

CRITERIILE ONCOLOGULUI IN TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR

I. Krepesz

La noi, ca și în alte țări cancerul mamar este foarte răspândit. Datele statistice arată că între 1931—1947 au fost ținute în evidență 4555 de cazuri mortale cauzate de cancerul mamar. În realitate cifra aceasta a fost, probabil, mult mai mare. Între 1946 și 1950 mortalitatea prin cancer mamar reprezenta 4,1% din totalul mortalității canceroase, față de 19,1% cât era în cancerul organelor genitale feminine (*Costăchel*). *K. H. Bauer* (1949) dă o frecvență de 8% a cancerului mamar, și de 15% al celui al organelor genitale. Faptul că numărul femeilor cu tumori mamar ce se prezintă la dispensare este din ce în ce mai ridicat, constituie un indice al creșterii frecvenței relative a acestei boli.

Holdin (1958) susține că tratamentul modern al cancerului mamar trebuie să acționeze în două direcții: pe de o parte să distrugă focarele locale și metastazele apropiate, iar pe de altă să combată cancerul ca boală generală a organismului. Tocmai de aceea este indicată, justificată, asocierea ireproșabilă a unui tratament complex chirurgical, radiologic, hormonal și chimioterapic.

În ceea ce privește perspectivele de vindecare a cancerului mamar diagnosticul precoce are o importanță decisivă, la fel ca de altfel, și în celelalte localizări canceroase. Diferențierea tumorilor benigne de cele maligne, întâmpină greutăți considerabile. Dificultăți cauzează mai ales mastopatia fibro-chistică. În general procedăm în felul următor: dacă în sinul unei femei de peste 40 de ani găsim conglomerate cu suprafață neregulată, dureroase și tumefiate înainte de menstruație, recomandăm extirpare și nu biopsie, iar examenul histologic al preparatului se va efectua cu deosebită minuțiozitate. Nu sîntem adepții pieselor congelate și ai examenului histologic rapid. Accentuăm deci că indicația operației mutilante trebuie bine cumpănită. Dacă după extirpare, bolnava așteaptă 2—3 zile, aceasta nu înseamnă pentru ea nici un pericol. În cazul cînd examenul histopatologic, efectuat cu multă meticulozitate, dă un rezultat pozitiv (i), vom proceda fără întârziere la extirparea radicală. Subliniem că iradierea preoperatorie nu are sens, deoarece în momentul în care totalitatea fracțiunilor de doze administrate ajunge nivelul tumoricid, celulele canceroase pătrunse în circulație ca urmare a extirpării, nu mai sînt prezente în teritoriul cîmpului iradiat. Dacă examenul histologic dă un rezultat negativ, (ii) după stabilirea nivelului hormonal, vom institui hormonoterapia și vom continua controlul cu conștiinciozitate.

Biopsia este contraindicată. Folosind aparatul Bucky, *Fuchs* a iradiat locul inciziei, imediat după efectuarea acesteia, cu 10.000 r. fără să observe niciodată în asemenea cazuri metastaze îndepărtate. Alți autori consideră că este suficientă protecția cu citostatice administrate atît înainte și în timpul intervenției, cît și postoperator. Acest procedeu este însă riscant, deoarece în cancerul mamar nu există terapie dirijată cu

citostatice, iar doza eficientă este toxică. De aceea noi nu recomandăm utilizarea lui. De asemenea considerăm că nu este judicioasă nici iradierea așa-numită prebioptică. Insulele radiogene pot modifica forma celulelor tumorale în așa măsură, încît diagnosticul să devină incert, chiar în lumina examenului histologic. Or, a face o operație mutilantă în funcție de un tablou histologic nesigur, este inadmisibil din punct de vedere medical. Pe de altă parte, examenul histologic este necesar. Diagnosticul modern al unei tumori cuprinde localizarea, determinarea histologică și indicarea stadiului procesului tumoral. Fără aceste trei elemente, diagnosticul nu e complet. Experiența noastră ne îndreptățește să spunem că o extirpare efectuată ireproșabil fără o intervenție prealabilă nu este riscantă: ea poate fi executată și trebuie executată.

Pentru stabilirea caracterului benign sau malign se întrebuintează recent ^{32}P radioactiv presupunîndu-se că metabolismul intens al celulelor maligne fixează mai bine și mai durabil fosforul (*Tubiana, Costăchel, Voicules, Bunescu*).

Și noi am utilizat în câteva cazuri această metoda, care pentru bolnavă e comodă și nepericuloasă. Dezavantajul ei constă în faptul că nu dă rezultate decît în cazul tumorilor superficiale. Razele β ale ^{32}P 32-fosforului pătrund numai pînă la 7 mm (*Ivanov și Modestov*). După administrarea perorală a unei cantități de 100 μc , măsurăm activitatea tumorii după 24, 48 și 72 de ore, comparînd rezultatele cu măsurătorile făcute la puncte simetrice. Un număr de impulsuri mai mare de 40% deasupra tumorii mamare indică prezența unui proces canceros. În caz de mastopatie și tumori benigne nu se constata nici o deosebire (*Sevcenko*). Cu ajutorul 32-fosforului s-a reușit să se semnaleze și metastaze ganglionare axilare, clinic nepalpabile.

Secreția sanguină a mamelonului poate surveni, fără ca tumoarea să fie palpabilă în mamelă. Fibroadenomatoza hemoragică poate fi considerată ca stare precanceroasă; peste 50% din aceste cazuri se malignizează în interval de 10 ani. Tocmai de aceea bolnavele trebuie să fie riguros observate și supuse unor examene de control periodic.

În general tratatele de specialitate consideră că fibroadenomul mamar este una dintre cele mai frecvente tumori benigne, fără să menționeze caracterul lui precanceros. Observațiile noastre nu confirmă această părere. Relatăm un caz instructiv care ilustrează cât de mult este justificată suspiciunea de malignitate și ce urmări fatale poate avea pentru bolnavă acceptarea fără rezerve a diagnosticului histologic de fibro-adenom mamar.

K. I. în vîrstă de 24 de ani, necăsătorită, simte cu 4 ani în urmă, un nodul în sînul stîng. Medicul aplică hormono-terapie care rămîne însă ineficăce. După un an tumoarea a crescut alfit de mult încît bolnava acceptă să fie operată. Se procedează la extirparea tumorii. Diagnostic histologic: fibroadenom mamar. După un an tumoarea recidivează, dar bolnava nu acceptă operația și în consecință se aplică iradieri. La acest tratament se constată o reacție foarte favorabilă: tumoarea dispare, ca să reapară după 4—5 luni. A doua serie de iradieri duce numai la dispariția parțială a tumorii, care între timp crește ajungînd la o mărime cît doi pumni. Diagnostic clinic: sarcom mamar. Se efectuează intervenție radicală. Diagnostic histologic: fibrosarcom. Nu se constată metastaze ganglionare regionale. Starea generală a bolnavei este foarte bună. După operație însă pe locul sîmii crește o nouă tumoare, care evoluînd, duce la moarte.

În concluzie putem afirma că fibro-adenomul mamar trebuie considerat o stare precanceroasă și tratat în consecință; dacă s-ar fi procedat astfel s-ar fi reușit, probabil, să se evite deznădămintul letal.

Eficacitatea unui procedeu terapeutic oncologic rezultă în modul cel mai clar dacă într-o perioadă dată, comparăm numărul persoanelor tra-

tate, rămase în viață, cu numărul celor netratate. Urmărind 100 de bolnave de cancer mamar netratate, *Daland* a găsit în viață după 3 ani 40%, după 5 ani 22%, după 7 ani 9% și după 10 ani 5%. Prin urmare, eficiența unui tratament poate fi recunoscută numai dacă proporția obținută depășește aceste cifre.

Procedeele chirurgicale relatate de *Halsted* în 1894 conțineau inițial și evidarea fosei supraclaviculare. Întrucât cea mai frecventă extindere a cancerului mamar se produce în regiunea axilară, în curând s-a acceptat ca operația *Halsted* să-și limiteze teritoriul la această regiune. Rezultatele exclusiv chirurgicale sînt următoarele: dintre bolnavele aflate în stadiul I, au supraviețuit peste 5 ani 65,1%, iar dintre cele aflate în stadiul II, 26,8%.

Andreassen și *Dahl-Iversen* (1949) ocupîndu-se de bolnavele la care s-au stabilit toate criteriile clinice ale operabilității, au arătat că în 33% a cazurilor cu metastază a ganglionii limfatici ai mamei interne, a dat rezultat pozitiv în 10%, dacă ganglionii limfatici supraclaviculari. Acest fapt este explicabil, deoarece între cele două regiuni ganglionare satelite există o legătură directă. *Handley* (1952) relatează că biopsia efectuată din ganglionii limfatici ai mamei interne, a dat rezultat pozitiv în 10%, dacă ganglionii limfatici axilari au fost nepalpabili, și în 48% dacă au fost palpabili. Într-o lucrare recentă (1958), acest autor constată că în caz de ganglionii limfatici histologic negativi, 85% dintre bolnave au fost găsite în viață după 5 ani, și că în caz de metastaze ale ganglionilor limfatici axilari și ai mamei interne această proporție a scăzut la 3%. De aceea el crede că examenul histologic al ganglionilor axilari și ai mamei interne are o foarte mare importanță pronostică. *Handley* nu a observat nici o consecință nocivă a biopsiilor. *Wangensteen* (1952) susține că în prezența metastazelor ganglionilor limfatici axilari, 60% dintre bolnavele operabile au metastaze și în ganglionii limfatici supraclaviculari sau ai mamei interne. Așa se explică faptul că rezultatele operațiilor nu sînt favorabile în proporție de 100%, nici în stadiul I. Dacă și ganglionii limfatici axilari sînt palpabili, operația este ineficace în 60% a cazurilor. *McWhirter* susține că numărul succeselor obținute pe cale exclusiv chirurgicală nu poate fi mărit decît dacă se evaluează ambele regiuni ganglionare satelite. Extirparea unei singure regiuni ganglionare limfatică nu remediază considerabil rezultatele. Astfel se explică de ce *Haagensen* (1958) circumscrisă cu multă strictețe criteriul chirurgical al cancerului mamar. El selecționează cu minuțiozitate bolnavele, în funcție de extinderea locală a procesului, de rezultatul biopsiei ganglionilor limfatici axilari și ai mamei interne — și prin excluderea certă a eventualității metastazelor îndepărtate. Astfel, numărul cazurilor considerate operabile pînă acum, scade aprox. la jumătate. Potrivit părerii acestui autor, unul din argumentele importante ale contraindicației operațiilor la bolnavele incurabile din punct de vedere chirurgical, constă în aceea că operația poate avea un efect dăunător ca urmare a citenței tumorale. Cel mai indicat procedeu în aceste cazuri este iradierea. *Cryssel* consideră că recidivele cutanate pericatriciale survin în 38%. Dacă la acest procentaj adăugăm 15%, proporția în care se produc metastazele tardive ale ganglionilor limfatici axilari, constatăm că insuccesele chirurgicale se ridică la 53% ceea ce înseamnă că în cazurile „operabile”, la fiecare 2 bolnave, numai una poate fi salvată pe cale exclusiv chirurgicală. Date fiind aceste fapte, s-a ajuns la colaborarea radiologilor în tratamentul cancerului mamar.

Odată cu suprimarea sau cu inhibarea dezvoltării focarului tumoral, capacitatea de apărare a organismului sporește, putînd astfel să lupte cu eficacitate împotriva bolii canceroase ca maladie generală a organismului.

Cea mai importantă problemă a colaborării dintre chirurg și radiolog este fixarea succesiunii tratamentului asociat, sau cu alte cuvinte se pune

intrebarea: iradierea trebuie să se aplice înainte sau după operație, sau eventual în ambele ocazii?

Scopul iradierii este acela de a distruge celulele tumorale — sau de a diminua ritmul activității mitotice, de a da naștere unor produse metabolice care creează condiții nefavorabile pentru celulele tumorale, împiedicând prin aceasta înmulțirea celulelor radiorezistente nedistruse.

Este cunoscut că și iradierea, la fel ca intervenția chirurgicală, este un tratament local „dirijat”, și în consecință are eficiență numai dacă se aplică pe un teritoriu relativ mic. Un exemplu convingător în acest sens îl constituie iradierea Chaoul, van der Plaats, cu radiu sau cu ^{60}Co . Prin urmare în cancerle mamare, este rațional că iradierea să nu se aplice pe un teritoriu mai mare, la fel ca și operația — deoarece limitele eficienței ambelor procedee sînt aceleași. De aici rezultă faptul că aceste două metode, destinate să se completeze reciproc, se întregesc de fapt într-un mod cu totul necorespunzător, deoarece aplicate pe un teritoriu identic ele pot fi asociate numai cu multă greutate, fără a constitui una pentru cealaltă un dezavantaj.

Să ne întrebăm acum: ce așteaptă chirurgul și radiologul unul de la altul și ce avantaje sau dezavantaje prezintă cele două procedee terapeutice asociate?

Chirurgul așteaptă din partea radiologului ca în vederea prevenirii recidivelor, să distrugă celulele tumorale rămase eventual pe teritoriul operator și să împiedice în același timp metastazele îndepărtate prin distrugerea sau devitalizarea celulelor canceroase diseminate ca urmare a citemiei consecutive. În ce privește primul deziderat, din punct de vedere chirurgical este indicată atât iradierea preoperatorie cît și cea postoperatorie. Din punct de vedere radiologic însă operația influențează negativ succesul iradierii postoperatorie, deoarece pe teritoriul cicatricial și cu o irigație sanguină deficitară, de după operație, radio-sensibilitatea celulelor canceroase rămase este diminuată. Potrivit legii fundamentale a lui *Bergonié și Tribondeau*, distrugerea celulelor tumorale necesită, din cauza metabolismului redus al celulelor cu o irigație deficitară, o doză de iradiere mai mare, care în schimb împiedică regenerarea țesutului cutanat și cicatricial. În ultimă instanță, dată fiind această situație, ar trebui să iradiem un teritoriu care ar solicita o doză mai mare, dar iradierea nu poate fi aplicată din motive de forță majoră, decît doze mai mici. Este evident deci că operația periclitează succesul radioterapiei. Așa se explică faptul că iradierea postoperatorie nu a făcut să crească decît într-o proporție modestă eficacitatea operatorie.

Iradierea preoperatorie poate fi la fel de bună și în ceea ce privește prevenirea metastazelor. În schimb, ea amină termenul intervenției cu 4—8 săptămîni, pe de o parte pentru ca procesul biologic să se desfășoare în celulele canceroase să se manifeste în măsura corespunzătoare, iar pe de altă parte, pentru că trebuie să așteptăm desășurarea reacției cutanate. Pentru prevenirea metastazelor îndepărtate nu poate fi luată în considerare însă decît iradierea preoperatorie deoarece în timpul iradierii postoperatorie (la 2—4 săptămîni după operație) celulele canceroase diseminate, ca urmare a intervenției, au dispărut de mult din teritoriul ce trebuie iradiat. Rezultă prin urmare că din acest punct de vedere iradierea postoperatorie e lipsită de sens, nefiind aplicabilă decît în cazul cînd metastazele îndepărtate sînt deja grele și pot fi puse în evidență clinic sau radiologic.

Se știe că operația compromite mai mult sau mai puțin avantajele iradierii preoperatorie. Cancerul mamar, abstracție făcând de unele excepții surprinzătoare, nu este în general radiosensibil. Atât legile terapiei profunde, cât și volumul iradiat relativ mare impun să luăm în considerare *aceste* împrejurări și nu radiosensibilitatea minimă a tumorii (care ar necesita o doză de iradiere mai mare decât cea obișnuită).

Corespunzător acestui fapt, trebuie să administrăm o doză totală *mai mică*. Dozele mai mici însă nu distrug decât celulele canceroase cu radiosensibilitate mai pronunțată, iar celelalte se *incapsulează* în țesutul conjunctiv, izolându-se unele de altele. Acest fenomen este confirmat și de examenele histologice efectuate după iradierea preoperatorie. În cazul mamelei, faptul acesta nu are o importanță prea mare, deoarece insulele tumorale incluse în sân sînt extirpate odată cu întreg organul. Capsulele conjunctive nu se lezează, celulele canceroase nu pătrund în circulație astfel încît prevenirea metastazelor îndepărtate pare asigurată. În cazul axiilor însă, situația nu este aceeași. Aici, în cursul limfadenectomiei capsulele conjunctive sînt lezate și celulele canceroase încapsulate pînă atunci, dar nedistruse, pătrund în circulație, creînd astfel posibilități pentru apariția metastazelor îndepărtate. Acest pericol persistă și atunci cînd potrivit procedurii lui *Weisswange* sau *Bismarck*, bo-navele sînt operate chiar în ziua următoare terminării iradierilor, în intervalul de timp dintre acestea și reacția cutanată eritematoasă, deoarece un asemenea tenmen este prematur în ce privește distrugerea, adică inocuitatea celulelor canceroase (*McWhirter*).

Degenerescența celulelor canceroase este un proces biologic care necesită timp, și procesul trebuie să se producă în același mediu în care s-a aplicat iradierea. Dacă celulele sînt degajate din acest mediu prea de timpuriu, adică *înainte de a-și fi pierdut vitalitatea*, și ajung într-un alt mediu lipsit de insultele iradierii, ele pot să-și recapete vitalitatea. În eventualitatea că forța de apărare a organismului nu le poate distruge, există posibilitatea apariției metastazelor. Tocmai de aceea procedeu de iradiere preoperatorie cu a-lură accelerată trebuie bine cumpănit.

Chirurgii care se opun iradierii preoperatorie invocă argumentul că în intervalul de așteptare obligatorie scurs de la iradiere pînă la operație, celulele canceroase se disominează. Această supoziție este nejustificată, întrucît nu dispunem de date științifice care să arate că iradierea ar provoca explozia sau „împrăștierea“ acestor celule. Dimpotrivă, insultele de iradiere au o acțiune bionegativă bine determinată.

Nici prelungirea spitalizării nu constituie un argument serios împotriva iradierii preoperative, de asemenea în caz de rezultat favorabil este greșit ca bo-navii să nu accepte eventual efectuarea operației. Pentru aprecierea rezultatelor, palparea singură nu este suficientă, căci ramolismentul tumorii poate fi apreciat în mod eronat ca o dispariție, iar cicatrizarea ei ca o secheală minoră. Tocmai tumorile cele mai radiosensibile au cea mai accentuată malignitate, și de aceea recidivarea lor este aproape sigură. Iată de ce trebuie să spunem bo-navilor încă de la început că iradierea preoperativă nu este decât prima etapă a unui tratament asociat, care este urmată necondiționat de operație.

După cum constatăm stabilirea succesiunii raționale a colaborării dintre chirurg și radiolog nu este o sarcină prea simplă.

Analizând avantajele și dezavantajele iradierii preoperatorie și postoperatorie precum și cele ale operației executate atât înainte cât și după iradiere, sîntem îndreptățiți să pîedăm pentru judiciozitatea iradierii preoperatorie, deoarece aceasta prezintă mai multe avantaje decît dezavantaje. În același timp însă se pune întrebarea: oare colaborarea dintre chirurg și radiolog nu ar trebui să găsească căi noi? Nu ar fi mai just să se delimiteze domeniile intervenției lor? Adică activitatea chirurgului să se limiteze la sîn, prin executarea unei simple mastectomii imediat după constatarea rezultatului pozitiv al examenului histopatologic, iar regiunile ganglionilor limfatici să aparțină sferei de atribuții a radiologului. Iradierea acestora nu cauzează dificultăți tehnice; se evită limitarea postoperatorie a mișcărilor brațului și edemul care provoacă numeroase îngrijorări. Din moment ce iradierea regiunii limfatice a fosei supraclaviculare este încredințată radiologului, de ce nu ar putea efectua tot el, în condiții la fel de bune, și tratamentul ganglionilor limfatici axilari?

Aplicînd această rezolvare, *McWhirter* a obținut rezultate foarte bune. Dintre bolnavele operate după introducerea respectiv reintroducerea așa-numitei mastectomii economicoase, 93,5% au supraviețuit după primul an și 62% după al cincilea an, deci cu 18% mai mult decît în urma executării operației Halsted. *McWhirter* a aplicat acest procedeu și la cazurile considerate inoperabile după Halsted. În timp ce la aceste bolnave eficacitatea operației Halsted, a fost după 5 ani 0, executîndu-se mamectomie + iradiere, 77% dintre bolnave au supraviețuit primului an și 29% au mai trăit 5 ani. Prin urmarea acest autor, aplicînd procedeul său în toate cazurile, fără selecție (în cazuri operabile + inoperabile) numărul bolnavelor rămase în viață după un an a fost de 88%, iar după 5 ani de 50,5%. Această proporție este de natură să trezească un ecou profund încurajator și justifică revizuirea operațiilor efectuate după metoda Halsted.

Rezumînd cele expuse mai sus, rezultă că există două modalități de colaborare între chirurg și radiolog: sau rămînem pe linia iradierii preoperative (efectuînd după terminarea acesteia, în intervalul de timp pînă la operație, o castrajie chirurgicală în scop preventiv, dacă se constată prezența menstruației — *Siegert*) sau delimităm atribuțiile și în acest caz, atât chirurgul cît și radiologul pot să intervină în domeniul precizat, fără ca activitatea unuia să aibă repercusiuni negative asupra activității celuilalt.

Astăzi se discută mult despre citostatice. La utilizarea preparatelor existente actualmente în comerț trebuie să procedăm cu multă prudență. În primul rînd e nevoie să știm că administrarea citostaticelor constituie un tratament „nedirijat”. Pe de altă parte, măduva roșie hematopoetică și gonadele sînt tot atît de sensibile față de citostatice ca și față de razele ionizante. De aceea, mai întîi trebuie să aplicăm procedeele terapeutice locale: intervenția sau intervenția și iradierea, și numai după ce aceste posibilități au fost epuizate vom utiliza citostaticele.

În nici un caz nu este permis să înlocuim metodele a căror eficiență

a fost bine verificată (operație sau operație și iradiere) cu metode a căror efect este incert. Acestea din urmă pot să producă în organism o modificare neașteptată și cu urmări incalculabile care influențează foarte negativ efectul procedurilor terapeutice clasice, aplicate mai târziu. Absența efectului zadarnic așteptat (se știe că numai cu citostatice nu s-a vindecat nici o bolnavă) este însoțită încă de un dezavantaj irecuperabil: pierderea de timp, prin care se periclitează eficiența celor mai bine verificate metode terapeutice.

Citostaticele pot fi administrate în scop paliativ în cazuri de diseminare și în cele contraindicate pentru intervenția chirurgicală și iradiere, atunci când starea generală a bolnavei ne permite. S-a dovedit experimental că citostaticele existente în comerț au un efect sigur numai dacă sînt administrate în doze toxice.

De aceea încercările făcute la Institutul de oncologie din București sînt logice; se prelevează în prealabil măduvă osoasă, se administrează bolnavului doze de citostatice de 3—8 ori mai mari, apoi după 8—9 ore măduva osoasă este reinjectată. Rezultatele sînt incurajatoare (*Costăchel*)

Acestea sînt motivele pentru care noile citostatice trebuie experimentate în instituturile de oncologie, unde chirurghi și radiologi cu multa experiență pot aprecia dacă administrarea acestor medicamente, nesigure încă, constituie un progres față de metodele terapeutice verificate pînă acum.

În încheiere dorim să spunem cîteva cuvinte despre sinul artificial. Fară îndoială că mastectomia înseamnă un traumatism psihic puternic, în general la orice vîrstă, dar mai cu seamă pentru femeile tinere. În ultimii ani se constată că numărul acestor intervenții a crescut din ce în ce mai mult, observîndu-se o tendință spre grupele de vîrstă mai tînăra. Este de înțeles că paralel cu creșterea numărului mastectomiilor a crescut și numărul femeilor cu traumatism psihic, care luptă împotriva complexului de inferioritate, avînd senzația că sînt excluse din sfera vieții conjugale normale. Astăzi, în epoca maselor plastice, a luat naștere o nouă ramură industrială: fabricarea sinilor artificiali. Ar fi foarte bine dacă și în țara noastră s-ar fabrica sinii artificiali pe scară industrială. Acesta este un lucru aparent lipsit de importanță, dar ar constitui un mijloc cu ajutorul căruia s-ar putea reda multor femei încrederea și dorința de viață.

Sosit la redacție. 31 iulie 1961.

Bibliografie

1. ANDREASSEN M., DAHL-IVERSEN E.: cit. McWhirter; 2. BAUER K. H.: Das Krebsproblem Springer, Berlin (1949); 3. COSTACHEL O., BUNESCU U.: Oncologia generală, Ed. Medicală, București (1961); 4. COSTACHEL O., VOICULEȚ N., BUNESCU U.: Oncologia generală, Ed. Medicală, București (1957); 5. COSTACHEL O.: comunicare personală; 6. DALAND E.M.: Surg. (1927), 44, 264; DAVIDOVSKI L.V.: Studii și cercetări de morfolopatologie, Ed. Med., București (1955); 8. EWIGM J.: Neoplastic Diseases, Saunders Co, Philadelphia (1940); 9. FUCHS G.: Röntgentherapie, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1958); 10. HAAGENSEN C. D.: Seventh Internat. Cancer Congress, London (1958), 22; 11. HANDLEY R.S.: Proc. Ray. Soc. Med. (1952) 565; 12. HANDLEY R. S.: Seventh International Cancer-Congres, London (1958), 24; 13. HOLIDIN S. A. Seventh International Cancer Congress, London (1958); 23; 14. Indreptar pentru diagnostic precoce al cancerului, București, Ed. Med. (1958); 15. IGNATYEV M. V.: Novosti Med. (1947); 16. IVANOV I. I., MODESTOV V. K.: Izotopii radioactivi în medicină și biologie, Ed. Med. București, (1957); 17. IONESCU N. GRIGORESCU ȘT.: Bul. de Oncologie (1954) 3; 18. LAHM W.: Stralther. (1956), 100, 4, 518; 19. DU MESNIL DE ROCHEMONT: Stralther. (1957), 3, 332; 20. DU MESNIL DE ROCHEMONT

Lehrbuch de Stralenterapie, (1958), Stuttgart, Enke: 21. MOLDOVAN I.: Bul. Oncologie (1954), 3, 56; 22. PETROȘANU J. N.: Bul. Oncologie (1954), 3, 40; 23. SABAD L. M.: Vopr. Onkol. (1956), 1; 24. SEVCENKO I. T. și colab.: Aplicațiile pașnice ale energiei atomice, Ed. Acad. R.P.R., București (1955); 25. SIEGERT A.: Stralenter. (1958), 106, 4, 567; 26. TUBIANA M.: cit. Oncologie generală, București, Ed. Med. (1961); 27. WANGENSTEIN O. U.: cit. McWhirter; 28. WEISSWANGE W.: Stralenter. (1957), 103, 4, 518; 29. MCWHIRTER R.: Brit. J. Radiol (1955), 327, 128; 30. MCWHIRTER R.: J. of Faculty of Radiologiste (1957), 4, 220.
