otros investigadores no hemos encontrado tasas de sobrevida disminuida ó efectos adversos incrementados con la aplicación de esquemas hipofraccionados en cáncer de pulmón células no pequeñas, comparados a los reportes de Radioterapia Standar; más aún, en éste tipo de pacientes donde la paliación es el objetivo principal, el riesgo incrementado de complicaciones tardías asociadas a éstos esquemas no es de gran preocupación a causa de la corta sobrevida con que cuentan éstos pacientes.

15. En conclusión, nuestros resultados sugieren que en pacientes con enfermedad en etapa clínica III-B / IV, un curso de 24 Gys / 4 sesiones / 17 días es comparable en resultados y quizás viendolo desde el punto de vista del paciente y de la institución aún mejores que los esquemas convencionales de radiación standar diaria por 6-7 semanas.

XIX. TEXTO DE FIGURAS:

FIG. 1

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV EDAD x SEXO

TEXTO: COMPORTAMIENTO POR SEXO A MEDIDA QUE AUMENTA LA EDAD Y LA RELACION CORRESPONDIENTE

FIG. 2

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV EDAD / SEXO

TEXTO: REPRESENTACION NUMERICA Y ESQUEMATICA DE LA RELACION HOMBRE:MUJER POR EDADES

FIG. 3

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV TIPO Tx

TEXTO: COMPORTAMIENTO DE LOS DIFERENTE ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES III-B / IV DE CANCER PULMONAR CNP.

FIG. 4

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV Dx / QT

TEXTO: VARIACIONES DE LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS DURANTE 1988 / 1992 INCAN - MEXICO SEGUN LA HISTOLOGIA.

FIG. 5

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV Tx CURATIVO RT

TEXTO: PACIENTES SOMETIDOS A RT COMO MODALIDAD UNICA CURATIVA EN EL GRUPO DE ESTUDIO DE 1988 / 1992.

FIG. 6

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV Rta Tx / STATUS

TEXTO: COMPORTAMIENTO DE LOS PACIENTES EN TERMINO DE ESTADO GENERAL POSTERIOR A SU TRATAMIENTO Y EN SU ULTIMO CONTROL

FIG. 7

**CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV S.V. / ETAPA 56 / 313 CASOS
HIPOFRACCIONADO INCAN 88 / 92**

**TEXTO: REPRESENTACION DE LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES HISTORICOS
DEL INCAN -MEXICO POR ETAPA CLINICA (1988-1992).**

FIG. 8

**CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV Dx / SEXO**

**TEXTO: COMPORTAMIENTO DE LA HISTOLOGIA EN RELACION AL SEXO PARA
LOS PACIENTES CON CANCER PULMONAR DE 1988-1992 E.C. III-B / IV.**

FIG. 9

**CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV STATUS**

**TEXTO: ESTADO GENERAL DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO RETROSPECTIVO
DE CANCER PULMONAR III-B / IV DURANTE EL PERIODO 1988-1992.**

FIG. 10

**PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO
DISNEA / TIEMPO**

**TEXTO: EVOLUCION EN EL TIEMPO DE LOS PACIENTES CON DISNEA SOMETIDOS
AL NUEVO PROTOCOLO DE RT.**

FIG. 11

**PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO
DOLOR / SEGUIMIENTO - RT**

**TEXTO: COMPORTAMIENTO DEL DOLOR EN EL TIEMPO DESDE EL INGRESO
HASTA EL INFORME PRELIMINAR.**

FIG. 12

**PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO
K. > 80% / TIEMPO**

**TEXTO: REPRESENTACION DE PACIENTES CON K > 80% DESDE EL INGRESO
HASTA EL SEXTO MES POST-TRATAMIENTO.**

FIG. 13

**PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO
DISMINUCION DE PESO / TIEMPO**

**TEXTO: REPRESENTACION DE LOS PACIENTES CON PERDIDA DE PESO MAYOR
AL 5% DESDE EL INGRESO HASTA EL SEXTO MES POST-TRATAMIENTO.**

FIG.14

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV STATUS

TEXTO: REPRESENTACION AL TERMINO DEL CIERRE DEL INFORME PRELIMINAR
CON EL NUEVO PROTOCOLO DE RT.

FIG.15

PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO

EVOLUCION RADIOLOGICA

TEXTO: VALORACION DE LA EVOLUCION RADIOLOGICA CONSIDERADA COMO %
DE MEJORIA ATRAVEZ DEL TIEMPO DEL ESTUDIO.

FIG.16

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV S.V. 10 CASOS

PROTOCOLO INCAN

TEXTO: REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL COMPORTAMIENTO DEL NUEVO
ESQUEMA EN SOBREVIDA CALCULADA EN MESES.

FIG.17

HIPOFRACCIONADO INCAN

CURVA DE SOBREVIDA COMPARATIVA

TEXTO: COMPARACION DE SOBREVIDA CON ESQUEMAS DIFERENTES
HIPOFRACCIONADOS DURANTE 1988 / 1992 Vs. NUEVO ESQUEMA 1995 / 1996
INCAN - MEXICO.

FIG. 1
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV **EDAD / SEXO**

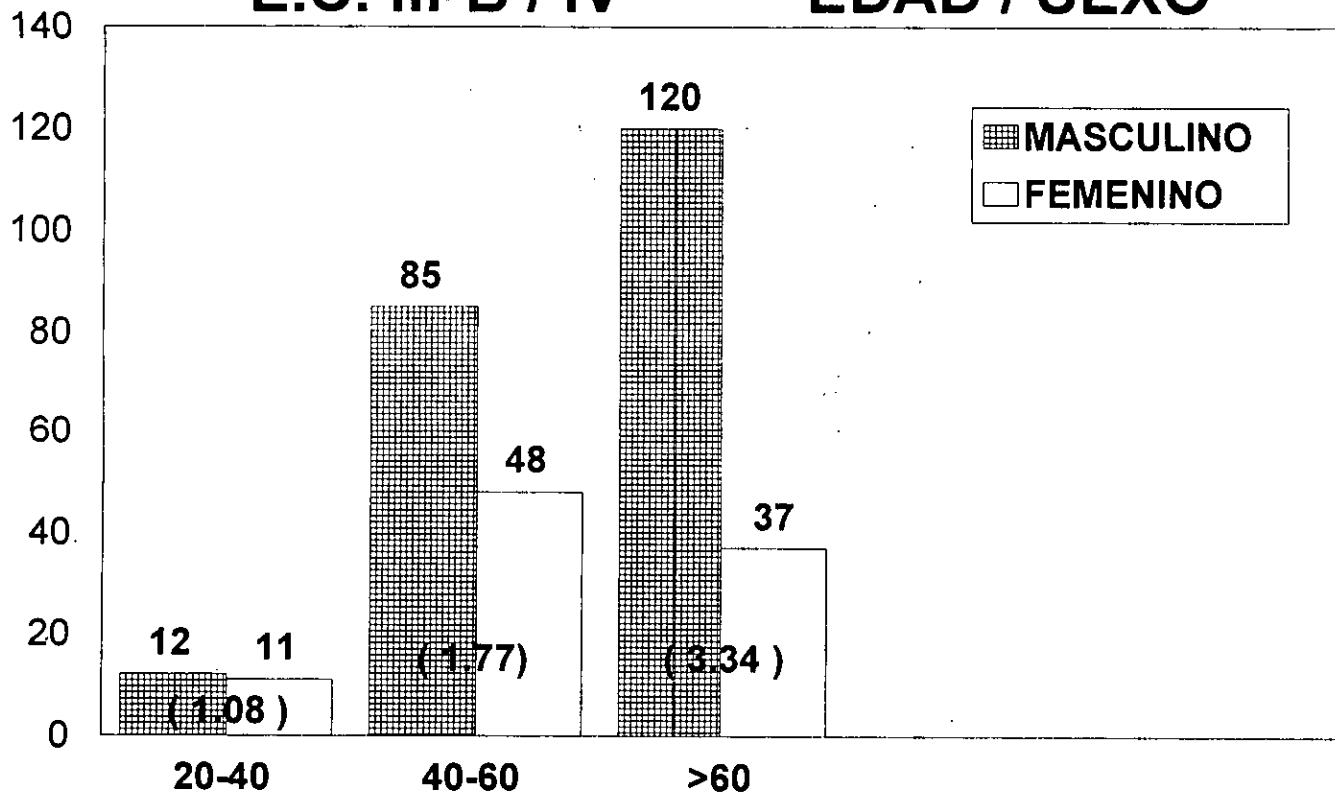


FIG. 2
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV EDAD x SEXO

EDAD	MASCULINO	FEMENINO	RELACION H : M
20-40	12 (52.0)	11 (48.0)	1.08
40-60	85 (64.0)	48 (36.0)	1.77
> 60	120 (77.0)	37 (23.0)	3.34
TOTAL	217 (69.0)	96 (31.0)	2.25

FIG. 3
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV **TIPO Tx**

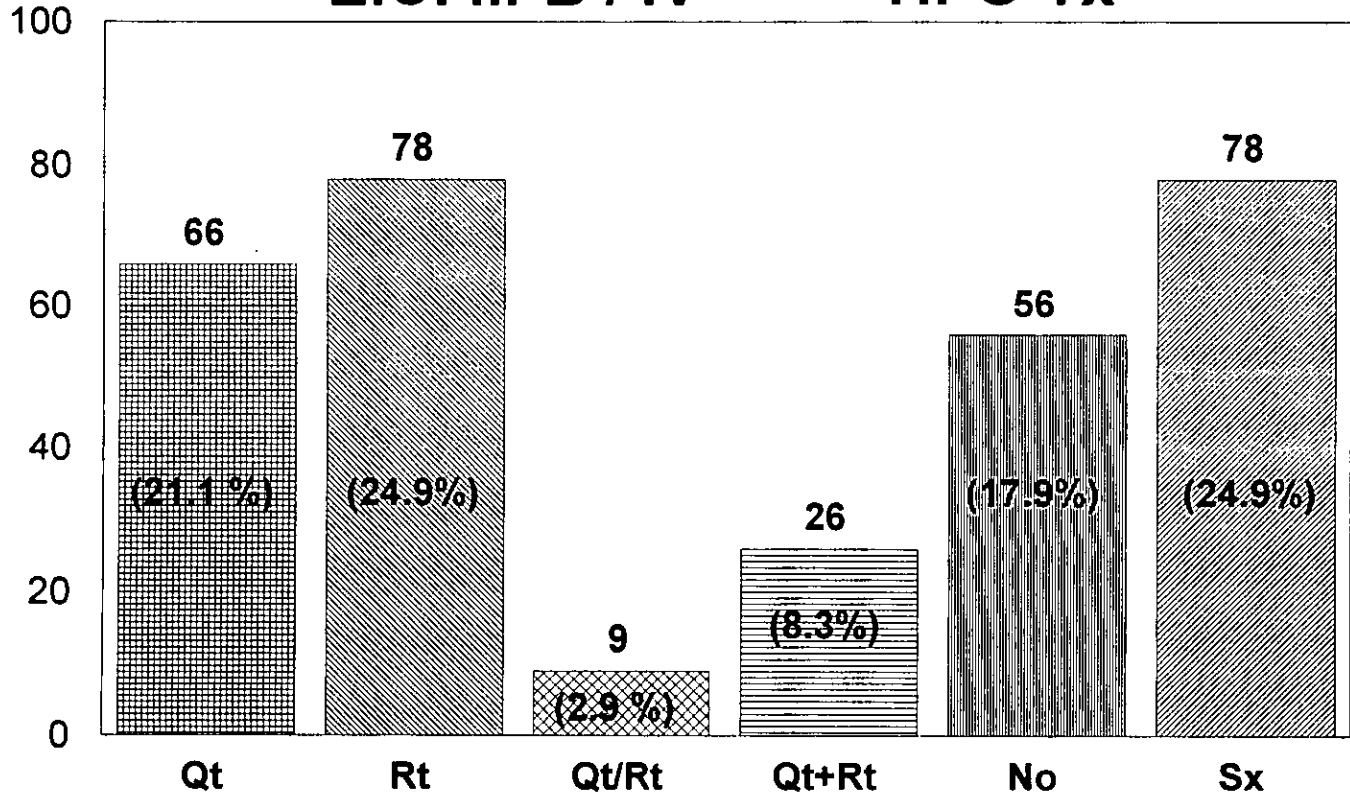


FIG. 4
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV **Dx / Qt**

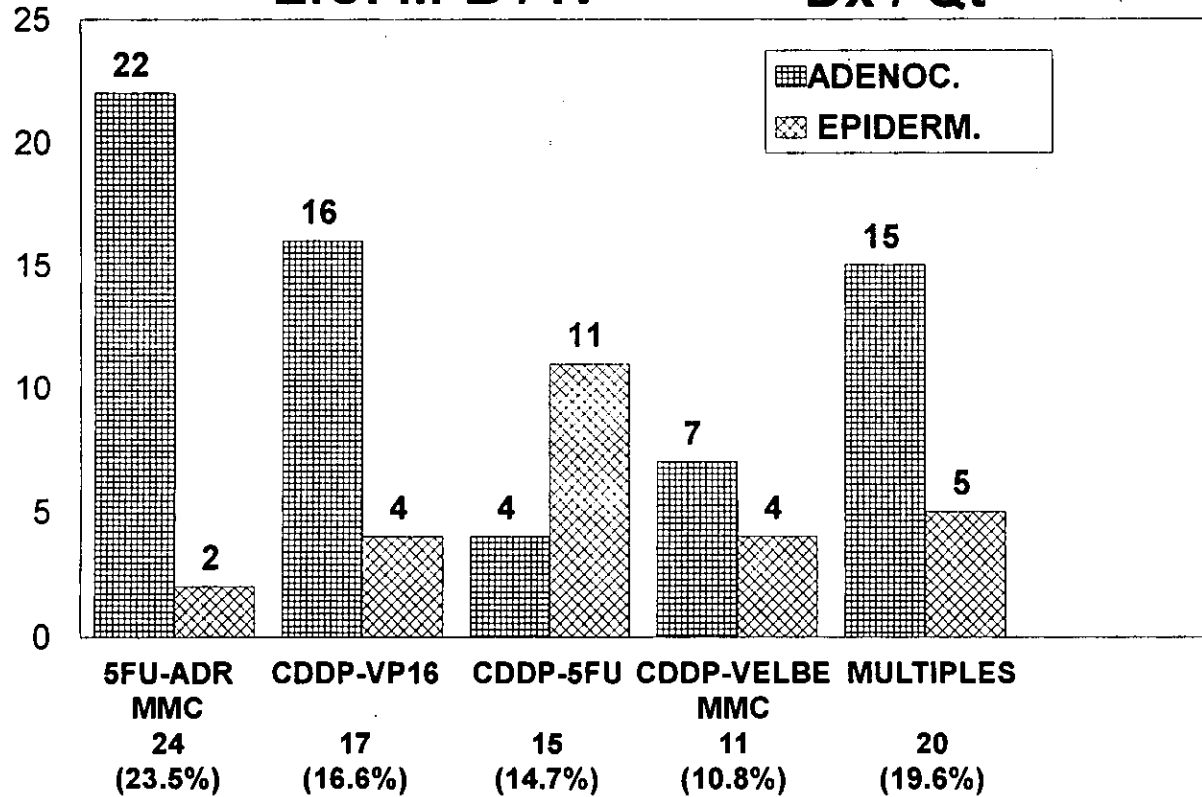


FIG. 5

CANCER DE PULMON CNP

E.C. III-B / IV Tx CURATIVO RT.

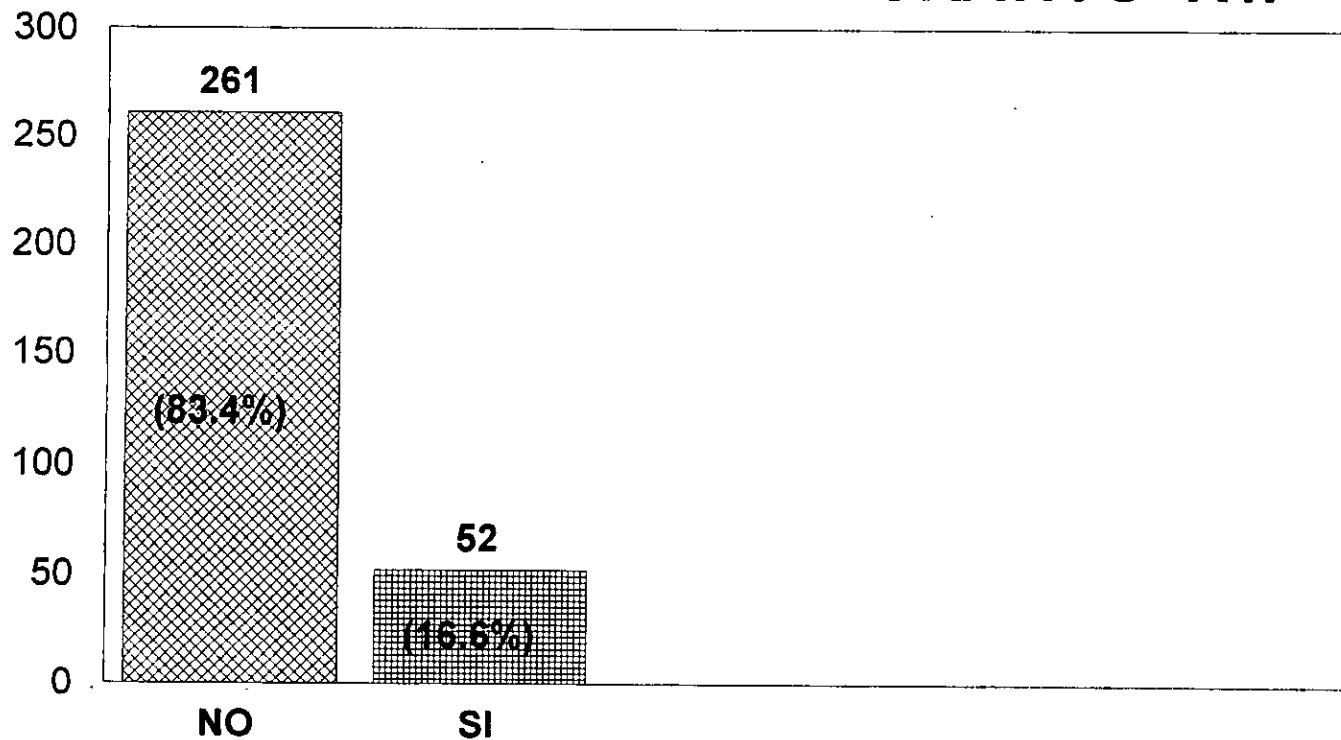


FIG. 6

CANCER DE PULMON CNP E.C. III-B / IV RESPUESTA A Tx.

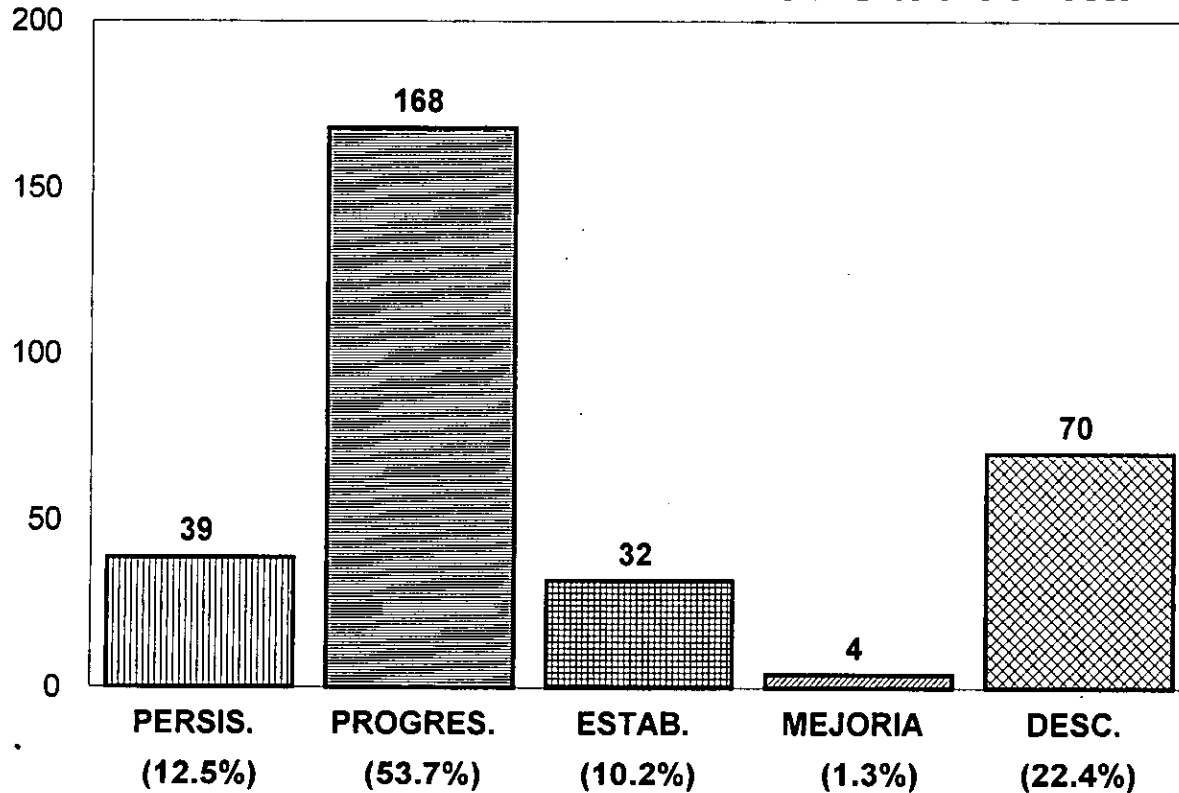


FIG. 7
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV S.V. / ETAPA 56/313 CASOS
HIPOFRACCIONADO INCan. 88 / 92

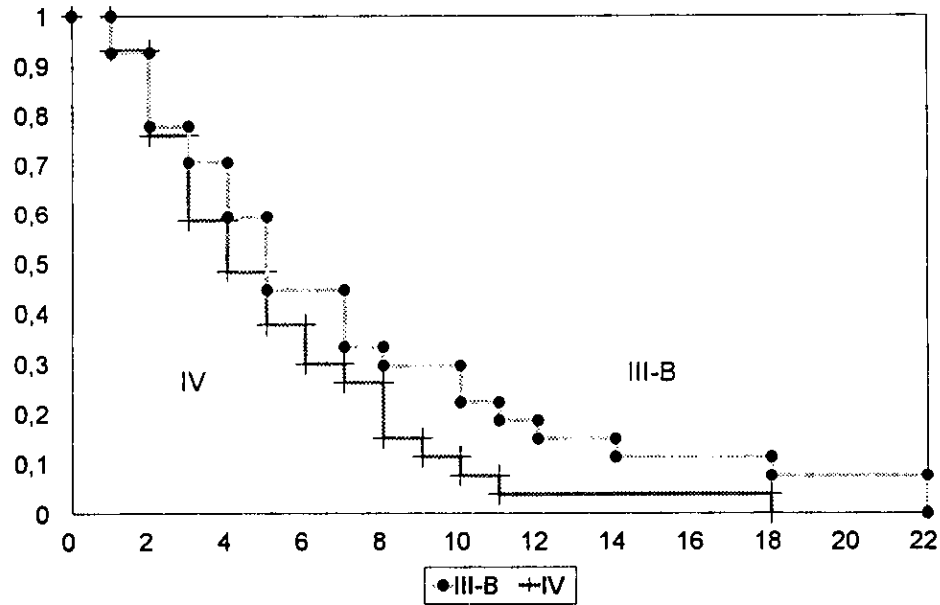


FIG. 8
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV **Dx / SEXO**

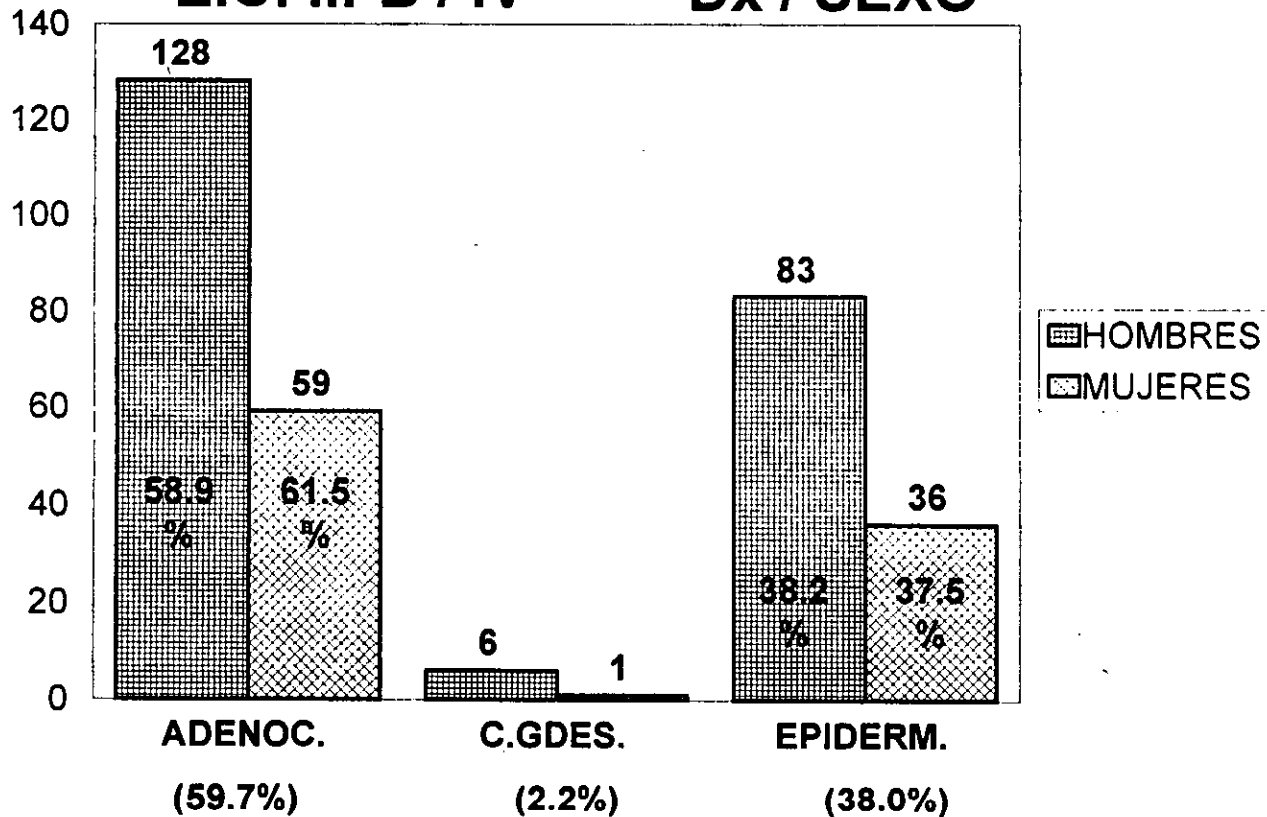


FIG. 9
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV STATUS

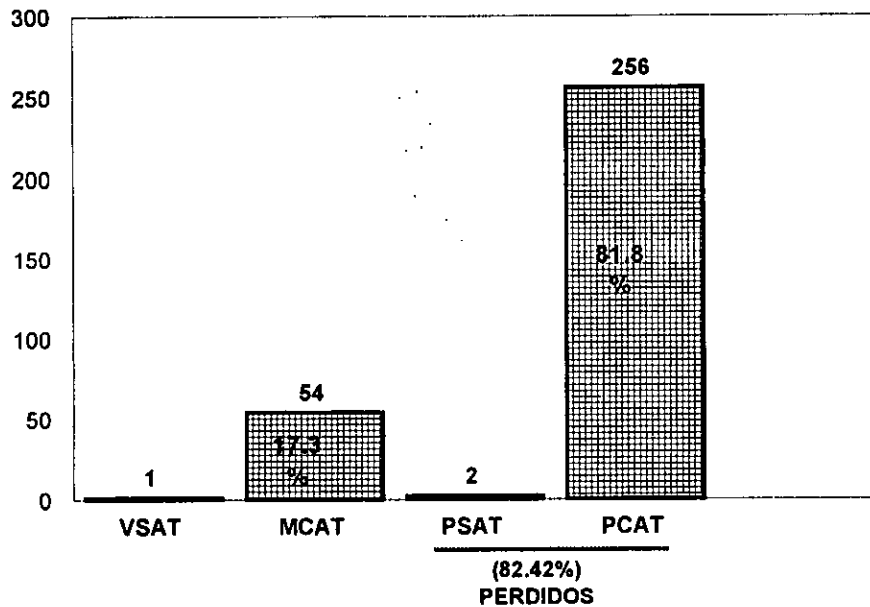


FIG. 10
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
DISNEA / TIEMPO

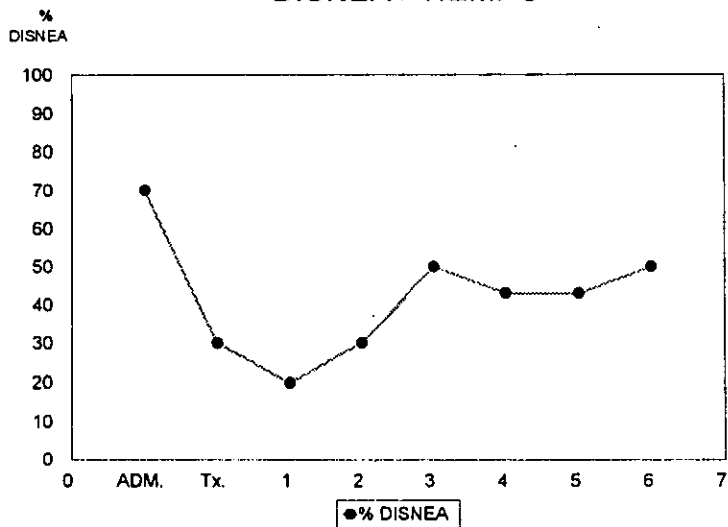


FIG. 11
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
DOLOR / SEGUIMIENTO - RT

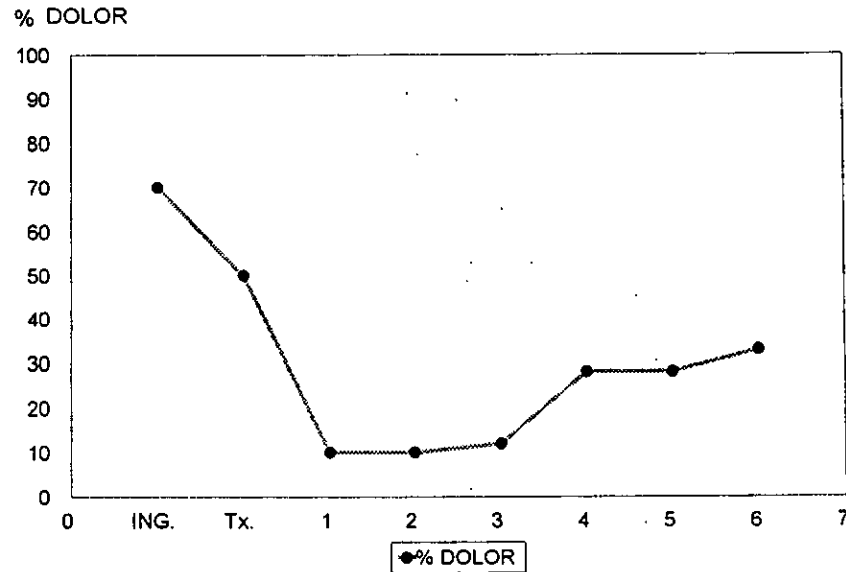


FIG. 12
PROTOCOLO RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
K \geq 80% / TIEMPO

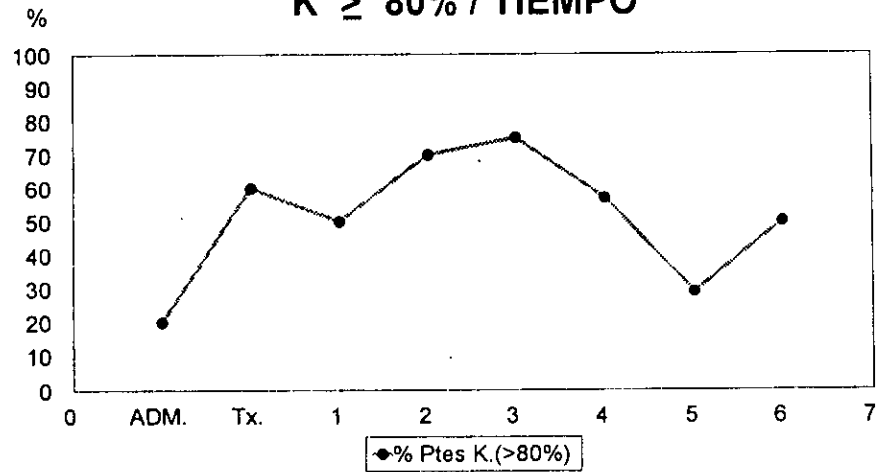


FIG. 13
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
DISMINUCION DE PESO / TIEMPO



FIG. 14
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
E.C. III-B / IV STATUS

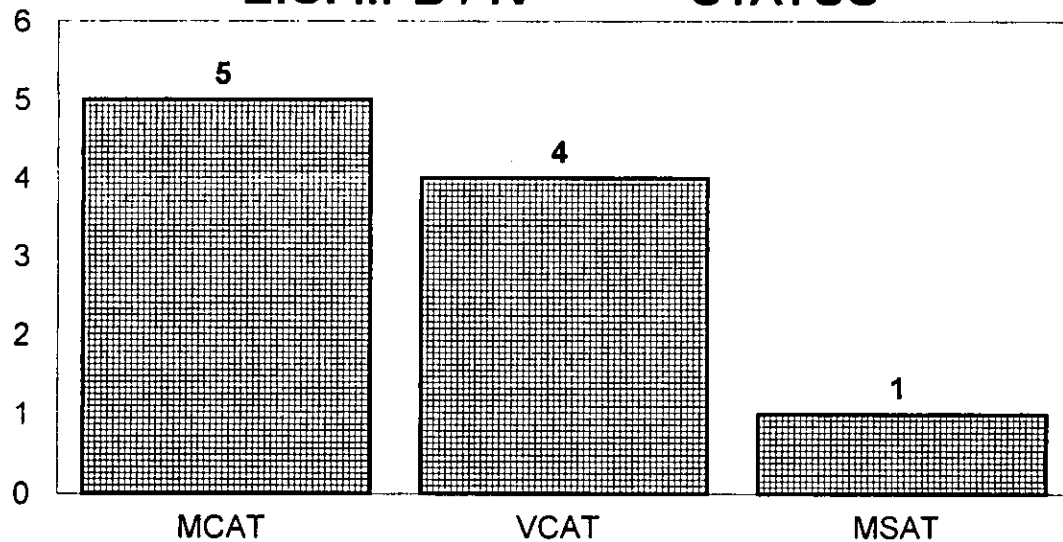


FIG. 15
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
EVOLUCION RADIOLOGICA

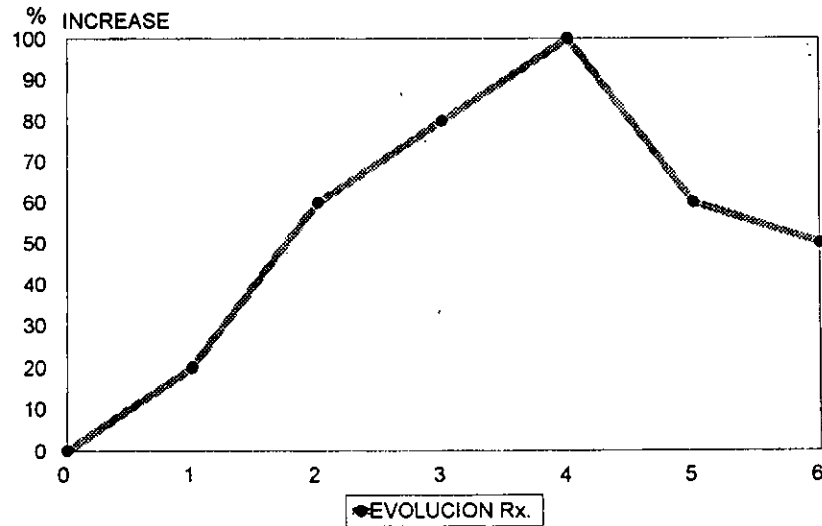


FIG. 16
CANCER DE PULMON CNP
E.C. III-B / IV SOBREVIDA / 10 CASOS
INCAN-MEXICO PROTOCOLO

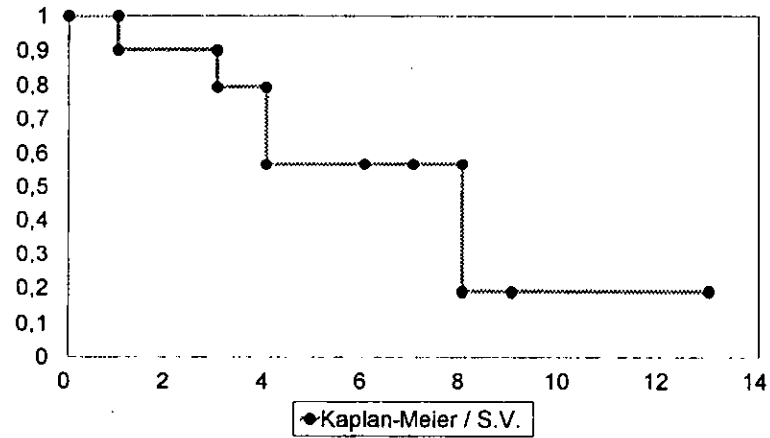
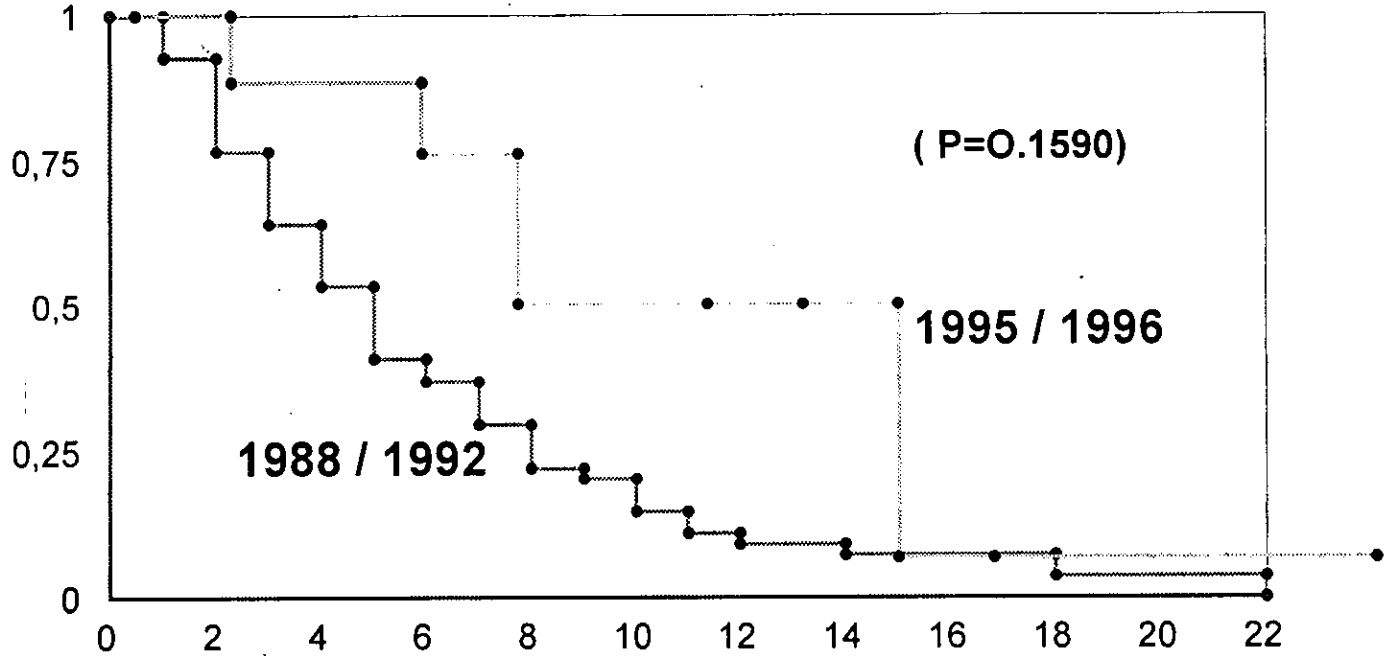


FIG. 17
PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
CURVA DE SOBREVIDA COMPARATIVA



CUADRO I

CANCER DE PULMON CNP E.C. III-B / IV

TIPO DE TRATAMIENTO CONTROLADO

ADENOCARCINOMA			EPIDERMOIDE		
	QT	RT		QT	RT
III-B	27	11	III-B	10	27
IV	28	20	IV	1	18
TOTAL	55 (63.91)	31 (36)	TOTAL	11 (20)	45 (80)

CUADRO I: COMO SE APRECIA CLARAMENTE EN NUMEROS ABSOLUTOS Y EN % HAY MARCADA TENDENCIA AL GRUPO DE ADENOCARCINOMA HACIA LA QUIMIOTERAPIA Y PARA EL EPIDERMOIDE LA RADIOTERAPIA..

CUADRO II

SOBREVIDA (DIAS) SEGUN TRATAMIENTO

	QT	RT	QT/RT	NINGUNO	RT HIPOFRACC.
MEDIA	209,9	189,4	242,8	58	133,1
MEDIANA	154	123	203,5	22,5	63
MAXIMA	1525	1989	746	517	1989
MINIMA	4	9	34	0	0

CUADRO II : SE APRECIAN MEJORES RESULTADOS EN LOS GRUPOS CORRESPONDIENTES A MODALIDADES TERAPEUTICAS COMBINADAS AL IGUAL QUE A LOS DE QT. SOLA, POSIBLEMENTE SECUNDARIO.A SELECCION PROPIA DE GRUPOS. RESALTA LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES SIN TRATAMIENTO.

CUADRO III DOSIS RADIOBIOLÓGICAS EQUIVALENTES MODELO NSD

1. ESQUEMA DE REFERENCIA:	45 / 2 Gy / 4.5 SEMANAS TDF=75	
2. 10/1/1	→	TDF = 41 → 24.7
3. 30/10/12	→	TDF = 62 → 37.7
4. 17/2/8	→	TDF = 57 → 34.7
5. 24/3/15	→	TDF = 78 → 47.3
6. 60/12/78	→	TDF = 127 → 76.9
7. 60/20/5 x sem.	→	TDF = 123 → 74.5
8. 23/4 (1-3-15-17/5-5-6.5-6.5)	→	TDF = 64 → 38.9
BUENA CORRELACION CON EL 3 : 30/10/12		
9. 33/6 (1-3-15-17-47-49/5-5-6.5-6.5-5-5)	→	TDF = 85 → 51.5

CUADRO III : REPRESENTACION DE LOS ESQUEMAS USUALES DE FRACCIONAMIENTO DE DOSIS EMPLEADOS EN CANCER DE PULMON Y SUS EQUIVALENCIAS SEGUN EL MODELO NSD.

**CUADRO IV
CANCER DE PULMON CNP III-B / IV
SINTOMAS INICIALES**

	MASCULINO	FEMENINO
DISNEA	3	4
DOLOR	4	3
TOS	3	3
MASA	1	1
CIANOSIS	0	1
DERRAME	0	1
MULTIPLES	3	5

**CUADRO IV: SIGNOS Y SINTOMAS AL INGRESO AL INSTITUTO DE LOS PACIENTES DEL NUEVO
PROTOCOLO.**

CUADRO V
RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
PROTOCOLO - INCAN / MEXICO
GRUPO DE ESTUDIO

		MASCULINO	FEMENINO
1.- SEXO:		5	5
2.- EDAD:	40 - 60	2	1
	> 60	3	4
	MEDIANA	62(44-68)	65(53-74)
3.- HISTOLOGIA:	EPIDERMIOIDE	4	2
	ADENOCARCINOMA	1	2
	CELULAS GDES.	0	1
4.- KARNOFSKY:	< 40%	2	1
	50-70%	2	1
	80-100%	0	2
5.- PERDIDA DE PESO:	<5%	0	0
	5-10%	2	1
	>10%	3	1
	NO	0	1
	DESCONOCIDO	0	1
6.- TABAQUISMO:	SI	5	4
	NO	0	1
7.- SINTOMAS:	1 - 3 MESES	3	1
	3 - 6 MESES	1	2
	6 - 12 MESES	1	2
8.- TRATAMIENTO PREVIO:	SI	1	2
	NO	4	
9.- ETAPA CLINICA:	III-B	5	4
	IV	0	1
10.- Hb INICIAL:	NORMAL	4	1
	BAJA	0	1
	DESCONOCIDA	1	3
11.- ALBUMINA INICIAL:	NORMAL	3	1
	BAJA	1	1
	DESCONOCIDA	1	3
12.- TAMAÑO TUMORAL: (c.2)	DESCONOCIDO	3	3
	MEDIANA:	34	10
	VARIACION:	(12-56)	(8-12)
13.- METASTASIS:	SI	0	0
	DESCONOCIDO	0	0

CUADRO V : DESCRIPCION DETALLADA DEL GRUPO DE ESTUDIO DEL NUEVO PROTOCOLO DE RT. HIPOFRACCIONADA EN CANCER DE PULMON CNP III-B / IV DEL INCAN -MEXICO / 1995-1996.

CUADRO VI
CANCER DE PULMON CNP III-B / IV
PROTOCOLO HIPOFRACCIONAMIENTO INCAN - MEXICO

SINTOMAS Y SIGNOS:

- DISNEA	3 / 10
- DOLOR	5 / 10
- TOS	1 / 10
- ↓APETITO	1 / 10
- ↓PESO	3 / 10

OPINION DEL MEDICO Y DEL PACIENTE:

- MEJORIA	9 / 10
- ESTABILIDAD	1 / 10

KARNOFSKY FINAL:

- DESCONOCIDO	2 / 10
- 50 - 70 %	4 / 10
- 80 - 100 %	4 / 10

CUADRO VII
CANCER DE PULMON CNP III-B / IV
PROTOCOLO HIPOFRACCIONAMIENTO INCAN - MEXICO

INFORME DE TRATAMIENTO

- PACIENTES	<u>DOSIS / RT / SESIONES</u>	
7	23 Gys / 4 SESIONES.	
3	33 Gys / 6 SESIONES.	
- <u>DOSIS BIOLÓGICA EFECTIVA</u>	23 Gys / 4 SES :	38.9 Gys
	33 Gys / 6 SES :	51.5 Gys
- <u>EQUIPOS</u>	- Co-60	5
	- ACELERADOR	3
	- MIXTO	2
- <u>TAMAÑO DE CAMPO</u>	MEDIANA	396 c ² 288 c ²
	VARIACION	324 - 522.5 c ² 238-378c ²
- <u>DURACION DEL TRATAMIENTO</u>	MEDIANA:	34.5
	VARIACION:	14 - 83 DIAS
- <u>SESIONES</u>	- 4 SESIONES	7
	- 6 SESIONES	3

CUADRO VII : DESCRIPCION GENERAL DEL PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA APLICADO A
 LOS PACIENTES DEL INCAN - MEXICO 1995/1996.

CUADRO VIII - ESQUEMAS DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN PULMON

GRUPO	ESQUEMA	# PTES.	FECHA	S.V.
1. WASH-UNIV. SCHOOL 73 - 02 (30)	SPLIT-COURS (40 Gy/4 WEEKS. HIPOF: 30 Gy / 10 SES / 2 WEEKS. ST. 40 Gy / 4 WEEKS.	409 / 26 HTALES	VI/73-II/79	6.2 M. (SC) 6.4 M.(HIPF)
2. FREE UNIV. HTAL AMSTERDAM (31)	SPLIT C. (40 Gy / 3 WEEKS.) HIP. (24 Gy / 3 W. / 3 W.)	301 COOP.GROUP. 144 III B/ IV	I/86-XII/89 89 / 91 6.3 M.	6.7 MONTHS 4.2 M.
3. BERLIN UNIV. SCHUMACHER (32)	60 Gy / 6 Gy x WEEK / 12 W.	> 500	1976	63 %
4. MARYLAND UNIV. PROSP. U.S.A. (33)	60 GY / 2 x DAY / 8 WS.(6 x W) 60 Gy / 6 Gy x WS. x 12(1 x W)	120	IV/82- IX/86	6 x W: 10 m. 49 % 1 x W: 12 m. 59 %
5. LUNG CA. WORKING PARTY UNITED KINGDOM. (34) (35)	FM = 30 Gy/10/2 WS.(3 Gy) F ₂ = 17 Gy / 2 / 2 WS.(8.5 Gy) F ₁ = 10 Gy / 1 FRACTION F ₂ = 17 Gy / 2 / 2 W.	185 184/14 HOSP. 117 118/11 HOSP.	III / 86 II / 88 II / 88-IX / 89	FM = 177 DAYS 20 % F ₂ = 175 DAYS 23 % F ₂ = 100 DIAS 14 % F ₁ = 122 DAYS 9 %
6. INCAN / MEXICO	MULTIPLES ESQUEMAS	56	I / 88- XII / 92	SVM = 133 DAYS
7. INCAN / MEXICO	23 Gy / 4 SES. / 3 W.	10	IX / 86 - VIII / 96	SV M = 192 DAYS

CUADRO VIII : DIFERENTES ESQUEMAS DE HIPOFRACCIONAMIENTO EN RADIOTERAPIA PARA CANCER DE PULMON CNP EN LA LITERATURA Y COMPARACION CON LOS ESQUEMAS DEL INCAN.

CUADRO IX
CANCER DE PULMON CNP III-B/IV
PROTOCOLO HIPOFRACCIONADO
SOBREVIDA

	DIAS	MESES
MEDIA	192	6,4
MEDIANA	179	5,96
MAYOR	373	12,43
MENOR	76	2,53

**CUADRO IX : SOBREVIDA COMPARATIVA EN DIAS Y MESES DE LOS PACIENTES
SOMETIDOS AL NUEVO FRACCIONAMIENTO EN RT.**

CUADRO X
CANCER DE PULMON III-B/IV
SOBREVIDA GENERAL INCAN

	QT	QT/RT	NINGUNO	RT	HIPOFRAC RT.	HIPOFRACT. PROTOCOLO
MEDIA	209.9 +/-7	242.8 +/-2	58 +/-2	189.4 +/-6.2	133.1 +/-4.5	191.6 +/-6.3
MEDIANA	154	203,5	22,5	123	63	179

**CUADRO X : SOBREVIDA GENERAL DE PACIENTES ATENDIDOS EN INCAN EN
EL ESTUDIO HISTORICO 88/92 Y CON EL NUEVO PROTOCOLO.**

CUADRO XI
CANCER DE PULMON CNP III-B/IV
SOBREVIDA GENERAL EN DIAS

	QT	RT	QT/RT	NINGUNO	HIPOFRACC. RT.
MEDIA	209,9	189,4	242,8	58	133,1
MEDIANA	154	123	203,5	22,5	63
MAYOR	1525	1989	746	517	1989
MENOR	4	9	34	0	0

CUADRO XI : SOBREVIDAS GENERALES EN LOS PACIENTES TRATADOS EN EL INCAN DURANTE 1988/1992 CON DIFERENTES ESQUEMAS TERAPEUTICOS.

REFERENCIAS:

1. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications, 1992; 120 : 870- 1011.
2. Medina F.M. et al. Primary lung cancer in Mexico City : a report of 1019 cases Cancer 1996; 14 : 185 - 193.
3. Novoa A., Green L. et al. Cáncer broncogénico, experiencia de 12 años en el Instituto Nacional de Cancerología. Cancerología Oct - Dcbre, 1988; (4) : 667-672.
4. Kabat G.C. Recent developments in epidemiology of lung cancer. Semin Oncol 1993;9 : 73-78.
5. Samet J.M. The epidemiology of lung cancer. Chest 1993; 103 : 20S-29S.
6. Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thum M., Heath C. Mortality from tobacco in developed countries : indirect estimation from national vital statistics. Lancet 1992; 33 : 1268-1278.
7. Devesa S.S., Shaw G.L., Blot W.J. Changing patterns of lung cancer incidence by histological type. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1991; 1 : 29-34.
8. William D.T., Jay L., Lynn R., Susan D. United States lung carcinoma incidence trends declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer June 15, 1996; 77 (12) : 2464-2470.
9. Andrew T.T. Lung carcinoma : recent progress and current controversies. 37-th Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 414 : 1-17.
10. Brown C.C., Kessler L.G. Projections of lung cancer mortality in the United States States:1985-2025. J Natl Cancer Inst 1988; 80 : 43-51.
11. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Reducing the health consequences of smoking : 25 years of progress, a report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Dept of Health and Human Services, 1989.
12. World Health Organization. ICD-O International classification of diseases for oncology, 1-st edition. Geneva : World Health Organization, 1976.
13. Dirección Nacional de Epidemiología, registro nacional de tumores SSA. resultados de 1989. Ciudad de México; 1989.
14. Registro Histopatológico de Neoplasias en México / DGE / SSA.
15. Mountain C.F. The new international system for staging lung cancer. Chest 1986;89: 225S.
16. Fletcher G.H. Hypofractionation : lessons from complication. Radiotherapy and Oncology.

1991; 20 : 10-15 Elsevier.

17. Salazar O.M., Rubin P., Brown J.C., Feldstein M.L., Keller B.E. Predictors of response in lung cancer. A clinico-pathobiological analysis. *Cancer* 1976; 37 : 2636-2650.
18. Lee R.E. Radiotherapy for lung cancer. in: Strauss M.J. (de.) lung cancer clinical diagnosis and treatment. New York, Grune and Stratton 1977 : 163-184.
19. Perez C.A. Non-Small cell carcinoma of lung : dose - time parameters *Cancer Treatment Symp* 1985; 2 : 131-142.
20. Davidson S.A., Rubin S.C. Limited-field radiotherapy as salvage treatment of localized persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1993; 51 : 349 - 354
21. Perez C.A., Baver M., Edelstein S. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 : 539 - 547.
22. Cox J.D. Large dose fractionation (Hypofractionation) *Cancer* 1985; 55 : 2105 - 2111.
23. Jens BS., Jens HB., Jens O. Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: A clinico-pathobiological analysis. *Cancer* 1976; 37: 2636-2650.
24. Proceedings of 37-th Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology- ASTRO; 414 : 1995. Educational Book ASCO - 1996.
25. Carroll M., Morgan SA., Yarnold JR., Hill JM., Wright NM. Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986 ; 22 (11): 1353-1356.
26. Del Regato JA. Historical changes in time-dose relationship in therapeutic radiology. From: *Radiat. therap. Oncol* 1968; 3: 1-5.
27. Buschke F. Radiation therapy: the past, the present, the future. Janeway lecture 1969. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 236-246.
28. Dische S., Martin WMC., Anderson B., Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. *Br J Radiol* 1981;54: 29-35
29. Baillet F., Cussac A., Deluen F., Dessard B., Housset M., Marin J.L., Maylin C. Comparaison des effets d'une irradiation classique de 45 Gys et d'une forme particulière d'irradiation hypofractionnée considérée comme équivalente. A propos de 417 cas III-eme forum de cancerologie, 7 Juin 1983, Paris. *Bull Cancer* 70 (3): 228; 1983.
30. Study of lung cancer. Washington University School. 73-02.
31. Slotman BJ., Njo KH. Hypofractionated radiation therapy in unresectable stage III non

-small cell lung cancer. *Cancer* September 15, 1993; 72 (6): 1885-1893.

32. Schumacher W. The use of High Energy Electrons in the treatment of inoperable lung and bronchogenic carcinoma. In *High-Energy Photons and Electrons: Clinical applications in cancer Management*, Kramer S., Suntharalingam N., Zinniger CG. (Eds.) New York, John Wiley and sons. 1976, pp. 257-284.
33. Slawson RG., Salazar OM., Sewchand W. Once-a-week vs. conventional daily radiation treatment for lung cancer. final report. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* July 1988; 15(1): 61-68.
34. Bleehen NM. et al. A medical research council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65: 934-941.
35. Bleehen NM. et al. Inoperable non-small cell lung cancer: A medical research council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63: 265-270.