

Hospital Clínico y Provincial de la Facultad de Medicina de Barcelona

PROTOCOLOS PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER PRIMITIVO DE PULMON

II. TRATAMIENTO. VALORACION TERAPEUTICA. CLASIFICACION Y BIBLIOGRAFIA

V. Tratamiento quirúrgico

Desde el punto de vista clínico, se consideran operables con fines radicales o semirradicales (ver más adelante) los tumores que no se hayan clasificado como T4 y/o N. 2,2 + y/o M.1.

La cirugía plantea el tratamiento según cuatro posibilidades fundamentales:

1. *Intervenciones pretendidamente radicales*, que consiguen la eliminación del tumor y de su territorio linfático, siendo de preferencia la lobectomía (T1-T2), con vaciado ganglionar mediastínico (metástasis ganglionar positiva o negativa). La neumonectomía se utiliza en lesiones del bronquio principal (T3).

2. *Cirugía semirradical*, encaminada a la eliminación del tumor positivo que presenta metástasis preescalénica homolateral sin otra diseminación conocida.

3. *Cirugía citorreductora*, que persigue la eliminación de la mayor parte del tumor primitivo y de tejido linfático.

4. *Intervenciones paliativas*, serán aquellas que tan sólo van dirigidas a eliminar el tumor cuando provoque complicaciones no solucionables por otros medios.

Se incluyen en este grupo:

a) los cuadros álgicos (excepto el síndrome de Pancoast); que pueden tratarse mediante:

1. Infiltración intercostal (temporal)
2. Denervación intercostal (permanente).

b) los procesos supurativos sobre una neoplasia ulcerada pueden tratarse mediante:

1. Lobectomía o neumonectomía
2. Drenaje pleural del empiema secundario al cuadro pulmonar.

c) en los derrames pleurales iterativos en los que puede plantearse la pleurectomía total u otras medidas.

VI. Tratamiento radioterápico general

Se utilizará según las siguientes indicaciones:

1. Radioterapia como tratamiento de elección en los casos clasificados como T4 y/o N. 2.2. y/o M.1.S., siempre que sean M.O.

2. Radioterapia en relación a la cirugía.

2.1. Preoperatoria: con la finalidad de convertir en reseccables casos no operables o para intervenir en mejores condiciones locales.

2.2 Postoperatoria: en aquellos casos en que no se haya realizado una intervención quirúrgica oncológicamente satisfactoria.

3. Radioterapia paliativa: en enfermos en los que se pretende tan sólo amortiguar la sintomatología secun-

daria (compresiones venosas, etc.).

Método

Se considerarán cuatro apartados:

1. *Aparato*: Irradiación por medio de Co⁶⁰

2. *Volúmenes posibles a irradiar*:

2.1. Zona «blanco»: Se considerará zona «blanco» el volumen tumoral radiológico, más una corona de 1 cm de tejido peritumoral, siempre que no haya habido intervención quirúrgica. De haberse practicado, se recabará la información del cirujano, para delimitar mejor el «blanco».

2.2. Territorio ganglionar mediastínico: su límite superior es el manubrio esternal, y el límite inferior se sitúa de 3 a 5 cm por debajo de carina.

2.3. Territorio preescalénico: limitado por la clavícula, el borde anterior del músculo esteroneidomastoideo y el borde anterior del músculo trapecio.

3. *Técnica*: Antes de seleccionar la disposición óptima de los campos, debe determinarse el tamaño, forma y posición del volumen «blanco». Una vez conocidos, se distribuirá la dosis en distintos campos, según la zona a irradiar:

- En zona «blanco», 3 ó 4 campos fijos

- En el mediastino: 1 campo anterior y dos oblicuos posteriores, respetan-

do la médula espinal; esta técnica se utilizará en los primeros 15 enfermos para valorar su eficacia y efectos secundarios.

—En zona preescalénica: 1 campo fijo con la cabeza en hiperextensión con el fin de exponer mejor la superficie a irradiar.

4. *Dosis*: No existe un acuerdo unánime respecto a la dosis óptima a emplear, así, por ejemplo:

Tubiana y Pierquin comparando dos series de pacientes, unos tratados con 4.000 rads y otros con 7.000 rads constatan resultados idénticos en ambas. Schultz emplea una dosis/tumor de 3.000 a 4.000 rads en 3-4 semanas. Garland y Sisson observaron en algunos casos destrucción total del tumor de 6.500 rads en 4 semanas. Por el contrario Moss y colaboradores consideran que debe tratarse mediante la máxima dosis posible.

De todo ello se deduce que los resultados no siempre son mejores a dosis elevadas y en cambio ya es conocida la mayor incidencia de fibrosis pulmonar residual con estas dosis. Por lo tanto, se estudiará la eficacia de la administración simultánea de las dosis siguientes:

a) en zona «blanco» 5.000 rads a razón de 200 rads día, durante 6 días semanales.

b) en territorio ganglionar mediastínico, 200 rads diarios hasta un total de 4.500 rads.

c) en territorio preescalénico la misma dosis que en la zona «blanco».

5. *Normas complementarias*: En todo paciente susceptible de tratamiento físico se irradiará siempre la zona «blanco».

En los pacientes sin evidencia de afectación mediastínica, se efectuará un ensayo clínico, irradiando solamente en el 50 % de ellos el territorio ganglionar mediastínico. En los casos en que exista evidencia de afectación mediastínica, la irradiación será sistemática. La irradiación del territorio preescalénico será optativa según se demuestre o no la presencia de metástasis tumorales.

Cuando exista atelectasia concomitante, se deberá comenzar con 2 campos fijos, uno anterior y otro posterior (10 × 10 cm) centrados sobre el bronquio afectado, con lo que se pretenderá conseguir su desobstrucción y determinar mejor la zona «blanco», prosiguiendo a continuación al tratamiento ya descrito. Hay que tener en cuenta que la desobstrucción no suele conseguirse si el tiempo de evolución de la atelectasia es superior a 10 días.

Durante el curso de la irradiación deberá evitarse la administración de preparados que contengan pirazolonas y sus derivados, cloranfenicol y antimetabólicos. Antes de iniciar la radioterapia y periódicamente, se realizarán hemogramas, puesto que la anemia y leucopenia severas, contraindican dicho tratamiento.

VII. Tratamiento quimioterápico general

La quimioterapia puede combinarse con todos los tratamientos anteriores, pero es el de elección en los enfermos clasificados como M.1., si bien hay que reconocer que con ella no se han conseguido hasta ahora, grandes resultados.

Un importante estudio de Wolf y cols. finalizado en 1960 mostró que la mostaza nitrogenada producía mayor supervivencia en el grupo tratado, que en otros dos grupos de pacientes comparativos, uno recibiendo un placebo y el otro corticoesteroides. No obstante (y si bien estos datos son de gran importancia para estimular la prosecución de dicha investigación), debemos recordar que a los 90 días (en el grupo tratado por Wolf y cols. con mostaza nitrogenada) vivían tan sólo el 63 % de los pacientes.

Otras mostazas fueron sometidas a ensayo, observándose también un aumento de la supervivencia con la ciclofosfamida respecto al grupo tratado con placebo, especialmente en aquellos pacientes diagnosticados histológicamente de carcinoma de células escamosas.

Numerosas drogas han sido ensayadas, como el BCNU, los derivados de la *Vinca peruviana*, diversos antibióticos, etc. así como algunos anti-metabolitos (5-Fluoruracilo y methotrexato especialmente), siendo este último uno de los más eficaces.

Los nuevos conceptos de la asociación de citostáticos pertenecientes a grupos farmacológicos distintos (poliquimioterapia) se encaminan a buscar una mayor efectividad que la conseguida por los mismos citostáticos empleados en régimen monoquimioterápico.

Se citan a continuación algunas de las que se han mostrado más eficaces, aunque todas ellas no han cumplido aún todos los requisitos estadísticos imprescindibles.

Ciclofosfamida, methotrexato (con ác. fólnico) y vincristina, empleado por Mannes y cols. con una super-

vivencia mediana de 7,5 meses.

2. Methotrexato, ciclofosfamida, procarbina y vincristina, este último tratamiento preconizado, entre otros por Alberto y cols. con buenos resultados, pero pendientes de una mayor casuística.

3. La OERTC, en su protocolo para el Carcinoma broncopulmonar preconiza a partir de este año el ensayo de una combinación medicamentosa con methotrexato, BCNU y ciclofosfamida.

El nuevo concepto de la sincronización celular surgido de las experiencias de diversos autores hace que propongamos para el cáncer de pulmón e independientemente de su tipo histológico, una pauta de intento de sincronización con ciclofosfamida y vincristina, ya que se ha comprobado que la ciclofosfamida es una de las drogas más eficaces en el cáncer de pulmón, y por otra parte, la vincristina ha demostrado un porcentaje no despreciable de resultados (del 12 al 50 % de respuestas, según el tipo de publicación).

Propuesta de estudio

Días

- 1 Vincristina 1 mg/m².
- 2 Vincristina 1 mg/m².
- 3 Ciclofosfamida 400 mg/m² más Prednisona o Prednisolona 100 mg/m².
- 4 Ciclofosfamida 400 mg/m² más Prednisona o Prednisolona 100 mg/m².
- 5 Ciclofosfamida 400 mg/m² más Prednisona o Prednisolona 100 mg/m².
- 6 Ciclofosfamida 400 mg/m² más Prednisona o Prednisolona 100 mg/m².

Inicio

1. Se practicará previamente un hemograma y un mielograma

2. Sólo se iniciará el tratamiento si el enfermo tiene más de 2.000 granulocitos totales/mm³, y no existe hipoplasia medular.

3. Después de la cirugía y/o radioterapia no se iniciará la quimioterapia antes de 3 semanas de haberlas finalizado.

Frecuencia de aplicación

Se administrará una tanda de tratamiento cada 21 días contados a partir del día en que se inicia la pauta. La

aplicación será indefinida mientras exista respuesta (mejoría de parámetros clínicos y ausencia de extensión de la enfermedad) y no existan o aparezcan contraindicaciones importantes. De todas maneras es de desear un mínimo de cuatro tandas.

Dado el carácter experimental de esta terapéutica se proseguirá hasta obtener un mínimo de 15 casos y según haya sido la eficacia de este tratamiento se proseguirá con el mismo, o se cambiará total o parcialmente según lo aconsejan los resultados.

Si la casuística lo permite se adoptará, en un futuro, un protocolo de tipo comparativo.

VIII. Inmunoterapia

En el tratamiento coadyuvante del cáncer de pulmón, debe ser tenida en cuenta la posibilidad de la inmunoterapia, dada la existencia de una inmunidad celular frecuentemente alterada.

No cabe duda que la inmunoterapia específica sería la más recomendable, pero las dificultades de obtención de un antígeno tumoral específico, impiden que actualmente se incluya en este protocolo.

En cuanto a la inmunoterapia inespecífica y según los protocolos reseñados como XII.1.1. y XII.1.4. (según pautas de la E.O.R.T.C.) se lleva a cabo con BCG.

Su aplicación se efectuará según las normas dictadas por dicha organización.

IX. Contraindicaciones terapéuticas

A. Médicas

Se consideran contraindicaciones absolutas para el tratamiento del cáncer de pulmón, la coexistencia de una enfermedad grave incontrolada y la etapa terminal neoplásica.

Se considera contraindicación relativa el mal estado general del enfermo.

B. Quirúrgicas

Generales: se consideran contraindicaciones para la cirugía en tanto no se pueda conseguir su corrección:

1. La presencia de alteraciones que no permitan la realización del acto

quirúrgico (trastornos hepáticos, cardiovasculares, etc.).

2. Alteraciones de la coagulación.

3. Déficit grave de la función respiratoria.

C. Radioterápicas

1. Generales: disminución importante de la función respiratoria (+ 60 %)

2. Locales

– infección sobreañadida

– tumores abscesificados

– derrame pleural

– fistula broncoesofágica

– tumores que requieren campos de irradiación superiores a 10 x 15 cm en zona «blanco».

Estas contraindicaciones pueden ser absolutas o relativas. En el primer caso no debe practicarse radioterapia. En el segundo caso sólo se realizará tras una adecuada preparación del paciente.

D. Quimioterápicas

1. Leucopenias de menos de 2.000 granulocitos/mm³

2. Cifra de plaquetas inferior a 75.000/mm³

3. Síndrome infeccioso con o sin leucopenia

4. Síndrome hemorrágico con o sin plaquetopenia

X. Valoración de la eficacia terapéutica

Se efectuará la valoración del tratamiento a partir de la obtención del diagnóstico a los 3 meses, a los 6 meses y luego, anualmente, teniendo en cuenta los apartados siguientes:

1) *Valoración cuantitativa*, sea cual fuera la terapia aplicada.

2) En los casos de terapéutica quirúrgica y/o radioterápica se llevará a cabo una *valoración cualitativa* según los siguientes parámetros:

1 – Enfermo capaz de llevar una vida activa, con capacidad laboral

2 – Enfermo capaz de llevar una vida activa, sin capacidad laboral

3 – Enfermo con actividad restringida y mediana incapacidad

4 – Enfermo con actividad restringida y gran incapacitación (pasando la mayor parte del tiempo en su domicilio).

5 – Enfermo con incapacidad física total (pasando la mayor parte del tiempo encamado).

Se harán constar, además:

(t): los datos referentes a la evolución de la tumoración: erradicación, disminución, crecimiento, metástasis, recidivas.

(y): los datos referentes a cualquier tipo de efecto yatrógeno (médico, quirúrgico o radioterápico).

(v): los otros datos clínicos generales o locales no achacables a los apartados anteriores, así como los datos biológicos que se consideren adecuados.

3) *Valoración de la quimioterapia.* –

El grupo de «Screening» clínico de la OERTC ha propuesto recientemente (agosto 1973) el siguiente método general de valoración clínica del tratamiento con citostáticos.

A. Valoración de la toxicidad

Intolerancia-toxicidad (IT), habiendo sido elegidas estas siglas –IT– por corresponder adecuadamente al tipo de reacciones que se trata de observar para evitar confusión con la letra T (toxicidad) y la misma utilizada en la extensión tumoral (TNM), y también para evitarla respecto a la que podría establecerse entre la letra I y el número 1.

IT₀ Ausencia de toxicidad.

IT₁ Toxicidad menor o toxicidad fácilmente controlada por un tratamiento sintomático y/o no precisando la modificación terapéutica.

IT₂ Toxicidad que no responde al tratamiento sintomático y/o necesitando una adaptación del tratamiento o toxicidad diferida (que se presenta después de finalizar la terapéutica).

IT₃ Toxicidad mayor, que precisa el que la droga se aplique de modo discontinuo (es decir, sin poder mantener el programa terapéutico establecido).

IT₄ Toxicidad mortal.

IT₉ Toxicidad no evaluable.

B. Valoración de la eficacia

1. Signos subjetivos (S)

Solamente se valorarán síntomas relacionados con el tratamiento oncológico.

S₀ Agravación, no modificación o mejoría leve

S₁ Mejoría definida.

S₂ Normalización de todos los síntomas.
S₉ Efectos no valorables.

2. Signos objetivos (E)
Solamente se valorarán aquellos que puedan ser demostrados clínicamente o por exámenes radiológicos.

- E₀ Agravación
- E₁ Progresión de las lesiones o regresión inferior al 20 %
- E₂ Regresión inferior al 50 %
- E₃ Regresión superior o igual al 50 %, pero incompleta
- E₄ Regresión completa (desaparición de todas las lesiones)
- E₉ Efecto no valorable

3. Duración de los efectos. (D)
La duración de D se mide en meses en término de un índice (por ejemplo, D₈), contados desde el momento de la aparente remisión estable hasta el momento en que se observa una progresión de la enfermedad: excepto para la categoría E₁, cuya duración es medida desde el comienzo de la terapéutica.

XI. Clasificación de los protocolos

XI.1. Protocolo del cáncer epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes

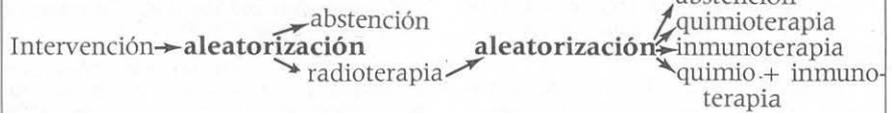
* Término que se utiliza actualmente por los estadísticos en sustitución del anglicismo «randomización».

En la elaboración de estos protocolos han intervenido los doctores A. Agustí Vidal, J. Alfaro Abreu, J. Estapé Rodríguez, A. Grañena, Batista, A. Millá Santos, A. Palacín Forgue, D. Rubio Bazán, J. Sánchez Lloret, A. Solé Calvo, E. Soriano Marín y P. Vivancos Pujol, de los Servicios de: Anatomía Patológica, Cirugía Torácica, Hematología Clínica, Inmunología, Medicina Interna, Neumología y Radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

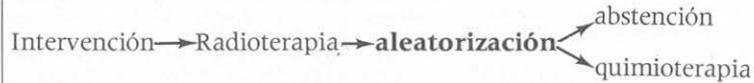
1. ACKERMAN, L.V. y del REGATO, J.A.: Cancer. Treatment and Prognosis. Mosby Ed. St. Louis. 1970.
2. ALBERTO, P., BRUNNER, K., MARTZ, G. y SENN, H.: Treatment of bronchial cancer with simultaneous or sequential combination of methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. In Tenth International Cancer Congress Abstracts pag. 469. Houston. Tex. Medical Arts Publishing Co., 1970.
3. BIGNALL, J.R.: Natural duration of bronchial carcinoma. *Lancet*, 2.: 210, 1953.

XI.1.1. Con resección radical:

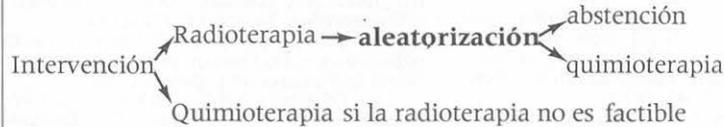


(Propuesta de la EORTC para estos casos de c. epidermoide)

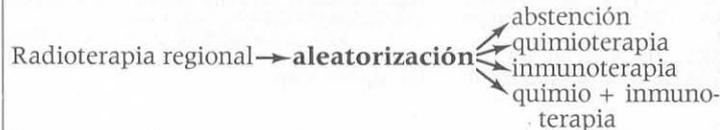
XI.1.2. Con resección semirradical:



XI.1.3. Con resección no radical (cito reductora o paliativa)



XI.1.4. Casos no reseables o no operables sin metástasis



(Propuesta de la EORTC para estos casos de c. epidermoide)

XI.1.5. Casos no reseables o no operables con metástasis

Quimioterapia

XI.2. Protocolo del carcinoma indiferenciado de células pequeñas

XI.2.1. En todos los casos excepto en M₁, se seguirá la siguiente pauta:



XI.2.2. En todos los casos clasificados como M₁ se practicará poli-quimioterapia.

XI.2.3. En todos los casos diagnosticados tras toractomía exploradora y en los que ha sido posible la resección, si existen adenopatías supraclaviculares se practicará radioterapia regional seguida de quimioterapia, sino, se practicará directamente quimioterapia.

4. BIGNALL, J.R.: Bronchial carcinoma. Effect of radiotherapy on survival. *Lancet*, 1: 876, 1956
5. BORJA, E.R. y PUGH, R.P.: Quinacrina en una dosis (atebrina) y toracotomía en el control de los derrames pleurales en pacientes cancerosos. *Cáncer*, 4: 31, 1973.
6. BROWN, R.S., HAYNES, N.A., FOLEY, H.T., GODWIN, H.A., BERARD, C.W., y CARBONE, P.A.P.: Hodgkin's disease. Immunologic, clinical and histologic features of 50 untreated patients. *Ann. Int. Med.*, 67: 291, 1967.
7. BUSCHKE, F.: Roentgentherapy of carcinoma of the lung. *Radiology*, 69: 489, 1957.
8. CARLENS, E.: Mediastinoscopy: Method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest*, 26: 343, 1959.
9. CARLISLE, J.C., McDONALD, J.R. y

HARRINGTON, S.W.: Bronchogenic squamous cell carcinoma. *J. Thoracic. Surg.*, 22: 74, 1951.

10. COSTA ROMA, J., COROMINAS, A., MARCUELLO, E. y BALCELLS, A.: Gamma-glutamyl transpeptidasa en las neoplasias hepáticas. *Méd. Clín.* (en prensa).
11. DANIELS, A.C.: A method of biopsy useful in diagnosis certain intrathoracic diseases. *Dis. Chest*, 16: 360, 1949.
12. DEELEY, T.J.: A clinical trial to compare two different tumour dose levels in the treatment of advanced carcinoma of the bronchus. *Clin. Radiol.*, 7: 299, 1965.
13. DEELEY, T.J.: The effects of radiation of the lungs in the treatment of carcinoma of the bronchus. *Clin. Radiol.*, 11: 33, 1960.
14. DELARUE, N.C., PEARSON, F.G., THOMPSON, D.W. y van BOXEL, P.: Cytology

screening for lung cancer. *Geriatrics*, 26: 130, 1971.

15. EVANS, W.: Histological appearances of tumours. Livingstone Ed. Edinburgh, 1968.

16. FAUVET, G.: Schema therapeutique des cancers bronchiques. *Rev. Prat.*, 23: 13, 1973.

17. FELDMAN, S. y KYRIAKOS, M.: Pulmonary resection for metastatic sarcoma. *J. Thorc. Cardio. Surg.*, 64: 784, 1972.

18. FRASER, A. y PARE, J.: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Salvat Ed. Barcelona, 1973.

19. GARLAND, L.M. y SISSON, M.A.: The results of radiotherapy of bronchial cancer. *Radiology*, 67: 48, 1956.

20. GHYS, R.: Manuel de Radiobiologie et de Radioprotection. Maloine S.A. Ed. Paris 1971.

21. GREEN, R., HUMPHREY, E., CLOSE, H. y PATNO, M.: Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Amer. J. Med.*, 46: 516, 1969.

22. HARRISON, S.: Principles of internal medicine. McGraw Hill Ed. New York, 1970.

23. HERROLD, K., McD.: Survey of histologic types of primary lung cancer in U.S. Veterans. *Parh. Annual*, 7: 45, 1972.

24. HINSHAW, H.C.: Enfermedades del tórax. Ed. Interamericana. México, 1970. tórax, 3.^a edición. Ed. Interamericana. México, 1970.

25. ISRAEL, L., LEVY, P., ESCHWEGE, C., y CHAHINIAN, P.H.: Protocolo grupo bronquial E.O.R.T.C.

26. KARNOFSKY, D., ABELMANN, W., CRAVER, L. y BURCHENAL, J.: The use of

nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma: *Cancer*, 1: 634, 1948.

27. KLEIN, H.: Synchronisation of tumor cell proliferation and the timing of cytostatic drugs. *Europ. J. Clin. Biol. Res.* 1972.

28. MALLAMS, J.T., PAULSON, D.L., COLLIER, R.E. y SHAW, R.R.: Presurgical irradiation in bronchogenic carcinoma, superior sulcus type. *Radiology*, 82: 1.050, 1964.

29. MANNES, P., DERRIKS, R., MOENS, R. y HEYNEN, E.: The polychemotherapy of inoperable bronchial cancer. In Tenth International Cancer Congress Abstracts. Houston. Tex. Medical Arts Publishing Co pag. 450, 1970.

30. MILLARD, M.: Lung, pleure and mediastinum in pathology. W.H.D. Anderson, Mosby Ed. St. Louis, 1971.

31. MOSS, W.T. y BRAND, W.N.: Tratamiento radioterápico. Salvat Ed. Barcelona, 1972.

32. NOHL, H.C.: An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. *Thorax*, 11: 172, 1956.

33. O.M.S.: Tipos histológicos de tumores pulmonares. Clasificación histológica internacional de Tumores n.º 1. Ginebra, 1967.

34. OSWALD, N.C., HINSON, K.F.W., CANTI, G. y MILLER, A.B.: The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax*, 26: 623, 1971.

35. PAULSON, D.L.: The survival rate in superior sulcus tumours treated by presurgical irradiation. *JAMA* 196: 343, 1966.

35. PEREZ MODREGO, S. y PLATA BEDMAR, A.: Radiaciones ionizantes. Canga y Cía. Ed. Madrid, 1965.

37. ROUVIERE, H.: Anatomy of the human lymphatic sistem. Ann Arbor, Mich. Edwards, 1938.

38. RUBIN-RUBIN, S.: Enfermedades del tórax. Toray Ed. Barcelona, 1965.

39. RUSZNYAC, I., FOLDI, M., y SZABO, S.: Lymphatics and lymph circulation. Pergamon Press. Londres, 1967.

40. SCHULTZ, N.D.: The results of radiotherapy in cancer of the lung. *Radiology* 69: 494, 1957.

41. SHAW, R. y BRUNER, J.: Clinical evaluation of vincristine. *Cancer Chem. Rep.*, 42, 1964.

42. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system. Blakwell Ed. Londres, 1971.

43. SHAW, R.R., PAULSON, D.L. y KEE, J.L. Jr.: Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann. Surg.* 154: 29, 1961.

44. SHIELDS, T.W. y ROBINETTE, C.C.: Long term survivors after resection of bronchial carcinoma. *Surgery* 5: 759, 1973.

45. SPENCER, H.: Pathology of the lung. Pergamon Press. Oxford, 1968.

46. STEELE, J.D. y BUELL, Ph.: Asymptomatic solitary pulmonary nodules. *J. Thorc. Cardio. Surg.* 65: 140, 1972.

47. TAGNON, H.: Comunicación personal a la Reunión plenaria de la E.O.R.T.C. Paris, junio de 1971.

48. WOLF, J., SPEAR, P., YESNER, R. y PATINO, M.: Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Amer. J. Med.* 29: 1.003, 1960.