

ORIENTACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS MALIGNOS

Dres. HELMUT KASDORF y MANLIO FERRARI

Del estudio y tratamiento de los linfomas malignos se destacan en estos últimos años una serie de hechos y observaciones que merecen ser conocidos, no sólo por los que asumen la responsabilidad de su tratamiento sino también por el médico general, quien es el que habitualmente primero toma contacto con estos enfermos, a fin de que se esfuerce en realizar el diagnóstico lo antes posible y tenga una actitud más esperanzada en cuanto a su porvenir.

Por linfomas malignos entendemos: 1) la enfermedad de Hodgkin en sus tres tipos: paragranuloma, granuloma y sarcoma; 2) el linfosarcoma con sus 2 variantes: el linfocítico y el linfoblástico; 3) el linfoblastoma folicular gigante; 4) el sarcoma retículoelular y 5) los sarcomas anaplásicos, en los cuales, por el grado acusado de indiferenciación de sus células, no pueden ser identificados como pertenecientes a alguno de los tipos anteriores (Lumb). Si bien el término de linfoma maligno no es aceptado por todos, su empleo es cada vez más corriente y comprende, como vemos, a los procesos tumorales malignos primitivos del tejido linfoide.

Este trabajo se basa en el estudio de 230 casos, la gran mayoría de los cuales pertenecen al Instituto de Radiología de la Facultad de Medicina (director interino: Prof. A. Frangella).*

Los hechos y observaciones a que hemos hecho mención, pueden resumirse en cuatro:

* Un estudio más detallado y completo sobre las linfopatías tumorales puede encontrarse en un libro publicado por los autores de este relato (18).

1º) Histogenéticamente todos estos tumores de potencial evolutivo maligno, provienen de las células primitivas del mesénquima (histiocito de Aschoff, poliblasto de Maximow, hemohistioblastio de Ferrata, célula reticular primitiva). Estas células dan lugar a un espectro continuo de tumores, en el cual se destacan unos picos fácilmente reconocibles por su aspecto histológico bien característico (Tod). Fuera de estos picos (granuloma de Hodgkin, linfosarcoma, etc.) la diferenciación con los otros tipos de linfopatías tumorales u otros procesos del sistema reticular es muchas veces difícil o mismo imposible. Por otra parte, los tipos histológicos no son estables, y frecuentemente se asiste a la mutación de un tipo en otro, hecho demostrado por los estudios biópsicos seriados y los hallazgos autópsicos. Gall y Mallory observan que de 84 casos por ellos analizados, en el 23 % la lesión se hizo menos diferenciada en el curso de la evolución, y hubiera correspondido a otro tipo de linfoma. Custer y Bernhard relatan una transformación del tipo histológico inicial, en 39 % de 138 casos autopsiados. También nosotros tenemos observaciones en el mismo sentido, pero en una proporción mucho menor por no haberla buscado siempre y faltarnos en la mayoría de los casos el control necrópsico. El Dr. Canzani, al hablar de linfoblastoma folicular gigante, va a mostrar una observación del Dr. Grosso en la cual, en un mismo ganglio se obtienen en áreas distintas imágenes típicas correspondientes al linfoblastoma folicular gigante y al granuloma de Hodgkin.

Custer y Bernhard en un original diagrama ligeramente completado por el primero, muestran las distintas posibilidades de mutación (ver fig. 1).

Las líneas continuas representan las transformaciones más corrientes y las quebradas las menos frecuentes: las líneas doblemente flechadas indican cambios en ambas direcciones.

El linfoblastoma folicular gigante es el más lábil de todos los linfomas malignos. Efectivamente, rara vez mantiene la identidad durante su evolución, transformándose en un momento imprevisto, en un tiempo variable de semanas o años, en una forma de linfoma más difusa, siempre maligna. Los autores citados señalan 6 transformaciones posibles, como se puede observar en el diagrama. Los cambios más frecuentes son hacia los sarcomas

anaplásicos (sarcoma de Hodgkin, sarcoma reticulocelular). Sigue en orden de frecuencia la transformación hacia el linfosarcoma. No es rara su mutación hacia el paraganuloma o el granuloma de Hodgkin, e igualmente hacia la leucemia linfoide. Excepcionalmente el cambio es hacia una leucemia monocítica.

En el rectángulo central se encuentran las 3 subdivisiones de la enfermedad de Hodgkin descritas por Jackson y Parker, y su posible transformación hacia tipos más malignos.

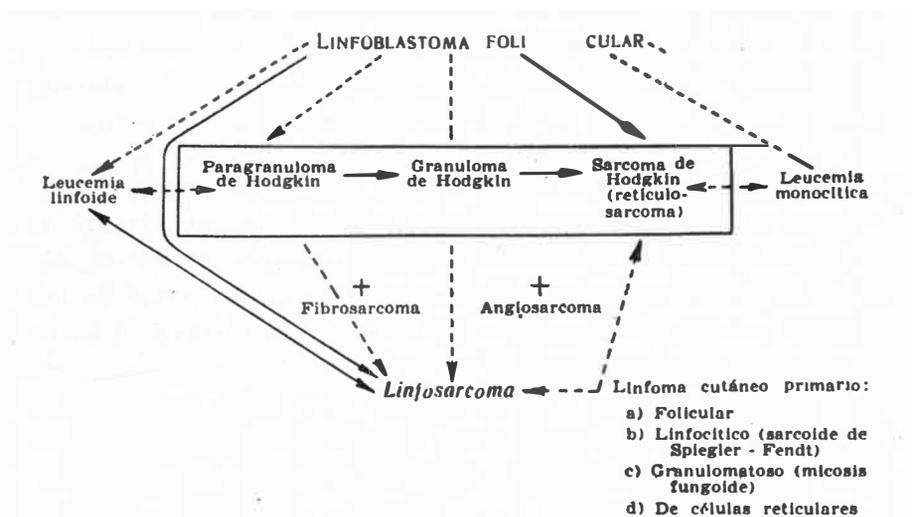


Fig. 1.— Las líneas continuas representan las transformaciones más corrientes y las quebradas las menos frecuentes; las líneas doblemente flechadas indican cambios en ambas direcciones.

La inclusión del fibro y angiosarcoma no debe extrañar, considerando su origen genérico común en las células pluripotentes del mesénquima. El fibroblasto es un componente habitual del granuloma de Hodgkin, y en algunos casos predomina en tal forma que, examinado aisladamente, el tumor podrá ser considerado como un fibrosarcoma. Algo semejante puede suceder con el angioblasto, aunque su asociación con los linfomas es mucho más rara.

En cuanto a los linfomas cutáneos primarios, no difieren esencialmente de los linfomas que se inician en tejidos no linfoides de cualquier parte del organismo. La micosis fungoide, en

buen número de casos correspondería a una forma cutánea del Hodgkin o del sarcoma reticulocelular. El sarcoide de Spiegler-Fendt, a las formas linfocíticas y folicular de los linfomas, y, finalmente, el sarcoma reticulocelular cutáneo, a su homólogo en cualquier otra región del organismo.

En suma: los linfomas malignos genéticamente relacionados por su origen común a las células del mesénquima primitivo, parecen ser un proceso neoplásico único con multiplicidad de tipos histológicos, que pueden permanecer invariables (alrededor de un 70 %) o cambiar hacia uno o más tipos en el mismo enfermo y aun en la misma masa tumoral.

Referente al valor del examen histocitológico y del cual nos va a hablar en detalle el Dr. Paseyro, queremos expresar:

1) Es indispensable para el diagnóstico. La clínica puede orientar hacia una u otra forma de linfoma maligno (Hodgkin, linfosarcoma, etc.) pero sólo el estudio histológico permitirá clasificarlos, recordando que aproximadamente en un tercio de los casos se produce en el curso de la evolución, una mutación hacia formas más indiferenciadas.

2) Desde el punto de vista pronóstico el aspecto histológico aislado de la clínica, es decir, sin tener en cuenta otros factores de mayor importancia como: la evolutividad del proceso, su extensión, y la respuesta al tratamiento efectuado, tiene poco valor. Grandes variaciones de sobrevida se han observado en linfomas que tienen exactamente el mismo tipo histológico. Aumentan en importancia, cuando estudios biópsicos seriados demuestran una transformación hacia formas más indiferenciadas, permitiendo entonces prever una marcha clínica más maligna.

3) No afecta la conducta terapéutica. Todos los linfomas malignos son radiosensibles y cualquiera sea el tipo histológico dominante, serán tratados según se presente en forma localizada o generalizada.

2º) La clínica y el estudio de los resultados terapéuticos demuestran:

- a) que un gran número de linfomas malignos se origina a expensas de un foco único;

- b) que el diagnóstico precoz más el tratamiento adecuado efectuado cuando la enfermedad se encuentra en esta etapa local o regional, puede resultar en un prolongado control del proceso y mismo ofrecer a ciertos tipos tumorales la posibilidad de una cura.

Un tratamiento mal orientado, la demora en su iniciación, el elevado potencial evolutivo de la enfermedad, no reconocible en el primer momento y no influenciado por el tratamiento instituido, hace que el proceso se extienda, apareciendo múltiples focos en zonas contiguas y o alejadas. Ofrece así el cuadro clínico clásico de una enfermedad de sistema.

La diseminación se hace por la producción de focos autóctonos o, lo que cada vez se admite más, por metástasis sanguínea (Lumb, Willis, Schinz y Botsztejn, Osterwalder, etc.).

De un modo general el origen unifocal parece ser más frecuente:

- a) en los tumores de origen visceral que en los de origen ganglionar (órbita, seno maxilar, faringe, estómago, intestino);
- b) en ciertos tipos histológicos como ser: linfosarcoma, reticulosarcoma y paragranuloma de Hodgkin; en cambio en el granuloma de Hodgkin y en el linfoblastoma folicular gigante se presentan en la gran mayoría de las veces bajo forma multifocal.

3º) El análisis estadístico de las sobrevidas revela que el factor más importante a tener en cuenta en el pronóstico es precisamente la extensión anatómica del proceso en el momento de iniciarse el tratamiento (Peters, Boden, Craver, etc.). Surge como consecuencia la necesidad de clasificar a las linfopatías tumorales en distintos grados. Varias clasificaciones han sido propuestas; la que adoptamos es la de Roxo Nobre que establece 4 grados, tal como se puede ver en el esquema (fig. 2).

4º) Finalmente la introducción de las sustancias químicas dentro del arsenal terapéutico con la utilización del gas de mostaza (N^2H) y el uretano hace un poco más de diez años. Desde

entonces se han mostrado eficaces muchas otras y en verdad, en ningún campo de la investigación clínica del cáncer, hay una actitud más promissora que la que ofrece la quimioterapia en los linfomas malignos y leucemias (Gellhorn). Por ahora, ninguna de las drogas ha probado tener un efecto curativo, más dada su manifiesta acción frenadora sobre el crecimiento tumoral en los

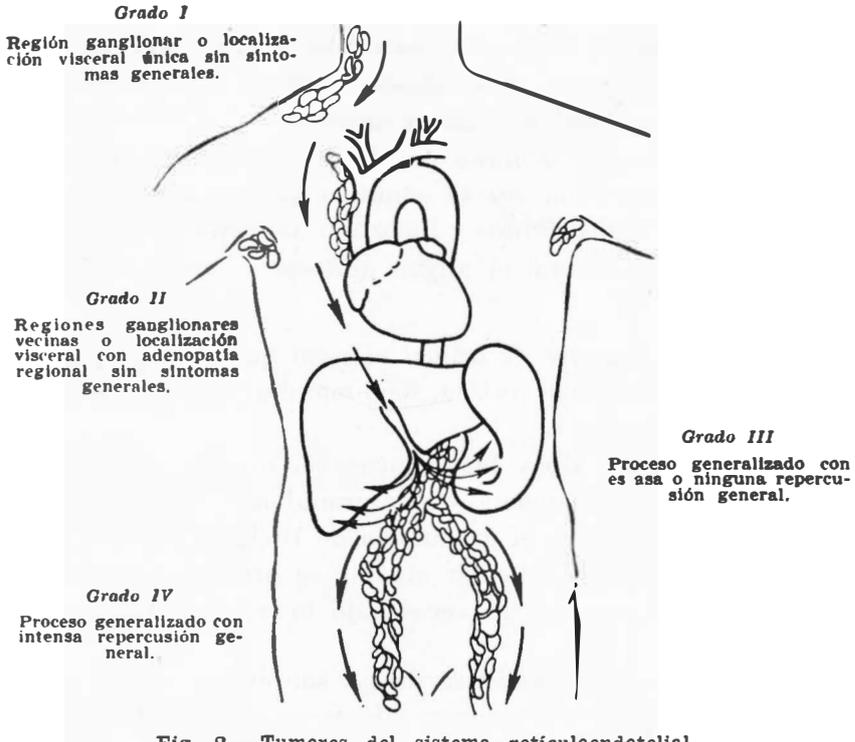


Fig. 2.— Tumores del sistema retículoendotelial.
Clasificación en grados

procesos malignos del sistema retículoendotelial, es dable pensar que si existe la posibilidad de curar el cáncer por esta vía, es probable que su demostración se haga primero en estas afecciones malignas.

Varias drogas han mostrado tener real eficacia: las mostazas nitrogenadas, la trietilenomelamina, el chlorambucil, la actinomicina C, el ACTH, los esteroides suprarrenales, etc.

Su clasificación es sumamente difícil puesto que en la mayoría de las veces se desconoce el mecanismo íntimo de su acción y todo hace suponer que éste sea sumamente complejo: Heilmeyer las reúne con el nombre genérico de citoestáticos, término bajo el cual comprende a todas las sustancias que poseen la propiedad de inhibir in vivo el crecimiento de los tejidos neoplásicos sin producir lesiones de importancia en el organismo. Son sustancias que carecen de una acción específica contra la célula cancerosa y se comportan como tóxicos de toda célula y tejido en proliferación afectando por lo tanto a las células malignas como a las normales. Desde un punto de vista práctico las divide en 5 grandes grupos: 1) venenos o tóxicos mitóticos; 2) venenos o tóxicos del núcleo en reposo; 3) hormonas; 4) radioisótopos; 5) activación de los mecanismos de defensa.

1º) VENENOS O TOXICOS MITOSICOS

Son sustancias que interfieren en el mecanismo de la división celular actuando sobre estructuras del núcleo y sistemas de fermentos. Representantes de este grupo son: la tripaflavina, la podofilina y la colchicina. Esta última sustancia parece actuar frenando una reacción entre el ácido adenosintrifosfórico y el sistema contráctil que forma el huso que durante la mitosis celular rige el movimiento de los cromosomas (Lettré).

La colchicina ha sido utilizada desde hace tiempo en el tratamiento de las afecciones malignas, pero debido a su gran toxicidad y sus resultados muy inconstantes su uso no se ha generalizado. Isch Wall la ha experimentado en enfermos de Hodgkin comprobando la regresión de las adenopatías y mejoría del estado general. Los laboratorios Ciba han aislado un nuevo alcaloide del "colchicum automnale" la desacetilmetilcolchicina (Colcemid; Demecolcine) que parece ser menos tóxica y tiene la ventaja que se puede administrar por vía oral. Su principal indicación es la leucemia mieloide. Se ha ensayado también en: a) linfomas, sin efecto apreciable; b) linfogranulomatosis maligna, con una buena respuesta terapéutica inicial: reducción de las masas ganglionares, sobre todo las superficiales, disminución o

desaparición de la fiebre y mejoría manifiesta del estado general; c) en micosis fungoide, con regresión de las lesiones cutáneas y desaparición del prurito (Ribuffo).

La dosis oscila alrededor de 4-8 mgs. diarios (los comprimidos son de 1 mg.). El factor limitante es la leucopenia. No tenemos experiencia personal.

2º) VENENOS O TOXICOS DEL NUCLEO EN REPOSO

Actúan en las fases preparatorias de la división celular, en el período intermitótico. Comprende sustancias químicas sintéticas y sustancias naturales extraídas de los hongos (antibióticos). Haremos un resumen de las más conocidas: a) las mostazas nitrogenadas y sus derivados; b) la trietilenomelamina (TEM); c) la trietilenofosforamida (TIOTEPA); d) el chlorambucil; e) la actinomicina C (Sanamicina); f) arsénico; g) uretano; h) butazolicina; i) antimetabolitos.

a) *Las mostazas nitrogenadas y sus derivados.*— Estas drogas han sido llamadas radiomiméticas porque sus efectos biológicos terminales son semejantes a los producidos por las radiaciones ionizantes (Bacq y Alexander). A concentraciones débiles actúan sobre el núcleo en reposo provocando rotura de cromosomas, mutaciones y pueden inducir la formación de tumores; a mayores concentraciones destruyen las células. Hay sustancias que también actúan sobre los cromosomas como la cortisona, por ejemplo, pero no son radiomiméticas porque no inducen mutaciones ni cáncer. Las drogas radiomiméticas tienen además, como las radiaciones ionizantes, otras acciones: 1º) blanqueo del pelo; 2º) degeneración aguda y crónica de la médula ósea, testículos y ovarios; 3º) trastornos en la coagulación de la sangre; 4º) inhibición de la formación de anticuerpos; 5º) inhibición del crecimiento de los tumores experimentales que proliferan rápidamente porque hacen una síntesis muy activa de las proteínas y del ácido desoxiribosonucleico.

El modo de acción de las sustancias radiomiméticas produciendo fragmentación de los cromosomas es cualitativamente idéntico al de las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma

del rádium, cobalto, etc.) pero su efecto máximo es más precoz ya que actúa en la fase de reposo mitótico (Koller y Casarini).

Está aún por conocerse el mecanismo íntimo por el cual las mostazas ejercen su acción citotóxica. Se trata de sustancias alquilizantes muy reactivas que se combinan fácilmente con varios radicales orgánicos de los aminoácidos: grupos amino, sulfhidrilo, carboxilo, etc., y también con una serie de compuestos de gran valor biológico como los grupos prostéticos de importantes sistemas enzimáticos. El hecho de que los tejidos sometidos a su acción evidencian marcados defectos metabólicos, hace suponer que el mecanismo primario es la inactivación de ciertas enzimas celulares esenciales. La inhibición de la mitosis celular y las alteraciones de las estructuras cromosómicas, que son los efectos característicos de la acción de las mostazas nitrogenadas, están probablemente relacionadas con alteraciones en la síntesis de las nucleoproteínas, particularmente el ácido desoxiribonucleico (DRN). Experiencias en embriones de anfibio demuestran que el N^2H inhibe inmediatamente la síntesis de la DRN, coincidiendo con el paro de la reproducción celular; la síntesis del ácido ribonucleico (RN) en cambio no se encuentra perturbada (Bodenstein y Kondritzer). Recordando que los cromosomas están compuestos en gran parte por el DRN, es lícito pensar que el N^2H , al interferir en su síntesis, detiene la proliferación celular por la particular afinidad química que existe entre el DRN y el N^2H .

La finalidad del empleo de estas drogas en los linfomas es destruir el tejido tumoral, no accesible al tratamiento quirúrgico o demasiado diseminado como para que la roentgenoterapia pueda ser utilizada. No obstante, esa finalidad nunca ha sido alcanzada y a lo sumo se obtiene una regresión parcial. Por otra parte, el efecto depresor sobre los parénquimas hematopoyéticos, constituye el factor limitante de mayor importancia que impone su empleo cuidadoso y ponderado. Por eso es que su utilización debe circunscribirse a aquellos casos donde existe posibilidad de aliviar los síntomas. Además, debe contarse con la capacidad que tienen las células tumorales de adquirir resistencia a la droga; en general esto sucede precozmente en los tumores de crecimiento rápido (Hodgkin agudo, reticulosarcoma), a pesar de su

alta sensibilidad inicial. Los procesos con capacidad proliferativa más lenta necesitan un tiempo mayor para adquirir esa resistencia (Galton).

Material, dosis y modo de administración

El compuesto usado ha sido el clorhidrato de metil di (beta-cloro-etil)amina, que se presenta bajo forma de polvo blanco y cristalino. Comercialmente, se expende en frascos de 20 c.c. con tapón perforable, que contienen 10 mgs. del producto (Nitrogen Mustard Boots), o en ampollas de 5 c.c. con 5 mgs. (Dicloren Ciba). Se disuelve en suero fisiológico, 10 c.c. el primero y 5 c.c. el segundo, de manera que cada c.c. de la solución contiene 1 mg. de la droga. La solución así preparada debe ser utilizada de inmediato, porque pasados unos minutos el potencial disminuye por su rápida inactivación. Para evitar el peligro de la tromboflebitis por irritación del endotelio venoso o su salida fuera de la vena, es conveniente inyectarlo en el tubo de un suero gota a gota que se viene pasando previamente; da seguridad que la aguja está dentro de la vena y la rápida dilución previene los efectos de las altas concentraciones sobre el endotelio vascular.

Se recomienda una dosis "standard", cualquiera sea la afección que se trate, de 0,1 mg. por kg. de peso, se inyectarán así: tantos c.c. y fracción como decenas de kg. pesa el enfermo; por ejemplo, si pesa 65 kg. se inyectarán 6,5 mgs. Se acostumbra practicar 4 inyecciones en días sucesivos, serie que, como luego veremos, podrá repetirse si no sobrevienen alteraciones desfavorables en la fórmula sanguínea. Para abreviar las molestias del tratamiento pueden usarse dosis dobles dos días consecutivos. En ciertas neoplasias, como el carcinoma broncogénico, se preconizan dosis totales de 0,6-0,8 mgs. por kg. de peso. Chevalier y colaboradores aconsejan la administración progresiva y prolongada: comenzando por 0,5-1 mgs. por inyección, aumentando de a 1 mg. hasta un máximo de 4 mgs. que raramente sobrepasan; al principio las inyecciones son diarias o día por medio, luego cada 3-4 días, excepcionalmente cada semana. La dosis total oscila entre 25-60 mgs. Nosotros preferimos dar la dosis completa en 4 días.

La mayoría de los enfermos tratados experimentan, dos a tres horas después de la inyección, náuseas y vómitos. Estos síntomas pueden persistir durante tres a seis horas y repetirse los días en que se administra la droga; por ello puede producirse descenso de peso y cierto grado de deshidratación. Para obviarlos se ha usado con poco éxito piridoxina, dimenhidrinatos (Dramamina), etc. Mejores resultados se obtienen deprimiendo los centros nerviosos con 0,30 a 0,40 g. de un barbitúrico de corta acción. Según nuestra experiencia, lo más eficaz para evitar los fenómenos digestivos inmediatos es administrar 50 mg. de colopromacina una o dos horas antes de la inyección, que se repetirá horas después. Si se producen diarreas, lo mejor es usar láudano.

Resultados terapéuticos

Los primeros ensayos clínicos fueron hechos por Gilman y Philip, Goodman y colab., Jacobson y colab., Aptommas y Cullumbine y Craver a partir de 1946. En nuestro medio fue usado por primera vez en 1947 por Ferrari y Penco, existiendo, además, publicaciones de Frangella y Estable sobre estos agentes.

Actualmente existe una amplia experiencia mundial, habiendo acuerdo en asignar a esta droga un valioso lugar en el tratamiento de linfomas.

Un efecto beneficioso se obtiene en la inmensa mayoría de las veces, en los enfermos tratados por primera vez, cualquiera sea el tipo de linfoma. La acción sobre la fiebre es muy constante, pudiendo descender ya a las veinticuatro horas. La sensación de bienestar, a veces verdadera euforia, el aumento de apetito y de las fuerzas son también muy apreciables. Los sudores, el prurito y los dolores óseos pueden ser notablemente mejorados, aunque nunca tan seguramente como la fiebre.

La acción sobre las adenopatías puede ser muy marcada y rápida, provocando reducciones volumétricas que pueden llegar hasta su desaparición en pocos días. Este efecto depende de dos hechos fundamentales: 1º) El tipo histológico de linfoma; así, en el linfoblastoma folicular gigante y en el paragranuloma, pueden verse regresiones totales por meses o años; en los granuloma-

mas o linfosarcomas habitualmente se obtienen cortas remisiones, de pocas semanas, más breves aún en el reticulosarcoma. 2º) La localización de las adenopatías; mientras que las de situación periférica responden favorablemente, las profundas lo hacen en general con mucho menor intensidad, sin que hasta el momento se haya dado una explicación satisfactoria de este hecho. Se ha sostenido que las adenopatías abdominales presentan una menor radiosensibilidad. En realidad, no hay ninguna prueba convincente en ese sentido y es muy probable que las diferencias observadas se deban a que su diagnóstico se hace en un periodo más avanzado de la enfermedad, cuando la estructura de la lesión ya es mucho menos celular y predomina la reacción fibrosa (Rebello, Fialho y Machado).

Las lesiones viscerales (pulmón, bazo, hígado, huesos) pueden evolucionar favorablemente luego de una o varias series terapéuticas. La compresión medular por infiltración del espacio epidural puede retroceder rápidamente; su efecto citolítico se manifiesta desde el comienzo, sin la fase previa congestiva que provocan las radiaciones y que pueden agravar los síntomas de compresión (Boland, Navarro).

Aunque estos mismos efectos pueden obtenerse en los casos generalizados con las radiaciones ionizantes, las mostazas nitrogenadas tienen la ventaja de su acción rápida y simultánea sobre todos los focos, mejorando al enfermo en un tiempo mucho más corto. No obstante, parece ser que las remisiones son menos duraderas que las obtenidas por la roentgenterapia.

El N²H puede ser, por tanto, un arma terapéutica valiosa para producir:

- 1º) Marcada mejoría subjetiva.
- 2º) Normalización de la temperatura, generalmente en cuarenta y ocho horas.
- 3º) Desaparición total o notable del prurito.
- 4º) Desaparición total o parcial de las masas ganglionares (efecto más marcado sobre las masas pequeñas y superficiales).
- 5º) Nueva sensibilización a las radiaciones, en los casos resistentes, actuando como mordiente.

Sus principales indicaciones son:

- 1º) Formas generalizadas (intoxicación, fiebre, anemia, metástasis viscerales, etc.).
- 2º) Prurito rebelde.
- 3º) Masas que dan fenómenos de compresión.
- 4º) Agotamiento de la tolerancia de la piel a las radiaciones.

Sus contraindicaciones las podemos clasificar en absolutas y relativas. Dentro de las primeras tenemos:

- 1º) Depresión del sistema hematopoyético, la contraindicación más importante. La leucopenia por sí sola no es un elemento suficiente para impedir su empleo. Es necesario determinar siempre la funcionalidad de la médula ósea y si ésta presenta células en cantidades normales, sin detención de la maduración en ninguna de sus líneas (eritrocitos, granulocitos, trombocitos), puede utilizarse el N²H.
- 2º) Fracasos anteriores en producir remisiones.
- 3º) Mujeres en estado de gravidez por las lesiones que producen en el feto.

Dentro de las contraindicaciones relativas citamos la asociación de linfoma maligno y, en especial, la enfermedad de Hodgkin, con tuberculosis en actividad, puesto que aún no hay criterio formado. Varios son los autores que han observado una activación del proceso bacilar muriendo el enfermo con el cuadro de una tuberculosis miliar (Gellhorn y Collins; Meyer; Hall y Olson; Block y Jacobson). Para Block y Jacobson la presencia de una sola célula de Langhans es suficiente para no emplear las mostazas nitrogenadas. Según estos autores aumentó en tres veces la asociación de tuberculosos y enfermedad de Hodgkin, desde que se comenzaron a usar estas sustancias.

Sin embargo, Hall y Olson, que pudieron observar el efecto del N²H y TEM en 4 enfermos de Hodgkin y tuberculosis, en un reciente trabajo señalan que es prematuro sacar conclusiones definitivas. Los síntomas y signos de la tuberculosis miliar pueden

ser muy parecidos a los observados en los linfomas malignos, de manera que en muchos o todos los casos relatados existe la posibilidad de una coexistencia ignorada de ambos procesos en el momento de iniciarse el tratamiento. Además, en todos los casos falta el control necrópsico que descarte lesiones bacilares previas al tratamiento. De sus 4 enfermos, 2 recibieron N²H teniendo lesiones pulmonares en actividad sin comprobarse un aumento; murieron ambos por su linfoma y la autopsia reveló lesiones bacilares localizadas y controladas.

No tenemos experiencia personal, pero hasta no tener pruebas más concluyentes desaconsejamos el empleo del N²H o sus derivados en todo linfoma maligno en que se sospeche asociación con lesiones bacilares.

b) *T. E. M. (trietilenomelamina).*— Luego que las mostazas nitrogenadas demostraron tener intenso efecto citolítico sobre las afecciones blastomatosas e hiperplásticas de tipo sistemático, en distintos centros de investigación se realizaron esfuerzos tendientes a hallar sustancias de acción semejante, pero menos tóxica y de administración por vía oral. Uno de los más eficaces resultó ser el T. E. M.

Material, dosis y modo de administración

El T. E. M. fue ensayado en 1950 por Karnofsky y colaboradores en el hombre, administrándolo por vía bucal e intravenosa en enfermos con leucemias crónicas, enfermedad de Hodgkin y neoplasmas.

Para el uso intravenoso se preparó una solución al 0,5 % en suero fisiológico, inyectada directamente. La dosis dada fue de 2 a 3 mgs.; dosis mayores eran susceptibles de causar náuseas y vómitos. Al igual que el gas de mostaza, la dosis es acumulativa y el efecto máximo se observa a las tres semanas después de la última dosis. Cuando se da en una única serie, la dosis total adecuada y libre de efectos depresores medulares importantes, parece estar entre 8 a 12 mgs. En conjunto se observó que el T. E. M. por vía intravenosa no presentaba mayor ventaja sobre las mostazas nitrogenadas.

Por vía bucal se ha recomendado una dosis diaria de 2,5 a 10 mgs. En enfermos con mal estado general o función medular deprimida debe comenzarse por las dosis mínimas de 2,5 a 5 mgs. diarios durante dos o tres días.

Cuando el estado clínico es bueno, pueden darse 10 mgs. dos días seguidos.

La droga es sumamente reactiva con distintas sustancias orgánicas y por eso debe ingerirse una hora antes del desayuno, con medio vaso de agua. Gelhorn recomienda tomarla con agua bicarbonatada (2 grs. de bicarbonato de sodio) para disminuir la acidez gástrica e impedir la reactividad química de la droga.

La tolerancia con las dosis indicadas es generalmente buena, pero a veces aparecen náuseas y hasta vómitos que pueden ser tardíos (seis a quince horas luego de la ingestión).

Al final de la semana se hace un recuento globular, especialmente leucocitario, y si es normal puede ser dada una segunda serie; últimamente se han recomendado mayores precauciones, dado que por su efecto acumulativo la acción máxima aparece dos o tres semanas después. Transcurrido este período, si no existen signos de depresión hemopoyética, se puede instituir una nueva cura.

La dosis total ha variado sensiblemente, según los distintos autores. Así, Wright y colaboradores emplearon dosis de 10 a 40 miligramos en dos a cuatro días consecutivos; Silverberg y Dameshek recomiendan dosis de 10 a 30 mgs. en un período de dos a cuatro semanas y, finalmente, Karnofsky y colaboradores, 20 a 40 mgs. en tres a cinco semanas.

En el momento actual, con la experiencia obtenida por nosotros (17), podemos esquematizar la conducción del tratamiento en la siguiente forma:

- 1) Dosis inicial: 2,5 a 5 mgs. durante dos días consecutivos. Al terminar la semana debe hacerse un recuento leucocitario, y si no está mayormente alterado y no ha habido mejoría clínica, puede repetirse la dosis.

- 2) Dosis de mantenimiento: es un agente que se presta para este tipo de terapéutica (Rundles y Barthon). Dado que la acción del T. E. M. es sumamente enérgica y tiene carácter acumulativo, deben hacerse recuentos globulares y de plaquetas sema-

nales, al final de la segunda, tercera y cuarta semanas. Es entonces cuando el efecto depresivo sobre la médula ósea es más manifiesto, y el curso ulterior del tratamiento dependerá de los hallazgos hematológicos realizados en esos momentos. La dosis de mantenimiento es de 2,5 a 5 mgs. por semana y se puede administrar una dosis total de 40 a 60 mgs. en un período total de ocho a doce semanas.

En algunos casos, esa misma dosis se la ha administrado en varios meses; la referencia más importante para limitar la dosis es la leucopenia, que en la cura de mantenimiento no debería ser inferior a 4.000.

La tolerancia de la droga puede disminuir con su uso; es necesario administrarla con un cuidado cada vez mayor (Wintrobe y colaboradores).

Resultados terapéuticos

La intensa acción citolítica del T. E. M. ha determinado su uso en las enfermedades sistémicas hemopoyéticas, retículoendoteliales y blastomatosas. Su espectro de acción parece más amplio que el de otros agentes quimioterápicos conocidos (uretano, gas de mostaza, antagonistas del ácido fólico, etc.). Los resultados más favorables se han obtenido en el Hodgkin, linfadenosis leucémica crónica, linfosarcoma, micosis fungoide y policitemia vera; resultados variables en la mielosis leucémica crónica, mieloma múltiple y en algunas carcinomatosis; fracasos absolutos en las leucemias agudas.

Sus efectos sobre los linfomas malignos se sobreponen a los relatados con las mostazas nitrogenadas. Sin embargo, nuestra impresión es que estas últimas son de efecto más rápido y seguro, y a la vez menos tóxicas. Pero el T. E. M. tiene la ventaja de su fácil administración, permitiendo, además, un tratamiento ambulatorio. En ningún caso debe administrarse sin recuento globular seriado.

La inhibición del sistema hemopoyético producida por el gas de mostaza y el T. E. M. puede ser grave y escapar a toda vigilancia. Su toxicidad varía inversamente con las condiciones generales del enfermo y la intensidad de los tratamientos previos.

Una vez que se haya establecido una importante leucopenia o trombocitopenia, el único tratamiento efectivo serán las transfusiones repetidas de sangre total fresca con un elevado nivel de plaquetas.

c) *Tepa y Tio-Tepa (trietileno-fosforamida)*.— Estos compuestos han sido producidos por la American Cynamid Company para el tratamiento de las neoplasias. Su acción farmacológica y patológica experimental se parece mucho a la del T. E. M. y a la de los antagonistas del ácido fólico. A diferencia del T. E. M. y del gas de mostaza, su tolerancia es excelente, no ocasionando trastornos digestivos; no obstante, su peligro es la depresión medular, aunque mucho menor que con el gas de mostaza y el T. E. M. Puede administrarse por vía bucal o parenteral, en dosis diarias de 5 a 10 mgs. La cantidad es muy variable, oscilando en los linfomas alrededor de 40 a 60 mgs.

Aunque la experiencia no es todavía muy amplia, parece ser que los mejores resultados se obtienen en las mielosis y linfadenosis crónica (Zarafonietis, Shay y Sun).

d) *Chlorambucil*.— Es un derivado de la mostaza nitrogenada sintetizada en 1953.

Sus efectos farmacológicos y biológicos son semejantes a los de las mostazas nitrogenadas, teniendo sobre éstas la ventaja de un mayor margen terapéutico, ya que la dosis efectiva sobre un linfoma maligno es bastante menor que la dosis capaz de causar depresión medular. Además, la tolerancia digestiva es mayor.

Se usa en tabletas de 2 y 5 mgs. La dosis requerida para el tratamiento de los linfomas malignos es de 0,2 mgs. por kilogramo de peso diariamente, durante un período de tres a seis semanas, según las exigencias. Esta dosis puede ser administrada en una sola vez. Si hay depresión hemopoyética, la dosis diaria no debe exceder 0,1 mg. por kilogramo de peso.

La mejoría clínica sobreviene habitualmente durante la tercera semana, aunque otras veces sólo se manifiesta en la quinta o sexta.

Deben hacerse exámenes de sangre semanales para determinar el nivel de hemoglobina y recuento leucocitario, teniendo presente que cuando la dosis total administrada alcanza 6,5 mgs.

por kilogramo de peso (400 mgs. en una persona de 60 kilogramos), hay riesgo de provocar un daño irreversible de la médula ósea.

Galton y colaboradores relataron que la mayoría de los pacientes que recibieron beneficio con el Chlorambucil, han necesitado dosis menores que esa.

Como se trata de una droga recientemente utilizada, la experiencia es aún escasa. Los mejores resultados se han obtenido en el linfoblastoma folicular y son alentadores los beneficios logrados en el linfosarcoma y la enfermedad de Hodgkin

Nuestra experiencia es limitada, ya que su ensayo data de poco tiempo.

e) *Actinomicina C* (Sanamicina Bayer).—Waksman y Woodruff descubrieron en 1940 la actinomicina, antibiótico que mostraba tener manifiesta acción sobre ciertas células, en particular las del bazo; pero se vieron obligados a abandonarla luego de infructuosos ensayos, debido a su excesiva toxicidad.

Los estudios sobre la actinomicina fueron reanudados en 1949 por biólogos alemanes, que analizaron sus efectos sobre distintos tejidos. Schulte publicó sus primeras observaciones clínicas en el Congreso de la Sociedad Alemana de Radiología, realizado en abril de 1952 en la ciudad de Wiesbaden. Este trabajo y otro de Hackmann pasaron casi completamente inadvertidos, hasta que Waksman en el Sexto Congreso de Microbiología realizado en 1953 llamó la atención sobre ellos.

Material, dosis y modo de administración

La sustancia se presenta en ampollas que contienen 200 gammas, que luego de su disolución en 5 cm³ de agua bidestilada está pronta para ser inyectada por vía intravenosa.

La dosis diaria y total ha sufrido una serie de incrementos sucesivos, a medida que se iban conociendo mejor sus efectos y su tolerancia.

Schulte comenzó dando 25 gammas diarias, terminando la serie al llegar a un total de 500 gammas. En el segundo año de ensayo aumentó la dosis diaria a 50 ó 100 gammas, y luego, sin observar daño alguno, a 150 ó 250 gammas.

La dosis total mayor administrada fue de 5.000 a 10.000 gammas, y aun más (Martin, Ravina). Así, Ravina, tanteando la tolerancia con dosis progresivas, ha llegado a dar hasta 1.000 gammas en una infusión gota a gota en 500 cm³ de suero fisiológico, lentamente, en un tiempo no menor de noventa minutos. Se debe tener la precaución de proteger el recipiente con un paño o papel oscuro, para evitar la inactivación por la luz.

Nosotros hemos seguido inicialmente el esquema de tratamiento aconsejado por el Laboratorio Bayer, que indica, luego de una dosis inicial de 100 gammas, continuar diariamente con dosis de 200 gammas hasta llegar a un total de 5.000 gammas o más.

Actualmente también empleamos la técnica de dosis diarias altas (600,800 y hasta 1.000 gammas) con buena tolerancia y en general con mejor respuesta terapéutica.

Efectos terapéuticos

En la enfermedad de Hodgkin se pudo observar en algunos casos la regresión de las adenopatías en el término de tres a cuatro semanas. La acción es sobre todo acentuada a nivel de los ganglios carotídeos, axilares e inguinales, siendo la regresión escasa en la región mediastínica. Los ganglios abdominales parecen requerir dosis más elevadas.

En otros enfermos se notó desde el comienzo manifiesta resistencia a la medicación. Muchos pacientes experimentaron mejoría de la fiebre y de sus síntomas subjetivos como disnea, sensación de angustia, coincidiendo paralelamente con un aumento del apetito, mejor estado general y sensación de bienestar (Schulte, Ravina).

En general, según nuestra experiencia y la de otros, este agente es mucho menos eficaz que los anteriores (gas de mostaza, TEM); es frecuente observar que en pleno tratamiento o a los pocos días de haberlo terminado, aparezcan nuevas manifestaciones de actividad del proceso (ganglios, fiebre, etc.).

Hemos obtenido mejoría subjetiva evidente, aunque muy transitoria, en la mayoría de los linfosarcomas generalizados muy evolucionados. No obstante la escasa acción terapéutica de

la actinomicina, creemos que, debido a su casi nula repercusión sobre la hemopoyesis, tiene su aplicación en los casos de linfoma maligno (especialmente linfogranulomatosis maligna) con manifiesta depresión medular que contraindica la terapéutica radiante o las sustancias químicas como el gas de mostaza o TEM.

En el cuadro adjunto queda objetivado un estudio comparativo entre N² H, TEM, chlorambucil y actinomicina.

f) *Arsénico*.— Desde hace siglos se viene empleando el arsénico empíricamente en los procesos malignos, en especial los del sistema linfoide. Se sabe actualmente que se trata de un citoestático suave que actúa sobre el núcleo en reposo. Se utiliza hoy en día sobre todo durante los períodos de remisión o en linfomas malignos generalizados con mínima sintomatología.

Se administra en gotas bajo forma de licor de Fowler o arseniato de potasio, en medio vaso de agua entre las comidas, 2 a 3 veces por día. Se comienza por II a III gotas, aumentando I gota por día hasta llegar a VIII gotas por vez, totalizando XXIV gotas en el día. Luego se disminuye a razón de I gota por toma hasta llegar a las II a III gotas iniciales. Los inconvenientes de la medicación arsenical son la intolerancia digestiva: náuseas, vómitos, diarreas y las manifestaciones de intoxicación: hiperqueratosis plantar y palmar (Estable).

g) *Uretano*.— Fue introducido por Paterson y colaboradores en 1946, en el tratamiento de las leucemias crónicas en especial la mieloide, donde sus efectos son semejantes a los producidos por los rayos X y las mostazas nitrogenadas. Su principal indicación hoy en día es el mieloma múltiple. No se utiliza prácticamente en los linfomas malignos.

h) *Butazolidina*.— Esta sustancia ha demostrado ser sumamente útil en el Hodgkin para controlar la fiebre, los dolores y para inducir aumento del apetito y de las fuerzas. En el 40 % de los casos se observa una disminución de las adenopatías. No hay peligro en caso de leucopenia y los niños parecen ser mucho menos sensibles que los adultos, las remisiones son de semanas y varios meses. Estos efectos se deben a una acción antálgica, antitérmica, antiinflamatoria (semejante a la cortisona), y directa sobre las células inhibiendo su metabolismo. A diferencia del

Cuadro 1

| | Gas de mostaza | TEM | Chlorambucil | Sanamicina |
|---|---------------------------------------|--|--|--|
| Dosis diaria | 0,4 a 0,6 mg. por kilogramo de peso. | 5 mgs. | 0,2 mg. por kilogramo de peso. | 200 a 800 gammas (1 a 4 ampollas). |
| Dosis total por serie en adultos de 70 kgs. ... | 20 a 42 mgs. | 10 a 20 mgs. | 200 a 450 mgs. | 5.000 a 8.000 gammas (25 a 40 ampollas). |
| Variaciones en la dosis . | 10 a 60 mgs. | 5 a 75 mgs. | 200 a 500 mgs. | 10.000 gammas (50 ampollas). |
| Duración total | 1 a 6 días. | 3 a 30 días. | 21 a 42 días. | 25 a 50 días. |
| Efectos secundarios: | | | | |
| Extravasación | Severa reacción. | — | — | Moderada reacción. |
| Trombosis venosa | Ocasionalmente. | — | — | Muy rara. |
| Náuseas, vómitos | Habituales. | Raros. | Raros. | Raros. |
| Facilidad de administración | Hospitalización. | No. | No. | Hospitalización. |
| "Control" de dosis | Seguro con dosis habituales. | Exige "control" severo. | Seguro con dosis habituales. | Seguro con dosis habituales. |
| Depresión medular: | | | | |
| Momento de máxima depresión | 5 a 15 días. | 15 a 50 días o más. | 15 a 50 días o más. | — |
| Severidad | Previsible. | Notable y menos previsible. | Previsible. | — |
| Alteración sanguínea periférica | Leucopenia moderada. | Leucopenia, anemia y sobre todo mayor trombocitopenia. | Leucopenia moderada. | Sin alteración. |
| Efectos terapéuticos | Acción más rápida y menos prolongada. | Acción lenta pero más prolongada. Espectro terapéutico más amplio. | Igual que TEM, pero con espectro terapéutico menos amplio. | Acción más lenta y menos prolongada. |

piramidón y del ácido salicílico, la butazolidina revela poseer una manifiesta inhibición del crecimiento de cultivos de fibroblastos a dosis que se utilizan en la clínica. Punciones ganglionares efectuadas luego de la administración del medicamento evidencian destrucción celular (Heilmeyer).

La dosis aconsejada es de 400-600 mgs. diarios, administrada con las comidas o bajo forma de supositorios (Rottino, Joffe y Hoffman; Krauss; Harwerth).

Según nuestra experiencia es un medicamento sumamente útil en el tratamiento de los linfomas malignos, en especial la enfermedad de Hodgkin.

i) *Antimetabolitos*.— Son sustancias de estructura molecular vecina de los metabolitos esenciales, antagonizando sus efectos por acción de competencia. Pertenecen a este grupo los antifólicos, las antipurinas, etc., siendo su indicación principal y casi exclusiva la leucemia aguda del niño.

3º) HORMONAS (ACTH Y CORTISONA)

En los dos grupos de citoestáticos anteriores la acción se ejercía en función de sus propiedades químicas. Las hormonas en cambio actúan modificando el medio ambiente que condiciona la actividad de la célula neoplásica. No todas las hormonas tienen este efecto, ni todos los cánceres son influidos por esta terapéutica. Han demostrado eficacia los estrógenos y andrógenos en los cánceres de los órganos sexuales secundarios en especial, mama y próstata, y el ACTH y la cortisona para ciertas linfomas y hemopatías malignas.

Entre los efectos determinados por la acción de estas dos hormonas, uno de los más constantes es la acción linfocítica. Esto llevó a preconizar su uso en los linfomas malignos comprobándose desde los primeros ensayos una acción beneficiosa sobre los síntomas constitucionales y una regresión parcial de las lesiones.

Sin embargo tales efectos han mostrado ser de corta duración, muy por debajo de los obtenidos por las radiaciones y las drogas. Es por eso que la utilización de estas hormonas no puede constituirse en un procedimiento rutinario para el tratamiento de los linfomas malignos, reservándose para las situaciones clí-

nicas de enfermedad avanzada y resistente a los agentes terapéuticos hasta entonces ensayados. En tales circunstancias ha podido observarse sensible mejoría en la condición general del enfermo, particularmente de la fiebre y los dolores, induciendo una tregua que debe ser oportunamente aprovechada para levantar las defensas con transfusiones, hematínicos y otros estimulantes generales. Se ha visto entonces que enfermos refractarios a la acción de los rayos X o agentes químicos, readquieren sensibilidad a estos medios terapéuticos.

De acuerdo a los conocimientos del síndrome general de adaptación, una larga enfermedad asociada a los múltiples y reiterados agentes terapéuticos usados, son los factores "stressantes" que conducen a la fase de agotamiento suprarrenal, que explica la ineffectividad del tratamiento en las fases avanzadas de la enfermedad. Las hormonas adrenales, obrando por acción sustitutiva provocan una mutación hacia la fase de resistencia con todos los beneficios humorales y biológicos consecutivos.

En este sentido, resulta muy interesante comprobar que la administración simultánea de cortisona y $N^2 H$ a dosis 2 a 4 veces menores que las habituales, pueden provocar respuestas satisfactorias en enfermos que se encuentran en malas condiciones generales y con depresión medular (Hochman e Ickowicz).

Dado el agotamiento de la corteza adrenal en estas situaciones debe usarse cortisona y no ACTH, especialmente contandracina que tiene la ventaja de no ocasionar repleción hidrosalina a la que son tan propensos estos enfermos caquéticos e hipoproteinémicos. Se comienza administrando el esteroide 1 a 2 días después. Trabajos de Strauss y colaboradores y de otros han demostrado también que en caso de hipoplasia medular, la administración de cortisona aumenta los elementos de las tres series y se requiere una menor cantidad de transfusiones.

ACTH y cortisona son sumamente útiles para tratar las anemias hemolíticas que aparecen en el curso de un linfoma maligno en particular linfosarcoma y Hodgkin (Rosenthal y colaboradores).

4º) RADIOISOTOPOS

Son sustancias citotóxicas que ejercen su acción en función de sus propiedades físicas y hasta ahora no han mostrado tener especial indicación en el tratamiento de las linfopatías.

5º) ACTIVACION DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

Reune una serie de sustancias heterogéneas cuyo mecanismo de acción es aún desconocido pero que se pretende explicar por una activación de los mecanismos de defensa del organismo.

Lo que más frecuentemente se observa es una mejoría del estado general, una disminución de la intensidad del dolor y en contadas veces una regresión del propio tumor. Las sustancias más conocidas de este grupo son: el principio AF_2 de Guarneri, el Plenosol, el Krebiozen, el suero de Bogomoletz, etc.

Teniendo en cuenta estos 4 hechos que acabamos de analizar, a saber: 1) la multiplicidad histológica de los linfomas malignos; 2) su frecuente iniciación unicéntrica y diseminación sanguínea; 3) la importancia pronóstica de la extensión tumoral, y 4) el efecto terapéutico de las drogas químicas y en base a la amplia experiencia acumulada en los diversos centros y a la personal nuestra, estamos actualmente en condiciones de precisar cuáles son los agentes terapéuticos preferibles según las diversas circunstancias clínicas.

Consideraremos las dos situaciones clínicas siguientes: los linfomas malignos: a) en la etapa generalización, b) en la etapa local.

LINFOMAS MALIGNOS EN LA ETAPA GENERALIZADA *

En esta situación clínica, la finalidad del tratamiento consiste no sólo en reducir el volumen de las masas tumorales por razones estéticas y mecánicas, sino también en influir sobre las manifestaciones tóxicas secundarias suprimiéndolas o disminuyéndolas, lo que puede llevar a una mejoría espectacular del estado general del enfermo (Levitt). La supresión de los fenómenos de compresión ejercidos sobre órganos vitales prolonga sin duda la vida de muchos pacientes.

Debe utilizarse el agente terapéutico que produzca el mejor efecto paliativo durante el mayor tiempo posible.

* Corresponde a los grados III y IV de la clasificación de las linfopatías tumorales.

Esto puede ser obtenido frecuentemente por el empleo de la roentgenoterapia, de las drogas químicas o de ambas asociadas. Como en la roentgenoterapia las remisiones obtenidas son más largas, y es mayor la tolerancia hemopoyética, debe en lo posible ensayarse este agente antes de la quimioterapia (Tod, Paterson y Paterson). Circunstancialmente, la cirugía podrá aliviar los efectos de una compresión visceral.

La oportunidad de iniciar el tratamiento aparece cuando el enfermo revela síntomas por su afección (dolor por compresión nerviosa, disnea, prurito, anorexia, adelgazamiento, eritrosedimentación aumentada, etc.). La experiencia ha enseñado que en general no se beneficia al enfermo si se lo trata en forma activa durante el período asintomático; en cambio pacientes portadores de una o varias masas ganglionares móviles y que no les causan trastornos, pueden seguir viviendo confortablemente durante meses y hasta años.

La táctica terapéutica que se sigue varía con el cuadro clínico del enfermo. Esquemáticamente, y con un criterio práctico, las eventualidades que se detallan a continuación son las que se enfrentan corrientemente en el manejo de estos pacientes.

1º) *Linfoma multifocal con buen estado general y sin síntomas constitucionales.*— El enfermo presenta adenopatías superficiales y profundas, vecinas o alejadas, pero no hay compresiones viscerales importantes, el estado de nutrición es bueno, no hay fiebre, prurito, ni anemia significativa.

Si la eritrosedimentación es normal, el sujeto se encuentra en un período de remisión; se le indica medicación antianémica, arsénico en forma de licor de Fowler, como tónico y como citostático suave, y se le asegura una alimentación suficiente y proporcionada.

Si en cambio está en un período de actividad, el tratamiento de elección es la roentgenoterapia focal o regional comenzando por el grupo ganglionar responsable de los síntomas más perjudiciales o molestos para el enfermo. Se emplean campos que exceden un poco las dimensiones del paquete ganglionar. La dosis diaria y total varía con la respuesta terapéutica. En general

conviene dar una dosis que sobrepase en algo la necesaria para producir la desaparición clínica de la adenopatía; oscila alrededor de unos 1.000, 1.500 ó 2.500 r en una a tres semanas; dosis mayores cercanas a la tolerancia de la piel no prolongan la supervivencia. El cuidadoso registro de la "dosis de desaparición" es de gran utilidad, pues nos da una pauta sobre la radiosensibilidad, su respuesta al tratamiento y la posibilidad de su repetición.

En lesiones superficiales, uno o dos campos dispuestos de frente o en forma tangencial son en general suficientes. Para lesiones situadas profundamente (mediastino, abdomen, pelvis) pueden bastar en pacientes delgados dos campos, uno anterior y otro posterior; en enfermos grandes o gruesos, o cuando las adenopatías se hallan agrupadas en regiones, es necesario emplear tres o cuatro campos, obteniéndose una distribución muy satisfactoria de la dosis en todo el volumen irradiado, empleando las técnicas del "puente" de Tod o del "baño regional" de Levitt.

2º) *Enfermo con síntomas constitucionales notables* (fiebre, sudores, prurito, diarreas, etc.) *asociados o no a adenopatías superficiales, profundas u otras localizaciones viscerales.*— Son estos síntomas, particularmente la fiebre con sus consecuencias como la astenia, anorexia y desnutrición, quienes exigen un tratamiento que asegure un rápido dominio de la evolución del proceso. Las drogas químicas constituyen el tratamiento de elección, y según nuestra experiencia las mostazas nitrogenadas permiten obtener los efectos más rápidos y seguros. La fiebre cae rápidamente, sobreviniendo sensación de bienestar con recuperación del apetito y las fuerzas. Es frecuente obtener también regresión de las masas ganglionares y una respuesta variable sobre las infiltraciones viscerales. También con el TEM se consiguen resultados favorables aunque su acción depresora medular es mayor.

La fiebre y el prurito se hallan asociados frecuentemente a una adenopatía retroperitoneal; rara vez se deben a ganglios situados en otras regiones. La irradiación de la parte superior del abdomen suprime en general estos síntomas al cabo de dos se-

manas; la respuesta es por lo tanto más lenta que con el gas de mostaza, pero la roentgenoterapia puede tener su indicación cuando fracasa el agente químico.

3º) *Linfoma maligno con síntomas de compresión visceral.* Existan o no síntomas generales y focos múltiples, la terapéutica se orientará a corregir los efectos compresivos sobre estructuras vitales. Pueden verse comprometidos la vía respiratoria, la médula espinal y el intestino.

Hasta hace unos años, la roentgenoterapia focal y la cirugía eran los únicos procedimientos usados. Actualmente, la quimioterapia debe ser empleada inicialmente, porque tiene las ventajas de actuar rápidamente, sin provocar los efectos congestivos habituales que producen las irradiaciones en los primeros momentos, susceptibles de agravar la compresión.

Luego, y conforme a los resultados obtenidos, se completará con la irradiación del foco lesional. Una laminectomía vertebral podrá eventualmente ser necesaria para aliviar pronto una médula espinal comprimida. Una sonda de Kantor podrá ser beneficiosa para combatir los efectos de una compresión intestinal.

4º) *Linfoma maligno con acentuada depresión medular.*— Por depresión medular debe entenderse el estado de agotamiento progresivo y persistente de las funciones mielopoyéticas en sus distintas series celulares, es decir, anemia, leucopenia, trombocitopenia. La leucopenia por sí sola puede no ser una contraindicación de terapéutica activa en etapas precoces de la enfermedad, o en enfermos que han dejado de ser tratados durante largo tiempo.

Por lo tanto, en esta situación están contraindicados la roentgenoterapia cuando su aplicación exija la irradiación de zonas donde haya médula ósea, y con mayor razón aún los agentes químicos de acción mielotóxica acentuada. Solamente el ACTH, la cortisona (prednisona) y la actinomicina C encuentran su indicación aquí. Puede esperarse que estos agentes asociados a transfusiones y hematínicos mejoren el estado medular, pero dado que su efecto sobre los linfomas es menos enérgico, el resultado final es incierto.

5º) *Linfoma maligno con lesiones óseas.*— La roentgenoterapia focal puede, a más de aliviar en forma rápida el dolor, producir la reconstrucción del hueso, hecho que sólo excepcionalmente se ha señalado con los agentes químicos. La lesión puede permanecer inactiva durante años, aun en los casos en que persiste la imagen destructiva inicial; esto parece indicar que la destrucción del tejido granulomatoso fue completa (Gilbert).

6º) *Linfoma maligno en su etapa terminal.*— A esta etapa puede llegarse en dos circunstancias:

1) Linfoma maligno de evolución aguda que en el curso de semanas o meses conduce a la generalización y a la caquexia. En estos casos, toda terapéutica resulta ineficaz, sin influir en ningún momento sobre la evolución del proceso.

2) Linfoma maligno que luego de haber respondido favorablemente en varias oportunidades a los tratamientos instituidos, deja de hacerlo. En estos casos, la asociación de cortisona y gas de mostaza puede mejorar la condición general del enfermo, al provocar la cesación de la fiebre y de los dolores, con cierta recuperación del apetito y de las fuerzas, junto con una relativa sensación de bienestar.

7º) *Linfoma maligno y embarazo.*— El problema de esta asociación está erizado de controversia dada la escasa experiencia acumulada por los autores, en virtud de su relativa rareza (un caso de Hodgkin por cada 6.000 embarazadas. N. Palacios Costa).

En cierta época fue axiomático que el embarazo agravaba la evolución de la enfermedad, aconsejándose casi sistemáticamente su interrupción; pero la experiencia adquirida en la actualidad ha permitido cambiar casi radicalmente esta opinión.

Es indudable que para juzgar exactamente la influencia del embarazo sobre los linfomas malignos deben agruparse las enfermas según el potencial evolutivo de la enfermedad, su grado de respuesta a la roentgenoterapia y la condición general del estado clínico y humoral en el momento que sobreviene el embarazo. Con estas directivas R. Gilbert ha estudiado, incluyendo 11 propios, 118 casos de la literatura, en 90 de los cuales hubo embarazo a término. Agrupa éstos en tres categorías.

1) Embarazo sobrevenido en enfermas con remisión franca con la roentgenoterapia: 50 casos (56 %), son los más frecuentes y favorables, habiéndose notado una buena tolerancia para el embarazo, especialmente, según notan Papillon y Chavanne cuando el período de remisión sin ningún síntoma es superior a 6 meses. En estos casos el embarazo no debe ser interrumpido. Los más favorables son las formas localizadas en la mitad superior del tronco.

2) Embarazo que aparece durante un brote evolutivo de la enfermedad: 12 observaciones (13 %); se debe intentar la roentgenoterapia siempre que no se irradie el feto durante los primeros 6 meses, vale decir, las localizaciones cervicotorácicas y axilares y las estrictamente inguinales con las debidas precauciones. Así podrá obtenerse una remisión suficiente, para permitir que el embarazo llegue a término con buena condición clínica de la enferma. Otras veces, sea porque el brote evolutivo sobreviene en un embarazo adelantado, sea por localización de masas abdominales, podrá convenir esperar el alumbramiento para iniciar entonces el tratamiento radiante adecuado y completo evitando así la dosis insuficiente que puede motivar radiorresistencia.

3) Aparición de una L. G. M. en una enferma embarazada: 28 casos (31 %); en esta situación puede adoptarse el mismo criterio que en el grupo anterior.

En los grupos 2 y 3 el clínico puede plantearse frente a un caso grave la necesidad de interrumpir el embarazo. Dejando de lado los motivos religiosos y filosóficos, discutiendo el problema en términos puramente científicos no hay unanimidad de opiniones respecto a la táctica a adoptar. La mayoría de los autores sostienen que debe dejarse evolucionar el embarazo por los siguientes motivos: 1) su interrupción no impedirá que la enfermedad evolucione si es resistente a la roentgenoterapia; 2) el aborto terapéutico puede tener los mismos inconvenientes atribuidos al parto y al puerperio; 3) niños nacidos de Hodgkinianas graves son sanos y desarrollaron normalmente. No obstante, un autor de tanta seriedad y experiencia como L. F. Craver, ha visto aumento de la severidad y agresividad sobre todo al final del embarazo, por lo que aconseja su intervención precoz a menos que el deseo expreso de la madre obligue a lo contrario.

Hultberg señala que la interrupción del embarazo está indicada en las siguientes circunstancias: 1º) cuando se complica con tuberculosis u otra enfermedad; 2º) cuando el estado materno es tan grave que puede temerse su muerte antes de llegar al término del embarazo; 3º) cuando la localización de la enfermedad en pelvis o regiones inguinales impide el tratamiento radiante sin riesgo para el feto; 4º) cuando la madre ha sido recientemente sometida a un tratamiento de drogas por riesgo del daño genético.

En conclusión, hay acuerdo de sostener que, el embarazo no influye desfavorablemente sobre la evolución de la linfogranulomatosis maligna en particular (Toniolo, Gilbert, Hultberg, etc.) y de las linfopatías tumorales en general y que las formas graves en que aparece esa asociación corresponden a un porcentaje semejante de formas graves en enfermas no embarazadas.

Producido el parto la lactancia no es aconsejable para evitar a la enferma una espoliación de energías.

Aunque por todo lo dicho no existe una expresa contraindicación médica para el casamiento y embarazo de una enferma con linfoma maligno, ambas eventualidades conviene sean discutidas con los cónyuges.

LINFOMAS MALIGNOS EN LA ETAPA LOCAL

La orientación debe ser conseguir la eliminación definitiva del foco originario ya que sólo así será posible obtener sobrevividas prolongadas y mismo curaciones. Corresponde a los grados I y II de la clasificación de las linfopatías tumorales.

De todos los procedimientos terapéuticos estudiados, solamente la cirugía y la roentgenterapia deben usarse porque son los únicos capaces de cumplir con el postulado de suprimir radicalmente la enfermedad. Los agentes quimioterápicos están formalmente contraindicados, porque además de su incapacidad para destruir definitivamente la lesión patológica, inflingen por su efecto tóxico sistémico sobre la médula ósea, una depresión innecesaria, inconveniente y pernicioso. En estas condiciones la oportunidad terapéutica se impone de inmediato, vale decir, he-

cho el diagnóstico de linfoma maligno localizado, no deben esperarse síntomas de repercusión local o general para iniciar el tratamiento.

1) *Cirugía.*—Esporádicamente aparecen en la literatura observaciones que se refieren a la curación o a largas sobrevividas consecutivas a la exéresis de un linfoma maligno local (Yates; Baker y Mann; Slaughter y Craver; Jackson y Parker; Bernard y Ossipovsky). Sin embargo, en la práctica esta eventualidad está lejos de ser frecuente, ya que la inmensa mayoría de los casos así tratados llevan al fracaso, porque las recidivas locales o la aparición de focos en otras regiones demuestran que la extirpación quirúrgica no ha eliminado completamente la lesión aparentemente única. La razón de ello está en que, habitualmente, la extensión del proceso va mucho más allá de lo que la clínica o la exploración quirúrgica permite apreciar. Por este motivo, toda vez que la cirugía sea empleada para la extirpación de un linfoma local periférico, debe ser seguida de roentgenterapia sobre el área afectada.

Han sido propuestas las siguientes indicaciones del tratamiento quirúrgico de los linfomas:

- a) ganglios superficiales móviles y únicos situados en la mitad superior del cuello (Slaughter y Craver; Craver);
- b) masa residual móvil post-roentgenterapia cuando la enfermedad está limitada a un grupo ganglionar (Levitt);
- c) lesiones gastrointestinales (Slaughter y Craver; Craver y Herman; Craver).

A nuestro entender, la extirpación quirúrgica de un linfoma maligno en las localizaciones ganglionares superficiales, en las de cabeza (órbita, seno maxilar, fosas nasales) y profundas del cuello (nasofaringe, amígdalas, base de lengua, etc.), no debe ser practicada por las siguientes razones:

- a) las lesiones linfomatosas son siempre radiosensibles aunque varíe su grado de sensibilidad.

- b) la roentgenerapia puede cubrir áreas mucho mayores que las accesibles a la cirugía;
- c) si se produce una recidiva postquirúrgica, la posibilidad de esterilización por acción radiante es menor, por interferencia con la irrigación de la piel y del lecho tumoral (Frank).

Por el contrario, en ciertas localizaciones viscerales aisladas (estómago, intestino, pulmón, etc.) la cirugía puede tener indicación precisa resecaando total o parcialmente el órgano afectado. Si la extirpación lesional ha sido incompleta debe ser seguida de roentgenoterapia; en cambio, cuando ha sido completa y la exploración operatoria no ha revelado otras extensiones en la vecindad, debe posponerse la acción radiante para las recidivas locales.

2) *Roentgenoterapia.*— La roentgenoterapia es el procedimiento de elección; administrando una suficiente cantidad de radiación puede lograrse la curación local, y en caso de generalizarse el proceso se retarda en la mayoría de las veces la aparición de nuevos focos en otras regiones. La experiencia ha demostrado que para evitar recidivas en la inmediata vecindad de un foco lesional, es necesario irradiar un volumen de tejido que incluya, además de la lesión clínicamente manifiesta, las regiones adyacentes sospechosas de estar invadidas (Desjardins, Gilbert, Patterson y Tod, Boden, Ackerman y del Regato, Levitt y Bodley Scott, Barcia, Frangella, etc.).

Para cumplir con esta exigencia, la escuela de Manchester ha establecido una serie de principios según los cuales tienen que ser irradiados estos linfomas malignos localizados. Ellos son:

- 1) La zona de tratamiento debe exceder a la zona lesional por un margen de 5 cms. medidos en todas las direcciones.
- 2) La zona de tratamiento ha de incluir la totalidad del grupo ganglionar linfático afectado, o la de los grupos ganglionares asociados a una lesión visceral.
- 3) Se irradiará la totalidad de una víscera afectada; sus confines anatómicos son los que limitan el volumen que se va a tratar.

- 4) Debe incluirse el grupo ganglionar linfático distal o adyacente.
- 5) El volumen tiene que irradiarse globalmente sin subdividirlo.

La disposición y dimensión de los campos dependen enteramente de la extensión de la lesión y de la región en que se asienta. Cuando la lesión es única y superficial, un solo campo puede bastar (tumor localizado en miembros, región parotídea); en cambio, son necesarios dos o tres campos cuando la lesión es más extensa o de localización más profunda (amígdala, cávum, seno maxilar, órbita, mediastino, abdomen, pelvis, etc.).

La técnica del "puente" ("head bridge", Trunk bridge") ideada por Tod, asegura una distribución muy homogénea de la dosis en todo el volumen irradiado y facilita la colocación de los campos. Tiene su especial aplicación cuando hay que irradiar regiones como cuello y base del cráneo, mediastino, pelvis, la mitad del tórax, la mitad o todo el abdomen, etc.

La dosis es variable y depende del volumen que se irradia, que a su vez es el factor más importante en la limitación de la tolerancia al tratamiento. Gran proporción de estos tumores pueden ser curados localmente con una dosis tumor de 3500 a 4000 r en tres semanas, u otras biológicamente equivalentes; dosis por debajo de 2000 r en tres semanas, generalmente no impiden las metástasis a distancia ni las recidiva "in situ".

No siempre es posible dar dosis tan elevadas. Volúmenes pequeños (empleando campos 20 por 10 ó 20 por 15 cms.) toleran dosis de 3500 a 4000 r en tres a cuatro semanas. Puede producirse entonces una radioepidermitis exudativa, a veces muy violenta por la menor tolerancia que presentan las afecciones del sistema retículoendotelial (Frangella); donde se pueda, convendrá proteger la mucosa con plomo (por ejemplo, los labios). Volúmenes medianos difícilmente toleran dosis superiores a 3000 ó 3250 r en tres a cuatro semanas. Volúmenes mayores (abdomen, tórax) limitan la dosis a 2000 ó 2500 r en cinco a ocho semanas y a veces en diez.

Paterson y Kunkler, Farr y Luxton, en importantes trabajos han demostrado que una dosis de 2300 r en cinco semanas o

menos, medidos a nivel de los riñones, puede producir hipertensión e insuficiencia renal. Este riesgo se reduce considerablemente si uno se asegura de que la tercera parte del volumen de los riñones recibe una dosis menor o se encuentra fuera del campo de irradiación. Este hallazgo exige que antes de comenzar el tratamiento debe determinarse la función renal y la localización topográfica de los riñones.

Aparecen, en general, síntomas serios del mal de irradiación, que se evitan en gran parte si se tiene la precaución de comenzar por dosis pequeña, 40 a 50 r, aumentando diariamente 10 r, y administrando cloropromacina, 50 a 100 mgs. diarios repartidos en cuatro tomas.

Debe vigilarse cuidadosamente la sangre; lo primero que se observa es una linfopenia, luego una leucopenia y disminución de la hemoglobina; puede proseguirse hasta que el número de leucocitos llegue a 2.000 o que el total de las células mononucleadas (linfocitos y monocitos) no sea inferior a 300 (Levitt). Detenido el tratamiento, el enfermo se repone, en general, en pocas semanas.

Los resultados obtenidos pueden considerarse como muy satisfactorios. Alrededor de la mitad de los casos tratados viven a los cinco años.

TANTO POR CIENTO DE SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS
DE LINFOMAS MALIGNOS LOCALIZADOS
TRATADOS CON ROENTGENOTERAPIA

| Sarcomas | Casos | |
|-----------------------------|-------------|----|
| Linfosarcoma | 25 sobre 50 | 50 |
| Retículo sarcoma | 10 " 19 | 53 |
| Sin clasificar | 6 " 10 | 60 |
| Total | 41 sobre 79 | 52 |
| Enfermedad de Hodgkin | 20 sobre 38 | 53 |

Es importante hacer notar que estos resultados se ven favorecidos por la lenta o moderada evolución del proceso (Lenz, Gilbert).

El temperamento de tratar en forma radical, y por tanto, con dosis elevada, a los linfomas malignos localizados, no es compartido por todos los autores, en particular en lo que se refiere a la enfermedad de Hodgkin. Se comporta esta afección como una linfadenopatía que progresivamente evoluciona hacia la muerte, en un tiempo variable de meses o años a pesar del tratamiento instituido. Esta tendencia evolutiva se pone bien de manifiesto en un cuadro comparativo publicado por Tod, donde se cotejan los resultados entre las formas localizadas de la enfermedad de Hodgkin y del grupo de los sarcomas (linfosarcoma, sarcoma, retículocelular, sarcomas anaplásicos).

| | Casos tratados | Vivos con síntom. a los cinco años | Vivos sin síntom. a los cinco años |
|-----------------------------|-------------------|--|--|
| Enfermedad de Hodgkin | 42 | 55 % | 24 % |
| Sarcomas | 115 | 51 % | 48 % |

De los sarcomas, la mitad de los casos vive y se halla en cura clínica a los cinco años; de los enfermos de Hodgkin vive también un 50 %, pero sólo la mitad de éstos se encuentran libres de síntomas.

Radioterapeutas de tanta autoridad como Levitt creen que la evolución del proceso no es influenciada para nada por la roentgenoterapia, y aconsejan su uso solamente cuando el enfermo presenta trastornos y en dosis relativamente bajas (un poco mayor que la dosis de “desaparición”). No obstante, debe reconocerse que se han podido obtener largas supervivencias en enfermos de Hodgkin tratados mediante la irradiación con dosis altas o con cirugía, cuando el proceso se encontraba estrictamente localizado. Se estima que alrededor del 5 % de enfermos de Hodgkin se presentan en esta forma localizada, y que, por tanto, en estos casos se justifica el tratamiento de tipo radical; Levitt lo indica en el paragranuloma.

BIBLIOGRAFIA

1. ACKERMAN, L. V. and DEL REGATO, J. A.—“Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis”. St. Louis, C. V. Mosby Co., 1954.
2. APHTHOMAS, M. I. R. and CULLUMBINE, H.—Nitrogen mustard in Hodgkin's Disease. Report on 21 cases and 4 of other reticuloses. “Lancet”, June 28, 1947.
3. BACQ, Z. M. et ALEXANDER, P.—“Principes de Radiobiologie”. Masson et Cie., Paris, 1955.
4. BAKER, C. and MANN, W. N.—Hodgkin's disease; study of 65 cases. “Guy's Hosp. Rep.”, 89: 83; 1939.
5. BARCIA, P. A.—La radioterapia en algunas enfermedades de los órganos hematopoyéticos. “An. Clín. Méd. C.”, Montevideo, 1940.
6. BERNARD, J. et OSSOPOVSKI, B.—Le traitement chirurgical de la maladie de Hodgkin. “Sem. Hôp.”, Paris, 25: 3503; 1949.
7. BLOCK, M. and JACOBSON, L. O.—Treatment of the lymphomas. “Med. Clinics of North Am.”, January, 1951.
8. BODEN, G.—Results of the X-ray treatment of the reticuloses. “Brit. J. Radiol.”, 24: 494; 1951.
9. BODENSTEIN, D. and KONDRITZER, A. A.—The effects of nitrogen mustard on nucleic acids during embryonic amphibian development. “J. Exp. Zool.”, 17: 109; 1948, citado por Goodman y Gilman.
10. BOLAND, J.—Clinical experience with nitrogen mustard in Hodgkin's disease. “Brit. J. Rad.”, 24: 514; 1951.
11. CRAVER, L. F.—Some aspects of the treatment of Hodgkin's disease. “Cancer”, 7: 927; 1954.
12. CRAVER, L. F. and HERRMANN, J. B.—Abdominal lymphogranulomatosis. “Amer. J. Roetgenol. and Rad. Th.”, 55: 165; 1946.
13. CUSTER, R. P. and BERNHARD, W. G.—The interrelationship of Hodgkin's disease and other “lymphatic tumors”. “Amer. J. Med. Sc.”, 216: 625; 1948.
14. CHEVALIER, P.; BILSQUI-PASQUIER, C.; CHRISTOL, D. et BOIRON, M.—Sur le traitement de la maladie de Hodgkin par la moutarde a l'azote. “Sem. Hôp.”, 30: 774; 1954.
15. DESJARDINS, A. U.—Radiotherapy for Hodgkin's disease and lymphosarcoma. “J. Amer. Med. Ass.”, 99: 123; 1932.
16. ESTABLE, J. J.—Leucemias. Tratamiento. Agentes químicos y biológicos.
 - En: “Trabajos de oncología y radioterapia”, publicación del Instituto de Radiología y Ciencias Físicas, pág. 263. Imprenta Rosgal, Montevideo, 1955.
17. FERRARI, M. y KASDORF, H.—Ensayos clínicos con trietilenomelanina (T. E. M.). “Arch. Urug. Med.”, 42: 134; 1953.
18. FERRARI, M. y KASDORF, H.—“Linfopatías tumorales”. López y Etchegoyen, Buenos Aires, 1957.

19. FERRARI, M. y PENCO, C.—Ensayos clínicos con las mostazas nitrogenadas. "Arch. Urug. Med. Cir. y Esp.", 35: 26; 1949.
20. FRANGELLA, A. C.—Linfogranulomatosis maligna y su tratamiento. "Día Méd. Urug.", 7: 171; 1940.
21. FRANGELLA, A. C.—"Radioterapia en clínica". Impresora Urug. S. A., Montevideo, 1942.
22. FRANGELLA, A. C.—Tratamiento de la granulomatosis maligna. En Riveros, M.: "Cáncer. Problemas clínicoterapéuticos". Paz Montalvo, Madrid, 1953.
23. FRANK, H. G.—Hodgkin's disease. Clinical aspects, treatment and prognosis. "J. Fac. Radiol." (Lond.), 6: 254; 1955.
24. GALL, E. A. and MALLORY, T. B.—Malignant lymphoma: a clinico-pathologic study of 618 cases. "Amer. J. Path.", 18: 318; 1942.
25. GALTON, D. A. G.—Chemotherapy in the lymphomas and leukaemias. En: "British Practice in Radiotherapy" de Rock Carling; Windeyer, B. W. y Smithers, D. W. Butterworth & Co. Ltd., London, 1955.
26. GALTON, D. A. G.; ISRAELS, L. G.; NABARRO, J. D. N. and TILL, M.—Clinical trials of p (di-2-chloroethylamino)-phenylbutyric acid (C. B. 1348) in malignant lymphoma. "Brit. Med. J.", 2: 1172; 1955.
27. GELLHORN, A.—Diagnóstico y tratamiento de los linfomas malignos y leucemias. "Acta Radiol. Interamer.", 4: 21; 1954.
28. GELLHORN, A. and COLLINS, V. P.—A cuantitativa evaluation of the contribution of nitrogen mustard to the therapeutic managment of Hodgkin's disease. "Am. Int. Med.", 35: 1250; 1951.
29. GILBERT, R.—Le problème de la gravité dans la maladie de Hodgkin. "J. Radiol. Electrol.", 33: 1; 1952.
30. GILBERT, R.—Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis). "Amer. J. Roentgenol.", 41: 198; 1939.
31. GILMAN, A. and PHILIP, F. S.—The biological actions and therapeutic applications of the beta-cloroethyl amines and sulfides. "Science", 103: 409; 1946.
32. GOODMAN, L. S.; WINTROBE, M.; DAMESHEK, W.; GOODMAN, M. J.; GILMAN, A. and Mac LENNAN, M. T.—Nitrogen mustards therapy. Use of methyl (beta-cloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-cloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and allied and miscellaneous disorders. "J. Am. Med. Ass.", 132: 126; 1946.
33. HACKMANN, Chr.—HBF 386 (Actinomyein C) Ein cytostatisch Wirk-samer Naturstoff. "Strahlentherapie", 90: 296; 1953.
34. HALL, C. A. and OLSON, K. B.—Therapy of the Malignant lymphomas. "Am. J. Med.", 20: 393; 1956.
35. HARWERTH, H. G.—Les traitements combinés de la lymphogranulomatose maligne. "Revue des Sciences Médicale", 8: 3; 1954.

36. HEILMEYER, L.—Chemische Krebsbehandlung. En: "Grundlagen und Praxis Chemischer tumorbehandlung", de Pirwitz J., p. 205, Springer-Verlag; Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1954.
37. HOCHMAN, A. and ICKOWICZ, M.—Treatment of the resistant stages of Hodgkin's disease and Lymphoblastic diseases. "Brit. J. Rad.", 27: 467; 1954.
38. HULTBERG, S.—Pregnancy in Hodgkin's disease. "Acta Radiol." (Stockholm), 41: 277; 1954.
39. ISCH-WALL, P.—Quatre cas de maladie de Hodgkin traités par la colchicine. "Le Sang", 23: 689; 1952.
40. JACKSON, H. (Jr.) and PARKER, F. (Jr.).—"Hodgkin's disease and allied disorders". Oxford University Press, New York, 1947.
41. JACOBSON, L. O.; SPURR, C. L.; GUZMAN BARRON, C. S.; SMITH, T.; LUSHBANG, C. and DICK, G. F.—Nitrogen Mustards therapy. Studies on the effect of methyl-bis (beta-choroethyl) amine hydrochloride on neoplastic system. "J. Am. Med. Ass.", 132: 263; 1946.
KARNOFSKY, D. A. and colab.—Triethylene melamine in the treatment of neoplastic disease. "Arch. Intern. Med.", 87: 477; 1951.
43. KASDORF, H.—"Tratamiento de los linfomas malignos". Tesis de Agregación de Radiología, Montevideo, 1956.
44. KOLLER, P. C. and CASARINI, A.—Comparison of Cytological Effects induced by X-Rays and Nitrogen Mustard. "Brit. J. Cancer", 6: 173; 1952.
45. KRAUSS, R.—Irgarpyrin und Butazolidin in der Therapie der Lymphogranulomatose. "Arztl. Forsch.", 5: 123; 1951.
46. LETTRE, H.—Cytostatische Substanzen und ihre Wirkung. En: "Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung" de Pirwitz J., p. 153, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg, 1954.
47. LEVITT, W. M.—"A handbook of radiotherapy for senior and post-graduate students". Harvey and Blythe, London, 1952.
48. LEVITT, W. M.—The treatment of lymphadenoma and certain malignant growths by X-ray baths. "Lancet", 1: 212; 1940.
49. LEVITT, W. M.—Treatment of reticulosis by X-ray. "Brit. J. Radiol.", 1951.
50. LEVITT, W. M. and BODDEY SCOTT, R.—Reticulosis and reticulosarcoma. In: Rock C.; Windeyer, B. W. and Smmithers, D. W.: "British Practice in Radiotherapy". Butterworth and Co., London, 1955.
51. LUMB, G.—"Tumours of lymphoid tissue". E. and S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1954.
52. MEYER, O. O.—Treatment of Hodgkin's disease and the lymphosarcomas. "Am. J. Med. Ass.", 154: 114; 1954.
53. NAVARRO, J. D. N.—Nitrogen mustard therapy in the Reticuloscs. "Brit. J. Radiol.", 24: 507; 1951.

54. PALACIOS COSTA, N.; CHAVANNE, F. C. y ZEBEL FERNANDEZ, O.
Enfermedad de Hodgkin y embarazo. "An. Ateneo", 1: 127; 1945.
55. PAPILLON, J. and CHAVANNE, G.—Lymphogranulomatose et grossesse.
"J. Med. Lyon", 31: 127; 1950.
56. PATERSON, R. and PATERSON, E.—Hodgkin's disease. "Brit. Med. J.",
2: 1315; 1954.
57. PATERSON, R. and TOD, M. C.—The reticulo-endothelial system. En:
Paterson, R.: "The treatment of malignant disease by radium and
X-ray". Edward Arnold and Co., London, 1948.
58. PATERSON, E.; HADDOW, A.; APHOMAS, I. and WATKINSON, J. M.
Leukemia treated with urethane, compared with deep X-Rays therapy.
"Lancet", 1: 677; 1946.
59. PETERS, M. V.—A study of survivals in Hodgkin's disease treated ra-
diologically. "Amer. J. Roentgenol.", 63: 299; 1950.
60. RAVINA, A.—Propriétés cytoplastiques et antitumorales de l'actinomycine.
"Presse Méd.", 62: 1159; 1954.
61. REBELLO, E.; FIALHO, F. e MACHADO, O.—Hiperplasia e Neoplasia
dos orgaos Linfopoeticos. Diagnostico e tratamento pelas Radiações.
"Rev. Bras. de Cancerologia", Nº 10, junio 1953.
62. RIBUFFO, A.—Su alcuni casi di reticolodermie, trattati con un nuovo
alcaloide del colchicum autumnale: il Demecolin. "Dermatologia", 4:
fase. 6; 1955.
63. ROSENTHAL, M. O.; SAUNDERS, R. H.; SCHWARTZ, L. I.; ZANNOS,
L.; SANTIAGO, E. P. and DAMESHEK, W.—The use of adreno-
corticotrophic hormone and cortisone in the treatment of leukemia
and leukosarcoma. "Blood", 6: 804; 1951.
64. ROTTINO, A.; JOFFRE, A. and HOFFMANN, G.—Phenylbutazone (Bu-
tazolidin), a useful chemotherapeutic agent for Hodgkin's disease.
"Arch. Int. Med.", 93: 561; 1954.
65. ROXO NOBRE, M. O.—Tumores do sistema reticulo-endotelial. Relato a
la "Quinta Jornada Brasileira de Radiologia", Porto Alegre, 1955.
66. SCHINZ, H. R. und BOTSZTEJN, Ch.—Der elektive Metastasierungstypus
bei Malignomen. "Oncologia" (Basel), 2: 65; 1949.
67. SCHULTE, G.—Erfahrungen mit neuen cytostatischen Mitteln bei Häm-
blastomen und Carcinomen und die Abgrenzung ihrer Wirkungen gegen
Rontgentherapie. "Krebsforsch", 58: 500; 1952.
68. SCHULTE, G.—Nachuntersuchungsergebnisse bei den mit Sanamycin (Ac-
tinomycin C "Bayer") behandelten Patienten mit Lymphogranuloma-
tose. "Congreso Alemán de Radiología", Stuttgart, 1953.
69. SILVERBERG, J. H. and DAMESHEK, W.—Use of triethylene melamine
in treatment of lenkaemia and leucosarcoma. "J. Amer. Med. Ass.",
148: 1015; 1952.
70. SLAUGHTER, D. P. and CRAVER, L. F.—Hodgkin's disease; note of
4 cases of long value of early surgical treatment; notes on 4 cases
of long duration. "Amer. J. Roentgenol.", 47: 596; 1942.

71. STRAUS, S.; JACOBSON, A. S.; VENSON, S. A.; BERNSTEIN, T. C.,
FADEM, R. S. and YALOW, R. S.—The use of cortisone in Hodg-
kin's disease. "A. J. Med.", 12: 170; 1952.
72. TOD, M. C.—The reticulososes and lymphoreticular sarcomas from the
radiotherapist's point of view. "Edimb. Med. J.", 457: 59; 1952.
73. TONIOLO, G.—Morbo di Hodgkin e gravidanza. "Radioter., Radiobiol.,
Fis. Med.", 8: 167; 1952.
74. WILLIS, R. A.—"Pathology of tumours". Butterworth and Co., London,
1948.
75. WINTROBE, M. M.; CARTWRIGHT, G. E.; FESSAS, Ph.; HAUT, A. and
ALTMAN, S. J.—Chemotherapy of leukaemia, Hodgkin's disease and
related conditions. "Ann. Intern. Med.", 41: 447; 1954.
76. WRIGHT, L. T.; WRIGHT, J. C.; PRIGOT, A. and WEINTRAUB, S.—
Remissions caused by triethylenmelamine in certain neoplastic disea-
ses. "J. Amer. Med. Ass.", 42: 343; 1950.
77. YATES, J. L.—Proper treatment of chronic malignant diseases of super-
ficial lymphglands. "Arch. Surg.", 5: 65; 1922.
78. ZARAFONETIS, C. J. D.; SHAY, H. and SUN, D. C. H.—Triethylene-
thiophosphoramidate in the treatment of chronic leukaemia. "Cancer",
8: 512; 1955.