

ORIGINALES

ETIOPATOGENIA DEL CANCER DEL PULMON

Prof. L. G. GUILERA MOLAS

FACTORES ETIOLOGICOS QUE PUEDEN ACTUAR SOBRE EL PULMON CANCERIZANDOLO

Químicos	Derivados de la Hulla	Alquitrán Producto usado en el alquitranado de carretera. Resinas esquistosas Gases de combustión de motores a bencina.
	Hidrocarburos	Hidrocarburos de muy variado poder cancerígeno.
	Tabaco	
	Compuestos cíclicos nitrogenados	
Físicos	Mecánicos Pneumoconiosis	Polvos Antracosis Silicosis Asbestosis
	Radiaciones corpusculares	α β
	Radiaciones electromagnéticas	γ λ
Biológicos	Inflamaciones y alteraciones tróficas	Tuberculosis Lues

AGENTES QUIMICOS

1.-Tabaco

Datos experimentales: Ya ROFFO,¹ en 1939, extrajo por destilación de un alquitrán cancerígeno obtenido en diferentes clases de tabaco, un producto cuyas propiedades espectrográficas y de fluorescencia eran las del 1-3 benzo-

pireno y que resultó muy cancerígeno. WINDER y colaboradores,² han obtenido por pincelación de ratones con la solución acetónica de un alquitrán obtenido de cigarrillos, papilomas y epitelomas de la piel en proporción muy elevada y en un tiempo que, comparando la duración de la vida del ratón con la del hombre, puede ser esti-

mado equivalente al necesario para que en éste aparezca el cáncer pulmonar si es fumador.

ESSENBERG, ³ afirma que haciendo inhalar humo de cigarrillos al ratón blanco, ha conseguido elevar la frecuencia de los cánceres primitivos del pulmón. CAMPBELL ⁴ ha provocado el cáncer pulmonar en el 30 por 100 de los ratones sometidos a tal experimentación.

Presencia de hidrocarburos cancerígenos en el humo del tabaco.—Según LETTRE, H. y colaboradores, ⁵ la cantidad de 3-4 benzopireno que puede ser extraída de 1.500 cigarrillos fumados parcialmente, fué alrededor de 400 gammas. La obtenida de varios kilos de cigarrillos fué sólo de 1 miligramo y, por tanto, insuficiente para experimentarla en el animal. El 3-4 benzopireno, no puede ser detectado en cigarrillos no fumados.

Ello hace creer que el 3-4 benzopireno (y tal vez otros hidrocarburos) se forma en la combustión y es arrastrado por el humo, quedando de él muy poco en la colilla.

COMINS y colaboradores, ⁶ (Index, 1955, pág. 278), han examinado por espectrofotometría los productos de condensación del humo de 100 cigarrillos «fumados» en un aparato automático, en condiciones análogas a las de los fumadores. Estos productos representan un promedio de 4 gramos, y de ellos 1'02 microgramos, co-

rresponden a antraceno y 9'0 microgramos a pireno. Teniendo en cuenta que la extremidad de un cigarrillo encendido desprende entre 650 y 700 Cº, se concibe que de ambos hidrocarburos pueda derivarse por pirólisis hidrocarburos policíclicos cancerígenos.

De todas maneras, también resulta de este experimento, que en los productos de condensación del humo es escasa la cantidad de hidrocarburos capaces de transformarse en agentes cancerígenos.

Precisa, pues, admitir que estos obran sobre el pulmón en cantidades pequeñísimas, que se asocian a otros productos cancerígenos o que la temperatura del humo potencia su acción.

Tabaco en el hombre.—Tenemos por seguro que el tabaco en el hombre, es el agente causal de mayor importancia. Así lo prueban diversos hechos concordantes.

1. El aumento de la frecuencia del cáncer del pulmón corre parejas con el aumento del consumo de tabaco, según afirma BAUER ^{6 bis} (Alemania) y DOLL ⁷ (Inglaterra). El segundo añade que este paralelismo es menos tajante en los Estados Unidos y el primero dice que de 100.000 hombres entre 40 y 50 años, 20'5 fumadores y 8'6 no fumadores, padecen un cáncer bronquial.

En Strasburgo, FRUHLING y HÖRRENBERGER ^{7 bis}, señalan que en las necropsias por cáncer, el del

pulmón ha pasado del 5'1 por 100 de 1926 al 1930, al 18'7 por 100 del 1946 al 50, saltando del séptimo al primer lugar. Como causa de la mortalidad global ha pasado del 0'84 al 4 por 100 y aun estiman los autores, que esta cifra es inferior a la real.

Análogas comprobaciones han sido hechas en Los Angeles Country Hospital, por STEINER y colaboradores⁸ y ZYLMANN⁹ en el Hospital Barberg de Hamburgo. También en Dinamarca, según CLEMMESEN y colaboradores¹⁰, el cáncer de pulmón viene aumentando año por año desde 1931 al 50, habiendo pasado la mortalidad masculina por este cáncer, de 4-5 al 36-38 por 100.000 y la femenina del 1, al 2-4, por 100.000.

En Holanda, KORTEWEG,¹¹ señala un aumento constante de mortalidad por cáncer del pulmón en el hombre, habiendo pasado de 475 casos en 1938 a 1464 en 1952. En la mujer el aumento es mucho menos notable y, sobre todo, menos regular.

En Noruega, KREYBERG,¹² ha estudiado la mortalidad por cáncer del pulmón que ha subido notablemente, pasando de un coeficiente de 0'0978 por 10.000 en 1929, a otro de 0'6320 en 1949, en el hombre y de 0'0574 a otro de 0'2778, respectivamente, en la mujer.

Según GSELL¹³, en Suiza, donde el consumo de cigarrillos ha multiplicado por 11 desde 1924 a 1946, el número de muertes por

cáncer del pulmón, en el varón ha pasado de 68 en 1905 a 2.058 en 1949, multiplicándose por 30, y en la mujer ha pasado de 69 a 421, o sea 7 veces mayor. Por el contrario, en los pueblos que fuman poco, como los Mormones, el cáncer del pulmón sigue siendo raro.

Ello demuestra que es el tabaco y no otros factores inherentes a la vida moderna, el determinante principal del aumento del cáncer bronquial.

DAFF, DOLL y KENNAWAY,¹⁴ afirman que la curva de mortalidad por cáncer del pulmón correspondiente a estos 10 últimos años, señala valores como de 10 en Inglaterra y Gales, 5 en Suiza y 2 en Noruega y la del consumo de cigarrillos de 4, 2 y 1 respectivamente, mostrando clara concordancia.

HAMMOND,¹⁵ estudiando estadísticamente el problema en los Estados Unidos, encuentra que el fumar cigarrillos aumenta el riesgo del individuo a contraer cáncer del pulmón.

También GRAHAM¹⁶ cree que el aumento de mortalidad por cáncer bronquial en la población masculina de Norteamérica es debida al aumento en el consumo de tabaco.

2. Las profesiones en que más se fuma, aparecen más recargadas. —WASSINK,¹⁷ Director del Instituto del Cáncer de los Países Bajos, ha comprobado que los enfermos de cáncer del pulmón, y de la laringe, pertenecían muy frecuentemen-

te, teniendo en cuenta el censo de las profesiones en Holanda, a profesiones intelectuales, entre las cuales el uso del tabaco es muy elevado y raramente a oficios rurales. El tabaquismo o la permanencia en locales en donde se fuma, constituyen una de las causas exógenas del cáncer del pulmón.

3. El cáncer del pulmón, es más frecuente entre los grandes fumadores y aumenta con la cantidad de tabaco consumido y con el tiempo que dura el hábito de fumar.

DOLL y HILL, ¹⁸ de Londres, a base de una estadística de 649 casos, muy depurada y comparada con otra de igual número de enfermos afectos de otros cánceres o bien de otras enfermedades, ha encontrado que el 26 por 100 del grupo de hombres afectos de cáncer del pulmón, podían ser considerados grandes fumadores (25 a 50 cigarrillos), en tanto que sólo lo eran un 13 por 100 en el grupo testigo. Para las mujeres, estas proporciones eran aún más acusadas 25 y 10 por 100 respectivamente.

Los autores señalan también, que existe una relación evidente entre la intensidad del hábito y el cáncer del pulmón y que éste aparece tanto más precozmente cuando el vicio haya sido contraído por un sujeto más joven y es tanto más frecuente cuanto más tiempo haya durado. El 61'6 por 100 de los cancerosos fumadores inhalaban el humo.

STEELE, ¹⁹ analiza 201 casos, en la proporción de 7 hombres por una mujer, y encuentra que 92'4 por 100 eran fumadores y 67'6 por 100, grandes fumadores.

GSELL, ²⁰ señala que en Saint Gall el 87 por 100 de los cancerosos de pulmón eran muy fumadores (más de 15 cigarrillos al día).

Según CUTLER y LOVELAND, ²¹ el riesgo de contraer un cáncer del pulmón, deducido de tres importantes estadísticas es:

	80 años	70 años	60 años
No fumadores	6	4	2
Medio paquete al día mínimo	25	16	6
Medio a un paquete al día mínimo	49	30	11
Más de un paquete	80	53	13
Para el conjunto	43	37	11

DOLL y HILL creen que el aumento del cáncer bronquial, además de al uso del tabaco, puede ser debido al mayor número de diagnósticos exactos y también al uso de sustancias cancerígenas en el cultivo y preparación del tabaco. Puede que hayan variado mayormente estos últimos factores, que la cantidad del tabaco consumido.

En relación a estas sustancias, GSELL cita el arsénico empleado contra los parásitos del tabaco y propone la investigación del papel de fumar.

El riesgo de cáncer pulmonar, es menor en los fumadores de pipa y tabaco negro.—Así lo afirman los autores en general y particular-

mente DOLL y HILL ¹⁸ a base de su cuidadosa estadística y no sólo porque la cantidad de tabaco que consumen es menor, sino también por el modo en que es consumido.

WINDER y GRAHAM ²² comprueban en sus 605 casos en hombres, que 94 por 100 se dieron en fumadores de cigarrillos, 4 por 100 en fumadores de pipa y 3'5 por 100 en los de cigarros. Lo atribuyen a la gran práctica de la inhalación ejercida por los fumadores de cigarrillos. En los no fumadores ha encontrado sólo una frecuencia de 2 por 100, coincidente con la nuestra.

SADOWSKY y colaboradores, ²³ en su estudio estadístico, dan por segura la asociación entre el uso del cigarrillo y el cáncer del pulmón y de la laringe, pero no con el de la pipa o cigarro, en tanto que la relación entre la pipa y el cáncer del labio está también demostrada y es muy verosímil la asociación de la pipa y cigarro con el cáncer de la lengua y cavidad bucal.

En cuanto a la peligrosidad, según la calidad del tabaco, parece existe acuerdo en considerar el tabaco amarillo más peligroso que el negro.

La explicación de estos hechos hay que buscarla en la química, en la temperatura del humo y en la cantidad de éste que es inhalado. En principio, hay que creer que en la combustión del tabaco rubio se forma una cantidad superior de hidrocarburos cancerígenos que en el negro, debido ya a su calidad

en sí, ya a la adición de sustancias aromáticas. Se comprende que sea el humo del cigarrillo el que entra a mayor temperatura en la boca y que por ello sea mayor el efecto de los hidrocarburos, y que sean los fumadores de cigarrillos que con más frecuencia y en mayor cantidad inhalan el humo, los más abocados al cáncer bronquial. Es probable que en la combustión del papel se origine alguna sustancia que obre como cocancerígeno.

El adenocarcinoma y el cáncer de pequeñas células es menos influenciado por el tabaco que las formas epidermoides. Así lo afirma GRAHAM. ¹⁶ Esta es también la opinión de KREYBERG, ¹² quien estudiando las estadísticas de tres autores diferentes, encuentra que en la mujer la proporción de cánceres epidermoides, de pequeñas células y adenocarcinomas, no ha variado sensiblemente de 1925 a 1953, y que el aumento de frecuencia del cáncer pulmonar en ella puede ser debido a una mayor exactitud diagnóstica, en tanto que en el hombre el acentuado aumento se debe a los epidermoides y significa realmente una incidencia mayor, atribuible principalmente al tabaquismo.

Según STEELE ¹⁹ y KREYBERG, ¹² es mucho más frecuente el adenocarcinoma en la mujer. Ya hemos visto que, según KORTEWEG ¹¹ el aumento de la frecuencia del cáncer en ella es mucho menos acen-

tuada y, sobre todo, menos regular en el curso de los años. DOLL atribuye la menor frecuencia del cáncer bronquial en la mujer al menor hábito de fumar de ésta. Si se estudia la frecuencia de este cáncer en individuos de ambos sexos no fumadores, la frecuencia es análoga. En la estadística de WINDER y GRAHAM,²² 10 de 25 enfermas no eran fumadoras.

Localización del cáncer bronquial y humo de cigarrillos. — El cáncer bronquial se localiza donde es mayor la sedimentación de las partículas de humo de los cigarrillos (que miden de 2 a 10 micras), precisamente en las bocas de los bronquios segmentarios. Sin embargo, algunas regiones presentan depósitos bastante intensos y se observan en ellas menos cánceres. En la localización del cáncer, juegan, pues, un cierto papel las particularidades anatómicas y no son exclusivamente decisivos los factores mecánicos.

Nuestra estadística. — En nuestros archivos figuran 104 casos de cáncer del pulmón y mediastino: 97 en hombres y 7 en mujeres; la proporción resulta ser de 14 por 1. Descontados 7 casos de tumor mediastínico mal definidos, todos en varones, quedan 90 casos de cáncer del pulmón en hombres. Se distribuyen así:

No fumadores	2 %
Fumadores	40 %
Muy fumadores	58 %

El hecho de que de cada 100 casos sólo dos correspondan a no fumadores, hay que valorizarlo teniendo en cuenta la proporción entre fumadores y no fumadores en el conjunto de la población masculina.

Damos por seguro que el cáncer de pulmón es menos frecuente entre los no fumadores, de cuya tesis, afirmada por lo que ocurre en otras regiones (labio, boca, laringe), jamás hemos dudado. Las dudas o negativas de algunos, posiblemente interesadas en algunos casos, no han hecho vacilar nunca nuestra convicción. No obstante, la existencia de 7 cánceres bronquiales en mujeres, ninguna de las cuales fumaba y en algún hombre no fumador, indica que no es el tabaco la única causa incriminable.

Alquitrán e hidrocarburos

Datos experimentales. — En el pulmón del ratón, se observa un adenoma de arquitectura papilar y a veces tendencia quística, sin relación con los bronquios y que en los casos más avanzados puede ser considerado como un carcinoma. Puede homologarse con los cánceres humanos de células cilíndricas, de origen alveolar, más frecuentes en la mujer que en el varón. Su frecuencia espontánea es del 3 al 5 por 100 y puede ser aumentada por cruzamientos entre estirpes de mayores incidencias. LLYNCH, logró así una estirpe en la que lo

presentan el 37 por 100 de los animales. La frecuencia también puede ser aumentada mediante pincelaciones con alquitrán. MURPHY,²⁴ consigue así, con animales de 11 a 12 meses, 60 a 70 por 100 de tumores de pulmón. Cree que estos tumores no son debidos a la inhalación de partículas de alquitrán, sino a que éste altera el estado general de los animales, bastando entonces una irritación banal para que se desarrolle un cáncer en el pulmón.

También SCHABAD²⁵ sometió a esta pincelación varias generaciones sucesivas de ratones de su cría habitual y comprobó que la tasa de tumores pulmonares, pasó del 30 al 50 por 100 y llegó a alcanzar el 70 por 100. Elimina la vía respiratoria en la producción de adenomas pulmonares en el ratón, teniendo en cuenta que las inyecciones subcutáneas son tan eficaces como las pincelaciones, no existiendo en las inyecciones aspiración alguna de partículas.

LLYNCH, en su estirpe seleccionada de ratones con una incidencia espontánea del 37 por 100, alcanzó la de 85 por 100 mediante pincelaciones con alquitrán.

SCHABAD ha probado que si la aplicación de alquitrán se hace sobre la mucosa del recto o de la vagina, los tumores pulmonares se originan con una frecuencia sensiblemente igual a la observada en los ratones pincelados sobre la piel (20 a 22 en los de su cría que es-

pontáneamente lo presentan en proporción de 3 a 5 por 100). Si se reduce la frecuencia de las pincelaciones de modo que disminuya el número de cánceres cutáneos, el de tumores pulmonares sigue siendo el mismo, ocurriendo lo propio en el caso de que en lugar de alquitrán se utilicen resinas esquistosas de diverso origen y de un poder cancerígeno muy bajo e incluso nulo. El 1-2-5-6 dibencentraceno aumenta hasta un promedio de 35 por 100 la presencia de tumores pulmonares en los animales que sobreviven más de seis meses.

ANDERVONT²⁶ (1934) ha obtenido tales tumores mediante *inyecciones subcutáneas* de dibenzantrazeno disuelto en manteca, y en 1937 precisó que una dosis única de 0'8 mgrs. provoca la aparición de tumores pulmonares *antes de que haya transcurrido tiempo suficiente para que aparezca el sarcoma*, que es el tumor que de ordinario se produce por inyección subcutánea de hidrocarburos.

El pulmón sería, pues, mejor reactivo que el tejido conjuntivo para la determinación del potencial oncógeno. LETTINGA²⁷ ha señalado que si la dosis inyectada es inferior a 1 mgr., los sarcomas que se desarrollan localmente no van acompañados de adenomas pulmonares, mientras que si la dosis pasa de 2'5 mgrs. estos tumores son frecuentes.

La *inyección intravenosa* ha sido practicada en el conejo por TE-

DESCHI²⁸ empleando alquitrán y LACASSAGNE²⁹ utilizando el 1-2-5-6 dibenzantraceno, habiendo observado estos y otros autores una reacción proliferativa de los epitelios bronquiales, pero no su cancerización. ANDERWONT y LORENZ³⁰ creen que esta vía es la más eficaz para producir tumores del pulmón en el ratón. En las estirpes predispuestas, los primeros nódulos aparecen cuatro semanas después de la inyección de una dosis única de 0'2 a 0'5 mgrs. de dibenzantraceno o de metilcolantreno y casi todos los animales los presentan al cumplir las ocho semanas de practicada.

En las experiencias de FURTH J., FURTH O. y BREEDIS,³¹ la *inyección intraesplénica* de 0'05 cm.³ de una solución de benzopireno al 4 por 100 en manteca de cerdo, ha triplicado el porcentaje habitual de aparición de los tumores de que nos ocupamos en una estirpe de ratones, y MAGNUS, que intentaba producir tumores de estómago introduciendo en su interior una solución oleosa de dibenzantraceno por medio de una jeringa provista de una aguja a propósito, no consiguió el fin que se proponía, comprobando, en cambio, la existencia de adenomas pulmonares en la mayor parte de sus animales.

Tumores pulmonares provocados por aspiración de polvillo de alquitrán.—Son de especial interés, dada la opinión de ciertos autores que aceptan que el aumento de los cánceres del pulmón en el hombre

podrían ser debido, aparte del uso del tabaco, a la inhalación del polvo de las carreteras alquitranadas y de los gases escapados de los automóviles. El poder cancerígeno del producto empleado para el alquitranado de las carreteras queda probado por las experiencias de KLING, SAMSSONOW y HEROS,³² los cuales, pincelando la piel con dicho producto, obtuvieron epiteliomas de la piel y tumores del pulmón en el ratón.

Las experiencias de SMITH,³³ que durante tres meses expuso 20 ratones a una respiración de vapores de alquitrán obtenidos por calentamiento por un Bunsen, fueron negativas y una experiencia análoga practicada con los gases de escape de un motor de bencina, hechos respirar durante dos minutos tres veces al día con dos horas de intervalo, dió un solo adenocarcinoma en un animal muerto al .91 día de su tratamiento.

COSTA y SIGNORELLI³⁴ expusieron conejos, cobayos y ratas durante media a una hora diaria durante cinco meses, a una atmósfera saturada de finas gotitas de alquitrán disueltas en benceno. Comprobaron proliferaciones metaplásicas del epitelio brónquico y fenómenos congestivos e inflamatorios.

CAMPBELL,³⁵ (1934), en cambio, deduce de sus experiencias que es incontrovertibles el papel desempeñado por el polvo de las carreteras alquitranadas en el aumento

del cáncer pulmonar. Hizo vivir ratones en una atmósfera acondicionada (absorción del gas carbónico y del vapor de agua y desprendimiento de oxígeno). Seis veces al día se proyectaba en esta atmósfera una nube de polvo que flotaba durante 10 minutos. El análisis químico de la materia empleada que había sido recogida por el barrido de carreteras alquitranadas, permitía asegurar que en total habían sido proyectados 20 miligramos de alquitrán en el recipiente durante la experiencia. Entre el día 186 y el 284 aparecieron papilomas sobre la piel de la mayor parte de los ratones, de los cuales sobrevivían sólo la mitad de los que habían sido sometidos a la experimentación. Después de 537 días sólo sobrevivía el 2 por 100. El examen microscópico de los pulmones y de los ganglios traqueo-bronquiales demostró la presencia de polvo. Más del 70 por 100 de los ratones presentaron tumores pulmonares.

Para precisar el papel desempeñado por el alquitrán, CAMPBELL³⁶ (1937), utilizó en una nueva experiencia un polvo previamente purificado por extracción con benceno hasta que el extracto resultaba incoloro y ya no daba fluorescencia a la luz de una lámpara de vapores de mercurio. En este caso no se desarrolló ningún papiloma cutáneo, pero el número de tumores pulmonares, aunque muy reducido, siguió siendo supe-

rior a los que presentaron los testigos. Fueron también emprendidas experiencias análogas utilizando el gas de combustión del automóvil y el humo de cigarrillos.

El resultado comparativo de esta serie de investigaciones fué el siguiente: el polvo bruto de las carreteras alquitranadas produjo 64 por 100 de tumores de pulmón; el polvo de aquellas vías después de extraído el alquitrán, 45 por 100; el humo de cigarrillos, 30 por 100; los gases de automóvil y los testigos, 14 por 100.

KLING, SAMSSONOW y HEROS³² han obtenido cánceres de la piel y tumores del pulmón con pincelaciones del producto utilizado para el alquitranado de los caminos y LEITER, SHIMIKIN y SHOAR han provocado la aparición de sarcomas inyectando bajo la piel de ratones el alquitrán extraído del polvo de las ciudades.

ANDERVONT³⁷ (1937), ha obtenido tres meses después de la transfijión del pulmón con un hilo impregnado de 1.2.5.6. dibenzantraceno, 8 adenomas, 2 adenocarcinomas y 5 epitelomas epidermoides en 15 animales de los 35 que fueron sometidos a dicho experimento.

Epiteliomas epidermoides broncogénos. — MÖLLER³⁸ ha obtenido esta especie tumoral, perfectamente superponible al cáncer epidermoide bronquial humano, en 6 ratas de 24 pinceladas dos o tres ve-

ces por semana con alquitrán de hulla. Si la pincelación llega a durar 300 días, los tumores aparecen en el pulmón de todos los animales en experimentación, sólo en ellos y no en los controles.

Este tumor es raro en la rata y MÖLLER no cree que sea provocado por una acción general del alquitrán y sí por la inhalación de partículas del mismo.

Compuestos cíclicos nitrogenados y otras sustancias orgánicas

BIELSCHOWSKY ³⁹ ha administrado el 2-acetilaminofluoreno mezclado con los alimentos a 104 ratas, observando tumores en más de la mitad de los animales, 11 de los cuales presentaron adenomas pulmonares.

ANDERVONT ⁴⁰ ha obtenido también tumores del pulmón con el o-aminoazotolueno y el 3.4.5.6-dibenzocarbazol y BADGER y colaboradores ⁴¹ con derivados del 3.4-benzofenantreno, de la acridina y de fluoreno.

Gran sensibilidad del epitelio pulmonar a los excitantes químicos cancerígenos

En la cancerización a distancia, el hecho de que cualquiera que sea la vía empleada, sea en el pulmón donde se localiza el cáncer y no en otro órgano, por ejemplo, del aparato digestivo, también expuesto a la acción general del alquitrán e hidrocarburos y sometido aún más

que el pulmón a la acción directa ejercida por las sustancias que lamen o ingieren los animales pincelados, pone de relieve la gran sensibilidad del epitelio pulmonar del ratón frente a los hidrocarburos cancerígenos. Esta propiedad considerablemente exaltada en ciertas generaciones predispuestas, se manifiesta también frente a numerosas sustancias químicas diversas de actividad cancerígena muy desigual: o-aminoazotolueno y 3.4.5.6-dibenzocarbazol (ANDERVONT, 1939); 2-acetilaminofluoreno (BIELSCHOWSKY, 1944); derivados del 3.4-benzofenantreno, de la acridina y del fluoreno, según BADGER y colaboradores (1942), y aun ante resinas esquistosas prácticamente incapaces de cancerizar otro órgano que el pulmón.

Insistiendo en el estímulo, los tumores de pulmón se producen incluso en las estirpes reacias de ratones (SCHABAD) y en las ratas que casi no los presentan (MÖLLER), lo cual demuestra que el factor estímulo supera en importancia cancerígena al factor predisposición.

Mayor frecuencia del cáncer pulmonar en las ciudades

El cáncer es más frecuente en las grandes ciudades que en las pequeñas y en éstas que en la campiña. CURVEN y otros ⁴² lo han encontrado así en 56 condados ingleses. Lo mismo refiere CLEMMESSEN y otros ⁴³ para Dinamarca, compa-

rando Copenhague con las ciudades de provincia y las poblaciones rurales.

Ello puede significar que, aparte el tabaco, de uso general, actúan en las grandes poblaciones otros factores. BAUER, ⁶ bis atribuye a la inhalación de otros carcinógenos, aparte del tabaco, un papel en la génesis del cáncer bronquial. A este respecto señala que este cáncer es menos frecuente entre los campesinos que entre los habitantes de la ciudad y que de éstos son más afectos los conductores de locomotoras y chóferes. BAUER cita otras pruebas: el cáncer profesional sobrevenido en un artista que achaba fuego por la boca, en la cual retenía una mezcla de bencina y petróleo; y el cáncer de los viticultores, que utilizan arsenicales y cúpricos. Entre las sustancias que pueden ser inhaladas figuran los productos gaseosos de motores Diesel, el hollín, las esencias minerales, los gases producidos por las combustiones; otro grupo comprende los metales y sus aleaciones, y un tercer grupo los arsenicales, el asbesto y las combinaciones alifáticas como el isopropilo. Se pueden igualmente incriminar las mezclas de humo y niebla. En la atmósfera de ciertas ciudades, se pueden encontrar cantidades apreciables de benzopireno por metro cúbico de aire atmosférico. La asociación de varios de estos factores, actuando en el mis-

mo sentido, realizan una «sincarcinogénesis».

Para DOLL, ⁷ ciertas industrias de diverso tipo pueden ser generadoras del cáncer bronquial, debido a la producción de gases. Pero la proporción de individuos sometidos a tal contacto es escasa y no basta para explicar la notable diferencia en la frecuencia del cáncer bronquial entre los habitantes de la ciudad y los del campo.

Según el autor, el principal responsable de esta diferencia es el mayor consumo de tabaco en las ciudades. Si se estudia la mortalidad por cáncer bronquial en distintas regiones, se llega a la conclusión de que el factor urbano es de poca importancia, sino va asociado al factor tabaco.

La menor frecuencia del cáncer bronquial en la mujer, la atribuye el autor al menor hábito de fumar en ésta. Si se estudia la frecuencia de este cáncer en individuos de ambos sexos no fumadores, la frecuencia es análoga.

También nosotros afirmamos el principalísimo papel del tabaquismo en la génesis del cáncer bronquial, pero aceptamos la probable influencia de la aspiración de alquitrán, hidrocarburos cancerígenos y de productos de combustión de la hulla y sus derivados.

AGENTES FISICOS

Mecánicos, Pneumoconiosis

Polvos. — KREYBERG ¹² ha estudiado estadísticamente la influen-

cia de la profesión en 235 casos de cáncer pulmonar en Noruega, comprobando que los cánceres epiteliales primitivos de pulmón son más frecuentes en los sujetos, hombres y mujeres, sometidos a la inhalación de polvo.

Carbón. — Según KENNAWAY, E. L. y KENNAWAY, N. M.⁴⁴ el cáncer del pulmón entre los mineros de hulla en Inglaterra y País de Gales, es más frecuente entre los trabajadores de fondo, 77 por 100, que en los de superficie, 23 por 100 y parece quedar bien establecido que es menos frecuente la muerte por cáncer de pulmón en la minas donde la pneumoconiosis es menos frecuente.

Asbestosis. — NORDMANN, M. y SORGE, A.⁴⁵ en experiencias con ratones sometidos a la respiración de atmósferas de asbesto, durante un tiempo establecido por comparación con los datos de patología humana de la asbestosis, han observado una disminución del tercio de la vida normal de los animales y que el 30 por 100 de ellos presentaban un epiteloma pavimentoso de los bronquios y 42 a 57 por 100 diversos estados precancerosos en los mismos.

Según BOEMKE, F.⁴⁶ la frecuencia del cáncer pulmonar humano en relación con la asbestosis, varía según los autores del 13 al 17 por 100. Generalmente están situados en la base del pulmón y son pluri-

céntricos. El autor cita dos nuevos casos en una mujer de 57 años, y un hombre de 53, que habían trabajado aquella de los 17 a los 20 años en una fábrica de amianto y el hombre durante un tiempo análogo. En ciertos casos han transcurrido 37 años entre el contacto con el amianto y la muerte por cáncer pulmonar.

OWEN, T. K., BRIT,⁴⁷ citan un caso de cáncer de pulmón en un hombre de 39 años que veinte años antes trabajó sólo doce meses en una fábrica de amianto. En la autopsia se encontró un voluminoso tumor que rodeaba y comprimía el pulmón derecho y desplazaba el corazón y órganos mediastínicos hacia la izquierda. Adenopatías locales, pero no metástasis a distancia. En los pulmones numerosos focos de asbestosis.

Silicosis. — KLOTZ MAX, O.⁴⁸ en su revisión del tema silicosis y cáncer señala la discrepancia de opiniones, sosteniendo unos la simple coincidencia y otros la relación causal. El autor ha encontrado en 50 casos de silicosis observados en el Instituto de Patología y Bacteriología de la Universidad de Toronto, 9 casos de cáncer de pulmón, o sea, una proporción del 18 por 100, que está muy lejos de la observada en un grupo de 4.500 muertes por diversas causas, en cuyo grupo la frecuencia fué sólo de 1'7 por 100.

Por esto admite que la silicosis

del pulmón predispone al cáncer, pero no puede afirmar que sea como consecuencia de una esclerosis previa, ya que en tal caso todas las esclerosis (bronquíticas, neumónicas, tuberculosas) deberían actuar análogamente, y no parece ser así; y se pregunta si la sílice puede actuar como cancerígeno directo.

Radiaciones corpusculares

Cáncer de pulmón por aspiración de emanación de radio. — El caso de los mineros de Erzgebirge y de Joachimstal es trágicamente impresionante. De estas minas se extraen diversos metales, entre ellos el uranium, y sus obreros presentan con gran frecuencia el cáncer del pulmón (hasta 45'4 por 100 en las autopsias) después de 13 a 23 años de trabajar en ellas y en edades nada avanzadas (33 a 40 años).

Antes del descubrimiento de la radioactividad, HERTING y HESSE⁴⁹ (1879), atribuyeron este cáncer de los mineros de Schneeberg al arsénico contenido en el polvo de las minas, con el concurso de la irritación mecánica producida sobre el pulmón por la inhalación de partículas metálicas traumatizantes. La comisión médica designada en 1922 lo achacó al polvo inhalado (compuesto principalmente por sulfuro de hierro, arseniuros de níquel y cobalto y 0'45 por 100 de arsénico), dotado de una radioactividad superior a la del polvo or-

dinario. En el fondo de las galerías habían sido computadas hasta 50 unidades Mache de emanación sin que los investigadores atribuyesen al hecho consecuencias apreciables.

SIKL⁵⁰ (1930) y PIRCHAN y SIKL⁵¹ (1932) publicaron los resultados de la investigación practicada en las minas de Joachimstal, de las cuales hasta la segunda mitad del siglo XIX se extraía principalmente uranio en forma de peckblenda y contrariamente a lo observado en Schneeberg, la pneumoconiosis no era más acentuada en los mineros que en los hombres testigos de la misma edad, por lo cual el cáncer debía ser atribuido, no a la cantidad, sino a la calidad del cuerpo o cuerpos extraños aspirados. El análisis químico del parenquima pulmonar no permitió encontrar más que calcio, magnesio, aluminio y sílice, pero nada de arsénico, bismuto, cobalto, níquel, ni uranio, por lo cual la investigación hubo que dirigirse hacia la emanación radioactiva inspirada.

El estudio de la influencia de la emanación radioactiva sobre el pulmón de los mineros fué emprendida en 1931 por BEHOUNEK⁵² en Joachimstal y en el Schneeberg por RAJEWSKY.⁵³

BEHOUNEK⁵² muestra (1934) su sorpresa ante el hecho de que en el tejido pulmonar de un minero canceroso autopsiado, sólo se encontrase, a pesar de la precisión de la técnica de detección empleada,

una radioactividad no superior a la correspondiente a 10^{-13} gramos de radium por gramo de tejido. Posteriormente (1937), en colaboración con SIKL y TOMICEK, ⁵⁴ señala que en once cánceres de pulmón autopsiados, la radioactividad del pulmón fué la correspondiente a 10^{-7} gr. de radium, cantidad que LACASSAGNE no estima superior a la admitida como normal en el organismo humano, pero que sí resulta serlo si estimamos como cifra fisiológica la de 7.5×10^{-9} gramos de tejido señalado por RAJEWSKY ⁵⁵ (1941) en un sujeto de edad media (aumenta con la edad), de la cual el 90 por 100 se encuentra en el sistema óseo y el resto principalmente en la sangre, pulmones, hígado y bazo con un mínimo en el sistema muscular.

No podía ser atribuído el cáncer ni al arsénico, plomo, bismuto, cobalto, níquel y uranio, no demostrados en el pulmón por el análisis químico ni, según la opinión de algunos, a un exceso de radioactividad ubicado en el pulmón afecto. No obstante, en el fondo de los pozos de Joachimstal y de Schneeberg, la cantidad de emanación contenida en el aire pasaba a veces de 50 unidades Mache en lugar de $1/1000$ M. que es la correspondiente al aire normal. Por esto, aquellos autores admitieron la hipótesis de una acción inmediata de la emanación sobre las células pulmonares, coadyuvada

por la acción irritante del polvo inhalado.

RAJEWSKY, encontró en las galerías del Schneeberg una radioactividad variable entre 0'08 y 183 unidades Mache (ésta en el pozo llamado de la muerte). Considerando que de acuerdo con el examen de los individuos muertos por intoxicación crónica por el radium introducido en el organismo, la dosis peligrosa corresponde a 10^{-9} gramos por gramo de tejido. RAJEWSKY concluyó, que el límite de tolerancia para la emanación respirada durante largo tiempo, puede valorarse entre 3 y 30 unidades Mache. El propio RAJEWSKY con SCHRAUB y KAHLAU ⁵⁷, hizo vivir a animales en una atmósfera radioactiva compatible con una supervivencia suficientemente larga para que pudiesen desarrollarse tumores. En doce ratones que vivieron durante un promedio de 182 días en un emanatorio que contenía 1.16×10^{-9} curies por cm.^3 se observaron dos casos de cáncer y siete de adenomas, a veces múltiples, de pulmón, cuya frecuencia y malignidad histológica aumentaban con la duración del experimento. Durante el mismo tiempo sólo fué observado un adenoma en los animales testigos.

A despecho de una serie de datos positivos, las dudas acerca del papel cancerígeno de la emanación respirada, se apoyan sobre el hecho de que en las autopsias de mineros muertos de tal afección no

se ha encontrado ni en el pulmón ni en los huesos una radioactividad acentuada. Ello puede ser debido a que la eliminación de la emanación absorbida sea muy rápida, no dando tiempo para la sedimentación de un depósito radioactivo de importancia. Este puede ser tan pequeño que en el tiempo que dure la afección pulmonar con la obligada separación del enfermo de las minas *sea eliminado por los emanatorios* de manera que la radioactividad del cadáver no sea superior a la normal.

Respecto al tamaño e intensidad radiante de estos posibles depósitos es conveniente tener en cuenta que SCHAEFFER⁵⁶ ha publicado una observación de un obrero empleado durante muchos años en la preparación de radium y muerto a consecuencia de un cáncer de pulmón. Las autophisto-radiografías hechas con cortes de tejido pulmonar, le han demostrado que existían en él pequeños focos microscópicos de retención de radium, revelados por una emisión de partículas correspondientes a 7'6 por 10^{-12} gr. de radium elemento.

Intensidades correspondientes a 10^{-7} gr. de radium elemento por centímetro cúbico han sido comprobadas en los pulmones cancerosos de los mineros y ya hemos visto que las superiores a 10^{-9} han de ser estimadas peligrosas. Cabría, pues, que se constituyesen en el pulmón de aquellos trabajadores focos pequeñísimos de menos

de una micra, dotados de intensidad radiante suficiente para determinar la cancerización de una célula o grupo celular y susceptible, sin embargo, de escapar a la apreciación física de la radioactividad que no es posible medir micra por micra y que ha sido evaluada dando su promedio por gramo de tejido pulmonar.

Finalmente, cabe agregar que si tenemos en cuenta la acción de la radiación γ producida en la desintegración de la emanación puesta en contacto con el alveolo, puede actuar como cancerígena tal como quieren BEHOUNEK⁵² y SELBI⁵⁸ y se resiste a aceptar LACASSAGNE, y que la acción irritante y traumática de las partículas metálicas y polvos de arseniuros y de arsénico pueden sensibilizar el epitelio o actuar como cocancerígenos, llegaremos a la conclusión de que aun no habiéndose demostrado la existencia de una radioactividad aumentada en el pulmón autópsico de los mineros de Schneeberg y Joachimstal, ésta puede existir con todo en el vivo, centrada en diversos focos microscópicos y basta, aun siendo apenas superior a la dosis tolerada, para determinar la cancerización actuando como cocancerígenos otros agentes aspirados y posiblemente la radiación α producida por la emanación puesta en contacto con el alveolo.

Radiaciones electromagnéticas

Basta examinar el cuadro que

indica la profundidad a que alcanzan las distintas categorías de ondas que constituyen el espectro ondulatorio a que puede estar sometido el ser vivo, para ver que existen en aquél dos zonas en las cuales las radiaciones son incapaces de penetrar en los tejidos.

En efecto, entre los rayos X y los ultravioletas penetrantes, existe una franja de radiaciones constituida por los ultravioletas de longitud de onda más corta y los rayos marginales de Holweck, lindante con los rayos Roentgen, incapaces de atravesar la piel. La otra zona es la formada por los infrarrojos de más amplia onda.

De las radiaciones penetrantes sólo los rayos X y las ondas cortas hasta de 3 metros de longitud, son capaces de influenciar el aparato respiratorio. Las del espectro

visible y zona limitante de los infrarrojos y ultravioleta, no penetra suficientemente para alcanzarlo; las situadas en las zonas extremas del espectro ondulatorio, atraviesan el cuerpo humano sin dejar en él señales apreciables.

Los rayos X han sido agentes causales de cancerización de la laringe. Un primer caso fué aportado por KRUCHEN⁵⁹ en 1937. Se trataba de una mujer de 45 años que había sido irradiada veinte años antes por una afección tiroidea no neoplásica y que presentaba señales indelebles de radiodermatitis. KINDLER⁶⁰ aportó una observación relativa a una mujer de 39 años irradiada veinte años antes por hipertiroidismo. FURTH y FURTH⁶¹ han observado un aumento hasta el doble de los cánceres de pulmón en los ratones irradiados.

BIBLIOGRAFIA

1. ROFFO, A. H.: Krebs erzeugendes Benzopyren, gewonnen aus Tabaktee. Zeitsch. f. Krebsforsch. Octubre 1939, núm. 5, pp. 588-97.
2. WINDER, Ernest L., GRAHAM, E. A. y CRONINGER, A. B.: Experimental production of carcinoma with cigarette tar. Cancer Research. Diciembre 1935, tomo 13, núm. 12, pp. 855-64.
3. ESSENBERG: Cigarette smoke and the incidence of primary neoplasm of the lung in the albino mouse. Science, 1952, 116, p.
4. CAMPBELL, J. A.: The effects of exhaust gases from intern combustion engines and of tobacco smoking upon mice with special reference to incidences of tumours of the lung. Brit. J. exp. Path. T. 17, p. 146, 1939.
5. LETTRE, H. y colaboradores: Angew. Chemie, p. 212, 19566.
6. COMINS y colaboradores: Index analyticus, p. 278, 1955.
- 6 bis. BAUER, K. H.: Der Bronchialkrebs-ein Produkt inhalierter Karzinogene-Dtsch. Med. Wschr. Abril 1954, núm. 16, p. 615.
7. DOLL, R. — Bronchial carcinoma: incidence and etiology. Brit. Med. J. Sep. 1953, pp. 521-537 y 528-290.
- 7 bis. FRUHLING, L. y HORRENBERGER, D.: De l'augmentation actuelle de la fréquence des cancers pulmonaires d'après l'estadistique nécropsique. Bull. Assoc. etude cancer. 1953, núm. 1; pp. 17-30.
8. STEINER y colaboradores: Pulmonary carcinoma revealed at necropsy with reference to increasing incidence in the Los Angeles County Hospital. J. Nat. Cancer Inst. Bethesda, Diciembre 1950, núm. 3, pp. 497-510.
9. ZYLMANN, E.: Ein stadistischer Beitrag

- zur Krebshaufigkeit, unter besonderer...
Zeitsch. für Krebsforschung 1952. T. 58,
n. 2, pp. 239-274.
10. CLEMESSEN y colaboradores: The increase in incidence of carcinoma of the lung in Denmark 1931 to 1950. *Brit. J. Cancer*. Marzo 1953, núm. 1, pp. 1-9.
 11. KORTEWEG, R.: Mortality from lung cancer in the Netherlands... *Brit. J. Cancer*. Marzo 1951, núm. 1, pp. 34-39.
 12. KREYBERG, L.: The occurrence of lung cancer in Norway. *Brit. J. Cancer*. Junio 1954, núm. 15, pp. 209-214.
 13. GSELL, O.: Bronchial Karzinom und Tabak. *Schweizer. Medizin. Wochensch.* Julio 1951, núm. 28, p. 662.
 14. DAFF y colaboradores: Cancer of the lung in relation to tobacco. *Brit. J. Cancer*. Marzo 1951, núm. 1, pp. 1-20.
 15. HAMMOND, D.: Lung cancer and common inhalants. *Cancer*, Nov. 1954, número 6, pp. 1100-1108.
 16. GRAHAM: Remarks on the aetiology of bronchogenic carcinoma. *Lancet*. Junio 1954, pp. 1305-1308.
 17. WASSINK, W. F.: Ontstaansvoorwaarden voor longkanker. *Ned. Tijds. v. Gen.* Amsterdam. 13 nov. 1948, núm. 46, páginas 3732-48.
 18. DOLL, R. y HILL, A. B.: Smoking and carcinoma of the lung. *Brit. Med. J.* Septiembre 1950, núm. 2, pp. 739-748.
 19. STEELE, C. H.: Bronchogenic carcinoma: analysis of 201 proved cases. *Ann. of Oto-rhino-Laryng.* Marzo 1954, núm. 1, pp. 5-21, Saint Louis.
 20. MÜLLER, F.: Tabakmissbrauch und Lungencarcinoma. *Zeits. f. Krebsforsch.* 1939, núm. 1, pp. 57-85.
 21. CUTLER, S. y LOVELAND: The risk of developing lung cancer and his relations to smoking. *J. Nat. Cancer Inst.* Bethesda. Agosto 1954, núm. 1, pp. 201-211.
 22. WINDER y GRAHAM: Tobacco smoking as a possible aetiological factor in bronchiogenic carcinoma. *J.A.M.A.*, Chicago. Mayo 1950, núm. 4, pp. 329-36.
 23. SADOWSKY, D. y colaboradores: The statistical association between smoking and carcinoma of the lung. *J. Nat. Cancer Inst.* Bethesda. Abril 1953, núm. 5, pp. 1237-58.
 24. MURPHY, J. y STURN, E.: Primary lung tumors in mice following the cutaneous application of coal tar. *J. exp. Med.* 1925, p. 693.
 25. SCHABAD: Tumeurs primitives du poumon chez les souris badigeonnées au goudron. *C. R. Soc. de Biol.* 1928, p. 1497.
 26. ANDERVONT: The production of the dibenzanthracene tumors in pure strain mice. *Pub. Health. rep.* T. 49, p. 620. 1934.
 27. LETTINGA, T. W.: Die carcinogene Wirkung van Kleine dose 1.2.5.6.dibenzanthracen. *Acad. Proefschrift Amsterdam*, 1937.
 28. TEDESCHI, C.: Lesioni de catrame par via endovenosa. *Tumori*, T. 16, página 101. 1930.
 29. LACASSAGNE, A.: Essais de production du cancer chez la lapin au moyen du 1.2.5. 6.-dibenzanthracène. *C. R. Soc. Biol.* T. 114, p. 660, 1933.
 30. ANDERVONT, H. B. y LORENZ: Dibenzanthracene tumors in mice. *Pub. Health. rep.* T. 52, p. 637. 1939.
 31. FURTH, J., FURTH, O. y BREEDIS: Monocytic Leukemia and other neoplastic diseases... *Am. J. Cancer*. T. 34, p. 169, 1938.
 32. KLING, A., SAMSSONOW, N. y HERCS: Cancers primitifs du poumon provoqués chez les souris par les huiles légères de goudron de houille. *C. R. Acad. Sci.* T. 206, p. 1268, 1938.
 33. SMITH, R. E.: The etiology of primary lung carcinoma: and experimental and clinical investigation. *J. Cancer res.* T. 12, p. 134. 1928.
 34. COSTA, A. y SIGNORELLI: Ricerche sperimentali sui fenomeni allo morfici... *Sperimentali*. T. 86, p. 541. 1932.
 35. CAMPBELL, J. A.: Cancer of skin and increase in incidence of primary tumours of lung... *Brit. J. exp. Path.* T. 15, p. 2870. 1934.
 36. CAMPBELL, J. A.: The effects of road dust «freed» from tar products. *Brit. J. exp. Path.* T. 18, p. 215, 1937.
 37. ANDERVONT, H. B.: Lung tumours induced by subcutaneous injection of 1.2. 5.6.-dibenzanthracene different media and by its direct contacts with lung tissues. *Pub. Health rep.* T. 52, p. 1548, 1937.
 38. MOLLER, P.: Carcinoma pulmonaire primaire chez les rats pie budigeonnes au goudron. *Acta pathol. et microb. scandinav.* T. 1, p. 412. 1924.
 39. BIELSCHOWSKY, F.: Distant tumours produced by 2-amino and 2-acetyl-amino-flourene. *Brit. Jour. exp. Pathol.* Tomo 25, p. 1, 1944.
 40. ANDERVONT, H. B.: The induction of pulmonary tumours in strain A mice by injection of 2-amino-5 azotolueno or 3.4.5.6.-dibenzcarbazole. *Pub. Health rep.* T. 54, p. 1529, 1939.
 41. BADGER, G. M., COOK, I. W., HEWETTO, L., KENNAWAY, E. L., KENNAWAY,

- N. M., y MARTIN: The production of cancer by pure hydrocarbons. *Pat. VI. Proc. roy. Soc. B. T.* 131. p. 170, 1942.
42. CURVEN, KENNAWAY, E. L. y KENNAWAY, N. M.: The incidence of cancer of the lung and larynx in urban and rural districts. *Brit. J. Cancer.* Junio 1954, núm. 2, pp. 181-198.
 43. CLEMMESSEN, J., NIELSEN, A. y JENSEN, E.: The increase in incidence of carcinoma of the lung in Denmark 1931 to 1950. *Brit. J. Cancer.* Marzo 1953, número 1, pp. 1-9.
 44. KENNAWAY, E. L. y KENNAWAY, N. M.: The incidence of cancer of the lung in coal miners in England and Wales. *Brit. J. Cancer.* Marzo 1953, núm. 1, pp. 10-18.
 45. NORDMANN, M. y SORGE, A.: Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch. *Zeitsch. f. Krebsforsch.* Marzo 1941, pp. 168-182.
 46. BOEMKE, F.: Cancer dans un poumon asbestosique. *Med. Monatsch.* 1953, número 2, pp. 77-81.
 47. OWEN, T. K. BRIT.: *Brit. J. Cancer.* Diciembre 1951, núm. 4, pp. 382-383.
 48. KLOTZ MAX, O.: The association of silicosis and carcinoma of the lung. *Am. J. Cancer.* Enero 1939, núm. 1, páginas 38-49.
 49. HAERTING, F. H. y HESSE, W.: Der Lungenkrebs, die Bergkrantheit in den Scheneberger Gruben, 1879.
 50. SIKL, H.: Über der Lungenkrebs der Bergleute in Joachimstal-Zeits. f. Krebsforsch. T. 32, p. 609. 1930.
 51. PIRCHAN, A. y SIKL, H.: Cancer of the lung in the miners of Jachymow (Joachimstal). *Am. Jour. Cancer.* T. 16, página 681. 1932.
 52. BEHOUNEK, F.: Recherches sur la radioactivité des organes humains et animaux. IVe. intern. Radiokingr. Zurich, T. 2, p. 413, 1934.
 53. RAJEWSKY, B.: Bericht über die Schöneberger Untersuchungen. *Dtsch. med. Wochensche.* T. 1, p. 488, 1911.
 54. BEHOUNEK, F., SIKL y TOMICEK, O.: Further research on cancer of the lung in the miners of Jachymow (Joachimstal) IIè. *Congres inter. lutte contre cancer.* Bruxelles. T. 2, p. 109, 1937.
 55. RAJEWSKY, B.: Physikalische Diagnostik der Radiumvergiftungen. Einrichtung einer Untersuchungsstelle. *Strahlenther.* T. 69, p. 438, 1941.
 56. SCHAEFFER, H.: Bestimmung von Dispersitat und Starke Kleinster, Radiumablagerungen im Kospergewebe... *Naturwiss.* T. 31, p. 383, 1943.
 57. RAJEWSKY, B., SCRAUB, A. y KAHLAU, G.: Experimentelle Geschwulstserzeugung durch Einarmung Radiumemanaation, *Naturwiss.* T. 31, p. 170, 1943.
 58. SELBIE, F. R.: Tumors in rats and mice following the injection of thorotrast. *Brit. J. exp. Pathol.* T. 19, p. 100, 1938.
 59. KRUCHEN, C.: Spatschadigungen durch Roentgenstrahlen. *Strahlenthe.* T. 60, página 466. 1937.
 60. KINDER, K.: Beitrag sur frage der Entstehung des Roentgenkrebses in inneren Organen. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* T. 54, p. 153, 1943.
 61. FURTH, J. y FURTH, O. B.: Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with X rays. *Am. J. Cancer.* T. 28, p. 54, 1936.
 62. BOBBIM, E. y SILVERMANN GERTRUDE: Coexistente bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. *Cancer New York.* Enero 1949, pp. 65-97.
 63. CUNNAR: *Actas del Congreso de cirujanos del tórax.* Barcelona, 1954.
 64. SCHWARTZ: Id., id.
 65. CARRIERE, G. y colaboradores: Cancer bronchopulmonaire developpé dans une lobite sclereuse retractile supérieure droite chez un syphilitique. *Bull. Assoc. fr. p. l'étude du cancer.* Mayo 1939, núm. 4, pp. 615-626.