



## Radioterapia Preoperatoria en Cáncer del Recto Evaluación de los efectos de la radiación en las células indiferenciadas y su influencia en el pronóstico

REIS NETO JA<sup>1</sup>; MARÍN MARMOLEJO JC<sup>2</sup>; QUILICI FA<sup>1</sup>; CORDEIRO F<sup>1</sup>; REIS JUNIOR JA<sup>3</sup>; KAGOHARA OH<sup>4</sup>; SIMÕES NETO J<sup>4</sup>.

Trabajo realizado en la Facultad de Medicina, Servicio de Coloproctología, de la PUCCAMP y en la Clínica Reis Neto. Campinas, São Paulo, Brasil.

**Palabras clave:** Cáncer del recto, radioterapia preoperatoria, recidiva local, mortalidad, supervivencia.

Entre 1978-1996, un total de 287 pacientes con adenocarcinoma rectal fueron tratados con radioterapia. El mismo protocolo fue utilizado en todos los pacientes: dosis total de 400cGy; dosis diaria de 200cGy; durante un período de 4 semanas y cirugía 10 días después.

Un análisis de los resultados demostró que la irradiación aplicada en el preoperatorio disminuyó el número de células carcinomatosas, cambiando significativamente el porcentaje de Broders, al mismo tiempo que redujo la incidencia de recidiva local (3,48%) y la mortalidad secundaria a la misma (2,43%).

Estadísticamente la radiación preoperatoria resultó en un aumento significativo de la supervivencia a largo plazo (80,17%).

1. Doctores y Profesores Titulares de Cirugía – Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Campinas (PUCCAMP). Miembros Titulares de la Sociedad Brasileira de Coloproctología. Miembros de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto. 2. Cirujano Coloproctólogo y Laparoscópico. Profesor de Cirugía de la Universidad de Caldas, Manizales Colombia, Magíster en Cirugía – UFRJ (Br). Ex residente de Coloproctología, Endoscopia y Cirugía Laparoscópica de la PUCCAMP y de la Clínica Reis Neto (Br). 3. Profesor de Cirugía Laparoscópica – Servicio de Cirugía. Hospital y Maternidad Celso Pierro- Hospital Escuela de la PUCCAMP. 4. Cirujanos Generales Miembros de la Clínica Reis Neto.

### INTRODUCCIÓN

La utilización de la radioterapia preoperatoria como medida adyuvante al tratamiento del cáncer rectal, a pesar de ser reconocida como una medida efectiva en el control de la recidiva local de prolongar el tiempo libre de cáncer, no ha sido utilizada de rutina en la mayoría de los centros especializados brasileiros.

Una serie de controversias han sido consideradas responsables de este hecho (1, 22).

No hay consenso nacional sobre la dosis total que debe ser utilizada, ni con relación a la dosis diaria por aplicar, ni sobre el número de días en los cuales la radioterapia será utilizada, ni sobre el intervalo de tiempo entre la irradiación y la cirugía, ni acerca de cuál tumor irradiar, ni sobre las complicaciones quirúrgicas resultantes de la radioterapia y, finalmente, como consecuencia de esta confusión, no hay consenso sobre los efectos de la radioterapia en la supervivencia. No obstante, es evidente que toda esta controversia ha sido la excusa para no utilizar la radioterapia como medida adyuvante en el tratamiento del cáncer del recto.

Varios trabajos anteriores, tanto retrospectivos como prospectivos, aleatorizados o no, han demostrado que la asociación de la radioterapia preoperatoria y la cirugía, no sólo aumentan el tiempo libre de cáncer sino disminuyen la incidencia de metástasis locales y terminan por modificar de manera positiva la supervivencia postoperatoria (23, 28).

Analizando los resultados obtenidos anteriormente en un trabajo al azar (27) se fijaron algunas conclusiones claras sobre el efecto de la radioterapia preoperatoria:

1. Reducción significativa del número de células carcinomatosas.

2. Disminución efectiva del grado de invasión tumoral en la pared rectal.
3. Reducción estadísticamente significativa de la recidiva local.
4. Cambio positivo en la supervivencia.

En el trabajo arriba señalado, fueron tratados dos grupos de pacientes con adenocarcinoma rectal siguiendo el mismo principio oncológico quirúrgico produciéndose la diferencia con el empleo de la radioterapia preoperatoria en uno de ellos (27). Las críticas se debieron al número de pacientes observados.

Desde entonces, el número de pacientes con cáncer rectal tratados con radioterapia preoperatoria aumentó y los resultados fueron igualmente observados y registrados. Algunos nuevos aspectos surgen de este grupo de pacientes irradiados.

La evaluación de los resultados, comparando las biopsias antes y después de la radioterapia preoperatoria, los cambios en la diferenciación celular y su correlación con el pronóstico, el número de recidivas locales, la recidiva sistémica y principalmente la supervivencia a 5 años, nos ofreció un concepto muy positivo de la radioterapia preoperatoria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

De 1978 a 1996, un total de 287 pacientes con cáncer del recto fueron sometidos a radioterapia preoperatoria; 227 (79%) fueron seguidos por más de 5 años. Los demás fueron operados después de 1993, por lo cual tuvieron un menor período de seguimiento.

Fueron incluidos pacientes con adenocarcinoma del recto dentro de los 10 cm a partir de la línea dentada. No hubo distinción con relación al sexo, la edad o la raza.

Todos los pacientes fueron operados de acuerdo con el mismo esquema, a saber:

Los pacientes con tumores entre los 4 cm de la línea pectínea, fueron sometidos a resección abdominoperineal y aquellos con tumores entre 5–10 cm, fueron tratados con rectosigmoidectomía y anastomosis coloanal mecánica; 29 (10,1%) pacientes fueron operados por vía laparoscópica.

La cirugía siguió los principios oncológicos de manipulación del tumor (*non touch technique*) y de resección del mesorrecto.

La estadificación tumoral fue realizada cuantificando: CEA, gamaglutamil-transpeptidasa, realizando ecografía y tomografía abdominal. Fue usada la clasificación de Dukes.

Se tomaron biopsias de cada paciente, una prerradioterapia y otra posradioterapia.

El número de células diferenciadas fue registrado en ambas biopsias y clasificado en: altamente diferenciadas, moderadamente diferenciadas y pobremente diferenciadas. También se realizó la graduación tumoral según la clasificación de Broders (I-IV).

Se realizó rectosigmoidoscopia y tacto rectal en todos los pacientes antes de la radioterapia y después de ella, para evaluar sus características morfológicas, el tamaño tumoral, el grado de fijación, la rigidez y el grado de invasión parietal.

El ultrasonido endorrectal fue realizado en 10 pacientes, comparando la infiltración y el tamaño tumoral.

La dosis total de radioterapia fue de 4.000 cGy, en dosis diarias de 200cGy durante 4 semanas.

El seguimiento postoperatorio fue realizado de la siguiente manera:

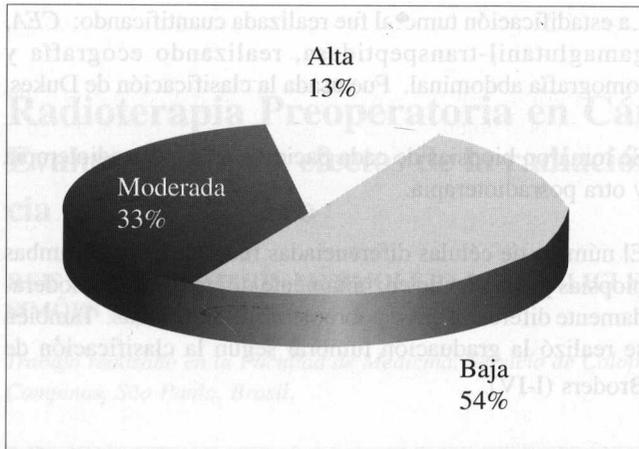
1. Cuantificación de CEA.
2. Chequeo médico cada 3 meses durante 2 años.
3. Tacto rectal en los casos de anastomosis coloanal y evaluación del periné en las resecciones abdominoperineales.
4. Exámen físico semestral por 3 años consecutivos.
5. Ecografía abdominal anual.
6. Colonoscopia cada 2-3 años.
7. Tomografía axial computadorizada en caso necesario.

La aparición de metástasis a nivel del periné, de la línea anastomótica o del tejido perirrectal fue considerada como recidiva local.

La recidiva pélvica a la próstata, ovarios o vejiga fue considerada recidiva sistémica.

## RESULTADOS

El porcentaje de diferenciación celular antes de la radioterapia, puede observarse en la Figura 1.



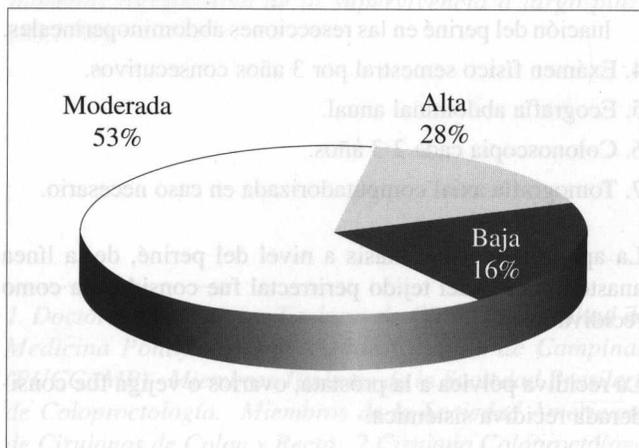
**Figura 1.** Diferenciación celular en el cáncer del recto.

La diferenciación celular en el cáncer del recto según su intensidad y número de casos, antes de la radioterapia fue la siguiente:

- Altamente diferenciados 38 (13,2%)
- Moderadamente diferenciados 96 (33,4%)
- Pobremente diferenciados 153 (53,3%)

Después de la radioterapia el número de casos y los porcentajes de diferenciación celular fueron los siguiente (Figura 2):

- Altamente diferenciados 80 (28%)
- Moderadamente diferenciados 161 (53,3%)
- Pobremente diferenciados 46 (15,9%)



**Figura 2.** Diferenciación celular porcentual posradioterapia en el cáncer del recto.

**Clasificación de Broders**

Al momento del diagnóstico los tumores fueron clasificados como:

- Broders I 25 tumores 8,7%
- Broders II 76 tumores 26,4%
- Broders III 110 tumores 38,3%
- Broders IV 76 tumores 26,4%

Después del curso de radioterapia fueron clasificados así:

- Broders I 67 tumores 23,3%
- Broders II 160 tumores 55,7%
- Broders III 76 tumores 17,7%
- Broders IV 9 tumores 3,1%

**Regresión tumoral endoscópica y microscópica**

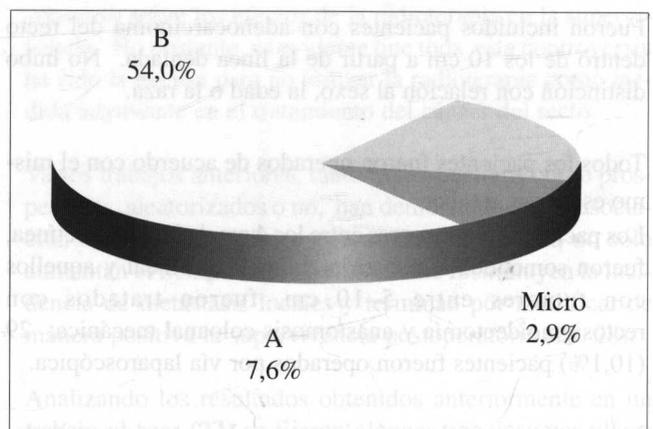
La evaluación digital nos permitió reconocer una disminución del volumen tumoral (tamaño, longitud e infiltración) en todos los casos irradiados. En 89 (31%) pacientes la masa tumoral regresó en más de 70% con relación al volumen inicial.

La ecografía endorrectal fue realizada en 10 pacientes comparando el tumor antes y después de la radioterapia. Los resultados mostraron:

- En 2 (20%) el tumor se redujo a una simple úlcera superficial.
- En 6 (60%) el tumor regresó en 60% a 75%.
- En 2 (20%) el tumor regresó en 20% a 30%.

En el estudio endoscópico los tumores exofíticos fueron convertidos en úlceras superficiales o en áreas blancas y fibrosas. La mayoría de los tumores ulcerovegetantes, se convirtieron en úlceras necróticas.

De acuerdo con la clasificación de Dukes los tumores se clasificaron en:



**Figura 3.** Porcentaje de tumores, según la clasificación de Dukes, posradiación del cáncer del recto.

- Dukes A 30 (10,45%).
- Dukes B 155 (53,92%).
- Dukes C 102 (35,56%).

Los resultados posradiación se observan en la Figura 3.

**Recidiva local**

De 287 pacientes solamente 10 (3,48%) presentaron recidiva local en el seguimiento a largo plazo, 8 de los cuales murieron por cáncer.

**Recidiva sistémica**

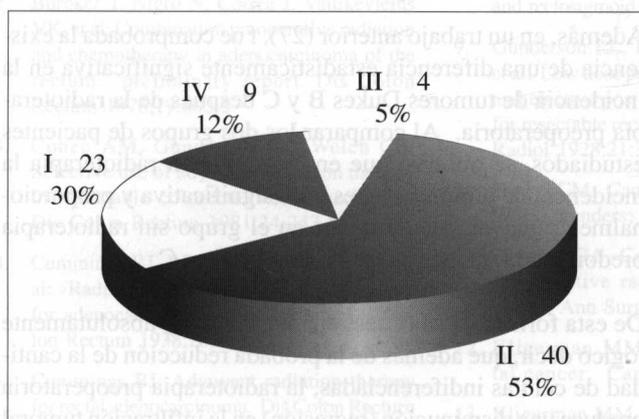
De 227 pacientes con seguimiento superior a 5 años, 38 presentaron recidiva sistémica:

- Pulmonar 17 (44,7%)
- Hepática 10 (26,3%)
- Peritoneal 7 (18,4%)
- Pélvica 4 (10,5%)
- **Total 38 (100%)**

**Seguimiento**

Fue posible un seguimiento superior a 5 años en el 79% de los casos (227/287):

- 80% (182/227) sobrevivieron sin recidivas.
- 19,8% (45/227) murieron de cáncer.
- 6,7% (38/227) murieron de recidiva sistémica.
- 3,0% (155/287) murieron de recidiva local.
- 5,2% (15/287) murieron de enfermedades no relacionadas con el cáncer.



**Figura 4.** Distribución numérica y porcentual de 76 pacientes con cáncer del recto según la clasificación de Broders, después de radioterapia.

**DISCUSIÓN**

La importancia de la radioterapia preoperatoria en cáncer del recto ha sido objeto de mucha polémica, especialmente en lo referente a supervivencia a largo plazo (1, 7, 11, 15,16,18,20,28).

A pesar de que muchos trabajos hacen énfasis en que el uso de la radioterapia preoperatoria tiene como consecuencia la disminución de la incidencia de recidiva local y del aumento libre de enfermedad, solamente algunos trabajos aleatorios demostraron aumento de la supervivencia a largo plazo (27).

Es un hecho demostrado, que la mayoría de los pacientes con recidiva local mueren en los dos primeros años luego de la cirugía. Algunas series muestran recidivas locales que van de 12% 25% en los 2 primeros años de seguimiento (15).

De la misma manera, se sabe que la incidencia de recidiva local es una consecuencia directa de la proporción de células indiferenciadas y del grado de invasión de la pared del recto (29), es decir, tumores más diferenciados y menos invasores tienen mejor pronóstico (15, 29).

Teóricamente, cualquier tratamiento capaz de reducir el número de células indiferenciadas y el grado de invasión de la pared del recto, tendría capacidad de disminuir la recidiva local y consecuentemente induciría el aumento de la supervivencia a largo plazo.

En esta serie, un análisis comparativo entre las biopsias antes y después de la radioterapia, mostró una disminución significativa en el número de células indiferenciadas. Hubo pues, un aumento de células diferenciadas.

En realidad la variación en el número (cantidad) de células diferenciadas, contadas antes y después de la radioterapia, fue positiva. El número de tumores con alto grado de diferenciación celular mostró un cambio de 110,5% después de la radioterapia de 38 a 80, lo que muestra un aumento del número de células diferenciadas.

Al mismo tiempo, el número de tumores de bajo grado de diferenciación celular sufrió una reducción significativa de 69,9%; de 153 a 46 luego de la radioterapia.

La interpretación correcta de estos hechos es que la radioterapia aplicada preoperatoriamente disminuyó el número de células carcinomatosas, y lo hizo de tal manera que modificó el pronóstico de los pacientes, disminuyendo la recidiva local. Aquellos pacientes con tumores resistentes, que no modificaron su aspecto en relación con el número de células diferenciadas, presentaron recidiva local.

Un análisis de los tumores según Broders, revela exactamente el mismo aspecto. Un gran número de tumores clasificá-

dos preoperatoriamente como Broders IV, se convirtieron en tumores I, II y III después de la radioterapia

- 4 tumores Broders IV (5,2%) pasaron a Broders III
- 40 tumores Broders IV (52,6%) pasaron a Broders II
- 23 tumores Broders IV (30,2%) cambiaron a Broders I
- 9 tumores Broders IV (11,8%) fueron radiorresistentes.

Como respuesta a la reducción considerable del número de células neoplásicas, fue observada una disminución significativa de la recidiva local

Algunos datos de los 10 pacientes con recidiva deben ser anotados:

- 8 (80%) eran Broders IV, clasificados como radiorresistentes
- 7 (70%) de estos 8 pacientes murieron en los primeros 18 meses postoperatorios
- 2 (20%) eran tumores Broders IV y disminuyeron para Broders III, luego de la radioterapia
- 3 (30%) pacientes con recidiva local, fueron reoperados
- 1 paciente (10%) fue sometido a nueva radioterapia y resección local.

Uno de los hechos más importantes es que estos 10 pacientes que se presentaron con recidiva local, habían sido clasificados como tumores de bajo grado de diferenciación al momento del diagnóstico, y la radioterapia no los alteró.

#### La recidiva sistémica ocurrió en 38 pacientes

- 1 (2,6%) había sido clasificado como Broders IV radiorresistente.
- 36 (94,7%) eran tumores de bajo grado de diferenciación, sin respuesta a la radioterapia.

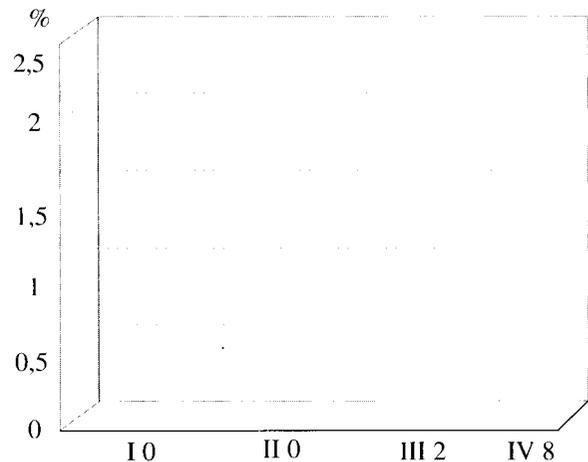
Resumiendo, de los 15 pacientes con bajo grado de diferenciación celular al momento del diagnóstico, apenas 46 (30%) no tuvieron respuesta satisfactoria a la radioterapia y todos, sin excepción, presentaron metástasis:

- 10 (21,7%) recidiva local.
- 36 (72,8%) metástasis sistémica.
- 8 (17,4%) metástasis local sistémica.

#### Supervivencia a largo plazo

- 182 (80,1%) de 227 pacientes, sobrevivieron 5 años sin evidencia de recidiva.

De los 10 pacientes con recidiva local, 7 murieron en los primeros 18 meses del postoperatorio y 3 sobrevivieron 5 años, después de ser reoperados. Estos datos demuestran que



**Figura 5.** Diez recidivas locales de cáncer del recto, según clasificación de Broders.

hubo un índice de recidiva de apenas 3,48% y que solamente 2,43% murieron de la misma (Figura 5).

Es lógico concluir que la radioterapia, además de disminuir el número de células indiferenciadas y la incidencia de recidiva local, produjo una reducción en la incidencia de muertes debidas a metástasis locales.

Pero, como dijimos anteriormente, la recidiva local depende de la invasión tumoral a la pared del recto (14, 16, 29).

Los resultados observados en este estudio confirmaron una disminución del tumor en cuanto al tamaño y el volumen, secundarios a la radioterapia, constatados por el tacto rectal, la rectosigmoidoscopia y la ecografía endorectal.

Además, en un trabajo anterior (27), fue comprobada la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de tumores Dukes B y C después de la radioterapia preoperatoria. Al comparar los dos grupos de pacientes estudiados, se observó que en el grupo con radioterapia la incidencia de tumores Dukes B es significativa y proporcionalmente mayor, mientras que en el grupo sin radioterapia predomina la incidencia de tumores Dukes C.

De esta forma, así sea cuestionable afirmar y absolutamente lógico decir, que además de la probada reducción de la cantidad de células indiferenciadas, la radioterapia preoperatoria produce una disminución (regresión) en la infiltración tumoral en la pared rectal.

Sin duda, ambos efectos ocasionados por la radioterapia preoperatoria determinan la disminución en la incidencia de recidiva local y el aumento de la supervivencia a largo plazo.

## CONCLUSIONES

La radioterapia preoperatoria es realmente efectiva con relación al efecto en la reducción del número de células indiferenciadas y con la infiltración de la pared rectal. Ambos efectos son responsables de la baja incidencia de recidiva local y la mortalidad secundaria a ella.

El seguimiento a largo plazo, comprueba la mejoría en la supervivencia cuyo aumento es estadísticamente significativo.

## COMENTARIOS FINALES

Tres preguntas merecen una respuesta:

1. ¿Por qué la radioterapia preoperatoria?

El efecto del fotón es mejor observado en las células indiferenciadas antes de la cirugía, probablemente relacionado con el nivel de oxigenación celular (6). Este concepto hace parte de una de las conclusiones emitidas por el reciente *Innovative Options in Rectal Cancer Management (1997)* como consenso universal.

2. ¿Por qué 4.000 cGy ?

Porque estudios anteriores con tres grupos de tratamiento (4.000 – 5.000 – 6.000) comprobaron que con los mismos

efectos antitumorales, la incidencia de complicaciones fue mayor en el grupo sometido a 6.000 cGy. En este aspecto no hubo consenso en *Innovative Options in Rectal Cancer Management (1997)*.

3. ¿Por qué la cirugía se realiza precozmente?

Porque la incidencia de fibrosis, adherencias y hemorragia presacra es menor al realizar la cirugía precozmente.

Tampoco hubo consenso sobre este punto en la reunión *Innovative Options in Rectal Cancer Management (1997)*, pero fue un tema defendido por muchos cirujanos.

## ABSTRACT

*A total of 287 patients with adenocarcinoma of the rectum were treated in the period 1978-1996. The protocol used in all patients was: initial doses of 4.000 cGy; daily doses of 200 cGy, for 4 weeks, followed by operation in 10 days. Our results show that preoperative radiotherapy reduced the number of carcinomatous cells thereby modifying the Broders percentage, and simultaneously reducing local recurrence (3,48%) and corresponding mortality (2.43%). Preoperative radiotherapy resulted in statically significant improvement of long-term survival (80.17%).*

## REFERENCIAS

- Balsev I, Pedersen M, Tegljær PS, et al: Postoperative radiotherapy in rectosigmoid cancer Dukens B and C: interim report from a randomized multicente study. *Br J Surg* 1982; 46:551-6
- Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitikevicius VK, et al: Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1976;19:600-3
- Cohen AM, Gunderson LL, Welch CE: Selective use of adjuvant radiation therapy in resectable colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1981;24:247-51
- Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, et al: Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1938;26:30-6
- Cummings BJ: Adjuvant radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984;27:826-36
- Fletcher GH: *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980. p.704-16
- Gary-Bobo J, Pujol H, Solassol C, et al: L'irradiation pré-opératoire du cancer rectal: resultants à 4 ans de 116 cas. *Bull Cancer* 1979;66:461-6
- Glimenius B, Graffman S, Pahlman L, et al: Preoperative irradiation with high dose fractionation in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radiol* 1982;21:373-9
- Gunderson LL, Dosoretz DE, Hedberg SE, et al: Low dose preoperative radiation surgery and elective post-operative radiation therapy for resectable rectum and rectosigmoid. *Acta Radiol* 1928;21:373-9
- Haskel CM: *Cancer treatment*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1980. p. 276-304
- Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, et al: Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975;181:624-31
- Kligerman MM: Radiotherapy and rectal cancer. *Cancer* 1977; 39:968-90
- Kligerman MM, Urdaneta N, Knowlton A, Vidone R, et al: Preoperative of rectosigmoid carcinoma including its regional lymph nodes. *AJR* 1972;114:498-503
- Papillon J: New prospects in the conservative treatment of rectal cancer (abstract). *Dis Colon Rectum* 1984;27:566-7
- Papillon J: Rectal and anal cancer. Berlin: Springer-Verlag; 1980. p.24-32
- Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid administration randomized study. *Cancer* 1975;35:1597-602
- Stearn MW Jr, Deddish MR, Quan SH: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:25-9
- Stearn MW Jr: Pre or postoperative radiation in resectable tumors. In: Welvaart K, Blumgart LH, Breuning J, editors. *Colorectal cancer*. The Hague: Leiden University press. 1980. p. 153-9
- Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS: Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976; 37:2866-8
- Wassif SB, Langenhort BL, Hop WC: The contribution of preoperative radiotherapy in the management of borderline operability rectal cancer. In: Salmon SE, Jones SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer*. New York: Grune & Stratton; 1979. p. 612-21
- Wassif SB: The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline

- operability rectal cancer. Clin Radiol 1982;3:353-8
22. Zucali R, Gardani G, Volterrani F: Adyuvant post-operative radiotherapy in locally advanced rectal and rectosigmoidal cancer. Tumori 1980;31:592-600
23. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F: Radioterapia pré – operative do reto. XXIX Congr Bras Proctología; Belo Horizonte. 1979.
24. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F: Radioterapia + cirugía: novos conceitos em câncer do reto. XXX Cong Bras Proctología; Rio de Janeiro: 1980
25. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F: Preoperative radiotherapy for cancer of the rectum. Colo-rectal mass screening & management; 4th Int Symp Prev and Detect of Cancer. London. 1980
26. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F, Reis JA Jr.: Radiotherapy and survival-rate. XIVth biennial congress ISUCRS; Crete. 1992.
27. Reis Neto JA, Quilici FA, Cordeiro F: A comparison of nonoperative vs preoperative radiotherapy in rectal cancer. A 10 year randomized trial. Dis Colon Rectum 1989;32:702-10
28. Sofio L, Ratto C, Doglietto GB, et al: Intraoperative radiation therapy in integrated treatment of rectal cancers: results of phase II study. Dis Colon Rectum 1996;39:1396-1403
29. Goligher JC: Surgery of the anus, rectum and colon. Ath ed. London: Balliere Tindall; 1980.

**Correspondencia:**

Correo electrónico: [\\_reisnet@lexxa.com.br](mailto:_reisnet@lexxa.com.br)

### Información a los autores

La última condición transcrita en el numeral 2 de las “Indicaciones a los Autores” de CIRUGÍA sobre la extensión de los trabajos enviados para su publicación en la Revista, establece que: *“Su texto (original) no debe exceder de 10 páginas, (a doble espacio) salvo para las Revisiones de Temas y para algunos trabajos especiales que serán cuidadosamente estudiados por el Consejo Editorial que autorizará un mayor número de páginas, para ser publicados en una o más entregas”.*

Aunque a la norma transcrita no se le había dado estricta aplicación, en lo sucesivo se tomará muy en cuenta dada la forzosa necesidad de no exceder las 60 páginas de lectura fijadas como límite máximo para nuestra revista, en atención a la notable disminución del patrocinio económico de la Industria Farmacéutica con el que se ha venido financiando la misma y que no está en nuestras manos superar, motivada por la crisis que actualmente atraviesa el país.

La medida en mención se ha tomado, además, con miras a no limitar el número de colaboradores que puedan participar en cada entrega de nuestro órgano publicitario.