

Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

F. Serrano Muñoz

En la actualidad contamos con tres métodos de tratamiento en el cáncer de pulmón: cirugía, radioterapia y quimioterapia, ya actuando independientemente o en asociación terapéutica.

Cirugía en el cáncer de pulmón

En el momento actual, la única terapéutica que tenemos para una posible curación del cáncer de pulmón es la cirugía, desde que Graham en 1933, operó por primera vez, con éxito un cáncer de pulmón. Este enfermo continuaba vivo treinta y tres años después de operarse. Si bien es cierto que la cirugía es el mejor método terapéutico, también lo es que los enfermos que a ella llegan, solamente en la cuarta parte se puede realizar una cirugía potencialmente curativa y de éstos solamente un tercio sobreviven los cinco años. ¿Cómo mejorar esta estadística? Haciendo operaciones más precoces, cuando el tumor está en su fase inicial, localizada, sin dar tiempo a que se produzca invasión ganglionar o vascular.

La invasión vascular que va a marcar el pronóstico, está muy en relación con el tamaño del tumor. Según Higgins¹ las lesiones menores de 6 cm de diámetro fueron resecaadas en el 94 % de los casos, y en el 79 % esta-

ban localizadas en el pulmón, y la sobrevivencia a los cinco años fue del 38 %. En los casos con lesiones menores de 2 cm de diámetro, los resultados fueron aún mejores.

Indicación de la cirugía en el cáncer de pulmón

Como norma general, debemos pensar que toda sombra pulmonar sospechosa de cáncer se debe operar, si no reúne alguna de las contraindicaciones que después mencionaremos.

La que presenta alguna duda es la sombra denominada «coin lesion» o nódulo solitaria. Pensamos con la mayoría de los autores, que la lesión solitaria se debe operar por la posibilidad de que se trate de un cáncer en su estado precoz, que según los diferentes autores suele ser alrededor del 25 % de los casos^{2,5} por la baja mortalidad operatoria en estos casos, y por la poca repercusión funcional pulmonar, tratándose generalmente de resecciones pulmonares limitadas. Se podría excluir de esta regla general, las sombras pulmonares de bordes muy delimitados, con calcificación total, con un núcleo central calcificado o anillos concéntricos de calcificación, que se observan estabilizados en el transcurso del tiempo.

Se sospechará la naturaleza maligna

en aquellas sombras radiológicas que reúnan las siguientes condiciones⁶: sombra pulmonar que crece progresivamente, no calcificada (aunque esto no es exclusivo de malignidad), con bordes no delimitados, con el signo de la escotadura de Rigles, en varones de más de 50 años, bronquíticos crónicos, grandes fumadores, etc.

Las sombras benignas suelen reunir las siguientes características: crecimiento estabilizado o disminución progresiva de la sombra, con calcio en su centro o capas concéntricas de calcio, mujeres o sujetos jóvenes, con historia de tuberculosis pulmonar o que viva en un ambiente fímico, etc.

Contraindicaciones operatorias en el cáncer de pulmón

Las contraindicaciones operatorias del cáncer de pulmón dependen de muchos factores: experiencia quirúrgica del cirujano, intervencionismo de éste, especial interés en cuidar la estadística, actitud filosófica ante el cáncer, integración en un centro hospitalario bien equipado, etc.

De acuerdo con la mayoría de los autores, debemos considerar las contraindicaciones en absolutas y relativas^{7,9}.

1. Estado general del enfermo

Todo enfermo con mal estado gene-

ral, pérdida de apetito y de peso, fiebre, dolores torácicos o generalizados, tiene un mal pronóstico. Unas veces serán metástasis ocultas, otras crecimiento multicéntrico del tumor o presencia de células malignas en la corriente sanguínea, con una gran morbilidad y mortalidad postoperatorias. Por este motivo seremos prudentes en intervenir casos con los síntomas antes mencionados, y seremos intervencionistas en los casos asintomáticos, independientemente del tiempo de evolución del tumor y del tamaño de éste^{10,12}.

La nefritis crónica, el infarto de miocardio, arritmia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes, etc. no será contraindicación operatoria, siempre que éstas afecciones puedan ser controladas por tratamiento médico preoperatorio.

2. Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos tales como: osteartropatía hipertrófica, que puede ser el primer síntoma, síndrome pseudomiasténico, síndrome de Cushing, hipercalcemia o hipoglucemia, que pueden simular una metástasis cerebral, eritema generalizado descamativo, no son contraindicaciones operatorias, porque pueden mejorar después de la resección del tumor¹³⁻¹⁸.

3. Propagación extratorácica del tumor

La invasión tumoral costal es un signo de muy mal pronóstico. Para muchos autores es contraindicación operatoria. Nosotros tenemos algunos casos, con resección en masa del tumor y pared costal, en los que hemos conseguido paliar el dolor¹⁹.

4. Parálisis del nervio frénico

Cuando el nervio frénico está paralizado, manifestándose radiológicamente por una inmovilidad y elevación del diafragma, se ensombrece el pronóstico aunque no es una contraindicación operatoria absoluta. Este nervio puede paralizarse por afectación ganglionar o por invasión tumoral del pericardio, en ambos casos, en ocasiones, puede researse en bloque el pericardio, tumor y a veces pared de aurícula. Es sorprendente el relativo buen pronóstico de la infiltración pericárdica e incluso de la pared de la aurícula, cuando se puede resear, comparado con el mal pronóstico de la invasión de la pared costal, aun cuando se reseque esta última^{20,21}.

5. Parálisis del nervio recurrente

Cuando se confirma la parálisis del nervio recurrente por la clínica y la

endoscopia, está contraindicada la operación por la invasión de estructuras mediastínicas vitales. Esta parálisis suele ser más frecuente en el lado izquierdo.

6. Obstrucción de vena cava superior

Esta obstrucción se manifiesta por el síndrome: edema en esclavina, intensa circulación colateral, confusión mental, etc. Cuando se presenta esta obstrucción, está contraindicada la operación, por la casi imposibilidad de reconstruir la vena cava superior cuando está invadida por el cáncer.

7. Derrame pleural

Es un signo de mal pronóstico la presencia de derrame hemorrágico. Cuando en el líquido hemorrágico pleural se encuentran células malignas, está contraindicada la operación, por la presencia de metástasis múltiples pleurales que van a ser el origen de la descamación de las células malignas intrapleurales.

8. Obstrucción esofágica

La disfagia es un signo de mal pronóstico; puede existir una compresión extrínseca esofágica por agrandamiento ganglionar, fácilmente visible en un tránsito esofágico, que generalmente no produce gran disfagia y que no contraindica la operación. Cuando la disfagia está originada por una invasión directa tumoral del esófago, diagnosticada por un esofagograma y por esofagoscopia, está contraindicada la operación.

9. Invasión ganglionar

Cuando hay invasión masiva ganglionar con propagación extracapsular del ganglio confirmada en la mediastinoscopia o mediastinotomía, está contraindicada la operación^{22,25}. Si la invasión es aislada, no sobrepasa los límites de la cápsula ganglionar, pensamos, como otros autores, que se debe operar, y en estos casos sería de utilidad la radioterapia postoperatoria^{26,27}.

10. Dolores extratorácicos

El dolor en general es un signo de mal pronóstico. Si es torácico, indica que ha sobrepasado los límites del pulmón empeorando el pronóstico. Si el dolor se localiza en un hueso y es extraarticular denota metástasis, contraindicando la operación. Si los dolores son articulares, puede mejorar o desaparecer con la resección del tumor.

11. Arritmias cardíacas

La fibrilación auricular, ensombrece el pronóstico, porque puede estar

originada por infiltración tumoral del miocardio. A pesar de ello no es contraindicación operatoria absoluta, porque puede estar producida por otras patologías y mejorar con el tratamiento preoperatorio con digital. Hemos de señalar aquí, que todo enfermo con arritmia cardíaca, que va a ser operado, debe ser tratado con digital antes y después de la intervención.

12. Edad

La edad, por sí sola, no es contraindicación absoluta de la operación. Hay enfermos que por encima de los 70 años, son capaces de una vida activa después de una neumectomía. A pesar de ello, después de los 70 años habría que valorar funcionalmente a todo enfermo que va a someterse a una operación, e intentar por todos los medios hacer resecciones parciales, evitando en lo posible las neumectomías, estando especialmente indicado en estos casos en la lobectomía²⁸⁻³¹.

Según Wangelfield³², enfermos operados de neumectomías por encima de los 70 años, mueren en el primer mes postoperatorio en el 53 % de los casos.

13. Pruebas funcionales pulmonares

Si las pruebas funcionales son muy malas, contraindican la operación. Si éstas están menos perturbadas, seremos cautos en su interpretación. Son varios los factores, a veces corregibles, que influyen en el valor de la espirometría: colaboración del enfermo, estado actual de la obstrucción bronquial, infecciones pulmonares, asociadas, etc. Para valorar estas pruebas tenemos que complementarlas con determinación de gases arteriales, electrocardiograma, prueba de esfuerzo físico, escintigrafía pulmonar, a veces cateterismo cardíaco, etc. También tendremos que valorar el estado general y cardíaco del enfermo, edad, cantidad de pulmón a resear, etc. A veces estas pruebas funcionales están alteradas en parte por el mismo proceso patológico: enfisema pulmonar originado por la obstrucción bronquial por el cáncer; atelectasia pulmonar con la perturbación del balance ventilación-perfusión, etc. Siendo la resección de la zona afecta poco perturbadora de la función pulmonar.

También tendremos en cuenta que estas pruebas funcionales alteradas pueden mejorar con un tratamiento preoperatorio adecuado: tratamiento de su bronquitis aguda asociada, dejar de fumar, fisioterapia respirato-

ria, aparatos de Benett, espirómetro incentivo de Bartlett, diuréticos, broncodilatadores, fluidificantes, esteroides, antibióticos, etc.

Si en el otro pulmón se encuentran lesiones tales como: tuberculosis, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, enfisema pulmonar, etc., debemos meditar sobre la indicación operatoria. En estos casos se indicará la operación después de un estudio cuidadoso, posibilidad de hacer una resección pulmonar muy limitada, poca extensión de las lesiones pulmonares contralaterales, histología del tumor (por ser el epidermoide de mejor sobrevivencia), facilidad de un cuidado intensivo postoperatorio adecuado, etc.

Cirugía en el cáncer metastásico pulmonar

En el pulmón metastatizan alrededor del 30 % de todos los cánceres.

Son factores que influyen en el relativo pronóstico de los cánceres metastásicos de pulmón³³⁻³⁵:

1) Origen del tumor primitivo. Parece que son de mejor pronóstico las metástasis pulmonares procedentes de tumores de mama, laringe y teratomas de testículos y peor pronóstico las originarias del aparato digestivo y urinario.

Las metástasis de origen sarcomatosos, hay autores que les dan mal pronóstico, en cambio otros han conseguido largas sobrevivencias después de su extirpación. Las metástasis por cáncer de tiroides son de mejor pronóstico cuando se presentan en sujetos jóvenes, son lesiones únicas, fijan el I¹³¹, son histológicamente foliculares y se han tratado previamente con tiroidectomía total³⁶.

2) Si la lesión es única y pequeña demuestran una buena defensa y mejor pronóstico.

3) También será buen pronóstico, cuando el estado general del enfermo es bueno y no hay lesiones metastásicas extrapulmonares.

4) Si la lesión primitiva está controlada por más de uno o dos años, también mejoraría el pronóstico.

Si se reúnen estas condiciones, la sobrevivencia a los cinco años puede ser alrededor del 30 %³⁷.

Datos broncoscópicos que contraindican la operación

1. Invasión traqueal. A veces, cuando la invasión traqueal es distal y el tumor es un epidermoide, con un equipo bien entrenado, se puede ha-

cer la operación de Barclay³⁸ o resección marginal de la tráquea³⁹.

2. El ensanchamiento de la carina, aunque es de mal pronóstico, no es contraindicación operatoria, porque durante la resección se puede hacer limpieza de los ganglios subcarínicos.

3. Cuando existe invasión del bronquio contralateral está contraindicada la operación.

Cuando el cáncer de pulmón va acompañado de ginecomastia, se piensa que la mastopatía sea debida a un desequilibrio hormonal causado por metástasis de la cápsula suprarrenal y se consideran que no son casos quirúrgicos, sino candidatos a un tratamiento con hormona suprarrenal.

Esta sujeto a discusión la actitud del cirujano ante una recidiva del tumor en el muñón bronquial. Aunque la mayoría se inclinan hacia un tratamiento conservador⁴¹, otros piensan en reoperar cuando la función del enfermo lo permita⁴².

Tipo de operación

A pesar de la tendencia de los últimos años de hacer operaciones radicales en el cáncer en general, en la actualidad se tiende a ser más conservadores, prodigando más las lobectomías que las neumonectomías^{31,40,44,45}.

Esta actitud está fundada en a) el estudio del drenaje linfático de los pulmones, que según Nohl es de localización lobular⁴⁶, b) en la mejor sobrevivencia de las lobectomías que de las neumonectomías, c) en lo poco frecuente de las recidivas locales después de la resección^{45,47}, d) en la menor mortalidad postoperatoria en las lobectomías y e) en la mayor importancia pronóstica de la invasión vascular que ganglionar^{48,50}.

La mayoría de los enfermos que padecen cáncer de pulmón, suelen ser de edad avanzada, con bronquitis crónica, a veces con hipertensión pulmonar, en los cuales la neumonectomía conlleva una alta mortalidad postoperatoria^{51,52} con tendencia al cor pulmonale y a la incapacidad cardio-respiratoria. No por ella la neumonectomía ha dejado de utilizarse, estando indicada en los casos con buena capacidad cardiorrespiratoria, sujetos jóvenes, con carcinoma epidermoide y cuando técnicamente no se puede realizar una lobectomía.

Resultados de la cirugía

La mortalidad operatoria dependerá de varios factores: de la edad del enfermo, estado general y funcional,

capacidad funcional del pulmón y si se ha realizado lobectomía o neumonectomía, de aquí que la mortalidad varíe del 6 al 20 % según autores.

La sobrevivencia a los cinco años en enfermos resecaos, es alrededor del 25 % según los diferentes autores⁵³⁻⁶². Los factores que influyen desfavorablemente en los enfermos operados de pulmón, son el mal estado general, fiebre, pérdida de peso, demostrando la posibilidad de metástasis a distancia⁶³. Asimismo es de mal pronóstico el tumor que crece rápidamente⁶⁴; la edad influye siendo de peor pronóstico los enfermos por encima de los 70 años⁶⁵.

Los mejores resultados son en los enfermos asintomáticos, aunque el cáncer alcance gran tamaño^{50, 65, 66}, lo mismo ocurre si histológicamente se trata un epidermoide^{74, 75}.

También influye estadísticamente en la sobrevivencia del cáncer, el tamaño del tumor, siendo de mejor pronóstico cuanto más pequeño. Clagett observa una sobrevivencia a los 5 años del 68 % cuando la sombra radiológica fue menor de los 2 cm^{1,67}.

Actualmente está en discusión la influencia de la afectación directa ganglionar en la sobrevivencia a los cinco o más años. Aunque la mayoría de los autores relacionan los malos resultados con la invasión ganglionar^{68,69}, otros le dan menos importancia, sobre todo si esta invasión es directa, no masiva y no sobrepasa la cápsula ganglionar^{60,61}.

Un problema que se plantea al cirujano es qué actitud tomar con la recidiva local, después de una resección pulmonar. Groves⁵⁰ trata estos casos con extirpación del hilo de sutura, resección del tejido de granulación y toques tópicos con ácido tricloroacético al 50 %, todo ello por vía endoscópica.

Otros autores tratan estas recidivas con radioterapias, con resultados dudosos^{71,72}. Nosotros, fundándonos en un caso que lleva tres años después de reoperado, por recidiva del muñón bronquial, aconsejamos en las recidivas locales la reoperación de acuerdo con Hugues⁷³, siempre que el estado general del enfermo lo permita.

Radioterapia

La radioterapia estará indicada en los casos no operables, para paliar la tos, el dolor, la hemoptisis, atelectasias y la obstrucción de la vena cava superior^{75,76}. Es muy raro encontrar sobrevivencias de más de 5 años en los casos tratados exclusivamente con

este proceder. Siendo de más utilidad en los casos que se tratan después de una toracotomía en donde el cáncer ha resultado irresecable, siendo por tanto el estado general bueno y no existiendo metástasis clínicas^{78,82}, aunque hay autores que no han encontrado mejoría con la radioterapia en los enfermos con cáncer de pulmón irresecables^{79,80}, sobre todo cuando se han tratado tardíamente.

La radioterapia mejora a los enfermos clínicamente, pero no consigue alargar la vida, a causa de que cuando se ha empezado con la radioterapia ya existían metástasis no clínicas.⁷⁶

La radioterapia puede ser de utilidad en casos de resección paliativa, cuando han quedado restos microscópicos de cáncer en el campo operatorio y la resección fue completa desde el punto de vista macroscópico, consiguiéndose supervivencias de dos años o más^{82,83}. Es también casi opinión unánime indicar la radioterapia cuando se ha encontrado invasión ganglionar masiva⁸⁴. Autores hay que indican la radioterapia como complemento de la operación^{85,87}.

Le Brigand⁸⁷, estudiando 324 casos de cáncer de pulmón primitivo, de los cuales 100 fueron resecados y radiados después, encuentra los siguientes resultados: después de los 5 años, el 33 % de los casos de resección más radioterapia sobreviven a los 5 años, y el 20 % sólo en los resecados.

Un motivo de discusión es la conveniencia o no de hacer radioterapia preoperatoria.

El mayor defensor de la radioterapia es Bloedor^{88,89}, el cual considera los siguientes hechos: 1) El tumor de localización periférica es más sensible que el central. 2) La sensibilidad del tumor en la radioterapia esta en relación con el volumen de éste, y por consiguiente con el número de células tumorales. 3) Es importante en la operación delimitar el tumor de la zona inflamatoria peritumoral, haciendo de esta forma cánceres resecables previamente inoperables o la posibilidad de hacer operaciones más conservadoras. 4) Se consigue con la radioterapia controlar el 77 % de los ganglios afectos. 5) Estadísticamente, según este autor son menos frecuentes las metástasis posoperatorias. De esta misma opinión participan varios autores, indicando la radioterapia ya de forma masiva o de pocos días⁹⁰, o en forma estándar de 4 a 6 semanas^{91,92}. En cambio otros autores han encontrado dificultades a la radioterapia preoperatoria, tales como ope-

raciones más dificultosas por la fragilidad de los vasos, efecto nocivo sobre esófago, corazón, pulmón, márgenes del tumor poco definidas por la fibrosis post-radiación, morbilidad y mortalidad postoperatoria más elevada^{94,96}, aparte de los inconvenientes que suponen un aplazamiento de la cirugía. Boyd⁹⁷ comenta que la radioterapia preoperatoria puede controlar localmente la sombra, pero no alarga la supervivencia, siendo ésta más corta en los casos en los cuales ha desaparecido la sombra después de la irradiación.

Nosotros, en los pocos casos que hemos radiado preoperatoriamente, no hemos tenido gran dificultad en la operación, aunque sí es cierto que ésta ha sido más laboriosa, pero los resultados a largo plazo han sido malos. En lo que sí se está de acuerdo con la mayoría de los autores, es en la irradiación preoperatoria en el tumor de Pancoast^{91,98,100}. Nosotros hemos utilizado este proceder en algunos casos con resultados paliativos, mejorando el dolor, pero la supervivencia no se ha alargado ostensiblemente.

La radioterapia, también estará indicada en los casos de metástasis óseas para aliviar el dolor, y también puede ser de utilidad en las metástasis de cerebro, por disminuir el síndrome compresivo, no siendo útil en las metástasis hepáticas¹⁰¹.

Quimioterapia anticancerosa

Son muchos los citostáticos que se han utilizado en el cáncer de pulmón.

los más frecuentes en la actualidad son: Mostaza nitrogenada, Methotrexate, Procarbacin, Ciclofosfamida y Vincristina, ya aisladamente o en combinación terapéutica.

No tenemos experiencia personal con este tratamiento, no incluyendo los resultados del Servicio de Oncología de nuestra Fundación, con una gran experiencia en estos enfermos. Las opiniones respecto a ellas están divididas.

En general se piensa que la poliquimioterapia es más eficaz en los cánceres muy indiferenciados «oat cells» o células en avena, que en los epidermoides, que son más resistentes a ella y más sensibles a la radioterapia, y que en los adenocarcinomas es más eficaz la asociación de radioterapia y quimioterapia.

Se piensa que con la quimioterapia se consigue una disminución de la sombra y de la sintomatología, pero no prolongar la supervivencia^{102,103}.

Es posible que la falta de aumento

de la supervivencia, se deba a la aparición de resistencia celular a la quimioterapia, aunque exista una disminución del tamaño del tumor¹⁰⁴.

Las conclusiones a que llega Alberto con la quimioterapia en el cáncer de pulmón después de un estudio completo de los quimioterápicos más utilizados son los siguientes¹⁰⁸:

a) La quimioterapia puede producir remisiones estando la respuesta favorable relacionada con el tipo histológico del cáncer, siendo el oat-cells el más sensible y el cáncer epidermoide el más resistente.

b) La remisión de los síntomas es mucho más intensa con la poliquimioterapia que con la monoterapia.

c) Si bien es cierto que con la quimioterapia se consiguió mejoría sintomática, la duración de la supervivencia está sujeta a discusión.

Tenemos experiencia con la ciclofosfamida postoperatoria, en algunos casos dada durante muchos años. La tolerancia a este medicamento varía mucho de unos enfermos a otros; por este motivo, hay que controlar periódicamente los elementos formes de la sangre; si a esto se suma los resultados dudosos de su aplicación^{105, 106}, y que algunos aconsejan su uso para toda la vida¹⁰⁷, nos ha inclinado a abandonar su utilización en todos los casos de cáncer.

Nos enfrentamos con la necesidad de encontrar drogas anticancerosas más eficaces y menos nocivas, verdadero reto para la medicina moderna.

Resumen

El autor hace un resumen de la terapéutica actual del cáncer de pulmón, destacando la diversidad de opiniones sobre diferentes facetas de la terapéutica del cáncer broncogénico, comentando su actitud ante las tres formas de tratamiento del cáncer de pulmón: cirugía radioterapia y quimioterapia de la mayoría de los autores.

Summary

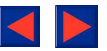
TREATMENT OF LUNG CANCER

The author summarizes the current therapy used for lung cancer, emphasizing the diversity of opinions on the different facets of therapy for bronchogenic cancer. He then comments on his attitude towards the three forms of treatment for lung cancer: surgery, radiotherapy and chemotherapy, found in the therapeutic line of the majority of the authors.



BIBLIOGRAFIA

1. HIGGINS, G.A., LAWTON, R., HEILBRUNN, A. y KEEHN, R. S.: Prognostic factors in lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 7: 472, 1969.
2. WALSK, R.A.: The solitary pulmonary nodule. *Dis. Chest*, 48: 302, 1966.
3. PELLET, J.R. y GALE, J.W.: The solitary pulmonary lesions. *Arch. of Surg.*, 83: 81, 1961.
4. GOLDMEIER, E. y RODRIGUEZ DELGADO, H.: The early appearance of coin lesions. *Dis. Chest*, 41: 638, 1962.
5. DAVIS, E.W., PEABODY, J.W. y KATS, S.: The solitary pulmonary nodule. A ten year study based in 215 cases. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 32: 728, 1966.
6. SERRANO MUÑOZ, F.: Diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de pulmón. *Rev. Clin. Esp.*, 107: 133, 1967.
7. POPPE, J.K.: A positive approach to lung cancer. *Am. Journ. Surg.*, 122: 238, 1971.
8. LE BRIGAND, H., MERLIER, M., ROJAS-MIRANDA, A. y LEVASSEUR, H.: Orientation du traitement mediocirurgical du cancer bronchopulmonaire primitif. *Press. Med.*, 78: 1.475, 1970.
9. ADAMS, W.E.: Current concepts in the surgical management of carcinoma of the lung. *Dis. Chest*, 51: 233, 1967.
10. SILVERBERG, S.G., MELAMED, M. R. y BEATTIE, E.J.: Locally advanced lung carcinoma with favorable prognosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53: 218, 1967.
11. JOHNTON, R.N. y SMITH, P.H.: Symptoms and survival in lung cancer. *Lancet*, 2: 588, 1968.
12. JONES, J.C.: Long term survival after surgical resection for bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 383, 1967.
13. STEPHEN, J.: Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis. Chest*, 52: 62, 1967.
14. WISE, R.P. y McDEMONT, V.: A myasthenic syndrome associated with bronchial carcinoma. *Neur. Psychiatr. Lond.*, 25: 31, 1962.
15. STEEL, D.: Cushing's syndrome in association with a carcinoid tumor of the lung. *J. Clin. Endocr.*, 27: 1.285, 1967.
16. STRICKLAND, N.J., DOLD, A.M., MEDD, W.F.: Bronchial carcinoma with hypercalcemia simulating cerebral metastases. *Brit. Med. J.*, 3: 590, 1967.
17. TURRINGTON, R.W., GOLDMAN, J.K. y RUFFNER, B.W.: Bronchogenic carcinoma simulating hiperparathyroidism. *Cancer*, 19: 395, 1966.
18. MAIER, H.C. y BARR, O.: Intrathoracic tumors associated with hypoglycemia. *J. Thorac. Surg.*, 44: 321, 1962.
19. SERRANO MUÑOZ, F.: Reconstrucción de defectos de la pared torácica con malla de acero inoxidable. *Rev. Clin. Esp.*, 42: 258, 1964.
20. SERRANO MUÑOZ, F., GARCIA-VAZQUEZ, P. y MARTINEZ-CUETARA, M.: Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. *Rev. Clin. Esp.*, 47: 395, 1965.
21. ABBEY, S.R.: Lung cancer. *Thorax*, 18: 21, 1963.
22. SERRANO MUÑOZ, F., TOLEDO, J. y GARCIA-VAZQUEZ, P.: Mediastinoscopia. *Rev. Clin. Esp.*, 98: 333, 1965.
23. CARLENS, E.: Mediastinoscopy. A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest*, 36: 343, 1959.
24. SERRANO MUÑOZ, F.: Abordaje quirúrgico al mediastino. *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, 6: 127, 1974.
25. SERRANO MUÑOZ, F.: Contraindicaciones operatorias del cáncer de pulmón. *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, 5: 505, 1973.
26. CLAGETT, O. TH.: Mediastinoscopy, good or evil? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 60: 754, 1970.
27. WULF, H.B.: Ergebnisse der Chirurgischen Therapie des Bronchialcarcinomus. *Langebec*, 325: 504, 1970.
28. HEILBRUNN, A. y HARDIN, A.: Thoracotomy in patients over the age of 70. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 46: 13, 1963.
29. HIGGINS, G.A. y BEEBE, G.B.: Bronchogenic carcinoma factor survival. *Arch. Surg.*, 94: 539, 1967.
30. BATES, M.: Results of surgery for bronchogenic carcinoma in patients aged 70 and over. *Thorax*, 25: 77, 1970.
31. SERRANO MUÑOZ, F.: La lobectomía en el tratamiento del cáncer de pulmón. *Rev. Clin. Esp.*, 83: 239, 1961.
32. WANGELFIELD, M.: Limitation of operative indication for bronchial carcinoma. *Arch. Klin. Chir.*, 291: 113, 1959.
33. WHITE, J.C. y KRIVIT, W.: Surgical excision of pulmonary metastatic. *Pediatrics*, 29: 927, 1962.
34. TURNEY, S.Z. y HAIGT, C.: Pulmonary resection for metastatic neoplasms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 61: 784, 1971.
35. FALLON, R.H. y ROPER, CH. L.: Operative treatment of metastatic pulmonary cancer. *Ann. Surg.*, 166: 263, 1967.
36. LAMY, P., HARTEMANN, D., ANTOINE, D., VAILLANT, M.D., BERTHEAU, J.M., MONNEAUD, P. y FROMET, J.: Les metastases thoraciques des cancers thyroïdiens de l'adulte (a propos de 35 observations). *Journ. Franc. Medic. Chirurg. Thor.* 22: 605, 1969.
37. CLAGETT, O. TH. y WOOLNER, L. B.: Surgical treatment of solitary metastatic pulmonary lesions. *Clin. Med. North America*, 48: 936, 1964.
38. BARCLAY, R.S., McSWAN, N. y WEISH, M.: Tracheal reconstruction without the use of grafts. *Thorax*, 12: 177, 1957.
39. SERRANO MUÑOZ, F., TOLEDO, J. y ALIX TRUEBA, A.: Cáncer de pulmón. *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, 5: 105, 1973.
40. CERRA, R. y PERCESEDE, E.: Lung cancer. *Quad. Chir.*, 214: 510, 1959.
41. GROVES, L.J. y McCORMACK, L.J.: Long-term survival with persistent carcinoma at the bronchial stump. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 44: 385, 1962.
42. BARRET, R.J., DAY, J., CHAPMAN, P.T., SADEGUI, H., PERRY, R.W. y TUTTLE, M.: Primary carcinoma of the lung. Experience with 1312 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 41: 421, 1963.
43. HUGHES, R.K. y BLADES, A.: Multiple primary bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 41: 421, 1961.
44. BIGNALL, J.R. y MOON, A.J.: Survival after lung resection for bronchial carcinoma. *Thorax*, 10: 183, 1955.
45. BELCHER, J.R.: Selection of patients for the treatment of bronchial carcinoma. *Thorax*, 23: 328, 1968.
46. NOHL, H.C.: The present position relating to cancer of the lung. *Thorax*, 15: 11, 1960.
47. HABEIN, H.C., McDONALD, J.R. y CLAGETT, O. TH.: Recurrent carcinoma in the bronchial stump. *J. Thorac. Surg.*, 31: 703, 1956.
48. VANCE, J.W., GODD, C.A., HODSON, C.H. y KIRKLIN, J.W.: The solitary circumscribed pulmonary lesion due to bronchogenic carcinoma; a 3 year follow-up study of 94 surgically treated cases. *Dis. Chest*, 36: 231, 1959.
49. COLLIER, F.C., BLAKEMORE, W.S., KYLE, R.H., ENTERLINE, H.T., KIRBY, C.K. y JOHNSON, J.: Cancer of lung. *Ann. Surg.*, 146: 417, 1957.
50. JOHNSON, J., KIRBY, C.K. y BLAKEMORE, W.S.: Should we insist on radical pneumonectomy as a routine procedure in the treatment of carcinoma of the lung? *J. Thorac. Surg.*, 36: 309, 1958.
51. ADAMS, W.E., PERKINS, J.F., HARRISON, R.W. y LONG, E.T.: Current concepts in the surgical management of carcinoma of the chest. *Dis. Chest*, 32: 280, 1957.
52. JONES, J.C., ROBINSON, J.L., MEYEN, B.W. y MOTLEY, H.C.: Primary carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 39: 144, 1960.
53. HEILBRUNN, A. y HARDIN, C.A.: Thoracotomy in patients over the age of 70. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 46: 13, 1963.
54. BUCHBERGER, R. y JENNY, N.: Zwei Jahrzchute Resektionsbehandlung beim bronchuskarziom. *Krebsarzt*, 22: 318, 1967.
55. HIGGINS, G.A. y BEEBE, G.B.: Bronchogenic carcinoma factor survival. *Arch. Surg.*, 94: 539, 1967.
56. MAAMIES, T.: Experiences with surgical treatment of elderly with carcinoma of the lung. *Act. Chir. Scand. Suplemento* 357, 1964.
57. SENSENING, P.M., ROSSI, N.P. y EHRENHAFT, J.L.: Results of the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Surg. Gynec & Obstet.* 116: 279, 1963.
58. DANICENKO, Y.: Operability and results of surgical treatment in pulmonary cancer. *Khirurgiia*, 8: 79, 1959.
59. BELCHER, J.R. y ANDERSON, R.: Surgical treatment of carcinoma of bronchus. *Brit. Med. J.*, 1: 948, 1965.
60. STRUG, S.: Carcinoma of the lung. A review of the five-year survival over a 15 year period. *Dis. Chest*, 51: 46, 1967.
61. BELL, J.W., GIBBONS, G.E. y TOLDSTED, G.E.: Abdominal exploration prior to thoracotomy for bronchogenic carcinoma. *Ann. Surg.*, 157: 427, 1963.
62. POPPE, J.K.: A positive approach in lung cancer. *Am. J. Surg.*, 122: 238, 1970.
63. SILVERBERG, S.G. MELAMED, M.R. y BEATTIE, E.J.: Locally advanced lung carcinoma with favorable prognosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53: 518, 1967.
64. ISRAEL, R.: Etat actuel du traitement des cancers bronchiques primitifs. *Sem. Hop. Paris*, 39: 719, 1963.
65. JONES, J.C.: Long term survival after surgical resection for bronchogenic carcinoma. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 383, 1967.
66. JOHNTON, R.N. y SMITH, P.H.: Symptoms and survival in lung cancer. *Lancet*, 2: 588, 1968.
67. JACKMAN, R.J., GOOD, A., CLAGETT, O. TH. y WOOLMER, L.B.: Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57: 1, 1969.
68. HONORE, P., LAVIGNE, J. y FISETTE, J.: La Lobectomie dans le traitement curatif du cancer bronchopulmonaire. *Act. Chir. Belg.*, 67: 107, 1968.
69. BOYD, D.P.: The choice of treatment pulmonary cancer. *Surg. Gynec. & Obst.*, 112: 369, 1961.
70. GROVES, L.K. y McCORMACK, L.J.: Long-term survival with persistent carcinoma at the bronchial stump. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 44: 385, 1962.
71. HERTZOG, P.: Should bronchi cancer be operated upon? *Sem. Hop. Paris*, 39: 724, 1963.
72. TAKITA, H.: Effect of postoperative empyema on survival of patients with bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 67: 642, 1970.
73. HUGUES, R.K. y BLADES, B.: Multiple primary bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 41: 421, 1961.
74. SHIMKIN, M.B., CONNELLY, R.R. y CUTLER, J.J.: Pneumonectomy and lobectomy in bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 44: 503, 1964.
75. BIANCALANA, L.: Risultati della terapia chirurgica del carcinoma bronchiale. *Minerva Torino*, 51: 3.002, 1960.



- 75 bis. SIGNAL, J.: Survival in 6.086 cases of bronchial carcinoma. *Lancet*, 1: 1.067, 1967.
76. FINGERHUT, A.G., CHING, F.K. y SCHULTZ, E.: Radical radiation therapy for cancer of the lung. *Chest*, 60: 244, 1971.
77. WOLF, J., PATNÓ, M.E., ROSWIT, B. y D'ESOPPO, N.: Controlled study of survival of patients with clinically inoperable lung cancer, treated with radiation therapy. *Am. J. Med.*, 40: 360, 1966.
78. GUTTMAN, R.: Results of radiotherapy in cancer of the lung classified as inoperable at exploratory thoracotomy. *Cáncer*, 17: 37, 1964.
79. KILLEN, L.: Combination 5-fluoracil and x-radiation therapy for non-resectable bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54: 299, 1967.
80. TURPINI, M.: Clinical results of treatment inoperable tumors of the lung with radiation and chemotherapy. *Chirurg.*, 4: 413, 1968.
81. PEREZ, CARLOS P.: Radiation therapy for cancer of the lung: Previous experience and definition of current issues. *Cancer Chemoth. Report.*, 4: 145, 1973.
82. GOBBEL, M.: Experience with palliative resection and irradiation therapy for carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53: 183, 1967.
83. LAWRENCE, G.H., WALKER, J.H. y PINKERS, L.: Extended resection of bronchogenic carcinoma. *Ann. Surg.*, 158: 46, 1964.
84. KIRSH, M.M., KAHN, D.R., GAGO, O., LAMPE, I. y HAIGHT, C.: Treatment of bronchogenic carcinoma with mediastinal metastasis. *Ann. Thorac. Surg.*, 12: 11, 1971.
85. LAVAL, P., LÓNGEFAIT, H., KLEIDAUER, A. y LAURENTI, O.L.: Etude clinique et résultats thérapeutiques des carcinomes bronchiques malpighiens différenciés. *Rev. Pratic.*, 17: 329, 1967.
86. KHARCHENKO, V.P. y VOLOKNOV, B.E.: Immediate and long term results in the combined treatment of bronchogenic carcinoma. *Khirurgiia*, 8: 22, 1970.
87. LEBRIGAND, H., MERLIER, M., ROJAS-MIRANDA, A. y LEVASSEUR, P.H.: Orientation du traitement medico-chirurgical du cancer bronchopulmonaire primitif. *Presse Med.*, 78: 1.475, 1970.
88. BLOEDORN, F.G., COWLWY, R.A., CUCCIA, C.A. y MERCADO, R.: Preoperative irradiation in bronchogenic carcinoma. *Am. J. Roentg.*, 92: 77, 1964.
89. BLOEDORN, F.G.: Rationale and benefit of preoperative irradiation in lung cancer. *J.A.M.A.*, 196: 340, 1966.
90. ABRASON, N. y CAVANAUGH, P. J.: Short course radiation therapy in carcinoma of the lung. *Radiology*, 96: 627, 1970.
91. PAULSON, D.C., SHAW, P.R., KEE, J.L., MALLANS, J.T. y COLLIER, R.E.: Combined preoperative irradiation and resection for bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 44: 281, 1962.
92. LAWTON, R.L., ROSSI, N.P., LATOURETTE, H.B. y FLYN, J.R.: Preoperative irradiation in the treatment of clinically operable lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 745, 1966.
93. MARK, J.D., CALL, E.P. y VON ESEN, C.F.: Preoperative irradiation in patients undergoing pneumonectomy for carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 30, 1966.
- 93 bis. MANRESA FORMOSA, G.: Operabilidad del cáncer broncopulmonar antes de la operación y a tórax abierto. *Arch. Bronconeumo.*, 10: 72, 1974.
94. TILDON, J.: Complications from preoperative irradiation therapy for lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 3: 307, 1967.
95. DUROUX, P.: Le poumon radiotherapique. *Poumon et Coeur*, 22: 613, 1966.
96. SHIELDS, TH.W.: The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma. *Surg. Gynec. & Obst.*, 139: 569, 1974.
97. BOYD, G.: Comentario al trabajo de SHIELDS. *Surg. Gynec. & Obst.*, 139: 569, 1974.
98. GREER, A.E., CAREY, J.M. y ZUHDI, N.: Evaluation of preoperative radiation in bronchogenic carcinoma. *Am. J. Surg.*, 11: 732, 1965.
99. SHAW, R.R., PAULSON, D.L. y KEE, J.L.: Treatment of superior sulcus tumors by irradiation followed by resection. *Ann. Surg.*, 154: 29, 1961.
100. HILARIS, B.S., LUOMANEN, R.K. y BEATTIE, E.J.: Integrated irradiation and surgery in the treatment of apical lung cancer. *Cáncer*, 29: 1.369, 1971.
101. ROBERT, B. y GOLDBEY, A.: Medical management of advanced lung cancer. *Clin. Med. North America*, 45: 627, 1961.
102. VOLOKHOV, B.E.: The combined therapy in patients with lung cancer. *Khirurgiia*, 38: 47, 1967.
103. SLACK, N.H.: Bronchogenic carcinoma: nitrogen mustard as a surgical adjuvant and factors influencing survival. *Cáncer*, 28: 987, 1970.
104. HENDERSON, I.W. y MADDOCK, CH. L.: Chemotherapeutic approach to inoperable pulmonary lesions. *Cáncer*, 16: 708, 1963.
105. HIGGINS, G.A. y WOLF, J.: Chemotherapy and lung cancer. Present status. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 449, 1966.
106. ARANOVITH, M., MEAKINS, J.F., PLACE, R., KAHAMA, L.M. y GROSSMAN, M.: Controlled study of nitrogen mustard in inoperable bronchogenic carcinoma. *Cáncer*, 16: 1.072, 1963.
107. McLEAN, R.D.W.: Cyclophosphamide in the management of advanced bronchial carcinoma. *Thorax*, 20: 555, 1965.
108. PIERRO, A.: Remission rates. Survival and prognostic factors in combination chemotherapy for bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemotherapy*, 4: 199, 1973.