

CORRELATO.

TRATAMIENTO RADIANTE Y QUIMICO DEL CANCER DE PULMON *

Dr. HELMUT KASDORF
y Dr. JOSE A. GLAUSIUSS

SUMARIO

A) TRATAMIENTO RADIANTE.

I) Cáncer broncogénico.

- 1) Factores que limitan las posibilidades de un tratamiento radiante eficaz.
- 2) La radioterapia de supervoltaje (S. V.).
- 3) Conducta terapéutica:
 - a) Radioterapia contraindicada.
 - b) Radioterapia paliativa.
 - c) Radioterapia radical:
 - Exclusiva.
 - Postoperatoria.
 - Preoperatoria.
- 4) Efecto de las radiaciones sobre pulmón y órganos mediastinales.
- 5) Preparación del enfermo antes de la irradiación y su atención durante el tratamiento.

II) Otros cánceres primitivos de pulmón.

B) QUIMIOTERAPIA.

- 1) Cáncer broncogénico operable.
- 2) Cáncer broncogénico inoperable.

C) BIBLIOGRAFIA.

La gran frecuencia del cáncer de pulmón asociada a la relativa ineficacia de nuestros mejores métodos de tratamiento, determinan que el mismo constituya, en el momento presente, uno

* Corresponde al Relato "Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón".

de nuestros problemas más formidables. El gran poder metastasiante del cáncer broncogénico, seguramente favorecido por la circunstancia de que el tumor asienta en un órgano extremadamente vascular, es la causa de que la abrumadora mayoría de los enfermos se encuentren fuera de los recursos terapéuticos curativos, cuando se hace el diagnóstico de su enfermedad. Todas las estadísticas demuestran, incluidas las nuestras (74), de que únicamente un 20-25 % de las personas que consultan, están en condiciones de ser sometidas a un tratamiento quirúrgico radical.

Prescindiendo del hecho esencial de que se carece de una terapéutica específica anticancerosa, la circunstancia de que el examen periódico de grandes masas de población apenas mejora las posibilidades de curación de unas pocas personas, y el hecho de que aún falta por descubrirse una sustancia química que pueda actuar eficazmente sobre el cáncer diseminado, hace abrigar pocas esperanzas de que en el inmediato futuro se puedan mejorar sustancialmente los resultados.

Los datos proporcionados por el Departamento de Estadística Vital del M. S. P., indican que en nuestro país las defunciones por cáncer primitivo de pulmón son unas 500 por año, ocupando el segundo lugar después del cáncer de estómago.

En este correlato nos limitaremos exclusivamente a los cánceres primitivos de pulmón y, por lo tanto, no serán considerados los problemas terapéuticos relacionados con los cánceres metastásicos.

A) TRATAMIENTO RADIANTE

I) CANCER BRONCOGENICO

1) *Factores que limitan las posibilidades de un tratamiento radiante eficaz*

La radiocurabilidad del cáncer broncogénico es actualmente un hecho bien demostrado y aceptado. Sin embargo existen factores que limitan las posibilidades de las radiaciones y, por consiguiente, determinan que el tratamiento del cáncer operable continúe siendo esencialmente quirúrgico.

Estos factores son:

- a) su radiosensibilidad limitada, que hace que con las técnicas radiantes actuales se esterilicen no más del 50 % de los tumores;
- b) la dificultad en estimar los límites exactos del tumor y su volumen, ya que la radiología y broncoscopia sólo pueden proporcionarnos datos insuficientes;
- c) la infección, casi siempre presente en mayor o menor grado, reduce de una manera considerable la radiosensibilidad del tumor y favorece las complicaciones.

2) *La radioterapia de supervoltaje (S. V.)*

Las radiaciones emitidas por los aparatos de alto voltaje (bomba de cobalto, acelerador lineal, betatrón, etc.), tienen sobre la roentgenterapia convencional de 200-300 kv., sea ésta estática o cinética, ventajas de orden técnico y clínico.

Dentro de las primeras, la mejor delimitación del haz radiante, la posibilidad de aumentar el volumen tumoral a irradiar con una mayor protección del parénquima pulmonar sano, la reducción de la dosis integral recibida por el organismo, permiten la realización de técnicas radioterapéuticas más sencillas y más precisas. En el plano clínico se destaca la menor reacción cutánea y, por sobre todo, la mayor tolerancia al tratamiento, que hace que se pueda tratar un mayor número de enfermos y en condiciones ambulatorias (9, 16, 29, 33, 34, 50, 66, 67, 69, 75, 76, 79, 87, 88, 89, 93, 94, 96, 98, 104).

Las características biológicas del cáncer broncogénico, evidenciadas por su elevado poder metastasiante, explica que, a pesar de las mejores técnicas señaladas no se pueda pretender de que, con su utilización se mejoren sensiblemente los porcentajes de curación, y los trabajos de varios autores así lo demuestran (17, 66, 67, 78, 79, 90). En cambio, en las situaciones donde el cáncer se mantiene aún localizado, la radiación de S. V. permite, por las propiedades mencionadas, una mejor combinación con la cirugía, lo que ha inducido a varios investigadores a explorar sus posibilidades y sobre cuyos resultados preliminares informaremos más adelante al hablar de la radioterapia preoperatoria.

3) *Conducta terapéutica*

Considerando que, en la práctica corriente actual, la cirugía es el tratamiento indicado para todo cáncer brocogénico localizado y resecaable, el material que recibe el radioterapeuta depende esencialmente del criterio de inoperabilidad del cirujano. Este material hay que clasificarlo en tres grupos:

- a) casos intratables, en los que la radioterapia está contraindicada;
- b) casos avanzados, pero tratables con fines paliativos;
- c) casos con tumores localizados, donde se justifica un tratamiento intenso, radical, con fines curativos.

a) *Radioterapia contraindicada.*— Igual que el cirujano, el radioterapeuta debe seleccionar cuidadosamente sus enfermos, ya que muchos de ellos no sólo no van a beneficiarse de la radioterapia, sino que pueden empeorar; de ahí que sólo una parte de los enfermos inoperables sean pasibles del tratamiento radiante. Las causas que llevan a negarlo son muy variables, dependiendo de la experiencia y filosofía del terapeuta y aún de la conformación psicológica del enfermo (69).

Un 26 % de nuestros enfermos se encontraron en esta categoría; en otras estadísticas la proporción de enfermos inoperables no irradiados varió desde un 25 % a un 40 % (42) y un 44 % (6).

Los motivos para contraindicar la radioterapia pueden ser absolutos o relativos. Dentro de los primeros tenemos:

1º) Un enfermo que se encuentra en la etapa terminal o está desmejorando rápidamente.

2º) Un enfermo con metástasis viscerales múltiples. La irradiación sólo tiene valor si el enfermo tiene marcada insuficiencia respiratoria por obstrucción bronquial, o si sufre de dolor, que puede ser aliviado con las radiaciones. Las metástasis suprarrenales y hepáticas son consideradas insensibles; en la experiencia de Leborgne (55) las metástasis hepáticas de lenta evolución son susceptibles de tratamiento. Para nosotros son motivo de contraindicación, siempre que no existan algunas de las causas recién señaladas que obliguen a efectuar el tratamiento.

3º) El derrame pleural extenso sea seroso, hemático o purulento, con o sin comprobación de células malignas, impide la obtención de dosis adecuadas a nivel de la tumoración; debido a que se reproducen casi en seguida, la evacuación del líquido es inútil. A veces se observa un aumento rápido del líquido después de la irradiación, pudiendo provocar muerte súbita por desplazamiento del mediastino (42).

4º) Invasión extensa de la pleura aún sin derrame; el volumen de tejido a irradiar excede las posibilidades terapéuticas.

5º) Tumores grandes que afectan todo un lóbulo o un pulmón no permiten la administración de una dosis adecuada. Además existe el riesgo, bastante común en estos casos, de que la desintegración del tumor deje al enfermo con una cavidad infectada o que se produzca una hemorragia fulminante.

Motivos relativos de contraindicación son:

1º) Un enfermo con tuberculosis avanzada que empeora con el tratamiento radiante, pero que con lesiones cicatrizadas o poco evolutivas y asociando quimioterapia antituberculosa, permite el tratamiento sin inconvenientes (10, 68). Dos de nuestros enfermos se encontraban en esa situación y no se observó en ellos la reactivación del proceso bacilar.

2º) Enfermos infectados y, sobre todo excavados. La irradiación produce rápidamente necrosis y, a veces, hemorragias que pueden ser fatales.

El tratamiento con antibióticos y drenaje broncoscópico puede, cuando es eficaz, permitir una irradiación cuidadosa.

3º) Enfermos con cáncer avanzado asintomáticos, en los que el tumor primario ni las metástasis producen trastornos. Para muchos, la ausencia de molestias importantes es motivo de no irradiar, ya que no está claramente demostrado que la radioterapia, en estas condiciones, prolongue la sobrevida. Razones psicológicas, empero, obligan muchas veces a proceder a la irradiación.

b) *Radioterapia paliativa.*— Es sin duda la indicación más frecuente y, para algunos, es también el papel fundamental y único del tratamiento radiante.

Como todo tratamiento paliativo, su efectividad se mide analizando su acción sobre los síntomas y sobre la sobrevida.

En cuanto a los primeros, la experiencia de todos ha demostrado que la irradiación tiene valor con respuesta terapéutica variable en las situaciones siguientes:

Hemoptisis: Lo habitual es que desaparezca a la primer semana de tratamiento, tranquilizando al enfermo; por lo general es un síntoma más inquietante que peligroso, pero las hemoptisis que persisten hasta el final del tratamiento, suelen ser de mal pronóstico.

Tos: Frecuentemente disminuía, en más de la mitad de los casos; a veces suprimida por completo.

Disnea: Requiere un tratamiento prolongado de 3 a 4 semanas, no resistido por enfermos debilitados. El alivio es más rápido cuando es por obstrucción bronquial y, en especial, producida por un tumor indiferenciado.

Disfagia: La irradiación puede evitarle al enfermo una gastrotomía. Al igual que el síntoma precedente, necesita de un tratamiento de 3 a 4 semanas.

Compresión de la vena cava superior. Hasta la introducción del gas de mostaza, era la indicación más importante para la radioterapia paliativa. Con la irradiación, este síndrome cede la mayoría de las veces y, no rara vez, en forma rápida y espectacular. Cuando se administra una dosis de 3000 r tumor, en general, no recidiva y, si reaparece, un segundo tratamiento generalmente resulta ineficaz (6, 88).

Se debe habitualmente a un tumor del pulmón o lóbulo superior derecho, de histología indiferenciada (17), que obstruye la vena cava superior por compresión extrínseca, por invasión o por trombosis. Esta última causa es la menos frecuente y explica los fracasos radio o quimioterapéuticos.

Dolor: Tiene causas muy diversas que responden distintamente.

—Las artralgias y dolores óseos (45) ceden frecuentemente, pero en forma lenta y progresiva, contrariamente a lo que sucede cuando se reseca el tumor. Al finalizar la irradiación del tumor pulmonar, lo habitual es que los dolores hayan desaparecido por completo, no reapareciendo mientras dure la remisión.

—El dolor visceral puede calmar al comienzo pero, en general, esta calma nunca es completa ni muy duradera;

igual o peor es la situación con el dolor de localización mediastinal (88, 89); en cambio, cuando el dolor es por obstrucción bronquial, frecuentemente es aliviado.

- El dolor causado por invasión de la pleura parietal y pared torácica, aunque a veces muy resistente, puede ceder en ocasiones.
- Rápido y regularmente se elimina el dolor producido por una metástasis ósea.
- El dolor de los tumores apicales, causados por invasión de la pleura parietal y de las costillas y por compresión de los nervios intercostales y del plexo braquial, obedece irregularmente; el de hombro, brazo y mano puede ceder ya a las pocas irradiaciones, en cambio regresa más lentamente el dolor torácico (35). La recalcificación de costillas y vértebras es un signo objetivo de la eficacia del tratamiento y se la observa en una buena proporción de los casos. Desgraciadamente, después de un tiempo, es corriente que el dolor recidive, siendo entonces difícil hacer algo efectivo por estos enfermos.

La hipertensión craneana, por metástasis cerebrales puede mejorar rápidamente si el tumor es indiferenciado. Para el diferenciado debe preferirse el tratamiento quirúrgico.

Las parálisis nerviosas no responden, aunque a veces pueden regresar paresias del frénico y recurrente (50).

Resulta difícil valorar el efecto de las radiaciones con respecto a la sobrevida de los enfermos con cáncer inoperable de pulmón. Varias son las causas: 1) falta de uniformidad de criterio para medir los períodos de sobrevida; 2) puntos de vista diferentes respecto a la selección e indicación de la radioterapia; 3) tratamientos con finalidades distintas, simplemente paliativo con dosis relativamente bajas o dosis altas con la intención de esterilizar el tumor; 4) sobrevida muy variable de los enfermos no tratados; un 2-4 % de tumores tienen una evolución lenta que pueden explicar sobrevidas de 5 años; 5) asociación de otras terapéuticas como antibióticos, analgésicos, corticosteroides.

Como resultado tenemos que las opiniones son contradictorias y aún opuestas; desde las que afirman que la radioterapia

en estas circunstancias no modifica sensiblemente la duración normal y espontánea de la enfermedad (40, 72), hasta las que sostienen que la prolongan en particular con la radiación de supervoltaje (29, 50, 66, 67, 79, 94, 96, 98, 104).

Las cifras promedio de supervivencia oscilan entre los 4-5 meses. De los enfermos que recibieron un tratamiento radical con fines curativos, un 12-37 % sobrevive el año, un 3-10 % los 3 años y de un 1-6 % llegan hasta los 5 años (67).

Los tumores indiferenciados, si bien tienen una respuesta inicial mejor, sobreviven menos tiempo que los espinocelulares en casi todas las estadísticas que analizaron este aspecto. A tal punto que hay autores como Morrison y Deeley (67) que no justifican su tratamiento con dosis radicales y sólo lo indican con fines paliativos para aliviar síntomas.

Los enfermos en los que está indicada la radioterapia paliativa son:

- a) los con cáncer localizado sintomático, que por sus malas condiciones generales no toleran la operación ni la irradiación con altas dosis;
- b) los con cáncer sintomático inoperable, con buen estado general.

El criterio de selección no puede ser rígido, ni uniforme. Debe hacerse sobre una base individual, considerando diversos factores, como el deseo del enfermo de ser tratado, su educación, el grado de extensión del tumor, el tipo histológico, las probabilidades de una respuesta terapéutica satisfactoria, los trastornos de orden moral, físico y económico ocasionados por el tratamiento, etc.

En muchos casos la situación es clara y, desde el primer momento, se puede determinar si un enfermo, portador de un cáncer inoperable y sintomático, es mejor no tratarlo o que pueda beneficiarse de un tratamiento paliativo a un radical. Pero a veces, esta decisión es extremadamente difícil y sólo se puede lograr con un tratamiento de prueba. Es en estas circunstancias que el sentido clínico y la experiencia del radioterapeuta son de una valiosa ayuda para orientar la correcta terapéutica.

Cuando el tumor responde favorablemente al tratamiento se observa corrientemente al término de la segunda semana, al

alcanzar una dosis tumor de 2000 r, una mejoría del estado general que se traduce por recuperación del apetito, disminución de la astenia, aumento del peso; regresión de los síntomas como disnea, tos, hemoptisis (los dolores son más resistentes) y radiológicamente regresión de las masas tumorales y de la atelectasia, si hay obstrucción bronquial.

En los tumores indiferenciados, la acción radiante es siempre más rápida e intensa. La dosis tumor final depende de la respuesta de los síntomas y de la tolerancia al tratamiento; con fines paliativos una dosis que varía entre 2000-4000 r es suficiente; para tratamientos radicales la dosis debe ser del orden de 6000 r en seis semanas.

Como puede apreciarse en el cuadro N° 1, 117 enfermos fueron sometidos al tratamiento radiante. Veinticuatro de ellos, o sea un 21 %, tuvieron que abandonarlo, ya sea por que su estado general decaía rápidamente o porque aparecían metástasis a distancia (óseas, cerebrales, hepáticas, etc.), que tornaban inútil la prosecución del mismo. En cinco oportunidades el tratamiento fue meramente paliativo con dosis tumor bajas, del orden de las 1500-3000 r, en cambio en los 88 enfermos restantes, lo que representa el 75 % de los enfermos tratados, éste fue intenso, prolongándose por espacio de 4 a 7 semanas y administrándose dosis de 4000-6500 r. La gran mayoría de estos enfermos eran portadores de tumores inoperables por su extensión intratorácica o por presentar adenopatías preescalénicas o supraclaviculares.

Cuadro N° 1

CONDUCTA TERAPEUTICA ADOPTADA EN UN TOTAL DE
158 ENFERMOS VISTOS CON CANCER BRONCOGENICO
DESDE NOVIEMBRE DE 1957 A DICIEMBRE DE 1961

No tratados: 41 (25,6 %).

Tratamiento incompleto: 24 (21 %).

Tratados con Co⁶⁰: 117 Rt. paliativa: 5 (4 %).
(74,4 %)

Rt. radical: 88 (75 %) { exclusiva: 76 (87 %);
preoperatoria: 3 veces;
postoperatoria: 11 veces.

El promedio de sobrevivencia de estos enfermos fue de 5 meses y, en acuerdo a lo señalado por otros autores, la remisión tiende a ser más corta para los tumores indiferenciados; 12 de los 88 vivieron más de un año después del tratamiento y 3 sobrepasaron los 24 y 26 meses, muriendo después, uno por metástasis hepática y el otro probablemente cerebral, el restante vive en aparente cura clínica 28 meses después de finalizar el tratamiento.

Consideramos que los mediocres resultados obtenidos por nosotros, si se les compara con las estadísticas de otros autores, se deben, en gran parte, a la inadecuada preparación del enfermo que va a ser sometido a la irradiación, en especial las neumonitis y bronquitis asociadas, que deben ser combatidas en forma eficaz y sostenida. La índole de la asistencia que se presta a los enfermos en nuestro país, hace que ese requisito tan indispensable sea muy difícil de cumplir.

Cuadro N° 2

RESPUESTA SINTOMÁTICA OBSERVADA EN 88 ENFERMOS TRATADOS EN FORMA RADICAL

	Supresión o mejoría
Hemoptisis	75 %
Tos	68 %
Disnea	53 %

Con respecto a los síntomas, la hemoptisis y la tos son los que han respondido en forma más constante, en un 75 y 68 % respectivamente. La disnea regresó o mejoró en más de la mitad de los casos (ver cuadro N° 2). En cuanto a los dolores la respuesta fue variable, según las causas. Ocho de nuestros enfermos tenían un cáncer de vértice de pulmón, con dolores radiculares, habiendo en 6 destrucción ósea costal y/o vertebral. En 4 el dolor regresó rápidamente, para desaparecer por completo al finalizar el tratamiento; a juzgar por estos resultados el S. V. resulta superior a la roentgenterapia clásica (35). Es corriente

que esta mejoría se acompañe de una recalcificación ósea, sin que esto implique que el tumor haya sido esterilizado por completo. Cuatro enfermos sufrían de intensas artralgias que, en 3, mejoraron paulatinamente a medida que progresaba el tratamiento; en el caso restante fue totalmente ineficaz. El dolor por metástasis óseas, exige, para su rápido alivio, dosis altas de 1500-3000 r en pocos días.

Para el síndrome de compresión de la vena cava superior, preferimos la combinación de quimio y radioterapia.

El éxito del tratamiento paliativo depende del criterio de la selección de los enfermos, de la técnica empleada y del criterio utilizado para objetivar la respuesta terapéutica. Pero de un modo general puede establecerse que (14, 69).

- 50 % de los enfermos experimentan franca mejoría, aliviándose de uno o varios de los síntomas que los aquejaban, con una prolongación de semanas o pocos meses de la vida. Algunos de estos enfermos, así mejorados, no evidencian regresión radiológica de la lesión como resultado de la localización del tumor y complicaciones coexistentes (fibrosis, neumonitis, pleuresía, etc.).
- 25 % de los enfermos no mejoran.
- 25 % restantes se comprueba un empeoramiento, siendo difícil poder establecer si es por el tratamiento o por el potencial evolutivo del tumor.

Conclusiones:

1) La radioterapia paliativa resulta eficaz mejorando al enfermo al suprimir o atenuar sus molestias, sin modificar sensiblemente el curso de la enfermedad.

2) La telecobaltoterapia y, en general, toda radioterapia de supervoltaje, al aumentar la tolerancia al tratamiento, extiende los beneficios del tratamiento paliativo a un número mucho mayor de enfermos.

c) *Radioterapia radical*.— Por tal entendemos un tratamiento, dado con fines curativos; exige dosis tumorales altas del orden de 5000-7000 r, administradas en 5 a 8 semanas y un buen estado general.

Los enfermos susceptibles de un tratamiento radical pertenecen a dos grupos:

Los que tienen un cáncer localizado, pero en los que la cirugía no es posible, y los enfermos que se someten a un tratamiento combinado quirúrgico y radiante.

1) Cáncer broncogénico localizado no quirúrgico. Esta situación se plantea en tres circunstancias distintas:

a) El enfermo tiene un tumor localizado, pequeño, situado en la proximidad de órganos vitales, no resecables (tráquea, carina, grandes vasos, etc.).

b) El tumor es técnicamente operable, pero la operación no es aconsejable por:

- la edad avanzada del enfermo,
- insuficiencia respiratoria y/o cardíaca,
- el tumor es indiferenciado.

Nosotros participamos del concepto de que todo tumor indiferenciado es, en principio, inoperable, ya que por sus condiciones biológicas rara vez se mantiene localizado, difundiéndose rápidamente a distancia por vía linfática y sanguínea. En pulmón las estadísticas demuestran su extrema gravedad y, en especial, la de los tumores a pequeñas células (oat cells) (6, 61, etc.), lo que no implica que, algunas veces, puedan obtenerse curas clínicas de 5 o más años en enfermos tratados por radiaciones o cirugía (6, 47, 71, 72, 86). Esto ha conducido a muchos cirujanos a abstenerse de la resección cuando la biopsia obtenida por broncoscopia informa de la presencia de un tumor indiferenciado, aceptándose y, en general, con razón, que el fragmento analizado es representativo de la totalidad del tumor. Como norma consideramos entonces que estos tumores deben ser siempre irradiados, ya sea en forma exclusiva o seguida de cirugía.

c) El enfermo rehusa la operación.

La radioterapia curativa realizada por éstas y otras razones demostró ser eficaz en una proporción en general inferior a la obtenida por la cirugía, lográndose sobrevividas a los 5 años de

un valor de un 4 % (56); 6 % (67); 12 % (72). Cuando la selección ha sido cuidadosa, las curaciones son comparables a las que se alcanzan con la resección, 21 % (41, 86).

Estos resultados y los estudios histológicos realizados después de la irradiación (piezas resecadas, autopsias), ponen de manifiesto el hecho de que la radioterapia, por sí sola, es capaz de curar un cierto número de cánceres localizados de pulmón.

2) La asociación de cirugía y radiaciones. La idea de asociar ambos agentes terapéuticos naturalmente no es nueva, pero ha sufrido en estos últimos años un impulso importante con el advenimiento de las radiaciones de S. V.

Se basa en dos nociones: la limitación de la cirugía y la experiencia favorable de esta asociación en otras localizaciones tumorales (seno, boca, faringe, etc.).

La combinación puede realizarse en tres momentos distintos: después de la operación, durante la misma o antes. Comenzaremos por la primer modalidad, porque es la más fácilmente aceptada por el cirujano.

Radioterapia postoperatoria.— Se plantea toda vez que la exéresis quirúrgica no fue completa, presentándose en la práctica en dos situaciones distintas:

- resección incompleta del tumor primario y/o de los ganglios hiliares y mediastinales;
- recidiva del tumor después de un tiempo de la operación a nivel del muñón bronquial, ganglios hiliares y mediastinales.

Las resecciones son rara vez satisfactorias cuando el tumor primario ha invadido la pleura, o cuando se encontraron ganglios mediastinales; la presencia de éstos y, en especial, en los tumores indiferenciados, lleva a considerar la obligatoriedad de la irradiación postoperatoria pues es sabido la dificultad y aún imposibilidad de extirpar la totalidad de los ganglios metastasados (50, 70, 79, 85, 92, 94). En los indiferenciados conviene además, irradiar ambas regiones supraclaviculares.

Esta asociación sólo pocas veces se ha utilizado en forma sistemática, de ahí que las opiniones sobre su eficacia sean dispares. Pierquin y Tubiana (74, 94) ven en ella la posibilidad

de mejorar los resultados cuando resecciones incompletas por necesidad, son seguidas de irradiación postoperatoria; en cambio en la experiencia de otros (73, 91), este tipo de radioterapia parece tener poco valor en prevenir recidivas locales y metástasis en estas circunstancias. Paterson y Russell (73), en un estudio clínico reciente realizado con este propósito, no pudieron observar en los casos irradiados después de una neumonec-tomía una mayor sobrevivencia que en los no irradiados (38 y 36,4 % respectivamente a los 3 años), excepto, probablemente, en los tumores indiferenciados, donde la radioterapia postoperatoria parece tener algún valor (34,6 % contra 25 %).

En cuanto a las recidivas que aparecen tiempo después de la resección, las formas endobronquicas son las que mejor responden (72).

Sólo 11 de nuestros 117 enfermos fueron irradiados en estas condiciones; en este grupo no van incluidos los enfermos a los que se le hizo solamente una toracotomía por presentar un tumor extirpable. Una buena proporción de éstos, aun cuando se recuperan de la intervención, toleran mal una radioterapia de tipo radical. De los 11 viven 3, uno 3 años y 3 meses y los dos restantes 12 y 13 meses respectivamente.

Radioterapia preoperatoria.— Como ya se dijo, esta modalidad no es de ahora (12, 46, 57, 58, 72), pero ha experimentado con la disponibilidad de los modernos equipos de S. V. un auge importante en base a los trabajos de Eichhorn (24, 25) y Widow (99, 100) de Berlín; Tubiana, Pierquin, Lemoine, Fauvet, etc. (57, 58, 77, 79, 94) de París y en especial a los de Bloedorn (7, 8, 64) de Baltimore. Todas estas investigaciones tienen como meta dar un procedimiento terapéutico curativo que puede resultar más eficaz y ser de indicación más amplia que la cirugía sola, apoyadas en el conocimiento de que la radioterapia exclusiva es capaz de esterilizar el tumor (12, 46, 57, 58, 72, 86, 89). De los argumentos esgrimidos en favor de la irradiación preoperatoria, algunos son comunes a todo tumor maligno y otros son propios de los tumores broncogénicos.

—Disminuye la actividad de las células cancerosas y las posibilidades de difusión metastática, aminorando el riesgo de la siembra quirúrgica; en los tumores broncogénicos, que son su-

mamente vasculares y donde el cirujano corta con frecuencia a través de vasos, este peligro es seguramente mayor de lo que se supone (7, 8, 46, 57, 58, 72).

—La radiosensibilidad de un tumor es más grande cuando se mantiene intacta su vascularización y no se interfiere en ella como sucede cuando se reseca el tumor.

—La irradiación actúa sobre células tumorales albergadas en los intersticios celulares, linfáticos y ganglios, no alcanzados por el bisturí, reduciendo las posibilidades de una recidiva local (tumoral y ganglionar) (7, 8, 24, 25, 64).

—La anatomía del área afectada no se presta a una operación en “block” con un suficiente margen de seguridad y que conforme a las reglas cancerológicas (7, 8, 53, 70, 92).

—La reducción de la masa tumoral primaria y ganglionar puede permitir realizar: 1) extirpaciones quirúrgicas en enfermos que estaban en el límite de la operabilidad, por extensión a las estructuras vecinas (carina, grandes vasos, pared torácica, mediastino, etc.); 2) intervenciones menos radicales: lobectomía en vez de neumonectomía, disminuyendo el riesgo de la insuficiencia respiratoria (7, 8); 3) vaciamientos ganglionares mediastinales más completos (7, 8).

La realización de esta técnica exige una serie de condiciones que se ven facilitadas con la radiación de S. V. y que son: el acto quirúrgico no debe ser dificultado; la cicatrización debe desarrollarse normalmente; las complicaciones operatorias no deben ser mayores que las habituales; el estado general del enfermo no debe sufrir durante la irradiación. La experiencia ha demostrado que estos requisitos se cumplen y que, por tanto no son obstáculo para la asociación radioquirúrgica (7, 8, 57, 58, 94).

El criterio de selección de los enfermos varía según los autores. Bloedorn, movido por la idea de encontrar una técnica que pueda ser útil al mayor número posible de enfermos, incluye a todos los que tienen el cáncer localizado a un hemitórax operable o inoperable, aun con invasión costal o con adenopatías supraclaviculares y/o preescalénicas. Excepción a esta regla general son los cánceres periféricos, en los cuales no es posible llegar a un diagnóstico positivo sin la exéresis y el examen histológico intraoperatorio; en estos casos generalmente una lobectomía es suficiente seguida de radioterapia en la región me-

diastinal. Widow (99, 100) y Kuttig (50) son más rígidos en la indicación y estudian, en especial, la función ventricular derecha. Lesiones de fibrosis radiante, sobre todo si hay enfisema y neumonitis, pueden llevar a la insuficiencia cardíaca.

La operación se hace habitualmente de 6-8 semanas después de la irradiación (7, 8, 50, 57, 72, 83) por los siguientes motivos:

—El efecto máximo biológico para los cánceres epidermoides se observa entre las 6-8 semanas después de finalizada la irradiación.

—Después del segundo mes la esclerosis del tejido conjuntivo dificulta la operación, tanto más cuanto mayor es el tiempo que ha transcurrido.

—Pueden aparecer metástasis a distancia (hígado, cerebro, suprarrenales, etc.), que evolucionaban silenciosamente y que hacen innecesaria la intervención.

Zuppinger [citado por Maurer (62)] opera de inmediato después de una dosis tumor de 2000 r o al igual que Surmont (90), lo hace entre los 8 a 15 días después de haber dado una dosis de índole radical. En realidad es sólo con dosis altas que se ven las profundas alteraciones histológicas, que son la base de esta terapéutica combinada.

Al método se le han hecho críticas, pero ninguna realmente importante:

—Alarga y complica el tratamiento.

—Puede hacer creer al enfermo que está curado y por esta razón negarse a la operación. Para Tubiana y Pierquin (94), el número de enfermos inoperables que se vuelven operables, se neutraliza por el número de enfermos que no se dejan operar. En la experiencia de Bloedorn (8), éstos son muy inferiores a los primeros.

—Enfermos operables se hacen inoperables por progresión del tumor o empeoramiento del estado general (99). Broncoscopias seriadas han demostrado que, en la gran mayoría de las veces, se ve una disminución o desaparición del tumor y una recuperación frecuentemente completa de la movilidad de tráquea y bronquios (23, 57, 58). En cuanto al estado general, en enfermos portadores de un cáncer operable y en buenas condiciones,

es poco corriente que éste empeore. Si esto ocurre y hay signos tumorales de progresión, es porque el tumor posee un potencial evolutivo que escapa a cualquier terapéutica.

Los resultados obtenidos no son uniformes debido a las distintas técnicas empleadas, a la diferente calidad de la radiación y a la falta de un criterio uniforme de selección, lo que, conjuntamente con el número pequeño de casos tratados, no permite deducciones valederas desde el punto de vista estadístico. Pero, dada la importancia que esta conducta terapéutica puede tener, consideramos justificado el análisis pormenorizado de los datos publicados por los diversos autores.

—Sobrevidas: Papillon y Goyon (72) señalan 6 curas clínicas de 2 a 3 años en 24 enfermos, a los que se le hizo el tratamiento completo. Lemoine, Fauvet y col. (46, 58) de 13 enfermos que sobrevivieron la operación en un total de 20, 9 viven entre uno y 4 años. Los resultados siguientes fueron obtenidos con S. V. a diferencia de los recién citados, en los que se empleó la roentgenerapia convencional de 200-300 Kv. Tubiana y Pierquin (94), irradiando con un Betatrón de 22 Mev. tienen 9 enfermos vivos sin síntomas a los 2 años, en un total de 23 neumonectizados. Bloedorn, Cowley, Cuccia y Mercado (7, 8), 18 vivos entre uno y 4 ½ años en 57 enfermos operados (50 %).

—Efecto de la irradiación sobre el tumor primario: El valor promedial de esterilización completa del tumor deducido de las estadísticas publicadas (7, 8, 12, 23, 57, 58, 72), es de un 38 % con cifras extremas de un 3 % (23) y un 54 % (7, 8). En los casos restantes, en aproximadamente la mitad, se observa una profunda alteración celular y tisular que en su seno permite reconocer grupos de células neoplásicas viables.

—Efecto de la irradiación sobre los ganglios hiliares y mediastinales: Los únicos que han publicado observaciones de valor son los del grupo del Hospital Universitario de Maryland (7, 8, 64). En los 26 enfermos operados, de los que 13 eran al comienzo inoperables, el estudio minucioso de los ganglios mediastinales fue positivo en únicamente 2; además en 10 enfermos, en los que se demostró histológicamente antes de la irradiación que los ganglios mediastinales estaban metastasiados, sólo uno no fue esterilizado después de la cobaltoterapia. De éstos, 5 vi-

ven en aparente cura clínica 2-2 ½ años después. Habitualmente el porcentaje de los ganglios mediastinales invadidos en los enfermos que son operados sin previa irradiación, es de un 60 %; en la experiencia de Bloedorn este porcentaje se reduce a un 8 % (2, 26).

—Recidivas locales: La aparición de una recidiva o persistencia del tumor residual, es una causa muy frecuente de fracaso de la cirugía. Eichhorn (23), en 16 enfermos, no tuvo al año ninguna recidiva, en cambio era de un 15,6 % en los que únicamente se habían operado. En otras estadísticas este porcentaje de recidiva es mucho mayor.

—Aparición de metástasis a distancia: En la serie de Bloedorn (7, 8), 11 veces en 41 (27 %) se desarrollaron metástasis antes de la operación, haciéndola innecesaria. En cambio éstas aparecieron en 5 de los enfermos operados (5, 26) (19 %). Estos valores son inferiores a los que habitualmente se encuentran en la literatura.

—Porcentaje de enfermos que se vuelven operables: Bloedorn (7, 8), de sus 26 enfermos operados, 13 (50 %) eran inoperables: 12 por razones operatorias (toracotomía previa) y uno por motivos clínicos. La sobrevida de éstos es comparable a la de los enfermos inicialmente operables. Pierquin y Tubiana (94), en 80 enfermos inoperables decidieron la operación en 16, pero sólo en 8 se pudo hacer la resección, sobreviviendo únicamente uno a los dos años.

De estos estudios se destacan como hechos importantes:

- a) que en aproximadamente el 50 % de los casos, las radiaciones destruyen el tumor primario, y que en el 50 % restante la eliminación del tumor sólo es posible mediante la resección del mismo;
- b) que los ganglios se comportan como más radiosensibles, esterilizándose en el 90 % de los casos según el trabajo en estudio de Bloedorn y col.;
- c) que utilizando técnicas adecuadas la mortalidad y las complicaciones operatorias son del mismo orden que en los casos no irradiados.

La importancia que el tratamiento combinado pueda tener como método de tratamiento en el cáncer brocogénico, debe determinarse sobre un número grande de enfermos; la propia biología, particularmente maligna de estos tumores, hace suponer, sin embargo, que la mejoría de los resultados no puede ser grande; empero, por otra parte, el estudio de autopsias y de enfermos parece demostrar que la proporción de tumores localizados al sitio primario y a estructuras contiguas sin diseminación extratorácica y, por lo tanto, potencialmente curables, es mayor de lo que se suponía (8, 67), aproximadamente de un 25 % (15, 30).

Para terminar diremos que para el grupo del Instituto Gustave Roussy representado por los trabajos de Tubiana y Pierquin (94), el tratamiento combinado parece beneficiar a sólo un pequeño número de enfermos, pero que el procedimiento se justifica considerando la cantidad de personas afectadas y al pronóstico tan sombrío. Eichhorn (23, 24) cree que sus ventajas y fundamento están en la perspectiva de disminuir el riesgo de la recidiva local. Bloedorn y sus col. (7, 8, 64), en base a sus experiencias alentadoras, consideran que esta técnica de pretensión curativa puede extenderse a un apreciable número de enfermos inoperables, pero aun con carácter localizado y que además permite actuar en forma más eficaz sobre los ganglios mediastinales.

A pesar de nuestro entusiasmo por esta técnica, debido esencialmente a dificultades inherentes a nuestro medio, únicamente 3 enfermos fueron irradiados y operados. Los 3 fallecieron, 2 como consecuencia de un neoplasma: uno hizo al año una metástasis cerebelosa y el otro una recidiva local; el enfermo restante era un enfisematoso y murió casi seguramente por insuficiencia respiratoria. El estudio histológico reveló una esterilización completa una vez y pequeños nidos de células neoplásicas viables en los otros 2. En ninguno se encontraron ganglios metastasiados.

Radioterapia intraoperatoria.—Consiste en la implantación durante el acto operatorio de elementos radioactivos, en general no reabsorbibles, como las semillas de oro radioactivo (Au^{198}) y radón. Se utiliza por sobre todo en tumores que a la exploración resultan irreseccables (38). Por lo común es un procedimien-

to paliativo eficaz, pero ocasionalmente si se asocia con resección aún incompleta, puede resultar en curación como aconteció en un enfermo operado por Graham, a quien implantó en el muñón bronquial 7 semillas de radón.

En nuestro medio, razones económicas y la falta de centros productores de radioisótopos, impide por el momento su utilización.

4) *Efecto de las radiaciones sobre pulmón y órganos mediastinales*

Las dosis relativamente altas necesarias para actuar eficazmente sobre tumor y ganglios, llegan a un nivel que hace posible la aparición de lesiones radiantes en el parénquima pulmonar y órganos mediastinales.

—Pulmón: Es habitual observar durante la irradiación una neumonitis radiante, que cuando es intensa, se transforma más tarde en una fibrosis. Para muchos autores la frecuencia de esta fibrosis es igual con S. V. que con la roentgenterapia convencional (22, 40, 50); para otros es menor (26) y por último hay quienes la encuentran aumentada (26, 59). Nosotros la pudimos comprobar con bastante regularidad, pero la rápida deterioración de muchos enfermos por metástasis o recidiva impiden la determinación de su exacta frecuencia. En 20 autopsias de enfermos irradiados con rayos X de 2 Mev., Hare e Ingram (37) encontraron siempre lesiones evidentes de neumonitis radiante. Según Freid y col. (28), las regiones hilar y mediastinal del pulmón se comportan como más radiosensibles que las regiones periféricas.

Clínicamente debe sospecharse la neumonitis cuando 4 a 6 semanas después de la irradiación o más tarde aparecen disnea de esfuerzo, tos irritativa con poca o ninguna expectoración y con estado subfebril.

Con Deely (22) pueden distinguirse radiológicamente tres etapas. La primera que comienza una vez terminado el tratamiento, se caracteriza por un velo en la zona irradiada, agregándose a veces manchas borrosas de condensación; corresponde al proceso agudo, inflamatorio, producido por las radiaciones. En la segunda etapa aparecen estriaciones que se extienden en abanico des-

de el hilio y en la última, estas estriaciones se hacen más gruesas y densas, apareciendo, si la fibrosis es marcada, retracción del pulmón y desplazamiento de las estructuras torácicas (mediastino, costillas, diafragma). Estas dos etapas son expresión del proceso de cicatrización y fibrosis que se desarrolla al nivel del tejido conjuntivo de los intersticios alveolares, pedículos vasculobronquiales y pleural. Requiere a veces años para desarrollarse por completo.

No hay correlación entre la severidad de los síntomas y la extensión y tipo de las alteraciones radiológicas (22, 68). Enfermos con acentuadas alteraciones radiológicas pueden tener pocos o ningún síntoma respiratorio e inversamente. Cuando la insuficiencia respiratoria es marcada, puede producir una invalidez importante pero que rara vez es fatal. Para Hilton (40) la insuficiencia por fibrosis es siempre menor que la provocada por la neumonectomía. Sin embargo Bergmann y Graham (4) la indicaron con beneficio en algunos de sus casos más severos.

Desde el punto de vista diagnóstico resulta, a veces, imposible durante semanas diferenciarlo de un cáncer en evolución. La tomografía y controles sucesivos permiten hacer la distinción. Cuando el proceso asienta cerca del vértice, se ha confundido con lesiones induradas tuberculosas.

Los factores que influyen en determinar la intensidad de la fibrosis son varios, pero ésta depende fundamentalmente de la dosis total administrada, de la prostración del tratamiento (25) y del volumen del pulmón irradiado. Con las dosis corrientemente usadas de 6000-6500 r en 6 a 7 semanas, lo más importante es evitar la irradiación innecesaria de parénquima pulmonar sano y limitar, por lo tanto, los campos de irradiación al mínimo posible. Otro factor agravante y frecuentemente corregible es la infección asociada (bronquitis, focos de neumonitis, postestenótica), que debe ser combatida tenazmente. Otras causas, como arteriosclerosis, fibrosis pleurales y pulmonares, contribuyen a aumentar el efecto de la irradiación.

Como tratamiento, en la etapa de neumonitis radiante, los antibióticos de amplio espectro son de gran utilidad; Fauvet (57, 58) ha insistido en la atropina para combatir la hipersecreción bronquial; para Zuppinger y Maurer (62), inhalaciones de preparados de adrenalina asociadas a ejercicios respiratorios, al ai-

re libre durante el tratamiento y hasta 2 a 3 meses después, previenen muchas veces la aparición de la esclerosis pulmonar. Los corticosteroides creemos que, en general, no ayudan y es también la experiencia de otros (21), pero hay instancias en las que resultaron beneficiosos (101), por lo que es aconsejable utilizarlos en combinación con los antibióticos en presencia de neumonitis severa (22).

En la etapa de fibrosis hay que recordar que ésta por sí misma, en general, no ocasiona trastornos y que, si los hay, es en la inmensa mayoría de las veces por infección. Los antibióticos de amplio espectro dan los mejores resultados. Los corticosteroides en esta etapa son ineficaces. Puede estar indicado tonificar el corazón por una insuficiencia cardíaca derecha latente o existente.

—Esófago: La reacción de la mucosa esofágica con la consiguiente esofagitis es bastante corriente cuando se irradia el mediastino; generalmente aparece en el transcurso de la tercer semana, extendiéndose hasta una a tres semanas después de finalizado el tratamiento; ocasionalmente puede prolongarse por un tiempo mayor. Anestésicos de superficie (xilocaína) y suspensión de geles alivian al enfermo, permitiendo una correcta alimentación. Probablemente por las dosis diarias más altas, esta esofagitis es más frecuente con S. V. que con la roentgenerapia común.

—Médula espinal: Su irradiación excesiva puede producir lesiones degenerativas importantes que pueden llevar a la paraplejía (84, 94). No fue observado en ninguno de nuestros enfermos, en cambio comprobamos un síndrome de Brown-Séquard a la altura de la médula cervical en un enfermo irradiado por un cáncer de cávum.

—Miocardio: Si bien experimentalmente, dando dosis masivas en animales, se han podido producir modificaciones histológicas en el miocardio, capilaritis, hialinosis, exudación pericárdica, etc., Whitfield y Kunkler (102), que han estudiado el problema en el hombre, en diversas circunstancias clínicas, concluyen que a las dosis habituales liberadas en el mediastino, sólo se pueden comprobar cambios electrocardiográficos, asintomáticos, transitorios y reversibles espontáneamente.

5) *Preparación del enfermo antes de la irradiación y su cuidado durante el tratamiento*

La respuesta terapéutica al tratamiento radiante está directamente relacionada con el estado nutritivo y hemático del enfermo y la infección respiratoria. Un enfermo, con regular estado general, una anemia de menos de 3.500.000 y un valor de Hb por debajo del 75 %, no debe irradiarse hasta que se hayan corregido estos impedimentos. La presencia de infección, como ya se dijo, disminuye la radiosensibilidad tumoral, baja la tolerancia al tratamiento y favorece la fibrosis pulmonar. No combatirla enérgicamente, significa disminuir considerablemente las posibilidades de la radioterapia.

Los corticosteroides (Prednisona, Dexametasona), tienen amplia indicación (13): reducen las reacciones inflamatorias producidas por las infecciones o por el propio tumor; levantan el estado general frecuentemente disminuido por una insuficiencia suprarrenal más o menos latente, causada por la propia enfermedad o por metástasis a su nivel, estimulan la mielopoyesis y protegen la médula ósea de los efectos depresores de las radiaciones ionizantes y drogas químicas antitumorales. Conviene asociar a los corticosteroides esteroides de acción anabólica (Dianabol, Primobolan) que al mismo tiempo que contrarrestan su efecto catabólico, refuerzan su acción antiinflamatoria. Estas medicaciones deben ser mantenidas durante todo el tratamiento.

Para combatir la hipersecreción bronquial, que se produce durante la irradiación, Fauvet indica desde hace años la atropina

La disfagia por esofagitis se trata con anestésicos de mucosa (xilocaína), la ingestión de helados antes de las comidas y los analgésicos del tipo de las aspirinas.

La convalecencia, después de un tratamiento radical, debe merecer la misma atención que la de un enfermo sometido a cirugía mayor.

II) OTROS CANCERES PRIMITIVOS DE PULMON

Los siguientes tumores primitivos originados en los tejidos ecto y mesodérmico del pulmón, son del resorte exclusivo de la cirugía: adenomas, carcinoma bronquiolar (adenomatosis pul-

monar) (80), hemangiomas, fibroma y fibrosarcomas, condroostecondromas, leimiosarcomas y hamartomas. Todos ellos son radiorresistentes y sólo cuando son muy celulares puede, a veces, observarse temporariamente un retardo de su crecimiento o una reducción del volumen tumoral.

Distinta es la situación en los tumores que se forman en el tejido linforreticular del pulmón (ganglios, submucosa bronquial), pues son esencialmente radiosensibles. Aunque muy poco frecuentes, han sido descritos linfogranulomatosis malignas (65, 95, 105) y linfosarcomas primitivos de pulmón (2, 3, 60). En nuestro medio conocemos un caso de linfosarcoma que pertenece al Prof. Larghero (52). Por lo general no existe diagnóstico y se procede a la exéresis toda vez que ésta sea posible. Cuando es parcial, existen ganglios o aparecen nuevos nódulos en el parénquima pulmonar restante, debe hacerse tratamiento radiante (27). La evolución es relativamente favorable y es posible, particularmente en el linfosarcoma, obtener largas supervivencias.

B) QUIMIOTERAPIA

Con el descubrimiento de sustancias químicas de manifiesta acción antitumoral, se está modificando el manejo terapéutico de muchos procesos malignos y, si bien es cierto que en el momento presente ninguna de las drogas empleadas son curativas, salvo casos aislados muy excepcionales, ni hay evidencia que con su uso se prolongue la vida de los enfermos, abren en cambio un camino nuevo en la terapéutica anticancerosa y despiertan fundadas esperanzas en un tratamiento más efectivo y más racional. Considerando la gran frecuencia del cáncer de pulmón y su pronóstico tan malo, no extraña que estas drogas se hayan utilizado particularmente en esta localización.

Las que han demostrado tener un efecto terapéutico útil son, sobre todo, los agentes llamados alquilizantes, dentro de los que los más conocidos son la metilbiscloretilamina (Dicloren) y la ciclofosfamida (Endoxan). Agentes de acción antimetabólica, que interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos, tales como el metotrexato y 5 fluoruracilo, son mucho menos eficaces en el tratamiento del cáncer broncogénico que las mos-

tazas nitrogenadas (HN²) recién mencionadas. El metotrexato tiene, en cambio, una acción muy intensa sobre las metástasis pulmonares de un corioepitelioma, pudiendo mantenerlas en regresión durante años.

La quimioterapia antitumoral es utilizada en dos situaciones distintas: en cánceres operables y en cánceres inoperables.

1) *Cáncer broncogénico operable*

Es un cáncer potencialmente curable y la indicación obligada es la cirugía sola o asociada a las radiaciones. En forma de ensayo se ha combinado con la cirugía con la finalidad de actuar sobre focos tumorales no resecaos y de destruir las células neoplásicas circulantes en la sangre. En la Segunda Conferencia de Quimioterapia Clínica y Experimental, realizada en noviembre de 1961, Curreri (18) informó respecto a los resultados obtenidos en 1.160 casos resecaos de cáncer broncogénico y curables en principio. La curva de sobrevida era exactamente igual a la observada en el grupo control, con el agravante de una mayor frecuencia de las complicaciones postoperatorias (shock, hemorragias, infección, retardo en la cicatrización). Para estas experiencias se utilizó el gas de mostaza común (Metilbiscloroetilamina).

No tenemos conocimiento de que se haya hecho un estudio similar en cánceres localizados, asociando radio y quimioterapia.

2) *Cáncer broncogénico inoperable*

También aquí la utilización sistemática, en forma aislada o combinada con la radioterapia, no demostró los efectos paliativos de las radiaciones, ni prolongó la sobrevida (19, 44, 103). La acción favorable del HN², aunque a veces muy evidente, es en general imprevisible. Casi todos están de acuerdo en sostener que suele ser eficaz en los tumores indiferenciados, fracasando en forma casi constante en los espinocelulares y adenocarcinomas bien diferenciados. Subjetivamente se observa mejoría del estado general con aumento de apetito y sensación de bienestar, regresión o disminución de la expectoración, tos y hemoptisis.

La disminución del volumen del tumor y de sus adenopatías se ve casi exclusivamente en los tumores indiferenciados. Las remisiones inducidas son, por lo general, de corta duración; de sólo unas pocas semanas y aún en los casos más favorables rara vez exceden los 6 meses. Una segunda serie habitualmente no produce el mismo efecto.

No obstante, existen una serie de circunstancias clínicas donde creemos que estos agentes alquilizantes son de una real utilidad.

—Derrame pleural maligno. Ya expresamos que todo derrame importante contraindica la radioterapia. Estos enfermos sufren, por lo general, de una marcada insuficiencia respiratoria que obliga a repetidas punciones evacuadoras. La experiencia ha demostrado que, cuando en el líquido pleural se encuentran células tumorales, existe más de un 50 % de probabilidades de que ese derrame no se reproduzca más o lo haga a un ritmo de producción mucho menor, cuando se le inyecta HN² en la cavidad pleural. Esta técnica fue utilizada por primera vez por Karnofsky y colaboradores (47) en 1948 y, desde entonces, se ha generalizado por su eficacia.

La empleamos en 27 enfermos nuestros, obteniendo resultados satisfactorios en aproximadamente la mitad de los casos. Se usó en todos ellos metilbiscloroetilamina (Dicloren) en dosis única de 0,4 mgrs. por Kg. de peso, que se repite, si es necesario, 3 a 4 veces con intervalos variables de semanas o meses. La tolerancia local es muy buena, ocasionalmente puede haber dolor en la zona de inyección, que dura de uno a dos días; náuseas y vómitos son mucho menos frecuentes que cuando se da por vía intravenosa, como también es poco común la leucopenia. Estos efectos sistémicos son imprevisibles y se deben al pasaje de la droga a la circulación general, que depende de una serie de factores tales como: velocidad de absorción del líquido, volumen del líquido, espesor y tipo de lesión anatómica de la serosa, velocidad de inactivación del HN², etc. En derrames tabicados, esta terapéutica está contraindicada.

Comparando los resultados con los que se obtienen inyectando oro radioactivo dentro de la cavidad pleural, que es el otro método empleado en el tratamiento de los derrames malignos (54), se observa que son semejantes (39). Por esta razón

y porque es mucho más económico, más fácil de manejar y sin peligro de irradiación, lo preferimos francamente al oro. Se le ha señalado, sin embargo, un riesgo importante: el de una muerte súbita a las pocas horas después de la inyección (39). Uno de nuestros enfermos falleció así, sin poder saberse si era debido a ésta o a otra causa.

—Compresión de la vena cava superior. En esta situación la radioterapia bien conducida puede mejorar espectacularmente al enfermo. No obstante, el NH^2 tiene ventajas que hace que lo utilicemos en forma casi rutinaria en todo enfermo que presenta un síndrome de compresión de la cava superior. Es de acción más rápida, no tiene el riesgo de un aumento de la compresión por edema, como puede ocurrir con la radioterapia y permite su tratamiento cuando al enfermo, por sus condiciones físicas le es difícil o imposible concurrir al departamento de radioterapia. La mejoría en pocos días, y que no rara vez se inicia ya después de la primer inyección, es la regla. Cuando esto no sucede, debe pensarse que el tumor o ganglios que causan la compresión son de tipo diferenciado (aproximadamente 20 %), o que hay una trombosis venosa que impide la recanalización. El efecto es siempre fugaz y, por ese motivo, tenemos como norma iniciar el tratamiento radiante 10 a 15 días después de terminada la serie de HN^2 (48, 69).

—Síndrome de hipertensión craneana por metástasis cerebral. Cuando el tumor primitivo es indiferenciado, las metástasis generalmente lo son también y entonces el HN^2 puede mejorar rápidamente la situación del enfermo. Si la respuesta es favorable, debe completarse siempre con radioterapia.

—Dolores óseos difusos por metástasis. Un rápido, aunque pasajero alivio puede obtenerse con el NH^2 ; cuando el dolor se focaliza en una o más regiones, la irradiación tiene un importante efecto analgésico.

—Desobstrucción de un bronquio grueso. El resultado puede ser rápido y a veces espectacular, cuando la obstrucción se debe a un tumor exofítico.

—Situaciones en las que la radioterapia no es posible. Pueden presentarse, sea porque la radioterapia no está indicada, sea porque no existen equipos en el ambiente en que vive el enfermo.

En todas estas circunstancias, excepto en el derrame, el HN² se aplica por vía intravenosa. En nuestro medio las sustancias más conocidas son el Dicloren y el Endoxan. La primera se da a razón de 0,4 a 0,6 mgrs. por Kg. de peso, en 2 a 4 días y es la forma como habitualmente la administramos; hay autores que prefieren dar la dosis total de 0,4 mgrs. por Kg. de peso en una sola vez, reduciendo de esta manera las náuseas y los vómitos. El esquema de dosificación del Endoxan varía mucho: dosis única de 40 a 60 mgrs. por Kg. de peso; 3,5 a 5 mgrs. por Kg. de peso por día durante 10 días; 100 a 200 mgrs. día por medio hasta una dosis total de 2 grs. o más. Con el Endoxan los trastornos gastrointestinales y la depresión hematológica es menor que con el Dicloren o productos similares, pero produce alopecia que, en general, es transitoria.

BIBLIOGRAFIA NACIONAL

- ACEVEDO DE MENDILAHARSU, S.—“Tumores cerebrales metastásicos”. Tesis de Adscripción, 1955.
- ARDAO, H.—Las metástasis en el cáncer primitivo del pulmón. “Bol. Soc. Anat. Pat.”, Montevideo, 2: 27; 1939.
- ARDAO, H. A.—Anatomía patológica del cáncer primitivo del pulmón. “An. Fac. Med.”, Montevideo, XXVII; 1942.
- DIGHIERO, J. C.—Diagnóstico del carcinoma broncogénico incipiente. “Hoja Tisiol.”, XII: 4; 1942.
- FERRARI, M.—Las metástasis del cáncer del pulmón. “An. Clín Méd. «A»”, Montevideo, 5: 171; 1945-1960.
- FERRARI, M. y KASDORF, H.—“Linfopatías tumorales”. López y Echebogen, Buenos Aires, 1957.
- FERREIRA BERRUTI, P.—Glándula pineal asiento de una metástasis de un carcinoma bronquial. “El Tórax”, 6: 95; 1957.
- FOGEL DE KORK, E. y CUÑARRO DE GIMENO, G.—Estudio de las metástasis en el carcinoma broncogénico. “Hoja Tisiol.”, 20: 219; 1960.
- FRANGELLA, A. C.—“La radioterapia en clínica”. Imp. Uruguay, Montevideo, 1942.
- GARCIA OTERO, J. C.; BARCIA, P. y CAUBARRERE, N.—“Cáncer y supuraciones pulmonares”. El Ateneo, Buenos Aires, 1937.
- GARCIA OTERO, J. C.—Neoplasma del pulmón. “An. Clín. Méd. «C»”, Montevideo, 1: 117; 1938.

- GOMEZ, F. y CAUBARRERE, N.—Cáncer y tuberculosis del pulmón. "An. Fac. Med.", Montevideo, XV: 829; 1930.
- KASDORF, H.—"Radioterapia del cáncer broncogénico". Actualización de temas por los profesores adjuntos, X: 23; 1959.
- KASDORF, H.—"Radioterapia". Curso organizado por la Cátedra de Clínica Neumológica sobre Tumores malignos de los bronquios, agosto 1960.
- LARGHERO IBARZ, P.—"Linfosarcoma de pulmón". Presentado a la Soc. Anat. Pat., Montevideo, setiembre 1955.
- LEBORGNE, F. E.—Tratamiento de las metástasis pleurales por coloides radiactivos. "El Tórax", 4: 186; 1955.
- LEBORGNE, F. E.—Radioterapia del cáncer de pulmón. "Bol. Soc. Cir. Urug.", 28: 393; 1956.
- NAVARRETE, E. L.—Diagnóstico de cáncer primitivo de pulmón. "El Tórax", 6: 375; 1957.
- NAVARRETE, E. L.—Formas atípicas del cáncer de pulmón. "El Tórax", 7: 333; 1958.
- PEREZ DAVANT, D.; PINEYRO, J.; VICTORICA, A. y ARMAND UGON, V.—Cáncer primitivo de pulmón. "El Tórax", 6: 35; 1957.
- PEREZ DAVANT, D.—Cáncer primitivo de pulmón. "Bol. Soc. Méd.-Quir. Centro Rep.", 52; 1958.
- PIAGGIO, A. A.—"Pronóstico alejado del cáncerr boncopulmonar". Instituto de Tisiología y Cátedra de Clínica Neumológica. 19º Curso de Perfeccionamiento, 1962.
- PIAGGIO BLANCO, R.; DIGHIERO, J. y PASEYRO, P.—El citograma pulmonar obtenido por punción en el diagnóstico del cáncer y la silicosis. "Arch. Urug. Med. Cir. Esp.", 14: 125; 1930.
- PIAGGIO BLANCO, R. y ALVAREZ PREVE, A.—El valor de la atelectasia pulmonar en el diagnóstico precoz de los neoplasmas endobronquiales. "Rev. Tub. Urug.", 302; 1931.
- PINTOS FUENTES, R.—"Indicaciones y resultados del tratamiento quirúrgico". Curso organizado por la Cátedra de Clínica Neumológica sobre Tumores malignos de los bronquios, agosto 1960.
- PURRIEL, P.; TOMALINO, D. y PIOVANO, S.—Adenomatosis pulmonar. "El Tórax", 6: 5; 1957.
- URIOSTE, B.—Cirugía conservadora de cáncer de pulmón. En "Cirugía Conservadora en Oncología": 25ª Sesión para Graduados, Clínica Quirúrgica "B", Prof. J. C. del Campo, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", 95; 1959.
- URIOSTE, J. P.; PIAGGIO BLANCO, R. y DIGHIERO, J.—"Estudio broncoscópico del carcinoma broncogénico". Trab. Clín. Méd. Imp. Rosgal, 1943.

BIBLIOGRAFIA CITADA

1. ALEXANDER, L. L.; CAUSING, J.; SCHWINGER, H. and LI, M. C. Bronchogenic carcinoma. A comparative study of the palliative effects of radiation therapy, radiation therapy plus nitrogen mustard and radiation therapy plus Amethopterin and Actinomycin D in combination. "Am. J. Roentgenol.", 87: 375; 1962.
2. ANLYAN, A. J.; LOVINGOOD, C. G. and KLASSEN, K. L.—Primary lymphosarcoma of the lung. "Surgery", 27: 559; 1950.
3. BECK, W. C. and REGANIS, J. C.—Primary lymphosarcoma of the lung. "J. Thorac. Surg.", 22: 323; 1951.
4. BERGMANN, M. and GRAHAM, E. A.—Pneumonectomy for severe irradiation damage. "J. Thorac. Surg.", 22: 549; 1951.
5. BERNANN, H. L.—"Radiation pneumonitis. Roentgens, Rads and Riddles". A Symposium on Supervoltage Radiation therapy, 239. US. Atomic Energy Commission, 1959.
6. BIGNALL, J. R.—"Carcinoma of the lung". Edinburgh and London, Livingstone, 1958.
7. BLOEDORN, F. G. and COWLEY, R. A.—Irradiation and surgery in treatment of bronchogenic carcinoma. "Surg., Gynec. and Obst.", 111: 141; 1960.
8. BLOEDORN, F. G.; COWLEY, R. A.; CUCCIA, C. A. and MERCADO, R.—Combined therapy: irradiation and surgery in the treatment of bronchogenic carcinoma. "Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy", 85: 875; 1961.
9. BLOMFIELD, G. W.—Clinical evaluation of results in supervoltage X-ray therapy. "J. Fac. Radiol.", 7: 260; 1956.
10. BOROWITZ, I. D.; ELKIN, M.; EVANS and LIN, A.—Effect of direct irradiation on the course of pulmonary tuberculosis (using cancerocidal doses). "Dis. Chest", 40: 397; 1961.
11. BOTTINELLI, M. D. y KASDORF, H.—Mielorradionecrosis. A propósito de una observación. "Acta Neurol. Latinoamer.". (En prensa.)
12. BROMLEY, L. L. and SZUR, L.—Combined radiotherapy and resection for carcinoma of bronchus; experiences with 66 patients. "Lancet", 2: 937; 1955.
13. BROUET, G.—Que doit-on faire aux cancers du poumon inopérables? "Rev. Prat.", XI: 839; 1961.
14. BROWN, D. E. M.—X-Ray Therapy of Carcinoma of the Lung. "Brit. J. Radiol.", 25: 472; 1952.
15. BRYSON, C. C. and SPENCER, H.—Carcinoma of the bronchus. A clinical and pathological survey of 866 cases. "Quart. J. Med.", 20: 173; 1951.
16. BULLO, E.; VACCHERI, M. e TOSCA, L.—La telecobaltoterapia con particolare riguardo alla irradiazione cinetica delle neoplasie toraciche. "Radiol. Med.", 42: 1161; 1956.

17. BUSCHKE, F.—Roentgentherapy of carcinoma of the lung. "Radiology", 69: 489; 1957.
18. CURRERI, A. R.—Nitrogen mustard as an adjuvent to pulmonary resection in the treatment of carcinoma of the lung. "Cancer Chemother. Rep.", 16: 123; 1962.
19. CHALMERS, T. C.—Combination of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of carcinoma of the lung. "Cancer Chemother. Rep.", 16: 463; 1962.
20. CHAO, J. H.; PHILLIPS, R. and NICKSON, J.—Roentgentherapy of cerebral metastases. "Cancer", 7: 682; 1954.
21. HU, F. H.; PHILLIPS, R.; NICKSON, J. J. and McPHEE, J. G.—Pneumonitis following radiation therapy of cancer of the breast by tangent technic. "Radiology", 64: 642; 1955.
22. DEELEY, J.—The effects of radiation on the lungs in the treatment of carcinoma of the bronchus. "Clin. Radiol. Edinburgh", 11: 33; 1960.
23. EICHHORN, H. J.—Zielsetzung, Methodik und Erfahrungen bei der präoperativen Strahlenbehandlung des Bronchialkarzinoms mit Kobalt-60. "IX Internat. Congr. Radiol.", Acta vol. I: 586; München, 1959.
24. EICHHORN, H. J. und BOHDORF, W.—"Erste Erfahrungen bei der intensiven präoperativen Bestrahlung von Bronchialkarzinomen mit Kobalt-60. Strahlenforschung und Krebsbehandlung". Supl. 43 der Strahlentherapie, 179, Verlag, München-Berlin, 1959.
25. EVANS, J. C.—Time-dose relationship of radiation; fibrosis of lung. "Radiology", 74: 104; 1960.
26. FALCHI, Q.—La fibrosi polmonare dopo telecobalto-terapia. "La Radiologia Medica", 48: 245; 1962.
27. FERRARI, M. y KASDORF, H.—"Linfopatías tumorales". Buenos Aires, López y Echegoyen, 1957.
28. FREID, J. R.; GOLDBERG, H.; TENZEL, W.; OKRAINTZ, C. L. and ARAL, M. I.—Cobalt-60 beam therapy. Three years experience at Montefiore Hospital (New York). "Radiology", 67: 200; 1956.
29. FRISCHBIER, H. J. und KUTTIG, H.—Klinische Erfahrungen in der Therapie mit ultraharten Strahlen. "Der Radiologe", 1: 252; 1961.
30. GALLUZZI, S. and PAYNE, P. M.—Bronchial Carcinoma: a Statistical Study of 741 Necropsies with Special Reference to the Distribution of Blood-borne Metastases. "Brit. J. Cancer", 9: 511; 1955.
31. GALLUZZI, S. and PAYNE, P. M.—Brain Metastases from Primary Bronchial Carcinoma: a Statistical Study of 741 Necropsies. "Brit. J. Cancer", 10: 408; 1956.
32. GALTON, D. A. G. and PAPAC, R.—"Chemotherapy". (En Bignall, J. R.: "Carcinoma of the Lung". Edinburgh and London, Livingstone, 1958.)

33. GUTTMANN, R. J.—Erfahrungen in der Behandlung von 150 Patienten mit inoperablem Lungenkarzinom mit 2 Millionen Volt-oder Kobalt-60 Bestrahlungen in den Jahren 1951 bis 1958. "Strahlentherapie", 122: 501; 1960.
34. GUTTMANN, R. J.—Comparison of three different methods of external irradiation and their results in the treatment of inoperable carcinoma of the lung. "Radiology", 76: 83; 1961.
35. HAAS, L. L.; HARVEY, R. A. and MELCHOR, Ch. F.—Radiation management of apical lung tumors. "J. Thorac. Surg.", 33: 496; 1957.
36. HAAS, L. L.; HARVEY, R. A. and MELCHOR, Ch. F.—Radiotherapeutic experiences with inoperable lung carcinoma. "Cancer", 10: 280; 1957.
37. HARE, H. F. and INGRAM, M. A.—Necropsy studies in bronchogenic carcinoma treated by two million volt roentgen rays. "Acta, Union Inter. Cancer", XV: 489; 1959.
38. HENSCHKE, U. K.—Interstitial implantation of unresectable lung cancer. "IX Internat. Congr. Radiol.", Acta vol. I: 580; München, 1959. Rajewski, B. ed. München, G. Thieme, 1961.
39. HENSCHKE, U. K. and COLE, D. R.—Local cancer chemotherapy. Collective review. "Internat. Abs. Surg.", 112: 513; 1961.
40. HILTON, G.—Radiotherapy in cancer of the bronchus at the present time. "Acta, Union Inter. Cancer", XV: 448; 1959.
41. HILTON, G.—Results with radiotherapy alone. (En "The present position relating to cancer of the lung". Symposium.) "Thorax", 15; 1960.
HILTON, G. and PILCHER, R. S.—"British Practice in Radiotherapy". London, Butterworths, 1955.
43. HINSON, K. F. W.—"The Pathology of Carcinoma of the Lung". (En Bignall, J. R.: "Carcinoma of the Lung". London, Livingstone, 1958.)
44. HOSLEY, H. F.; MARANGOUDAKIS, S.; ROSS, C. A.; MURPHY, W. T. and HOLLAND, J. F.—Combined radiation-chemotherapy for bronchogenic carcinoma. Pilot study. "Cancer Chemother. Rep.", 16: 467; 1962.
45. HUGUENIN, R.; FAUVET, J.; PIERART, A. et De LEOBARDY, J. Le syndrome "cancer bronchopulmonaire, périostite des os longs, gynecomastie". "Bull. Soc. Méd. Hôp.", 70: 986; 1954.
46. HUGUENIN, R.; REDON, H.; LEMOINE, J. M.; FAUVET, J. S. et BOURDIN, J. S.—Le traitement radio-chirurgical du cancer bronchopulmonaire. "Bull. Soc. Méd. Hôp.", 70: 986; 1954.
47. KARNOFSKY, D. A.; ABELMANN, W. H.; CRAVER, L. F. and BURCHENAL, J. H.—The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. "Cancer", 1: 634; 1948.

48. KARNOFSKY, D. A.—Chemotherapy of Lung Cancer". (En "Pulmonary Carcinoma, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment". New York University Press, Mayer and Maier, 1956.)
49. KRABBENHOFT, K. L. and LEUCUTIA, T.—Combined roentgen therapy and nitrogen mustard in carcinoma of the lung as compared to other methods. "Am. J. Roentgenol.", 79: 491; 1958.
50. KUTTIG, H.—"Geschwülste des Thoraxraumes". (En Becker, J. und Schubert, G.: "Die Supervolttherapie". Stuttgart, Verlag, 1961.)
51. KUTZ, E. R.—The influence of histologic type on survival following radiotherapy of bronchogenic carcinoma. "J. Thorac. Surg.", 32: 165; 1956.
52. LARGHERO IBARZ, P.—Linfosarcoma de pulmón. "Soc. Anat. Pat.", Montevideo, 1955.
53. LATREILLE, R. et LATARJET, M.—On en est le traitement chirurgical du cancer primitif du poumon? "Lyon Chirurgical", 56: 656; 1960.
54. LEBORGNE, F. E.—Tratamiento de las metástasis pleurales por coloides radiactivos. "El Tórax", 4: 186; 1955.
55. LEBORGNE, F. E.—Radioterapia del cáncer de pulmón. "Bol. Soc. Cir. Urug.", 28: 393; 1956.
56. LEDDY, E. T. and MOERSCH, H. J.—Roentgentherapy for bronchogenic carcinoma. "J. Amer. Med. Ass.", 115: 2239; 1940.
57. LEMOINE, M. J.—A propos du traitement des cancers bronchiques. "Ann. Oto-laring.", 71: 677; 1954.
58. LEMOINE, J. M. et FAUVET, J.—L'association radio-chirurgicale pour le traitement des cancers bronchiques. "El Tórax", 4: 58; 1955.
59. LEUCUTIA, T.—Late reactions following supervoltage radition therapy. "Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med.", 82: 721; 1959.
60. MAIER, H. C.—Primary lymphosarcoma of lung. "J. Thorac. Surg.", 17: 841; 1948.
61. MASON, G. A.—Introduction. (En "The present position relating to cancer of the lung". Symposium.) "Thorax", 15; 1960.
62. MAURER, H. J.—"Zur Strahlentherapie des Bronchuskarzinoms. Vergleich zwischen der Bestrahlung mit konventionellen und ultraharten Röntgenstrahlen (1947-1958)". (En "Krebsforschung und Krebsbekämpfung", Bd. 3: 88. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin. 1959.)
63. MAYER, E. and MAIER, H. C.—"Pulmonary Carcinoma". Philadelphia, Lippincott, 1956.
64. MERCADO, R.; BLOEDORN, F. G.; CUCCIA, C. A. and COWLEY, R. A.—Combined radical radiotherapy and surgery in treatment of bronchogenic carcinoma. "Radiology", 74: 97; 1960.

65. MOOLTEN, S. E.—Hodgkin's disease of the lungs. "Amer. J. Cancer", 21: 253; 1934.
66. MORRISON, R. and DEELEY, Th. J.—"Treatment of inoperable cancer of the bronchus by megavoltage X-ray therapy. "Lancet", II: 907; 1957.
67. MORRISON, R. and DEELEY, Th. J.—Inoperable cancer of the bronchus treated by megavoltage X-ray therapy. "Lancet", II: 618; 1960.
68. MOSS, W. T.—"Therapeutic radiology". St. Louis, Mosby Co., 1959.
69. MURPHY, W. T.—"Radiation therapy". Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1959.
70. NOHL, H. C.—"The spread of carcinoma of the bronchus". London, Lloyd-Duke Ltd., 1962.
71. OVERHOLT, R. H. and BOUGAS, J. A.—Common factors in lung cancer survivors. "J. Thorac. Surg.", 32: 508; 1956.
72. PAPILLON, J. et GOYON, M.—Le traitement roentgentherapique du cancer bronchique. "Acta, Union Inter. Cancer", XV: 502; 1959.
73. PATERSON, R. and RUSSELL, M. H.—Clinical trials in malignant disease. Part IV: Lung cancer. Value of post-operative radiotherapy. "Clin. Radiol.", 13: 141; 1962.
74. PEREZ DAVANT, D.; PIÑEYRO, J.; VICTORICA, A. y ARMAND UGON, V.—Cáncer primitivo de pulmón. "El Tórax", VI: 35; 1957.
75. PIERQUIN, B.; DUTREIX, A.; DUTREIX, J. et TUBIANA, M.—Conditions techniques de l'irradiation des cancers bronchiques par le bétatron (22 MeV). "J. Radiol. Electrol.", 38: 504; 1957.
76. PIERQUIN, B.—"Le traitement du cancer bronchique au moyen du bétatron. Technique et résultats préliminaires". (En "Betatron-und Telekobaltherapie", 23. Berlin, Springer-Verlag, 1958.)
77. PIERQUIN, B. et TUBIANA, M.—Intérêt de la radiothérapie de haute énergie, seule ou associée a la chirurgie dans le traitement des cancers bronchiques. "Sem. Hôp.", 1576; 1958.
78. PIERQUIN, B.; DUTREIX, J. M. et TUBIANA, M.—Survie comparée entre deux séries de cancers bronchiques traitées par 5.500 et 7.500 rads. "J. Radiol. Electrol.", 40: 88; 1959.
79. PIERQUIN, B. et TUBIANA, M.—Les possibilités de la radiothérapie des cancers bronchiques. "Rev. Prat.", 11: 833; 1961.
80. PURRIEL, P.; TOMALINO, D. y PIOVANO, S.—Adenomatosis pulmonar. "El Tórax", VI: 5; 1957.
81. ROSWIT, B. and KAPLAN, S.—Nitrogen mustard as an adjunct to radiation in the management of bronchogenic cancer. "Radiology", 57: 384; 1951.
82. ROSWIT, B.; KAPLAN, G. and JACOBSON, H. G.—The superior vena cava Obstruction syndrome in bronchogenic carcinoma. "Radiology", 61: 722; 1953.

83. SANTY, P.; LATARJET, M.; PAPILLON, M.; JAUBERT DE BAUJEU, M.; GOYGN, M. et LAAGEL, J.—L'association radiochirurgical dans le traitement du cancer bronchique. "J. Radiol. Electrol.", 38: 394; 1957.
84. SIMON, N.—Carcinoma of the lung, illustrating evidence of spinal cord with 60 Co teletherapy. "Roentgens, Rads and Riddles", 372. A Symposium on Supervoltage Radiation Therapy. US. Atomic Energy Commission, 1959.
85. SHANKS, W.—"Malignant tumours of the lung and pleura". (En Raven, R. W.: "Cancer", 5: 316; London, Butterworth, 1959.)
86. SMART, J. and HILTON, G.—Radiotherapy of cancer of the lung. Results in a selected group of cases. "Lancet", I: 880; 1956.
87. SMITH, J. H.—Cobalt-60 beam therapy. Some impressions after five years. "Canad. Med. Ass. J.", 77: 289; 1957.
88. SMITHERS, D. W.—Carcinoma of the bronchus. A radiotherapy viewpoint. "J. Fac. Radiol.", 6: 174; 1955.
89. SMITHERS, D. W.—"Radiotherapy". (En Bignall, J. R.: "Carcinoma of the Lung". Edinburgh, Livingstone, 1958.)
90. SURMONT, J.; PIERQUIN, B.; LEMOINE, J. M. et FAUVET, J.—Irradiation en haute-énergie (Betatron 22 MeV) dans le traitement des cancers bronchiques. "Bronches", 9: 388; 1959.
91. The United Birmingham Hospitals.—"Annual Cancer Report", Vol. II: 1954.
92. THOMPSON, V. C.—Results of resection. (En "The present position relating to cancer of the lung". Symposium.) "Thorax", 15; 1960.
93. TRIAL, R. et ROZE, R.—Telecobalthérapie des tumeurs bronchiques malignes. "J. Radiol. Electrol.", 42: 462; 1961.
94. TUBIANA, M. et PIERQUIN, B.—L'apport de la radiothérapie de haute énergie au traitement des cancers bronchiques. "IX Internat. Congr. Radiol.", München, 1959. Acta I: 557. Rajewski, B. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1961.
95. VERSE, M.—"Die Lymphogranulomatose der Lunge und des Brustfells". (En Henke, F. und Lubarsch, O.: "Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie". Berlin, Springer, 1931.)
96. WATSON, T. A.—Supervoltage Roentgen Therapy in cancer of the lung. "Amer. J. Roentgenol.", 75: 525; 1956.
97. WATSON, W. L.—Five-year survivors in lung cancer. A study of 3.073 cases. "Amer. J. Roentgenol.", 79: 488; 1958.
98. WATSON, W. L. and URBAN, J.—Million volt roentgentherapy for intrathoracic cancer. Palliative effects in a series of sixty-three cases. "Amer. J. Roentgenol.", 49: 299; 1943.
99. WIDOW, W.—Zur Vorbestrahlung des Bronchialkarzinoms. "Strahlentherapie", 110: 133; 1959.

100. WIDOW, W.—Lungenparenchymveränderungen bei mit Kobalt-60 präoperativ bestrahlten Bronchialkarzinomen. "Krebsforschung und Krebsbekämpfung", 3: 100; München-Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1959.
101. WHITFIELD, A. G. W.; BOND, H. W.; MELVILLE and ARNOT, W. Pulmonary irradiation effects and their treatment with cortisone and ACTH. "Journ. Fac. Radiol.", 6: 12; 1954.
102. WHITFIELD, A. G. W. and KUNKLER, P. B.—"Brit. Heart J.", 19: 53; 1957.
103. WOLF, J.; YESNER, R. and PATRO, M. E.—Evaluation of nitrogen mustard in prolonging life in patients with bronchogenic carcinoma. "Cancer Chemother. Rep.", 16: 473; 1962.
104. WOOD, C. A. P.—The treatment of carcinoma bronchus by supervoltage therapy. "Acta, Union Inter. Cancer", XV: 514; 1959.
105. YARDUMIAN, K. and MYERS, L.—Primary Hodgkin's disease of the lung. "Arch. Intern. Med.", 86: 233; 1950.

INDICE DEL TOMO I
DEL 13º CONGRESO URUGUAYO
DE CIRUGIA

	Pág.
Comité Ejecutivo del 13º Congreso Uruguayo de Cirugía	3
Cirugía del duodeno. <i>Dr. José A. Piquinela</i>	7
El muñón duodenal en las gastrectomías por úlceras del duodeno. Técnicas de cierre. <i>Dr. Muzio S. Marella</i>	131
Fístulas duodenales externas. <i>Dres. Julio C. Priario, Agustín E. D'Auría y Federico H. Gilardoni</i>	171
Divertículos duodenales. <i>Dr. Walter Mescia</i>	191
Complicaciones de las apendicectomías. <i>Dr. Isaac Hojman</i>	205
Oclusión intestinal postapendicectomía. <i>Dr. Daniel Mautone</i> ...	263
Tratamiento radiante y químico del cáncer de pulmón. <i>Dres. Helmut Kasdorf y José A. Glausiuss</i>	283

SE TERMINO DE IMPRIMIR EL DIA
15 DE NOVIEMBRE DE 1962, EN LA
"Imp. ROSGAL-HILARIO ROSILLO",
CALE EJIDO, 1624. MONTEVIDEO
(URUGUAY)