

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Stanko Vidmar

Karcinom pljuč je pri nas najpogostejši karcinom pri moških, pri ženskah pa je na devetem mestu. V letih med 1988 do 1990 je bila groba incidenčna mera pri moških 42,1/100.000 in pri ženskah 13,9/100.000 (1). Ker je kajenje glavni vzročni dejavnik pri nastanku pljučnega raka (80%), razvoj bolezni z določenim časovnim presledkom sledi kadilskim navadam. V zadnjem desetletju je tako bolezen dobila epidemične razsežnosti.

Zdaj omogoča ozdravljenje samo kirurška odstranitev tumorja. Žal pa je le 25% bolnikov v takem stanju in stadiju bolezni, da je resekcija smiselna. Pri polovici bolnikov s pljučnim rakom že prvi pregled pri zdravniku odkrije znake inoperabilnosti. Pri nadaljnji četrtini bolnikov pa z dodatnimi preiskavami ali med operacijo ugotovimo, da tumorja ni mogoče odstraniti. Če tumor ne raste iz pljuč navzven in če ni zasevkov v regionalne bezgavke, je petletno preživetje reseciranih bolnikov skoraj 50%. Ker pa je večina bolnikov, ki jih operiramo, v višjih stadijih bolezni, so rezultati slabši.

Na novo odkritih bolnikov s pljučnim rakom je v Sloveniji 970 na leto. Od vseh teh bolnikov jih ozdravi samo približno 10%, drugi pa so v večini deležni le paliativne terapije in umro v prvih dveh letih po odkritju bolezni, to pa je za Slovenijo približno enak problem kot prometne nesreče .

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi stadija pljučnega tumorja

Pri večini bolnikov z razširitvijo tumorja iz pljuč navzven v plevralni prostor in mediastinum in pri onih z zasevki zunaj prsne votline je pljučna resekcija z redkimi izjemami kontraindicirana.

Bolnikov, pri katerih tumor raste ven iz pljuč v mediastinum in zajema srce, velike žile, sapnico, požiralnik, hrbtenico (stadij T4), praviloma ne operiramo; prav tako ne operiramo tistih z malignim plevralnim izlivom. Če pred operacijo dokažemo zasevke v mediastinalne bezgavke nasprotne strani mediastinuma (stadij N3) ali če odkrijemo s karcinomom prerasle mediastinalne bezgavke na isti strani mediastinuma (N2), kot je tumor, se za resekcijo tumorja ne odločimo. Izjemoma se odločimo za operacijo tudi pri stadiju bolezni N2, ko zasevek ne prerašča kapsule bezgavke, pri nizki mediastinalni lokalizaciji, če so zajete bezgavke le ene ali dveh regij mediastinuma, in če bezgavke niso učvrščene (2, 3, 4) . Če tumor prerašča v *n. phrenicus*, je odstranitev tumorja z živcem in perikardom vred sicer možna, vendar so takšni primeri redki in rezultati preživetja teh bolnikov tako slabi, da menimo, da je dokazana infiltracija živca kontraindikacija za operacijo (5).

Plevralni izliv zelo redko nima vzročne povezave s tumorjem. Tudi če v plevralni tekočini ne najdemo malignih celic, je resektabilnost teh tumorjev le 5,5% (6).

Hematogeni in limfogeni zasevki zunaj obolele strani prsnega koša so skoraj v vseh primerih znamenje za absolutno kontraindikacijo za operacijo. Izjema je solitarna možganska metastaza. Ta mora biti dokazana z računalniško tomografijo (CT) ali, še boljše, s preiskavo možganov z magnetno resonanco (MR). V teh primerih dosežemo najboljše rezultate s kirurško odstranitvijo metastaze in nato še z obsevanjem glave. Če je stadij boleznj pljučnega raka T1 ali T2 brez zasevkov v regionalne bezgavke, je pozneje primerna še resekcija pljučnega tumorja. V teh, sicer redkih, primerih je možnost dolgotrajnega preživetja (7, 8).

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi tumorske lokalizacije in vrste tumorja

Tumorja, ki zajema glavno karino ali sapnik, ni mogoče odstraniti, ker ne ostane dovolj tkiva za varno zaprtje bronhusa. V redkih primerih, ko je tumor majhen in dobro diferenciran, je možna rokavasta resekcija glavne karine z vstijem zdravega bronhusa s sapnikom.

Bolnikov z mikrocelularnim karcinomom pljuč načeloma ne operiramo, razen če je tumor v stadiju I (T1 in T2, N0) in izjemoma v stadiju II (N1). Pred operacijo naredimo številne preiskave, da izključimo zasevke pri tem zelo malignem, hitro rastočem in slabo diferenciranem tumorju. Zamejitev tumorja v stadij I in II mora biti dokazana s CT preiskavo prsnega koša in možganov, z ultrazvočno preiskavo trebuha, scintigramom skeleta, punkcijo kostnega mozga in pregledom mediastinalnih bezgavk s cervikalno mediastinoskopijo. Skozi to sito preiskav pride le malo bolnikov stadija I in II, tako da operiramo na kliniki za torakalno kirurgijo povprečno le enega do dva bolnika na leto. Temeljno zdravljenje tega karcinoma je kemoterapija, ki je lahko kombinirana z obsevanjem. V fazi kliničnih raziskav so kombinacije zdravljenja s kemoterapevtiki in podpornim kirurškim zdravljenjem.

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi slabega zdravstvenega stanja bolnika

Bolezni srca in pljuč sta najpogostejši skupini boleznj, zaradi katerih ne moremo izvesti resekcije pljučnega tumorja. Svež infarkt srčne mišice, dekompenzirana okvara srčnih zaklopk ali srčne mišice in neobvladljive motnje srčnega ritma so tiste bolezni srca, ki ne dovoljujejo pljučne resekcije. Verjetnost, da bo bolnik dobil ponovno infarkt srčne mišice, če ga operiramo v prvih treh mesecih po infarktu, je 27%; smrtnost pri ponovljenem infarktu pa je 69% (9, 10). Če je le mogoče, bolnike, ki so preboleli srčni infarkt, operiramo v treh do šestih mesecih po infarktu. V tem obdobju je možnost ponovitve infarkta le še 10%.

Hujše oblike pljučnega emfizema, kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) in zaradi bronhiektazij difuzno spremenjena pljuča ne dovoljujejo pljučne resekcije. Pri ocenjevanju pljučne rezerve, ki bo ostala po resekciji tumorja, si

pomagamo s preiskavo pljučne funkcije, plinsko analizo arterijske krvi, porabo kisika ob obremenitvi in preizkusom zmogljivosti bolnika na stopnicah (*stair climbing test*). Upoštevati moramo, kakšna je kakovost pljučnega tkiva, ki ga nameravamo odstraniti, in koliko to tkivo sodeluje pri izmenjavi plinov. Tumor, ki popolnoma zapira glavni bronhus in povzroča atelektazo vsega pljučnega krila, po odstranitvi ne bo bistveno zmanjšal pljučne sposobnosti bolnika, nasprotno pa bo pri majhnem centralno ležečem tumorju, ki ne ovira dihanja, odstranitev funkcionalno zdravega pljučnega tkiva bistveno zmanjšala bolnikovo dihalno rezervo. Načeloma pa se držimo pravila, da bolnikov, katerim bi po resekciji pljuč ostal FEV₁, manjši od 800 ml, ne operiramo.

Zelo redko odklonimo operacijo samo zaradi visoke starosti, izogibamo pa se odstranitvi vsega pljučnega krila pri bolnikih, ki so starejši od 70 let. Tudi znatno omejeno in nepopravljivo okvarjeno delovanje ledvic in hude nevrološke motnje so redki vzroki, zaradi katerih ne moremo operirati. Bolnikov, ki so duševno tako spremenjeni, da ne morejo sodelovati v pripravi za operacijo in po njej, ne operiramo.

Kontraindikacije pljučne resekcije zaradi odkritij pri torakotomiji

Pri vseh bolnikih s pljučnim karcinomom pred operacijo naredimo posteroanteriorni in lateralni rentgenogram, CT prsnega koša in ultrazvok trebuha. S temi preiskavami dokaj natančno določimo zamejitev tumorja. Če zaradi bolnikovih simptomov ali rezultatov prej navedenih preiskav posumimo na zasevke ali preraščanje tumorja, uporabimo dopolnilne metode, s katerimi poskušamo to dokazati. Te so: mediastinoskopija, anteriorna mediastinotomija, torakoskopija, scintigrafija in MR. Kljub natančnim predoperativnim preiskavam lahko znake za inoperabilnost odkrijemo šele pri torakotomiji. Največkrat je to rast tumorja v okolico, karcinoma plevre ali metastaze v mediastinalne bezgavke. Če so mediastinalne bezgavke jasno prerastle s karcinomom, učvrščene na okolne organe ali če je metastaz veliko in v več območjih mediastinuma, je pljučna resekcija kontraindicirana. Prognoza bolnikov, pri katerih je stadij N2 odkrit pri operaciji in pri katerih ni znakov, ki ne dovoljujejo resekcije, je zadovoljiva. Petletno preživetje pri teh bolnikih je po podatkih iz literature približno 25% (11, 12, 13).

V to skupino spadajo tudi tisti bolniki, pri katerih bi bila obsežnejša resekcija možna (npr. pnevmonektomija), vendar je zaradi slabega stanja pljuč dovoljen le manjši poseg (lobektomija).

Število eksplorativnih torakotomij naj bi bilo čim manjše, saj tudi eksploracija pri inoperabilnem karcinomu povzroča velik odstotek pooperativnih zapletov. Tudi pooperativna smrtnost v tej skupini bolnikov je velika (10%). V literaturi je odstotek eksploracij med 20 in 25% (5); na Kliniki za torakalno kirurgijo smo imeli v času od 1983 do 1988 9,4% eksploracij. V zadnjem času pa se število eksploracij zmanjšuje predvsem zaradi agresivnejših metod, s katerimi poskušamo bolj natančno zamejiti tumor.

Pljučne resekcije

Najpogostejši kirurški poseg pri pljučnem raku je odstranitev enega pljučnega režnja (lobektomija) (razpredelnica 1). Razpredelnica 1 kaže, katere operacije

Razpredelnica 1: Vrste operacij in rezultati preživetja pri 279 bolnikih, operiranih med letoma 1983 in 1988.

Vrsta operacije	Število bolnikov	%	Mediana preživetja v dnevih	vrednost p
Lobektomija	152	54%	1405	0.6617
Pnevmonektomija	94	34%	1308	
Bilobektomija	23	8%	1387	
Lobektomija in parietektomija	6	2%	191	
Lobektomija in segmentektomija	3	1%	1252	
Pnevmonektomija in torakoplasika	1	1%	547	

smo naredili pri 279 bolnikih z resektabilnim pljučnim karcinomom. Podobno razmerje med lobektomijami in pnevmonektomijami (odstranitev vsega pljučnega krila) navajajo tudi drugi avtorji (14, 5). Mediana doba preživetja je med najpogostejšimi resekcijami približno enaka, krajša pa je pri kombiniranih kirurških posegih, pri katerih je tudi stadij bolezni višji. Razlike v preživetju po operaciji med posameznimi vrstami operacij niso statistično značilne ($p = 0,66$), verjetno zaradi premajhnega števila kombiniranih resekcij.

Prednost lobektomije je, da se ohrani del pljuč na operirani strani in jo zato bolniki lažje prenašajo. Tudi pooperativna smrtnost je pri lobektomijah (3%) polovico manjša kot pri pnevmonektomijah.

Na desni strani je zgornja bilobektomija (zgornji in srednji reženj) indicirana, kadar tumor periferno prerašča prek fisure v srednji reženj. Spodnjo bilobektomijo (spodnji in srednji reženj) pa zaradi popolnejše odstranitve bezgavk, ki drenirajo to področje, nekateri priporočajo kot rutinski poseg pri tumorjih teh dveh režnjev (15). Pooperativna obolevnost in smrtnost po bilobektomijah sta večji kot pri lobektomijah in manjši kot pri pnevmonektomijah.

Rokavasta lobektomija (bronhoplastična operacija) pa je sestavljena iz resekcije pljučnega režnja in dela glavnega bronhusa ter anastomoze med preostalim bronhusom proksimalno in distalno. To operacijo naredimo pri majhnih, osrednje ležečih tumorjih; prednost posega pa je, da ohranimo pljučno tkivo distalno od tumorja.

Da bi ohranili čim več zdravega pljučnega tkiva, lahko pri bolnikih z omejeno pljučno zmogljivostjo naredimo resekcijo pljučnega segmenta ali celo klinasto

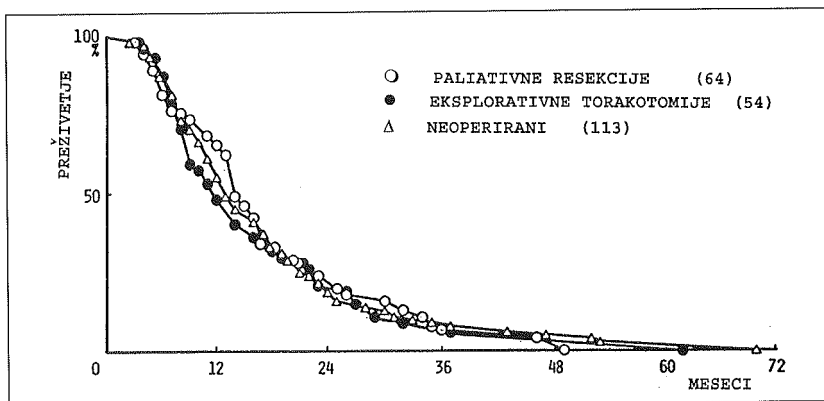
ekscizijo tumorja. To je tehnično možno narediti le pri manjših perifernih tumorjih; dovoljeno pa je v primerih, ko niso zajete regionalne bezgavke (stadij T1N0M0). Po segmentektomijah opažamo pogostejše, da zrak dlje piha po torakalnih drenih. Te manjše posege delamo izjemoma pri izbranih bolnikih, ker je dokazano, da so lokalni recidivi pogostejši kot pri standardnih operacijah (lobektomije in pnevmonektomije)(16).

Katerokoli od opisanih pljučnih resekcij lahko dopolnimo z odstranitvijo dela organa, v katerega tumor prerašča, če to ne ogroža bolnikovega življenja ali bistveno ne zmanjšuje kakovosti preživetja. Možno je odstraniti del stene prsnega koša, trebušne prepone, osrčnika, levega atrija in dela stene *v. cavae*. Obolenost in smrtnost teh razširjenih operacij sta večji kot pri standardnih resekcijah, toda kadar so pravilno indicirane, rezultati preživetja upravičijo njihovo uporabo.

Odstranjevanje mediastinalnih bezgavk med operacijo je pomembno zaradi natančne določitve končnega (histološkega) stadija bolezni in večje radikalnosti operacije. Za določitev stadija je dovolj, če odstranimo nekaj bezgavk iz vseh regij mediastinuma (vzorčenje, *sampling*). Zaradi dokazanega daljšega preživetja tistih bolnikov, pri katerih smo naredili radikalno limfadenektomijo mediastinalnih bezgavk, je ta postala obvezni del standardne pljučne resekcije pri pljučnem karcinomu (17, 18). Ne glede na to, kakšno vrsto limfadenektomije uporabimo, pa je zaradi določitve stadija in morebitnega dodatnega zdravljenja po operaciji zelo pomembno, da v operativni shemi mediastinuma natančno označimo področja, od koder so bile odstranjene bezgavke.

Pri paliativnih resekcijah ostane po operaciji v telesu makroskopski ali mikroskopski del tumorskega tkiva. Od takih resekcij imajo bolniki malo koristi. V veliki večini primerov je mogoče težave, zaradi katerih se občasno odločimo za paliativen poseg, bolj ustrezno zdraviti z obsevanjem, s kemoterapijo, antibiotiki, narkotiki in pri večji hemoptizi z arterijsko embolizacijo. (Slika 1)

Slika 1: Krivulje preživetja bolnikov s pljučnim karcinomom III. stadija po paliativni resekciji, eksplorativni torakotomiji in brez kirurškega zdravljenja



Slika 1 kaže rezultate preživetja bolnikov s pljučnim karcinomom stadija III. Vidimo, da ni razlik v preživetju med skupinami, pri katerih je bila narejena paliativna resekcija, eksplorativna torakatomija, ter med skupino bolnikov, ki sploh niso bili operirani (19). Če upoštevamo še to, da imajo bolniki po pljučni resekciji v tem stadiju bolezni veliko pooperativno obolevnost in smrtnost ter težave zaradi zmanjšanja pljučnega parenhima, je indikacija za paliativno resekcijo izjemno redka. Izjema so le bolniki z epidermoidnim karcinomom, pri katerih je karcinomski ostanek na sluznici ali v submukozni plasti. Če pri teh bolniki to področje še obsevamo, imajo nekateri možnost dolgega preživetja.

Rezultati zdravljenja

Petletno preživetje po resekciji pljučnega tumorja je med 7,5% in 45%, najpogostejše vrednosti pa so med 20% in 35% (5). Najpomembnejši prognoistični dejavnik je končni ali patološki stadij bolezni (p TNM). Čimvišji je stadij, slabša je prognoza.

Od vseh prognoističnih dejavnikov imata največji vpliv na preživetje navzočnost metastaz v regionalnih bezgavkah in njihova lokalizacija.

Na preživetje vpliva tudi velikost tumorja, še zlasti pa to, če se širi v okolna tkiva. Med tumorji stadija T2, to so tumorji, katerih premer je večji kot 3 cm, imajo slabšo prognozo večji tumorji (20, 21).

Histološki tip tumorja ne vpliva statistično značilno na dolžino preživetja po operaciji (22, 23); izjema je mikrocelularni karcinom. V posameznih podskupinah bolnikov, npr. T2N0 (5), T1N0 (24), je preživetje bolnikov z epidermoidnim karcinomom daljše od onih z drugimi oblikami nemikrocelularnega karcinoma pljuč.

Ko analiziramo krivulje preživetja po operacijah pljučnega karcinoma, opazimo, da največ bolnikov umre v prvih dveh letih po operaciji. Vzrok smrti pri teh bolnikih je lokalni recidiv in še pogosteje metastaze pljučnega karcinoma. Po tretjem letu po operaciji se krivulja preživetja zravna, vendar nikoli ne doseže krivulje zdrave populacije, kar pomeni, da se razsoj karcinoma lahko pokaže še po petih ali desetih letih po operaciji (25, 26).

Približno 20 do 30% bolnikov, ki jih operiramo in za katere mislimo, da so v začetnih stadijih in primerni za resekcijo, ima metastaze, ki se nam jih ne posreči dokazati. To je tista skupina, ki ima kratko preživetje in jo v bistvu sestavljajo napačno izbrani bolniki za operacijo (M1).

Med 28 in 75% bolnikov, operiranih zaradi pljučnega karcinoma - odvisno od stadija bolezni - umre zaradi ponovnega pojava tumorja. Za te bolnike intenzivno iščemo dodatno (adjuvantno) zdravljenje v obliki obsevanja, kemoterapije, imunoterapije ali kombinacije naštetih oblik zdravljenja; žal do zdaj, v večini primerov, še brez zadovoljivih uspehov.

Povzetek

Prognoza bolnikov s pljučnim karcinomom je zelo slaba. Ozdravi manj kot 10% bolnikov s to boleznijo. Preživetje posameznega bolnika je odvisno od histo-

loške vrste tumorja, njegove lokalizacije, lokalne razširitve in metastaz v času odkritja bolezni.

Najdaljše preživetje in praktično edino upanje na ozdravitev imajo bolniki stadija I, II in redkeje IIIa, ki so bili radikalno operirani. V zadnjih 40 letih v kirurškem zdravljenju pljučnega raka ni bilo prelomnih odkritij, ki bi bistveno podaljšala življenje bolnikom po operaciji. Daljše preživetje v zadnjih letih gre bolj na račun natančnejše zamejitve bolezni (*staging*) in skrbnejše izbire bolnikov za resekcije. Močno pa sta se zmanjšali obolevnost in smrtnost po operacijah.

Zelo pomembno je, da natančno določimo stadij bolezni pred operacijo, kajti velik odstotek recidivov prvi dve leti po operaciji kaže na razsoj bolezni še v času operacije in na slabo izbiro bolnikov za resekcije. Upravičene so torej agresivnejše metode za zamejitev bolezni: mediastinoskopija, mediastinotomija, videoskopska torakoskopija (VATS), scintigrafija itn.

Reseciramo le tiste tumorje, kjer upamo, da bomo tumor radikalno odstranili. Če pa ima bolnik že dokazano hematogeno metastazo, se le izjemoma odločimo za odstranitev pljučnega tumorja.

Po kirurški odstranitvi tumorja priporočamo obsevanje v primerih, ko operacija ni bila radikalna (mikroskopski ali makroskopski ostanek tumorja), ali če gre za razsoj v mediastinalne bezgavke. Razen pri mikrocelularnem anaplastičnem karcinomu, pri katerem je kemoterapija bistven del zdravljenja, kombinacije kemoterapije z operacijo rutinsko ne uporabljamo. Trenutno potekajo številne raziskave za to, da bi s kombinacijami operacije, kemoterapije, imunoterapije in obsevanja podaljšali preživetje bolnikov s pljučnim rakom.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 1995: 29-31.
2. Pearson FG. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-16.
3. Cooper JD, Ginsberg RJ. The use of mediastinoscopy in lung cancer: preoperative evaluation. In: Kittle CF. *Current Controversies in Thoracic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 162-74.
4. Martini N. Identification and prognosis implications of mediastinal lymph node metastases in carcinoma of the lung. In: Muggia F, Rosenzweig J. *Lung Cancer: Progress in therapeutic research*. New York: Raven Press, 1979: 371-77.
5. Shields TW. Carcinoma of the lung. In: Shields TW, Aisner J, Aletras H et al. *General thoracic surgery* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 890-934.
6. Decker DA. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74: 640-51.
7. Sundaresan NM, Galicich JR, Beattie. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; 58: 661-72.

8. Magillan DJ. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 360-72.
9. Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239: 2566-73.
10. Tarhan S, Steen PA, Tinker JH. Myocardial infarction after general anesthesia. *JAMA* 1972; 220: 1451-60.
11. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1978; 67: 1037-79.
12. Pearson FG. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-12.
13. Paterson GA, Paerson FG. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 155-63.
14. Shields TW, Robinette CD, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-92.
15. Keller SM, Kaiser LR, Martini N. Bilobectomy for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 62-71.
16. Ginsberg RJ. A prospective randomized comparison of limited resection to lobectomy for T1 N0 non-small cell lung cancer. A lung cancer study group report. In Antypas G. *Lung Cancer Bologna: Monduzzi Editore*, 1994: 633-5.
17. Martini N, Ghosen P, Melamed MR. Results in resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-96.
18. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603-10.
19. Hara N. Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1984; 25: 153-60.
20. Treasure T, Belcher JR. Prognosis of peripheral lung tumours related to size of the primary. *Thorax* 1981;36: 5-12.
21. Freise G, Gabler A, Leibig S. Bronchial carcinoma and longterm survival. Retrospective study of 433 patients who underwent resection. *Thorax* 1978; 33: 228-36.
22. Paulson DL, Reisch JS. Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: 324-33.
23. Stott H. Five-year follow-up of cytotoxic chemotherapy as an adjuvant to surgery in carcinoma of the bronchus. *Br J Cancer* 1976; 176: 167-77.
24. Read RC. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small-cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123: 446-57.
25. Abbey Smith R. Cure of lung cancer from incomplete surgical resection. *Br Med J* 1971; 2: 563-73.
26. Belcher JR, Rehahn M. Late deaths after resection for bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 18-25.