

## El diagnóstico citológico del carcinoma bronquial

Segunda parte (conclusión)

Por el Dr. R. VEJDOVSKY,  
médico adjunto del Servicio de Neumología  
del Departamento de Medicina Interna,  
Policlínica Médica Universitaria,  
Lausana, Suiza

### *Carcinoma anaplásico de células pequeñas*

El carcinoma anaplásico de células pequeñas difiere de los otros tipos de cáncer por su comportamiento biológico. A principios de siglo se consideraba a estos tumores como linfosarcomas del mediastino, mas poco a poco se los ha ido clasificando entre los carcinomas bronquiales, asignándoles primero como punto de origen las células parabasales (basilomas). Actualmente, se cree, en general, que proceden de las células de Kultschitzky, presentes tanto en la mucosa como en las glándulas bronquiales y, probablemente, afines o similares a las células argentafines del intestino, las células claras del tiroides, las células medulares suprarrenales y las de las terminaciones simpáticas<sup>16</sup>. En 1965, BENSCH y cols.<sup>4</sup> demostraron con ayuda del microscopio electrónico la existencia de unos gránulos neurosecretores en el citoplasma de estas células adyacentes a la membrana basal de la mucosa y diseminadas por todo el árbol bronquial. En 1968, el mismo grupo de investigadores<sup>3</sup> demostró la presencia de estos gránulos en las células del carcinoma anaplásico de células pequeñas y de los carcinoides, lo cual fue confirmado por HATTORI y cols.<sup>9</sup> en 1972. Desde entonces se sitúa el origen de los carcinomas anaplásicos de células pequeñas en las células del sistema APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*); según PEARSE<sup>18</sup>, estas células son el lugar de síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores dopamina y serotonina.

Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas son centrales casi siempre, es decir, suelen desarrollarse en los grandes bronquios y pocas veces aparecen en la periferia del pulmón. Las alteraciones, discretas al principio, de la mucosa bronquial infiltrada escapan a veces a la exploración endoscópica. La infiltración tumoral invade rápidamente el tejido

subyacente, los vasos peribronquiales y los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. La salida de masas tumorales endobronquiales no es corriente, pero sí que lo es la formación de una estenosis concéntrica con mucosa frágil y edematosa. Estos tumores de localización primaria bronquial pasan a veces inadvertidos incluso en la autopsia; no es raro que las metástasis se manifiesten clínicamente antes que el tumor primario.

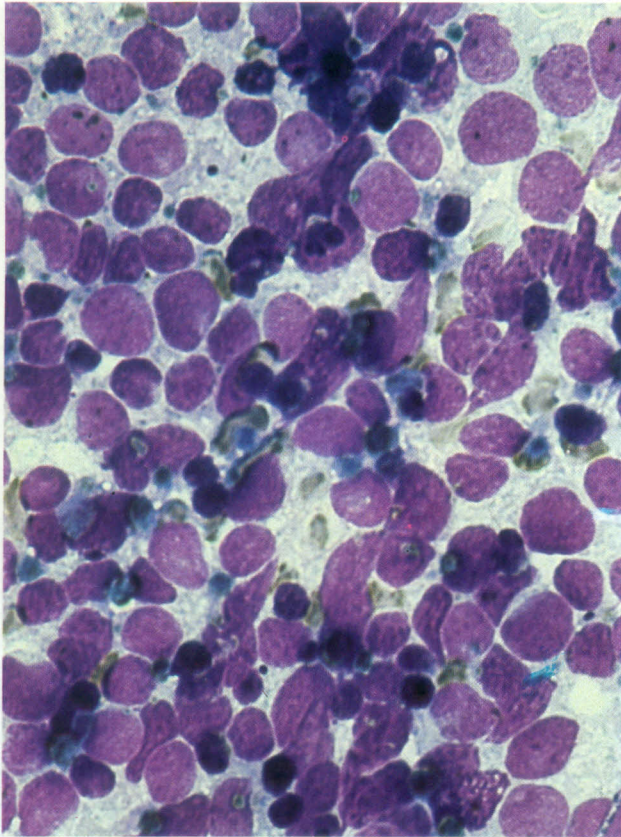
Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas crecen rápidamente y conducen a la muerte en el plazo de cuatro a seis meses desde su detección. Tiene carácter más bien excepcional la supervivencia a los dos años en los casos tratados, por lo menos si los tumores son auténticos carcinomas anaplásicos de células pequeñas, los llamados carcinomas *oat cell* en la literatura anglosajona.

En la clasificación WP-L<sup>21</sup> se distinguen sólo dos subgrupos:

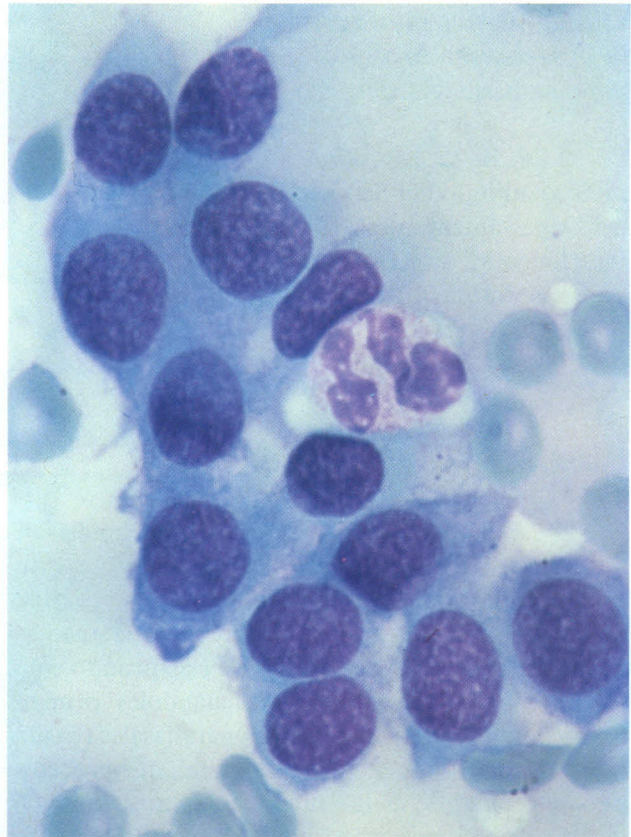
- los carcinomas de células pequeñas en *grano de avena (oat cell)*;
- los carcinomas de células *intermedias* (fusiformes, poligonales y otras).

Conviene precisar que los clínicos no ven ninguna diferencia entre estos dos subgrupos<sup>7</sup>.

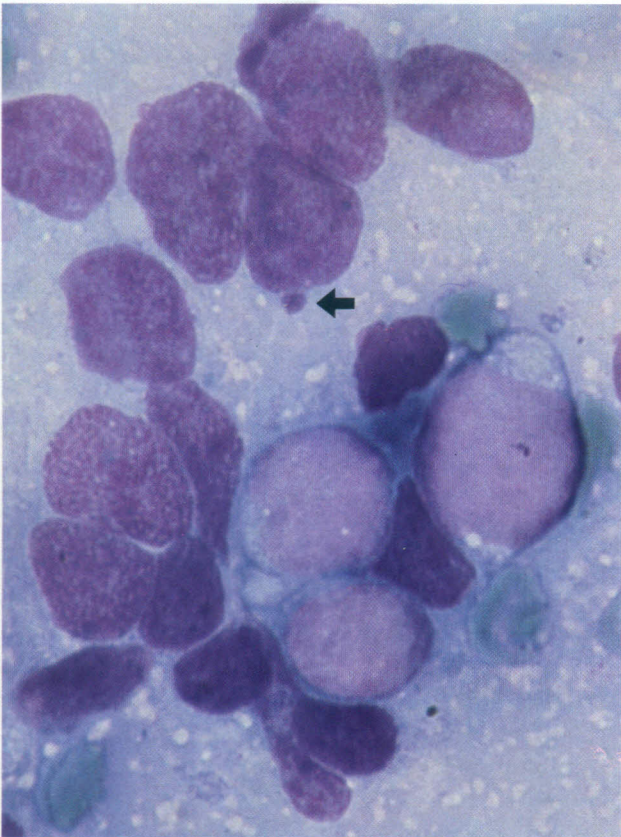
Al microscopio se observan células pequeñas, de 7 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, en promedio, que nunca exceden de los 20  $\mu\text{m}$ . Tienen el aspecto de núcleos desnudos (figura 1) rodeados de un fino borde de citoplasma claro (índice núcleo-citoplasma muy elevado) y recuerdan a los linfocitos jóvenes. La cromatina presenta una fina estructura reticular o granular, mixta a veces, peinada o descolorida, como una acuarela (figuras 2 y 3). Las células aparecen en el frotis dispuestas en forma de guirnalda o muy juntas, como si estuvieran aglutinadas, lo cual es ya visible con un débil aumento. Conviene señalar también la típica disposición en roseta. Con gran frecuencia se



1



3

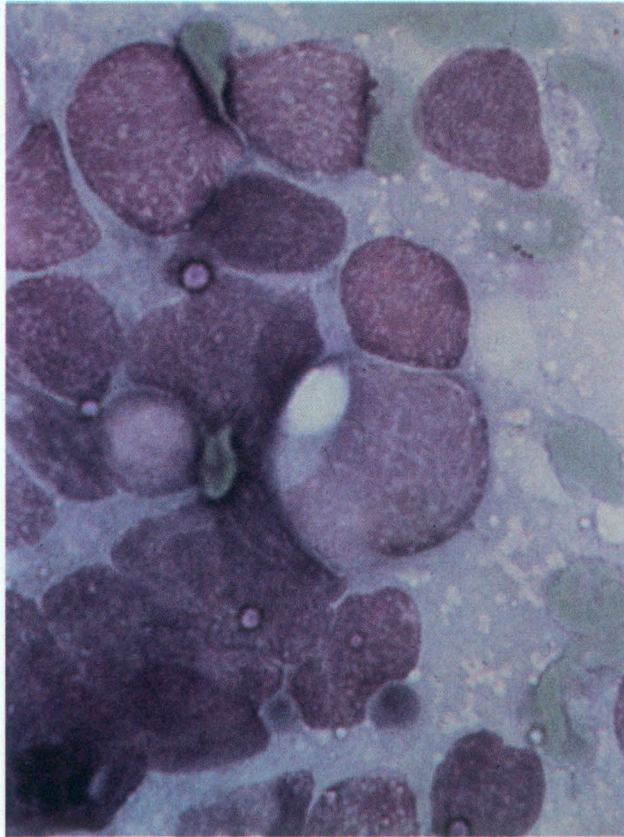


2

Figura 1. Frotis tras raspado bronquial (Giemsa). Carcinoma anaplásico de células pequeñas. Grupos de células pequeñas dispuestas en mosaico, que parecen núcleos desnudos con citoplasma transparente. Llamán la atención por el polimorfismo y la anisocariosis de sus núcleos. Las numerosas inclusiones intranucleares (en gris azulado) son probablemente polinucleares fagocitados.

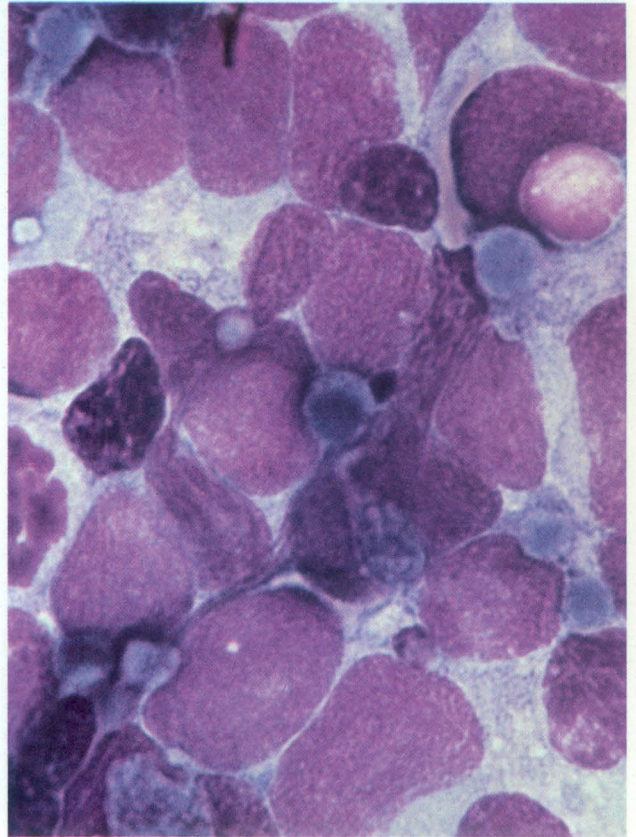
Figura 2. Frotis tras raspado bronquial (Giemsa). Carcinoma anaplásico de células pequeñas. Grupo de células pequeñas atípicas con un efecto de modelado muy marcado. La estructura de la cromatina es generalmente granular. Tres células presentan un núcleo «descolorido» (como una acuarela). El citoplasma, por el contrario, está bien conservado. Cabe observar un núcleo enano (flecha) típico de este tumor.

Figura 3. Frotis tras raspado bronquial (Giemsa). A título comparativo, un grupo de células parabasales normales con un neutrófilo. El citoplasma, bastante abundante, está bien conservado. Casi todos los núcleos tienen el mismo tamaño. La estructura de la cromatina es regular e idéntica en todas las células. Los nucléolos no son visibles con la coloración usual de Giemsa. Las células parabasales miden entre 15 y 20  $\mu\text{m}$  (diámetro de los eritrocitos visibles en la periferia de la imagen: 7-8  $\mu\text{m}$ ).



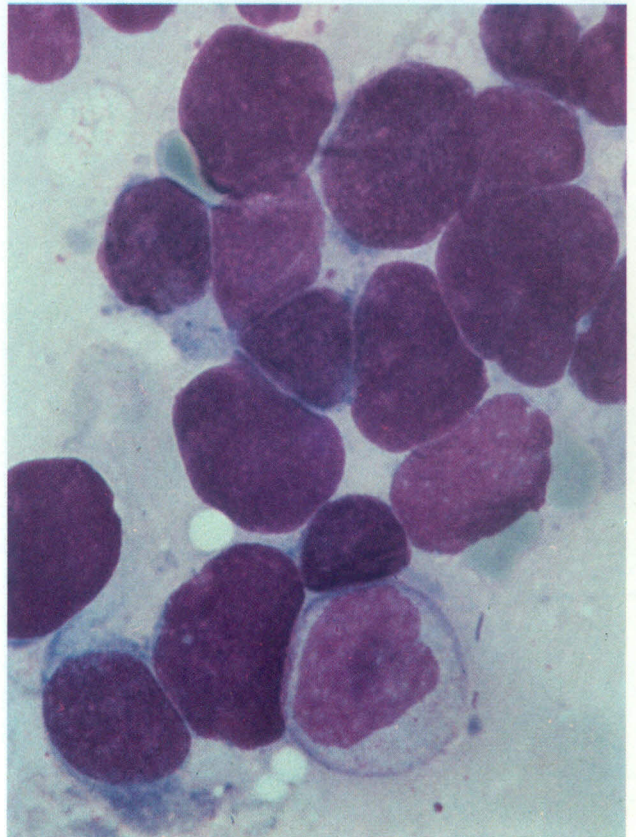
4

Figura 4. Frotis tras raspado bronquial (el mismo paciente que en la figura 1; Giemsa). Grupo de células pequeñas en las que se aprecia el efecto de modelado. La estructura de la cromatina difiere de una célula a otra; unas veces es muy fina y otras, relativamente basta. Vacuola en el citoplasma de la célula central. Abajo, dos inclusiones de color gris azulado con impresión en el núcleo.



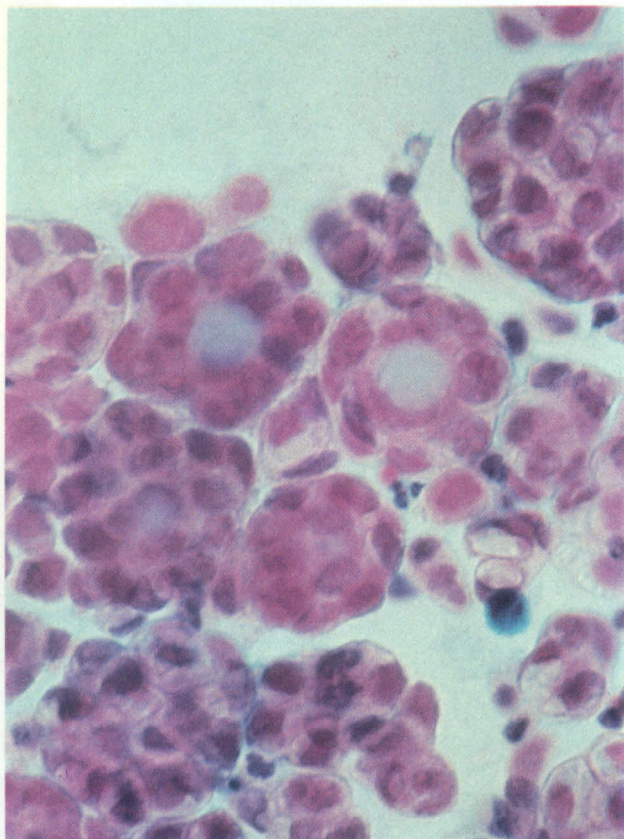
5

Figura 5. Frotis tras raspado bronquial (Giemsa). Carcinoma anaplásico de células pequeñas. Obsérvense la estructura en mosaico, la anisocitosis de las células, la anisocariosis, el polimorfismo y la estructura cromatinica granular o reticular, a veces bastante gruesa. Arriba, a la derecha, homofagocitosis (una célula maligna fagocita otra célula maligna). Numerosas inclusiones intranucleares de color gris azulado. Efecto de modelado muy pronunciado. Los nucléolos no son visibles.

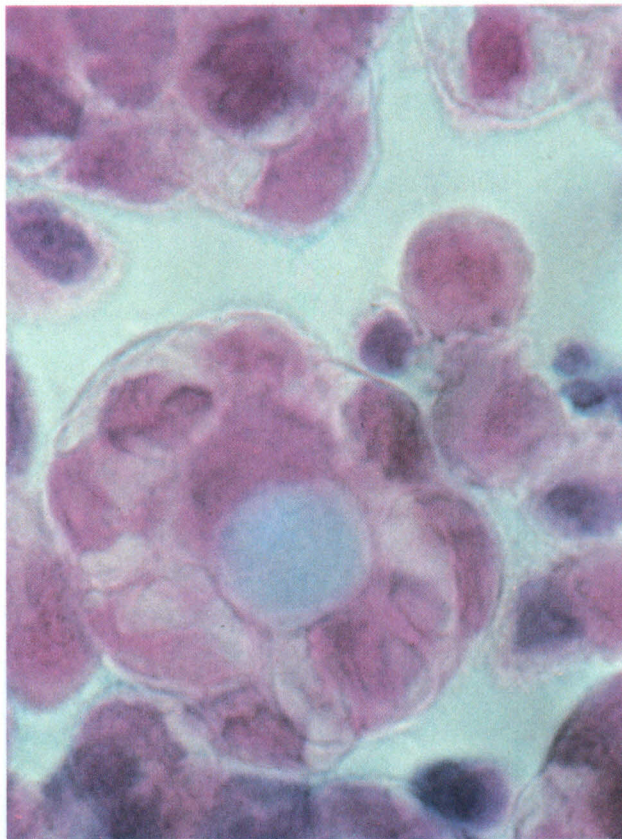


6

Figura 6. Frotis tras raspado bronquial (Giemsa). Carcinoma anaplásico de células pequeñas. Otro aspecto de las células tumorales atípicas. Los núcleos son más compactos; la estructura de la cromatina casi no puede verse; el polimorfismo es bastante marcado, así como la anisocitosis y la anisocariosis. Como es habitual en los carcinomas anaplásicos de células pequeñas, los nucléolos son invisibles.



7

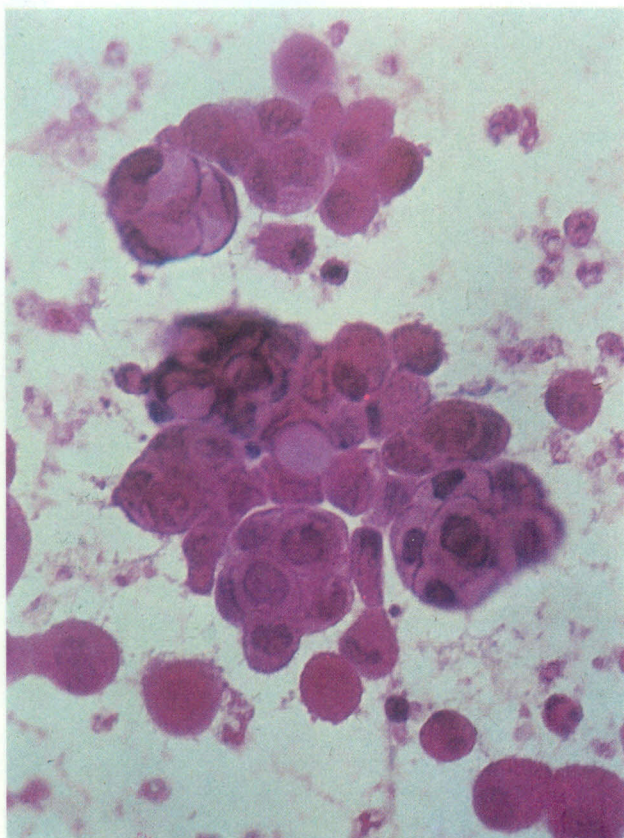


9

Figura 7. Derrame pleural (azul de Alcian y rojo nuclear). Adenocarcinoma bien diferenciado.

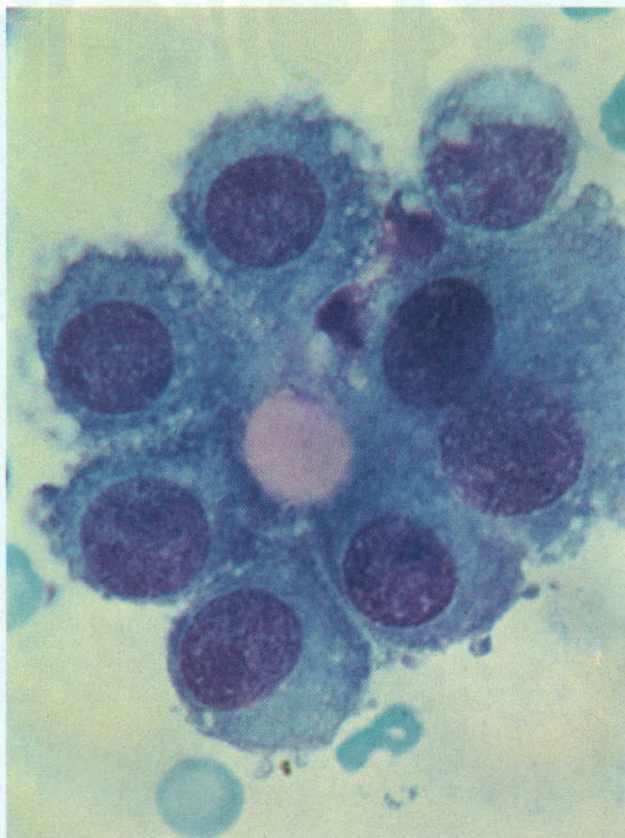
Figura 8. Frotis tras rascado bronquial (Papanicolaou y azul de Alcian). Adenocarcinoma bien diferenciado. Tanto la punción pleural como el rascado bronquial proporcionan formaciones glandulares idénticas, en cuyo centro existen a menudo masas redondas, ligeramente positivas al azul de Alcian; con la coloración de Giemsa adquieren un color rosa.

Figura 9. Derrame pleural (azul de Alcian y rojo nuclear). Adenocarcinoma bien diferenciado.



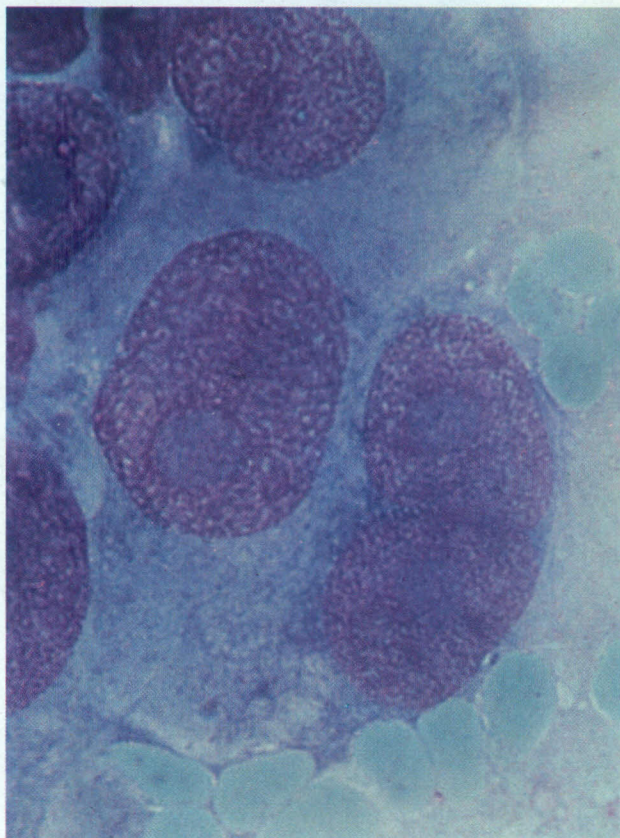
8

observa un efecto de modelado (*moulding effect*; figuras 4 y 5) que confiere a los núcleos un aspecto anguloso. Los nucléolos casi no pueden verse o son invisibles, salvo en los lugares espesos del frotis en los que una débil coloración de Giemsa los ha puesto bien de manifiesto. Cuando los nucléolos destacan claramente en las células tumorales, ha de procederse con mucha precaución antes de establecer el diagnóstico del carcinoma anaplásico de células pequeñas<sup>15</sup>. Las células son frágiles y, a menudo, el mero hecho de extenderlas en el portaobjetos basta para destruirlas. Se observan acumulaciones de ADN de morfología imprecisa, resultantes probablemente de la necrosis celular<sup>16</sup>. Si predominan las células pequeñas redon-



10

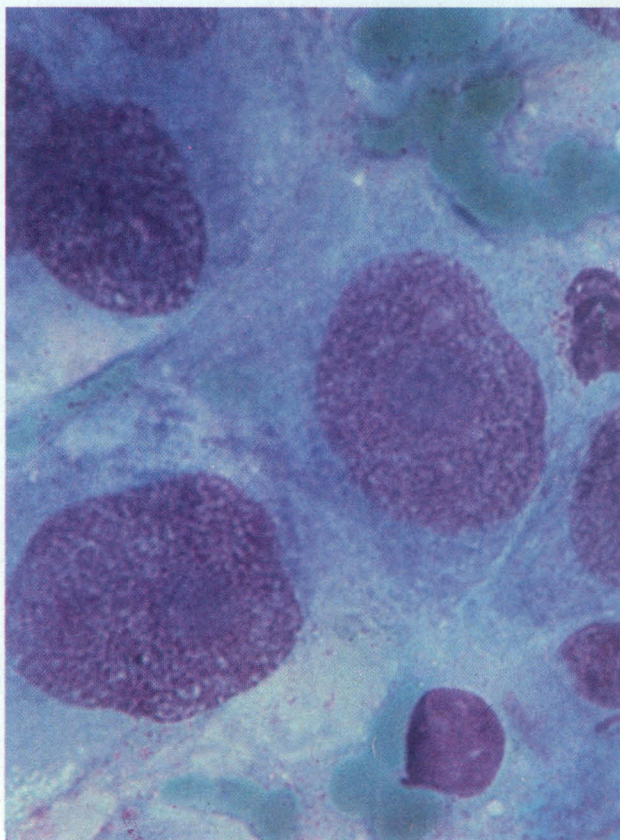
Figura 10. Derrame pleural (Giemsa). Adenocarcinoma bien diferenciado. Detalles celulares; el citoplasma es abundante, basófilo, con pequeñas vacuolas, particularmente en la periferia de las células. La anisocitosis y la anisocariosis son poco pronunciadas.



11

Figura 11. Adenocarcinoma poco diferenciado (Giemsa).

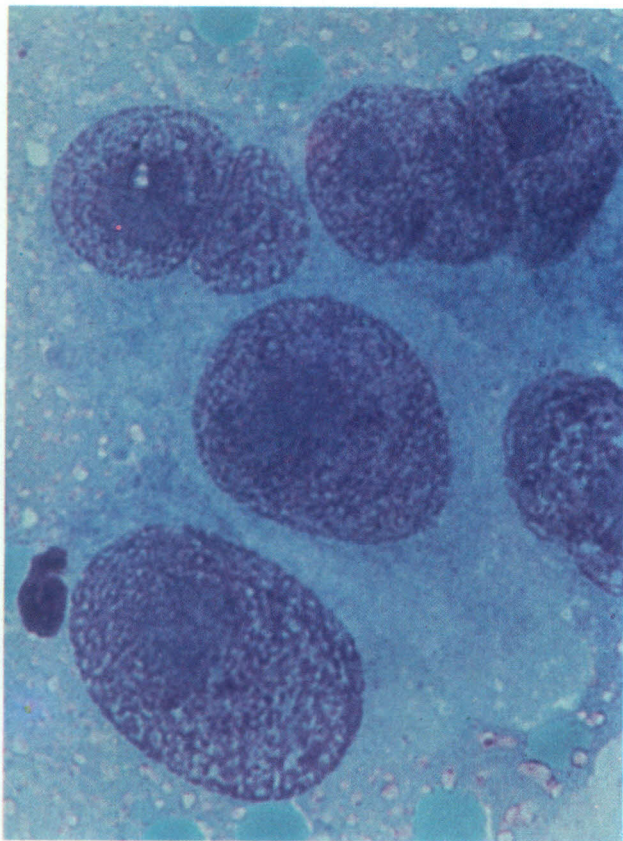
Figura 12. Adenocarcinoma poco diferenciado (Giemsa). Las células atípicas son de tamaño bastante grande (40-50  $\mu\text{m}$ ) y los núcleos tienen forma ovalada o redonda; la estructura de la cromatina es granularreticular (sal y pimienta); nucléolos: únicos y grandes. *Esta particularidad de los nucléolos nos hace pensar que se trata aquí de un adenocarcinoma (mediante la coloración con azul de Alcian se observan inclusiones muy esporádicas ligeramente positivas). El patólogo diagnosticó por la biopsia bronquial un carcinoma poco diferenciado (ni adenocarcinoma ni carcinoma epidermoide), ya que no halló imágenes de diferenciación ni a nivel celular ni a nivel estructural.*



12

das o ligeramente ovaladas provistas de núcleos desnudos con anisocromía y anisocariosis, estamos ante un verdadero carcinoma *oat-cell* (tipo linfocitoide), aunque es preciso examinar cuidadosamente las células al microscopio de inmersión ( $\times 1.000$  ó  $1.200$ ).

En el segundo subgrupo de carcinomas anaplásicos de células pequeñas (clasificación WP-L) de tipo de células intermedias (fusiformes o poligonales) pre-



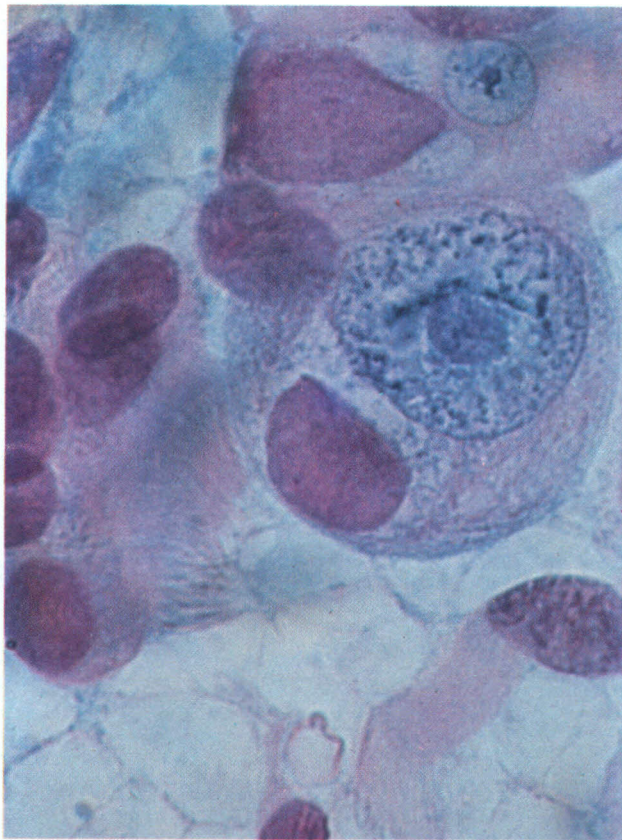
13

dominan las células alargadas, fusiformes, y es más acusada la anisocariosis que en el subgrupo precedente (figura 6). El efecto de modelado también es más marcado. No hay que olvidar que los carcinomas anaplásicos de células pequeñas son a veces tumores primitivos del tiroides, el páncreas, la próstata, el cuello uterino y las glándulas salivales, no siendo, por lo tanto, privativos de los bronquios. Partiendo exclusivamente de la citología, es muy difícil distinguirlos de los neuroblastomas, los tumores de Wilms y los sarcomas de Ewing.

#### Adenocarcinomas

Los adenomas broncopulmonares son generalmente periféricos y provienen de las glándulas mucosas bronquiales o del propio parénquima. Esta dualidad – fuente de numerosos debates – ha repercutido en su clasificación histológica, por lo que se han dividido en dos categorías principales:

- adenocarcinomas bronquiales más (figuras 7 a 10) o menos (figuras 11 y 12) diferenciados<sup>16</sup> o bien mucosecretores acinosos o papilares<sup>11</sup>, eventualmente sin formación de mucina;
- carcinomas alveolares o bronquioloalveolares.

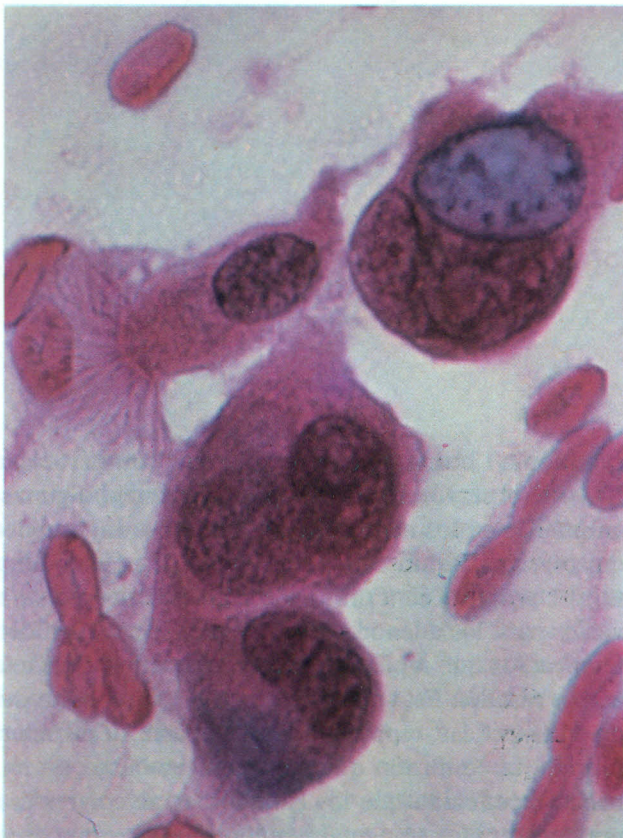


14

Figura 13. Frotis tras rascado bronquial (Giemsa). Adenocarcinoma entre poco y medianamente diferenciado. Las células atípicas presentan anisocitosis y anisocariosis pronunciadas; la cromatina es reticulogranular; los nucléolos son muy a menudo únicos.

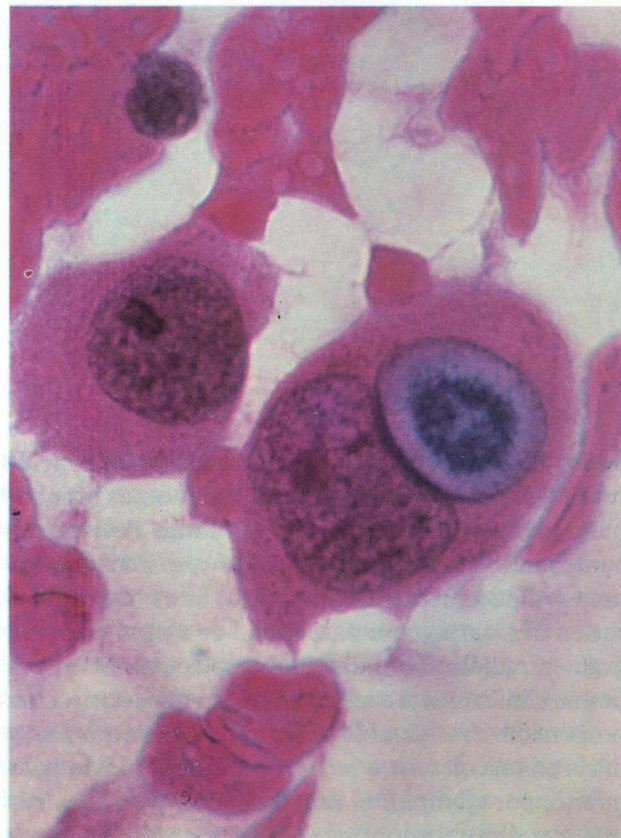
Figura 14. Frotis tras rascado bronquial (azul de Alcian y rojo nuclear). Adenocarcinoma entre poco y medianamente diferenciado. Se observan grandes inclusiones intracitoplasmáticas teñidas de azul; la célula en la parte superior de la imagen presenta asimismo una inclusión más pequeña, positiva al azul de Alcian. Las numerosas inclusiones de este tipo hablan en favor de un adenocarcinoma, aunque no exista una formación glandular. A la izquierda de la imagen y abajo a la derecha, se aprecian células ciliares bronquiales normales.

Los adenocarcinomas bronquiales primitivos poseen estructuras acinosas o glandulares, tubulares o papilares. Dado que rara vez se localizan en los bronquios troncales o lobares, no suelen presentarse en forma de una masa hiliar que pudiera orientar el diagnóstico hacia otra categoría nosológica<sup>6</sup>. Tan sólo una minoría de los adenocarcinomas arranca de las glándulas de la mucosa o submucosa; la mayoría de ellos proviene de la periferia del pulmón, es decir, de las terminaciones de las vías respiratorias distales donde han desaparecido las estructuras secretoras.



15

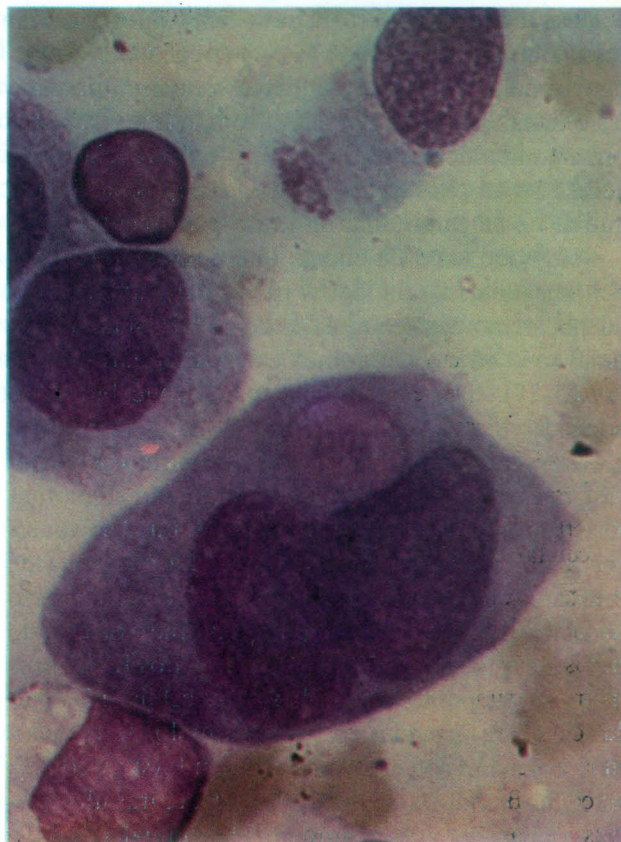
Figura 15. Frotis tras rascado bronquial (Papanicolaou con azul de Alcian). Adenocarcinoma bien diferenciado. Células atípicas bastante grandes. La que está en el centro tiene dos núcleos. Encima de esta célula, a la izquierda, hay una célula bronquial normal con cilios bien visibles. Arriba, a la derecha, célula con una inclusión positiva al azul de Alcian; abajo, célula con citoplasma difusamente positivo al azul de Alcian.



16

Figura 16. Frotis tras rascado bronquial (Papanicolaou con azul de Alcian). Adenocarcinoma bien diferenciado. Dos células atípicas cuyo núcleo presenta un solo nucléolo bien visible y agrandado. Una de ellas tiene una inclusión intracitoplasmática fuertemente positiva al azul de Alcian.

Como en las figuras precedente y siguiente se trata de una metástasis pulmonar de un carcinoma uterino.



17

Figura 17. Frotis tras rascado bronquial (Giemsa). Adenocarcinoma bien diferenciado. Obsérvese que la gran célula binucleada en el centro de la imagen tiene una inclusión intracitoplasmática rosa violeta; encima de ella, a la izquierda, se encuentra una célula atípica más pequeña. Los nucléolos apenas son visibles. Arriba, célula bronquial que ha perdido sus cilios.

Según las estadísticas, los adenocarcinomas constituyen entre el 10 y el 30% de los carcinomas broncopulmonares y parece que en el último decenio ha aumentado su incidencia<sup>20</sup>. Dado que permanecen mudos clínicamente durante años, estos carcinomas suelen descubrirse por casualidad con motivo de un examen radiológico individual o colectivo. Se manifiestan clínicamente cuando aparecen metástasis. Una proporción considerable de los adenocarcinomas se inicia en una cicatriz o secuela pulmonar (un antiguo infarto, por ejemplo) o, por lo menos, parece existir una estrecha relación entre ambas cosas. En otros casos se desarrollan en un lugar cualquiera de una extensa alteración (fibrosis intersticial difusa, asbestosis, fibrosis reumatoide o esclerodérmica). SPENCER<sup>20</sup> señala que, en determinadas cicatrices, parte de las células epiteliales alveolares se han hipertrofiado, presentando incluso un aspecto poco diferenciado (figuras 13 y 14), hasta el punto que es imposible distinguir las de un carcinoma infiltrativo incipiente.

Hay que tener en cuenta que a veces no se pueden deslindar ni citológica ni histológicamente los adenocarcinomas bronquiales de las metástasis bronquiales de adenocarcinomas extrapulmonares (figuras 15-17). Esto es particularmente aplicable a los adenocarcinomas pancreáticos<sup>16,20</sup>.

Los carcinomas alveolares (bronquioloalveolares), que en ocasiones se han denominado adenomatosis pulmonares benignas o malignas, pueden aparecer tanto localizados como difusos. La citogenia de este carcinoma es muy problemática. Unos autores lo consideran como un cáncer pulmonar puro originado en los neumocitos granulados (neumocitos II)<sup>13</sup>; otros creen que su punto de partida son las células no ciliadas de Clara, situadas en los bronquiolos terminales en la conexión con el alvéolo<sup>10</sup>. Según LAMY y cols.<sup>13</sup>, así como BEDROSSIAN y cols.<sup>2</sup>, las estructuras ultramicroscópicas del adenocarcinoma bronquial y las del

carcinoma bronquioloalveolar son comparables. KUHN<sup>12</sup> observó al microscopio electrónico algunas anomalías en los neumocitos granulados, aunque no quiso asignarles un carácter maligno. En 1960, LIEBOW<sup>14</sup> propuso el término de *cáncer bronquioloalveolar* para los adenocarcinomas periféricos bien diferenciados que tapizan el intersticio de los espacios aéreos distales. Esta denominación ha sido objeto de diversas críticas, reprochándosele, aparte su carácter híbrido, la confusión que crea<sup>5</sup>. Sin embargo, es un hecho reconocido que los carcinomas alveolares están constituidos principalmente por células mucoscretoras bien diferenciadas. Existe una semejanza – pero no desde el punto de vista patogénico – con la adenomatosis pulmonar del carnero, conocida con el nombre de *Jaagziekte* y cuyo agente causal es un micoplasma.

Sea cual fuere su histogenia, el carcinoma bronquioloalveolar suele permanecer asintomático durante varios años, sobre todo la forma circunscrita. En la radiografía torácica, aparece como un infiltrado persistente, un nódulo solitario o nódulos múltiples, una lesión cavitaria, una condensación lobular o lobar o también un infiltrado que afecta en forma difusa a los dos pulmones. El tumor crece en capas, que tapizan la superficie de los alvéolos sin destruir el tejido conjuntivo; el paciente fallece por insuficiencia respiratoria resultante de un auténtico bloqueo alveolocapilar<sup>5</sup>. En el 8-10% de los casos se halla un exudado pleural, que es, al parecer, una manifestación terminal de la enfermedad, como lo confirma una observación personal en la que se pudo seguir el crecimiento de un nódulo durante veinticinco años hasta que se produjo la exacerbación terminal<sup>22</sup>.

Al microscopio, el grado de diferenciación del tumor se traduce por anisocitosis y anisocariosis más o menos marcadas (figuras 10 y 13). Las células se hallan a menudo agrupadas y superpuestas, obser-



vándose formaciones glandulares papilares, tubulares o acinonodulares. Las células están mucho menos aisladas o dispersas que en el carcinoma epidermoide. Los núcleos, de ordinario redondos o elipsoides y con cromatina granular o granulorreticular (figura 13), contienen en general un solo nucléolo agrandado y prominente. La presencia de varios nucléolos no es corriente; en ausencia de otros rasgos típicos del adenocarcinoma, resulta difícil establecer la distinción con respecto a un carcinoma epidermoide poco diferenciado. El citoplasma es medianamente o bastante abundante; a veces tiene aspecto espumoso y un dibujo punteado<sup>15</sup>, visible únicamente coloreando el frotis por el método de Giemsa, pero no por el de Papanicolaou. El citoplasma contiene vacuolas, pequeñas o grandes, que empujan al núcleo hacia la periferia de la célula. Con la coloración de Giemsa, algunas vacuolas se tiñen de rojo (como también las granulaciones de los basófilos); con azul de Alcian, adquieren un color azul verdoso, lo cual es un signo específico de las inclusiones de mucopolisacáridos que contienen. Por lo que respecta al adenocarcinoma poco diferenciado (figuras 11 y 12), el frotis carece de formaciones celulares agrupadas, las características del citoplasma desaparecen y la tipificación resulta difícil. Así pues, es fácil que se confundan con los carcinomas epidermoides indiferenciados o con los que a veces todavía siguen denominándose carcinomas anaplásicos de células grandes.

Los carcinomas bronquioloalveolares se presentan como los adenocarcinomas altamente diferenciados y los signos de malignidad suelen ser discretos. Pese a este parecido, se distinguen por diversos rasgos característicos. En el material citológico llama la atención una coherencia epitelial muy marcada, con independencia de la procedencia del mismo (expectoraciones, raspado bronquial periférico, lavado bron-

quial o broncoalveolar o derrame pleural). Las células están dispuestas en grupos uniformes y muestran una estructura papilar, con una célula cubriendo a la otra. Las células aisladas son poco frecuentes (15%, aproximadamente) y más pequeñas en comparación con los macrófagos alveolares, que miden 10–25  $\mu\text{m}$  con la coloración de Papanicolaou y 20–30  $\mu\text{m}$  con la de Giemsa. El pleomorfismo (anisocitosis y anisocariosis) es manifiesto en el adenocarcinoma y discreto en el carcinoma bronquioloalveolar; en el primero de ellos, los nucléolos aparecen con nitidez y en el segundo apenas son visibles. Estos criterios, basados en un estudio citopatológico, los debemos a ROGER y cols.<sup>19</sup>, que compararon 100 adenocarcinomas y 21 carcinomas bronquioloalveolares. Cabría preguntarse por qué algunos citólogos – entre los cuales figuran GREUL y col.<sup>8</sup>, NAIB<sup>17</sup> y también nosotros<sup>22</sup> – afirman que los nucléolos son evidentes en el carcinoma bronquioloalveolar. La explicación es simple: este tumor puede presentarse tanto bajo una forma bien diferenciada como bajo una forma indiferenciada, y son precisamente los carcinomas bronquioloalveolares poco diferenciados los que poseen nucléolos bien visibles, a los que se suman otros signos citológicos de indiferenciación<sup>15</sup>.

## Bibliografía

1. AUERBACH, O., GARFINKEL, L., PARKS, V.R.: Scar Cancer of the Lung. *Cancer* 43, 636-642 (1979).
2. BEDROSSIAN, C.W.M., WEILBAECHER, D.G., BENTINCK, D.C., GREENBERG, S.D.: Ultrastructure of Human Bronchiolo-alveolar Cell Carcinoma. *Cancer* 36, 1399-1413 (1975).
3. BENSCH, K.G., CORRIN, B., PARIENTE, R., SPENCER, H.: Oat-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 22, 1163-1172 (1968).
4. BENSCH, K.G., GORDON, G.B., MILLER, L.R.: Studies on the Bronchial Counterpart of the Kultschitzky (Argentaffin) Cell and Innervation of Bronchial Glands. *J Ultrastruct Res* 12, 668-686 (1965).
5. DONALDSON, J.C., KAMINSKY, D.B., ELLIOTT, R.C.: Bronchiolar Carcinoma. *Cancer* 41, 250-258 (1978).
6. FRASER, R.G., PARÉ, J.A.P.: *Diagnosis of Diseases of the Chest*, Vol. 2, 2ª edición, p. 1010. Filadelfia, Londres, Toronto: Saunders, 1978.
7. GRECO, F.A., OLDHAM, R.K.: Small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 301, 355-358 (1979).
8. GREUL, W., STEINMANN, G.: Neue Gesichtspunkte zur zytologischen Diagnose und zur Klinik des Alveolarzellkarzinoms. *Prax Pneumol* 33, 1054-1059 (1979).
9. HATTORI, S., MATSUDA, M., TATEISHI, R., NISHIHARA, H., HORAI, T.: Oat-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 30, 1014 a 1024 (1972).
10. JACQUES, J., CURRIE, W.: Bronchiolo-alveolar Carcinoma, a Clara Cell Tumor? *Cancer* 40, 2171-2180 (1977).
11. KREYBERG, L., LIEBOW, A.A., UEHLINGER, E.A.: *Types histologiques des tumeurs du poumon*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1967.
12. KUHN, C.: Fine Structure of Bronchiolo-alveolar Cell Carcinoma. *Cancer* 30, 1107-1118 (1972).
13. LAMY, P., CANET, B., LAMAZE, R., BLANCHARD, J.P., MARTINET, Y.: Le cancer alvéolaire. *Poumon-Cœur* 36, 97-109 (1980).
14. LIEBOW, A.A.: Bronchiolar-alveolar Carcinoma. *Adv Intern Med* 10, 329-358 (1960).
15. LOPEZ-CARDOZO, P.: *Atlas of Clinical Cytology*, pp. 206, 207, 245. Weinheim: Verlag Chemie, 1976.
16. MATTHEWS, M.J.: Problems in Morphology and Behavior of Bronchopulmonary Malignant Disease; en: *Lung Cancer, Natural History, Prognosis, and Therapy*, pp. 23-62. Ed. L. Israel, A.P. Chahinian. Nueva York, San Francisco, Londres: Academic Press, 1976.
17. NAIB, Z.M.: *Exfoliative Cytopathology*, 2ª edición. Boston: Little, Brown, 1976.
18. PEARSE, A.: *Histochemistry, Theoretical and Applied*, 3ª edición. Londres: Churchill Livingstone, 1972.
19. ROGER, V., NADIELL, M., LINDEN, M., ENSTAD, J.: Cytological Differential Diagnosis of Bronchiolo-alveolar Carcinoma and Bronchogenic Adenocarcinoma. *Acta Cytol (Baltimore)* 20, 303-307 (1976).
20. SPENCER, H.: *Pathology of the Lung*, 3ª edición, pp. 814, 818, 831. Oxford: Pergamon Press, 1977.
21. VEJDOVSKY, R.: El diagnóstico citológico del carcinoma bronquial (primera parte). *Hexágono <Roche>* 11, n° 4, 1-7 (1984).
22. VEJDOVSKY, R., FAVEZ, G., ZELLWEGER, J.-P.: Développement d'une tumeur pulmonaire périphérique pendant 25 ans. *Praxis* 68, 1724-1726 (1979).