

CARCINOMA PULMONAR BILATERAL. PRESENTACION DE SEIS CASOS

H. VERA HERNANDO, M.T. MARTIN EGAÑA, L. DOMINGUEZ JUNCAL,
M.T. YEBRA-PIMENTEL VILAR*, C. MONTERO MARTINEZ
y J. FONTAN BUESO

Servicio de Neumología. Servicio de Anatomía Patológica*.
Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Revisamos las historias de cinco pacientes con carcinoma doble síncrono y un sexto con doble tumor metacrónico. Todos ellos bilateralmente localizados en uno y otro pulmón. En cuatro casos los dos tumores eran epidermoides, siendo los otros dos combinación de epidermoide y *oat cell*, y epidermoide y bronquioloalveolar. Un paciente presentaba un segundo tumor como carcinoma «in situ» asentado sobre un lipoma endobronquial. En tres, el diagnóstico del segundo tumor se realizó únicamente por broncofibroscopia, siendo normal el estudio radiográfico de tórax. No se demostraron metástasis viscerales ni óseas con ninguna de las diferentes técnicas de imagen empleadas. Se discuten aspectos diagnósticos y se realiza una revisión de la literatura acerca del tema.

Arch Bronconeumol 1987; 23:275-279

Introducción

Pacientes diagnosticados de un tumor maligno pueden desarrollar más de una neoplasia primaria en el 5 % de las ocasiones, según distintos estudios necrópsicos^{11,2}, aunque la cifra es sensiblemente menor cuando procede de una revisión clínica³. La probabilidad de que el segundo tumor se origine en un mismo órgano es más baja: Watson et al⁴, en 1964, recopilaban únicamente 76 casos de carcinomas pulmonares primarios múltiples. Desde entonces, debido a la mayor disponibilidad de las técnicas diagnósticas, el número de casos publicados se ha incrementado notablemente⁵⁻²². Pese a todo, en diversas publicaciones españolas, que reúnen 2.198 pacientes con carcinoma broncogénico, de los que al menos a 1.692 se les realizó una broncofibroscopia (BFC), no se menciona esta asociación²⁵⁻²⁹. En dos ocasiones^{30,31} se recogen como hallazgos de necropsia y, más recientemente, se aportan tres casos dentro de una serie quirúrgica de tumores múltiples³².

Recibido el 30-12-1986 y aceptado el 18-3-1987.

Bilateral pulmonary carcinoma. Report of six cases

We reviewed the medical records of five patients with synchronous double tumor and a sixth with metachronous double tumour. All the patients had bilateral lung involvement. In four cases, both tumours were epidermoid while the other two patients showed combinations of epidermoid and oat cell, and epidermoid and bronchioloalveolar tumours, respectively. One of the patients had a second tumour as in situ carcinoma located on an endobronchial lipoma. In three patients, the second tumour was only diagnosed by fiberoptic bronchoscopy since thorac x-ray studies showed no abnormal findings. No organ or bone metastasis were found by using several imaging techniques. The diagnosis of this condition is discussed. A review of the literature is also provided.

En esta revisión queremos aportar nuestra casuística de cinco pacientes con carcinoma primario pulmonar doble síncrono, diagnosticados en vida y, un sexto caso, con doble carcinoma pulmonar metacrónico diagnosticado postmortem. Uno de los pacientes, además, era portador de un lipoma endobronquial, rara asociación de la que únicamente hemos encontrado una referencia en la literatura³³.

Métodos

En los últimos seis años hemos diagnosticado a seis pacientes con doble carcinoma primario bilateralmente localizado en uno y otro pulmón. Este hallazgo supone el 1,05 % de los carcinomas pulmonares estudiados en nuestra Unidad de Neumología durante dicho período.

Para establecer el diagnóstico de doble carcinoma se requirieron los siguientes criterios: ausencia de síntomas o signos que sugiriesen metástasis. Normalidad de las determinaciones séricas de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, bilirrubina, GOT, GPT y gammaglutamil transpeptidasa (estos dos últimos enzimas no se determinaron en un caso). Radiografía de tórax no sugestiva de metástasis³⁴. Al menos una técnica de imagen (gammagrafía, ecografía y/o tomografía computada, TC) negativas en el rastreo de metástasis abdominales. Gammagrafía ósea negativa. Visualización endoscópica del tumor y confirmación por biopsia (en to-

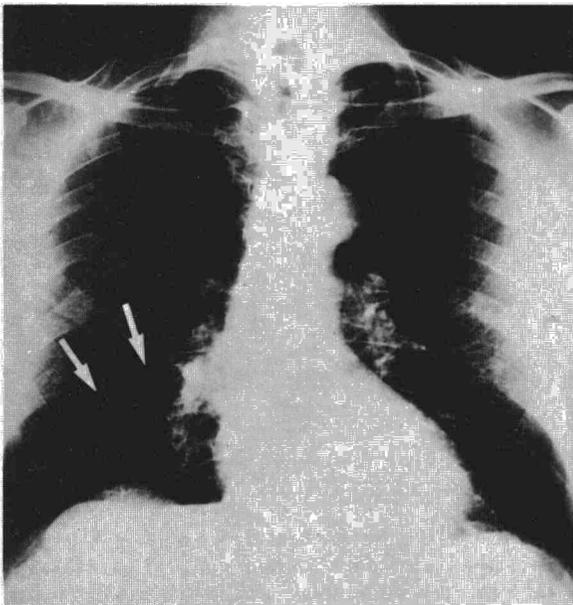
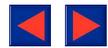


Fig. 1. Radiografía de tórax posteroanterior del caso 1. Las flechas señalan descenso de la cisura menor.

dos, menos en un paciente en el que el segundo tumor se diagnosticó postmortem). Eliminamos los casos de doble tumor ipsilateral y un caso de segundo tumor metacrónico en carina principal tras neumonectomía por un primario.

Casuística

Caso 1: Varón de 55 años de edad, empleado de ferrocarril y fumador de 20 cigarrillos al día. Asintomático. Rx de tórax: pérdida de volumen de lóbulo inferior derecho y masa de 6,5 x 5 cm en segmento apical (fig. 1). BFC: estenosis tumoral en tercio inferior de bronquio intermediario, sin infiltración del bronquio del lóbulo medio, y pequeño tumor implantado en la embocadura del lóbulo superior del pulmón izquierdo (figs. 2 A y B). Biopsia bronquial: carcinoma epidermoide en ambos tumores.

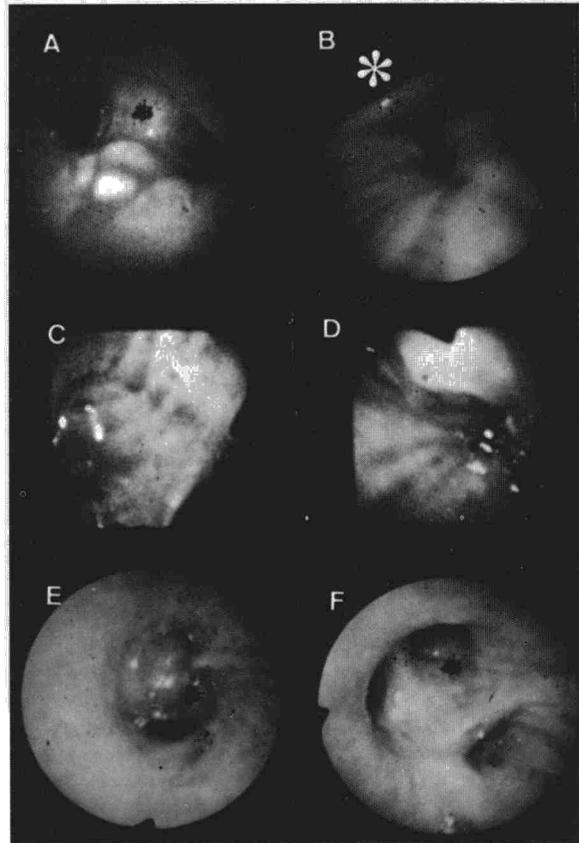


Fig. 2. Aspecto endoscópico del caso 1 (A: embocadura del lóbulo superior izquierdo. B: bronquio intermediario, * lóbulo medio). Caso 2 (C: lóbulo superior izquierdo. D: lóbulo superior derecho). Caso 3 (E: lóbulo superior izquierdo. F: lóbulo superior derecho).

TABLA I

Forma de presentación, localización y estirpe histológica de las neoplasias en cada uno de los seis casos.

Caso	Edad	Cronología	Localización	Rx	Histopatología
1	55	Síncrono	LID LSI	+ -	Epidermoide Epidermoide
2	67	Síncrono	LSD LSI	+ +	Epidermoide Epidermoide
3	60	Síncrono	LSD LSI	+ +	Oat-cell Epidermoide
4	76	Metacrónico	LSI LM	+ +	Epidermoide B-alveolar
5	76	Síncrono	LSI LM	+ -	Epidermoide Epidermoide/ lipoma
6	71	Síncrono	LSD LSI	- +	Epidermoide Epidermoide

Ecografía abdominal: normal. Las pruebas funcionales mostraron FEV₁/FVC del 75 %. Se realizó bilobectomía inferior derecha y media, no evidenciándose infiltración tumoral en ganglios hilares ni mediastínicos. El postoperatorio se complicó, desarrollando fistula broncoesofágica y falleciendo posteriormente. No se autorizó estudio necrópsico (tabla I).

Caso 2: Varón de 67 años, labrador y fumador de 20 cigarrillos al día. Presentaba tos con esputo hemoptoico y dolor en hemitórax derecho de un mes de evolución. Rx de tórax: consolidación de ambos lóbulos superiores, cavitada la derecha, y parálisis frénica derecha (fig. 3). BFC: obstrucción en bronquio de lóbulo superior izquierdo por formación mamelonada y necrótica. En lóbulo superior derecho estenosis por infiltración submucosa (figs. 2 C y D). Diagnóstico histopatológico: carcinoma epidermoide en ambas localizaciones. Ecografía abdominal: normal. FVC 57 % del valor teórico, FEV₁ 50 %. Se incluyó en un programa de quimioterapia y nueve meses después se encontraba en aceptable estado clínico, sin cambios radiológicos.

Caso 3: Varón de 60 años, labrador y fumador de 10 cigarrillos al día. Diez meses antes del ingreso inicia deterioro del estado general, evidenciándose una alteración radiológica por lo que había sido tratado con tuberculostáticos. En la exploración se apreciaba disfonía, roncus y sibilantes y hepatomegalia de 2 cm. Rx de tórax: consolidación con pérdida de volumen en lóbulo superior derecho y atelectasia segmentaria en lóbulo izquierdo (fig. 4). BFC: paresia recurrente derecha, infiltración tumoral en lóbulo superior derecho con estenosis en su segmento

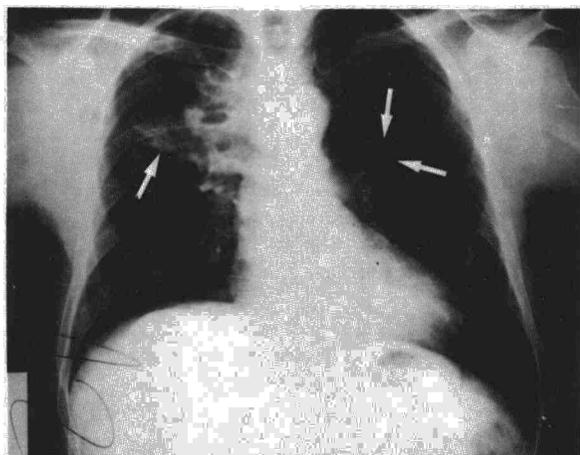


Fig. 3. Caso 2. Radiografía PA de tórax.

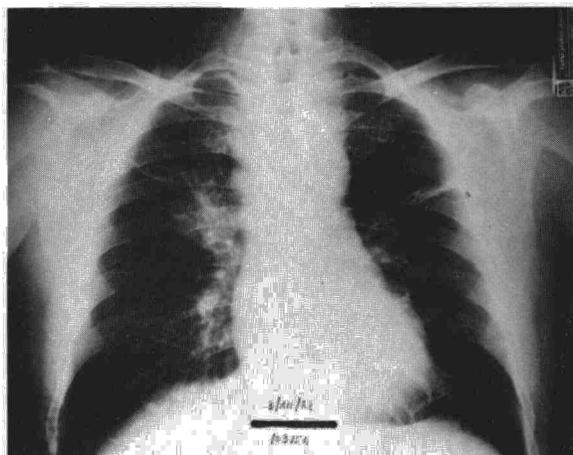


Fig. 4. Caso 3. Radiografía PA de tórax.

posterior y tumor pediculado obstruyendo parcialmente la embocadura del lóbulo superior izquierdo (figs. 2 E y F). Biopsia: carcinoma indiferenciado de células pequeñas en el lado derecho y carcinoma epidermoide en el izquierdo. Gammagrafía hepática: sin defectos de captación. TC cerebral: normal. Se inició tratamiento poliquimioterápico y se perdió para controles posteriores.

Caso 4: Varón fumador de 40 cigarrillos al día y antiguo empleado en fundición. Visto inicialmente a los 76 años por empiema derecho y atelectasia por retracción en lóbulo superior derecho. Siete meses después comienza con astenia y anorexia así como elevación de la velocidad de sedimentación hemática. Rx de tórax: similar a la previa en hemitórax derecho, pero con una pequeña consolidación mal definida en lóbulo superior de pulmón izquierdo. Biopsia: carcinoma epidermoide. El estudio gammagráfico óseo y hepático fue negativo para metástasis, pero el enfermo rechazó cualquier tratamiento. Un año después el deterioro general había progresado y la Rx de tórax mostraba atelectasia del lóbulo superior izquierdo e infiltrado alveolar en lóbulo medio. La citología de esputo mostró únicamente células malignas de carcinoma epidermoide. Ocho meses después presentaba caquexia y hemoptisis, no se evidenciaron alteraciones bioquímicas y la ecografía abdominal fue normal. En Rx de tórax se apreciaba progresión del infiltrado alveolar del lóbulo medio extendiéndose además al lóbulo inferior derecho (fig. 5). Pocos días después falleció por insuficiencia respiratoria. Una punción percutánea en base del hemitórax derecho, realizada postmortem, puso de manifiesto la existencia de un carcinoma broncoalveolar en aquella localización.

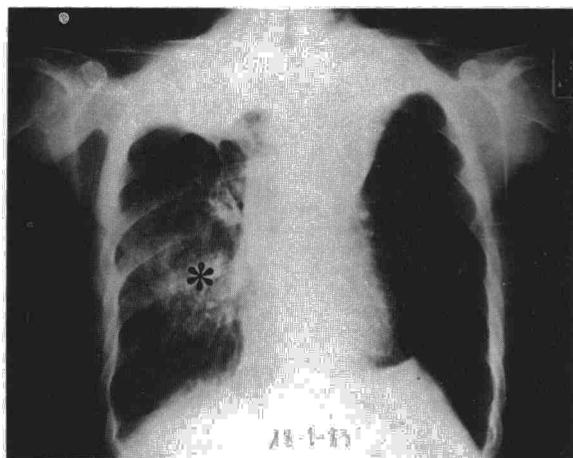


Fig. 5. Radiografía de tórax del caso 4. Las flechas señalan la atelectasia del lóbulo superior izquierdo. * Infiltrado alveolar en lóbulo medio.

Caso 5: Varón de 76 años, cocinero y fumador de 40 cigarrillos al día. Presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica severa e ingresa por dolor torácico izquierdo. Rx de tórax: nódulo mal definido y pérdida de volumen en lóbulo superior de pulmón izquierdo (fig. 6). BFC: tumor en división superior de lóbulo superior izquierdo y formación polipoide en comisura lateral de la embocadura del lóbulo medio. Biopsia: carcinoma epidermoide infiltrante en el lado izquierdo, correspondiendo el pólipo derecho a un lipoma endobronquial que presentaba un carcinoma «in situ» en su borde epitelial (fig. 6). Ecografía abdominal: normal. El paciente fue tratado con cobaltoterapia.

Caso 6: Varón de 71 años, fumador de 20 cigarrillos al día y Labrador. Aquejaba un síndrome general maligno de 6 meses de evolución con tos y expectoración mucosida. Además presentaba una hemiparesia postraumática de larga data. Rx de tórax: nódulo en lóbulo superior izquierdo acompañado de corona radiada. BFC: estenosis tumoral en subsegmento lateral del segmento anterior de lóbulo superior derecho y tumor en divi-

sión superior de lóbulo superior izquierdo. Biopsia: carcinoma epidermoide en ambas localizaciones. TC toracoabdominal: ausencia de infiltración mediastínica y de metástasis en órganos abdominales. FEV₁ 57 % del teórico. El paciente recibió cobaltoterapia.

Discusión

En 1974, Roehwedder y Weatherbee recopilaron 155 casos de carcinoma pulmonar doble aportando cinco propios⁶. Esta revisión, en todo caso incompleta⁵, incluía únicamente tumores de diferente estirpe histológica, siguiendo como Yesner³⁵, criterios establecidos en 1887 por Billroth y Winiwarte³⁶. Nosotros, al igual que otros autores⁸, creemos que el diagnóstico de doble tumor primario debe ser menos restrictivo, al menos en pulmón. Esta afirmación se basa en hallazgos de Auerbach et al³⁷ que encuentran tumores múltiples en un 3,5 % de pacientes fallecidos por carcinoma broncogénico en los que estudian hasta 208 secciones

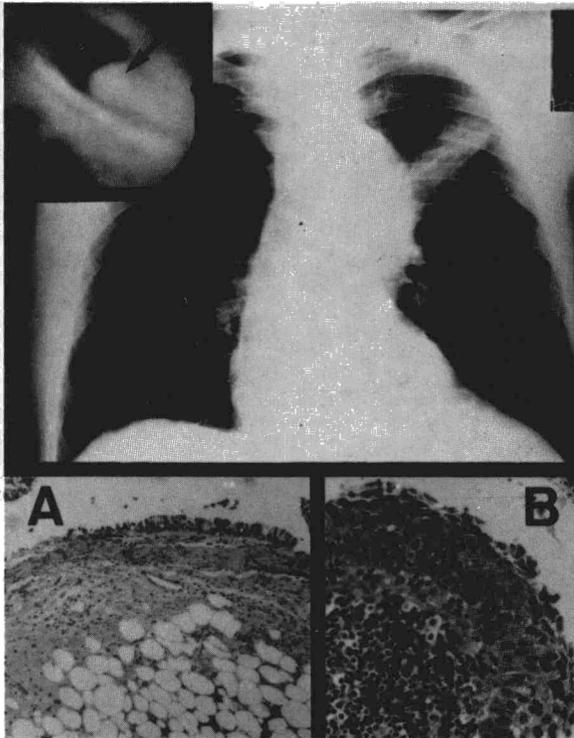
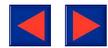


Fig. 6. Arriba: Radiografía de tórax del caso 5. En el recuadro superior se aprecia el aspecto endoscópico a nivel del lóbulo medio, con presencia de una formación polipoide en su comisura lateral (flecha). Abajo: A: corte del pólipo mostrando las características histológicas de un lipoma (HE \times 90), B: carcinoma epidermoide «in situ» procedente del borde epitelial del lipoma. C: carcinoma epidermoide bien diferenciado en lóbulo superior izquierdo (HE \times 200).

bronquiales en cada caso. Por otra parte, la ausencia de metástasis linfáticas y hematógenas, así como la evolución de un considerable número de pacientes sometidos a intervención quirúrgica^{7,8,11,12} apoya la definición de segundo primario con independencia de su tipificación histológica. Por el contrario, si se mantuviese la exigencia de diferente histopatología, el diagnóstico se podría cuestionar en base al error potencial derivado de la heterogeneidad tumoral y las diferencias interobservador, sobre todo cuando los fragmentos estudiados son pequeñas biopsias obtenidas por BFC³⁸⁻⁴⁰.

Como norma práctica, el diagnóstico no ofrece duda en los casos con diferente tipo histológico alejados entre sí en espacio y tiempo, mientras que los más dudosos serían los de idéntica estirpe localizados en el mismo lóbulo y sincronos⁷. Cuando los dos tumores asientan en proximidad es imprescindible un estudio riguroso de las preparaciones histológicas para descartar la extensión por vecindad, a lo largo del intersticio, de un primario a su metástasis⁴¹. Por lo demás, en nuestros pacientes los tumores se localizaban en uno y otro pulmón.

El estudio radiológico convencional no mostró alteraciones en mediastino salvo en el caso 3 que presentaba tumores de estirpe diferente y, sólo en un caso, se pudo estudiar el mediastino con TC sin detectarse anomalías. Aunque desde el punto de vista endoscópico se podría plantear el diagnóstico diferencial con metástasis endobronquiales, esta eventualidad debe ser más rara en el caso de carcinomas epidermoides alejados del aparato respiratorio^{42,43} e, igualmente, son raras las metástasis contralaterales aisladas⁴⁴. En caso de duda, la presencia de metaplasia escamosa y carcinoma «in situ» en la periferia, contribuye a establecer el diagnóstico de tumor primario^{14,37}.

En cuatro de nuestros pacientes, la estirpe de ambos tumores fue epidermoide, y en los otros dos se trataba de un epidermoide asociado a otro tipo histológico. Esta combinación de epidermoide con otra similar o diferente es la más frecuente entre las posibles. La asociación más infrecuente es un segundo primario metacrónico tras un diagnóstico de *oat cell*, situación que puede representar un segundo tumor complicación del tratamiento quimioterápico¹⁷.

En general, el desarrollo de cáncer múltiple se ha relacionado con determinadas exposiciones profesionales⁴⁵ o hábito tabáquico importante⁴⁶. No obstante, sólo dos de nuestros casos fumaban más de 20 cigarrillos al día (probablemente más de 100 cajetillas-año) y uno de ellos presentaba un carcinoma bronquioloalveolar, tumor no relacionado etiológicamente con el tabaco⁴⁷. La probabilidad de aparición de un segundo tumor tras la cirugía se incrementa a medida que aumenta la supervivencia, fundamentalmente en grandes fumadores⁴⁸. La incidencia oscila, dependiendo de las series, entre un 0,7 %¹⁴ y un 0,09 %¹⁵ de los pacientes diagnosticados de carcinoma pulmonar, pero precisamente es en series quirúrgicas donde se ha señalado una frecuencia más elevada, sobre todo a expensas de neoplasias metacrónicas. Para Martini et al⁷ llega a ser de un 1,3 % y representa, para otros autores, el 11 % de la mortalidad a más de 5 años de la resección⁴⁹.

El tratamiento más idóneo debe ser el quirúrgico²² con limitaciones similares a las del carcinoma broncogénico en general, aunque en nuestra casuística no se pudo sentar esta indicación en la mayor parte de los pacientes. En este sentido insistimos en la necesidad de un sistemático estudio endoscópico en todos los carcinomas pulmonares previamente a la cirugía y destacamos que, precisamente, en tres de nuestros casos sólo se pudo realizar el diagnóstico de segundo tumor gracias a la BFC. Por lo demás y ante la evidencia de que esta asociación no puede seguir considerándose una rareza, se debe plantear la efectividad del tratamiento con derivados de la vitamina A⁵⁰, en los grandes fumadores resecados con éxito de un carcinoma broncogénico.



BIBLIOGRAFIA

1. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer* 1961; 14:221-230.
2. Weiss AM, Horel F, Potet F. Les cancers multiples. Resultats de 2.813 autopsies. *Nouv Presse Med* 1980; 9:355-357.
3. Ribera Casado JM, Ruiz de Aguilar González A, Pieltain Alvarez-Arenas R et al. Neoplasias primitivas dobles. *Med Clin (Barc)* 1981; 76:421-426.
4. Watson AJ, Cameron EA, Percy JS. Multiple primary bronchogenic carcinoma. Report of two cases and review. *Brit J Dis Chest* 1964; 58:181-187.
5. Caceres J, Felson B. Double primary carcinomas of the lung. *Radiology* 1972; 102:45-50.
6. Rohwedder JJ, Weatherbee L. Multiple primary bronchogenic carcinoma with a review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:435-445.
7. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:606-612.
8. Abbey Smith R, Nigam BK, Thompson JM. Second primary lung carcinoma. *Thorax* 1976; 31:507-516.
9. Soorae A. Staged bilateral lobectomy for synchronous bilateral squamous cell carcinoma of lung. *Thorax* 1978; 33:511-513.
10. Salerno TA, Munro DD, Blundell PE, Chiu RC. Second primary bronchogenic carcinoma. Life-table analysis of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1979; 37:3-6.
11. Libshitz H, Faber LP, Kittle CF, Meng RL. Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:658-666.
12. Ovrum E, Normann E, Birkeland S. Bilateral primary bronchial carcinoma. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1981; 15:311-314.
13. Polackwich RJ, Byer S, Browarski I. Appearance of small cell anaplastic carcinoma of the lung in two patients apparently cured of squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50:1416-1419.
14. Stark P. Multiple independent bronchogenic carcinomas. *Radiology* 1982; 145:599-601.
15. Coffman B, Crum E, Forman WB. Two primary carcinomas of the lung adenocarcinoma and a metachronous squamous cell carcinoma. A case report and review of the literature. *Cancer* 1983; 51:124-126.
16. Bower SL, Choplin RH, Muss HB. Multiple primary bronchogenic carcinomas of the lung. *AJR* 1983; 140:253-258.
17. Craig J, Powell B, Muss HB, Kawamoto E, Breyer R. Second primary bronchogenic carcinomas after small cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1984; 76:1013-1020.
18. Jackson D, Greenberg D, Howell JF. Pulmonary scar carcinoma. A case with two primaries. *Cancer* 1984; 54:361-366.
19. Lundgren R. Bilateral bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest* 1984; 78:201-204.
20. Willet GD, Schuman GB, Genack L. Primary cytodiagnosis of synchronous small-cell cancer and squamous-cell carcinoma of the respiratory tract. *Acta Cytol* 1984; 18:610-613.
21. Heijsteeg M, Splinter TAW, Zondervan PE. Synchronous presentation of two primary bronchogenic carcinomas. *Respiration* 1985; 48:183-187.
22. Ferguson MK, De Meester TR, Des Lauriers J, Little AG, Piraux M, Golemb H. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:378-385.
23. Agustí Vidal A, Estapé J, Grau JJ et al. Análisis de 163 casos de cáncer primitivo de pulmón. *Arch Bronconeumol* 1979; 15:7-10.
24. López Encuentra A, Martínez González del Río J, Vallejo Calvete J. Clasificación de la enfermedad y estirpe en el carcinoma broncogénico (III). *Med Clin (Barcelona)* 1979; 73:49-54.
25. Puzo C, Castella J, Nauffal D, Torres J, Sauret J, Rodríguez Arias JM. Carcinoma de pulmón III. Diagnóstico broncoscópico. *Med Clin (Barcelona)* 1978; 71:86-88.
26. Garcés JM, Guasch I, Planas J, Bronquetas J, Drobnic L. Cáncer de pulmón. Análisis clínico de 122 casos. *Med Clin (Barc)* 1982; 79:441-444.
27. Otero Ochoa LA, Sueiro Bendito A. Neoplasias primitivas dobles en el tracto respiratorio. *Rev Clin Esp* 1984; 173:215-217.
28. Martí J, Linacisoro L, Agustí A, Aramburu E, Ayerdi MC, Domínguez FJ. Tumores pulmonares primitivos. Características clínicas, histopatológicas y evolución en 307 pacientes. *Rev Clin Esp* 1985; 176:5-8.
29. Marín Trigo JM, Sebastián Ariño A, Garcés Aranda J, Esteve Mir A, Candel Calderón M. Cáncer de pulmón (II). Diagnóstico. Clasificación. Tratamiento quirúrgico. *Rev Clin Esp* 1985; 176:243-247.
30. Herranz G, Hernández F, Asiron M. Traqueopatía condro-osteoplástica originada en un tumor amiloide. *Rev de Med EG Navarra* 1960; 4:79-90.
31. Solé M, Bombí JA, Llebaria C, Cid M, Villalta J, Cardesa J. Cáncer de pulmón. Análisis de los hallazgos anatomopatológicos en 100 casos de autopsias. *Arch Bronconeumol* 1984; 20:164-168.
32. Mateu M, Freixinet JL, Gimferrer JM et al. Carcinomas primarios múltiples de laringe, pulmón y esófago. *Arch Bronconeumol* 1986; 22(supl):42-43.
33. Barbazza R, Dal Farra F, Azzalini M, Degli Angeli G, D'Ambrosio GM, Menozzi V. Lipoma bronchiale associato a carcinoma del polmone. *Gior Ital Malat Torace* 1985; 39:303-305.
34. Libshitz H, North B. Pulmonary metastases. *Radiologic Clin N Amer* 1982; 20:437-451.
35. Yesner R, Carter D. Pathology of carcinoma of the lung. Changing patterns. *Clin Chest Med* 1982; 257-289.
36. Billroth T, Winiwarter A. Die allermeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Worlesungen. Billroth T, Winniwater A, Eds. *Handbuch für Studierende und Ärzte. Berlin-Reimer* 1914; 146:908-937.
37. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Multiple primary bronchial carcinomas. *Cancer* 1967; 20:699-705.
38. Park CH, Reid JD. Adenocarcinoma of the colon with choriocarcinoma in its metastases. *Cancer* 1980; 46:570-575.
39. Carney DM, Gazdar AF, Nau M, Minna JD. Biological heterogeneity of small cell lung cancer. *Sem Oncol* 1985; 12:289-303.
40. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, Mc Gavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16:569-579.
41. Heitzman ER, Markarian B, Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, Berlow ME. Pathways of tumor spread through the lung. Radiologic correlations with anatomy and pathology. *Radiology* 1982; 144:3-14.
42. Rosenblatt MB, Lisa JR, Trinidad S. Pitfalls in the clinical and histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 1966; 49:396-404.
43. Shepherd MP. Endobronchial metastatic disease. *Thorax* 1982; 37:362-365.
44. Onuigbo WIB. Contralateral pulmonary metastases in lung cancer. *Thorax* 1974; 29:132-133.
45. Spencer H. *Pathology of the lung*. Oxford, Pergamon Press 1977; 799-800.
46. Wynder EL, Dodo H, Bloch DA, Gantt RC, Moore OS. Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. I. A retrospective study. *Cancer* 1969; 24:734-739.
47. Schraufnagel D, Peloquin A, Paré JAP, Wang NS. Differentiating bronchioloalveolar carcinoma from adenocarcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:74-79.
48. Abbey Smith R. Evaluation of the longterm results of surgery for bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:325-333.
49. Paulson DL, Reisch JS. Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184:324-332.
50. Gouveia J, Mathé G, Hercend T et al. Degree of bronchial metaplasia in heavy smokers and its regression after treatment with a retinoid. *Lancet* 1982; 1:710-712.