

La cámara oxihiperbárica asociada al telecobalto en el tratamiento del cáncer regionalmente avanzado *

POR LOS DOCTORES

MANUEL RIEBELING y J. G. VELAZQUEZ

RESUMEN

Los estudios de radiobiología, física e histología son las bases en que se funda el efecto del oxígeno hiperbárico asociado a la irradiación en el tratamiento de procesos malignos regionalmente avanzados.

En los tejidos tumorales las células son más radiorresistentes y requieren dosis triples de irradiación para poder ser destruidas, y estas dosis no son compatibles con los tejidos normales.

El paciente que respira dentro de la cámara de oxígeno hiperbárico tiene en su hemoglobina la misma cantidad de oxígeno que cuando respira aire.

El gran aporte de oxígeno a los tejidos viene en disolución en los líquidos, en los cuales aumenta su contenido veinte veces. Este reciente descubrimiento tiene incontables aplicaciones médicas. En nuestro caso hace recuperar la radiosensibilidad normal a tumores radiorresistentes.

Con la lámina de hierro y ventanas de plástico han fabricado una cámara hiperbárica en Guadalajara, probada a quince atmósferas de presión para trabajar a tres atmósferas con presión de oxígeno.

Una vez oxigenado el paciente, se coloca en posición bajo la bomba de cobalto 60 y se hace el tratamiento igual que si fuese hecho en el aire. Todo el procedimiento se realiza en menos de cincuenta minutos.

El primer tratamiento se hizo a partir de septiembre de 1965. Se han tratado nueve casos con procesos malignos: los cinco primeros no concluyeron el tratamiento por complicaciones de la generalización, a pesar de lo cual cuatro se beneficiaron tanto clínica como radiográficamente. Los últimos cuatro pacientes han recibido dosis mayores de 5.000 rads., con lo cual se han observado mejorías objetivas muy manifiestas.

RESUME

Les études de radiobiologie, physique et histologique sont les bases sur lesquelles est fondé l'effet de l'oxygène hyperbarique associé à l'irradiation dans le traitement des processus malignes régionallement avances.

Dans les tissus tumoraux les cellules sont plus radiorésistantes et requièrent des doses triples d'irradiation pour pouvoir être détruites. Or, ces doses ne sont pas compatibles avec les tissus normaux.

Le patient qui respire à l'intérieur de la chambre d'oxygène hyperbarique a, dans son hémoglobine, la même quantité d'oxygène que lorsqu'il respire de l'air.

Le grand apport d'oxygène aux tissus apparait sous forme de dissolution dans les liquides et augment de vingt fois son contenu. Cette découverte récente rencontre d'innombrables applications médicales. En ce qui nous concerne, il fait récupérer la radio-sensibilité normale à des tumeurs radio-résistantes.

Avec la lamelle de fer et des fenêtres en plastique, une chambre hyperbarique a été montée à Guadalajara, près de Madrid. Elle a été essayée à quinze atmosphères de pression pour travailler à trois atmosphères de pression d'oxygène.

Une fois oxygéné le patient est placé sous la bombe de cobalt 60 et le traitement est appliqué comme s'il était fait dans l'air. Tout le processus se déroule en moins de 50 minutes.

Le premier traitement a été réalisé à partir du mois de septembre 1965. Neuf cas pernicieux ont été traités. Les cinq premiers n'ont eu aucune conclusion satisfaisante en raison de certaines compli-

* Trabajo presentado por invitación en la Soc. Mexicana de Estudios Oncológicos, Méx., D. F., 27 de junio de 1966.

cations de la généralisation. Malgré tout, quatre cas ont évolué d'une façon satisfaisante cliniquement et radiographiquement. Ces quatre derniers patients ont reçu des doses de plus de 5.000 rads et des améliorations objectives très manifestes ont pu être observées.

S U M M A R Y

The effect of hyperbaric oxygen associated to irradiation in the treatment of regionally advanced malignant processes is based upon the bases of radiobiology, physics and histology studies.

Cells are more radio-resistant in tumorous tissue and require triple doses of irradiation in order to be destroyed, but these doses are not compatible with normal tissue.

The patient breathing inside the hyperbaric oxygen tent has in his hemoglobine the same amount of oxygen as when he breathes air.

The patient breathing inside the hyperbaric oxygen tent has in his hemoglobine the same amount twenty times. This recent discovery has unnumbered medical applications; in our case it makes radio-resistant tumors to recover their normal radiosensitiveness.

A hyperbaric tent has been built in Guadalajara with sheet iron and plastic windows, tested at 15 atmospheres for work at 3 atmospheres with oxygen pressure.

Once the patient is oxygenated, he is placed in position under the cobalt-60 bomb, and the treatment is performed just as if it was made in the air. The whole procedure is carried out in less than 50 minutes.

The first treatment was made beginning in September 1965. Nine cases with malignant processes have been treated; the first five did not finish the treatment because of generalization complications, in spite of which four benefited both clinical and radiographically. The last four patients have received doses of over 5,000 rads. with which very patent objective improvement has been observed.

К Р А Т К И Й О В З О Р

Данные изучения радиобиологии, физики и гистологии являются основой для эффективного применения гипербарического кислорода в сочетании с облучением при очень распространенных регионарно злокачественных процессах.

Клетки опухолевых тканей имеют большую сопротивляемость по отношению к облучению радиом, вследствие чего требуется тройная доза иррадиации для их разрушения; с другой стороны эта доза неприемлема по отношению к нормальным тканям.

Больной, который дышит в камере, наполненной гипербарическим кислородом, имеет в своем гемоглобине такое же количество кислорода, как когда он дышит на воздухе.

Большое количество кислорода поступает в ткани в растворенном виде с жидкостями в которых его содержание увеличивается в двадцать раз. Это недавнее открытие имеет множество применений в медицине; в данном случае способствует восстановлению нормальной радиочувствительности опухолей, очень стойких к облучению.

Из железных пластин и с окнами из пластика построена в Гвадалахаре гипербарическая камера, испытанная на 15 атмосфер давления для работы при трех атмосферах кислородного давления.

После того, как больной насыщен кислородом, его помещают под бомбу кобальта-60 и проводят лечение так же, как если бы его производили на воздухе. Зесь процесс длится менее чем 50 минут.

Первое лечение было осуществлено начиная с сентября 1965 года. Были подвергнуты лечению 9 больных с злокачественными процессами; первые пять не закончили лечения из-за генерализованных осложнений, хотя четыре из них получили большую пользу как в клиническом, так и в радиологическом отношении. Последние четыре пациента получили дозы, превышавшие 5 000 рад., в результате чего наблюдалось заметное объективное улучшение.

El efecto del oxígeno en la radioterapia se basa en una gran serie de hechos de radiobiología experimental, de los cuales señalamos los más importantes.

1.º En 1953 Gray (9, 10 y 11) demuestra que el grado de radiosensibilidad de todas las células está relacionado a la cantidad de oxígeno del medio en que se encuentran precisamente en los momentos de recibir el tratamiento. La escasez de oxígeno conduce a la radiorresistencia; ésta llega a elevarse hasta un factor de tres. La misma célula irradiada en presencia de oxígeno tiene una radiosensibilidad normal, igual a 1.

2.º Hultborn y colabs., en 1954 (4), demostraron que con gran frecuencia hay hipoxia y anoxia en las células tumorales, experimentalmente la respuesta al tratamiento mejora compensando la falta de oxígeno.

3.º Gray y Tomlison (10), en 1957, publican sus observaciones en relación con el cuadro histológico que con gran frecuencia se repite en el cáncer escamoso. Hay una serie de puntos de necrosis equidistantes de los vasos del estroma, aproximadamente a 150 micras, que se sitúan entre los nódulos o cordones formados por las células malignas. La repetición de estos islotes a una distancia que de continuo se repite hace pensar que el oxígeno procedente del estroma termina un poco antes de estas distancias; adyacentes a estas necrosis es donde hay células con vida hipóxica o anaerobia, las cuales, con ser un número no mayor del 1 por 100 y no siendo destruidas por el tratamiento, ulteriormente adquieren nueva capacidad de crecimiento para formar las recurrencias.

4.º Scott y colabs., en 1953, hacen una observación importante: en los tumores pequeños la administración de oxígeno puro

a una atmósfera mejora resultados de la terapia radiante, pero cuando los tumores tienen mayor volumen se hace indispensable para lograr resultados que la presión del oxígeno sea de tres atmósferas absolutas.

5.º En 1956, Wright (22) hace un resumen de todas las posibilidades teóricas y prácticas sobre los efectos del oxígeno en radioterapia. Menciona otros factores que tal vez en el futuro lleguen a ser de utilidad, como el empleo de otra clase de radiaciones, el uso de la hipotermia, la anoxia de los tejidos normales, etc.

Pertenece a la escuela inglesa la mayor parte de los estudios de radiobiología y de histología en que se basan los efectos del oxígeno en radioterapia. Igualmente pertenece a la misma escuela el empleo de la cámara oxihiperbárica en pacientes cancerosos. Su uso fue iniciado por Churchill Davidson en 1954, publicando su segundo trabajo en 1957 (1). Seguramente influido por las ideas del siglo pasado sobre la intoxicación por el oxígeno, decidió hacerle solamente bajo anestesia general, con el objeto de asegurarse contra los efectos de las convulsiones. Esto obligó a fraccionar el tratamiento en forma especial, aplicando dosis tumor de 3.500 rads. en un total de seis sesiones y en un tiempo no mayor de dieciocho días. Hasta la fecha sigue haciendo el tratamiento en igual tiempo y fraccionamiento, pero desde 1959 suprimió totalmente la anestesia general.

En la actualidad sigue empleando la miringotomía bilateral, perforando los dos tímpanos por medio de agujas que permanecen *in situ* durante los días del tratamiento, maniobra que sólo él sigue usando. "Su criterio terapéutico" tampoco ha cambiado hasta la fecha; lo emplea "en aquellos casos localmente avanzados que la te-

rapia radiante convencional tiene en ellos poco valor". A esto se debe que su estadística reunida en once años de trabajo (6) se encuentre limitada a 235 casos.

El progreso más grande logrado después del anterior también se debe a la escuela inglesa. Desde 1959, *Emery, Lucas y Williams* (12 y 13) han dado un gran paso en la simplificación técnica.

Si la presión máxima a que se sujeta a los enfermos no es mayor de tres atmósferas absolutas, el procedimiento se vuelve perfectamente inocuo, al grado de permitir el fraccionamiento normal, tratamiento durante cuatro a ocho semanas. Además, esto permite hacer un tratamiento en pacientes ambulatorios.

La supresión de la anestesia repetida y de la hospitalización ha vuelto al procedimiento aceptable a numerosas Clínicas; esto ha aventajado la realización de esta técnica. El grupo mencionado ha conseguido también realizar una cámara de plástico fabricada por *Vickers*.

"Proporcionalmente a la presión de un gas aumenta su solubilidad en líquidos." Esta es la ley de *Henry*. Los líquidos de la sangre contienen 0,3 por 100 de oxígeno; de no ser por la presencia de la hemoglobina, que casi siempre está saturada de oxígeno, el cuerpo requeriría para oxigenarse 120 litros de líquido en circulación. Respirando aire atmosférico al nivel del mar, examinando la sangre de una arteriola encontramos una saturación de hemoglobina con 97 por 100, al mismo tiempo que el oxígeno disuelto en los líquidos es sólo del 0,3 por 100.

Respirando oxígeno puro a una atmósfera de presión, la hemoglobina sigue casi igual, contiene 100 por 100 de oxígeno, y los líquidos contienen una cantidad de oxígeno que ha subido al 2 por 100.

Respirando oxígeno a presión de tres atmósferas, la hemoglobina sigue igual, contiene 100 por 100 de oxígeno; en cambio, los líquidos llevan el 6 por 100 de oxígeno en disolución, o sea veinte veces la cantidad normal de oxígeno disuelto en los líquidos.

La presión de oxígeno a tres atmósferas es la presión que se considera óptima para el trabajo con la cámara hiperbárica.

Téngase presente que este nivel tan alto de oxigenación baja inmediatamente que el sujeto vuelve a respirar el aire en condiciones normales. Lo anterior explica el objetivo físico, biológico y farmacológico que consigue la presión de tres atmósferas en la cámara del oxígeno con los sujetos que ahí se tratan.

TECNICA

Hemos fabricado una cápsula de lámina de hierro que tiene algo más de 2 m. de largo con un diámetro de 60 cm., soportada por ruedas. En su parte superior existen tres ventanas de plástico. Uno de sus extremos se cierra con una puerta de 50 cm. de diámetro; estando abierta, rueda por ella fácilmente una camilla sobre dos rieles fijos a la parte interior del tanque; salen al exterior las tres cuartas partes de la camilla; en estas condiciones, el paciente se coloca él mismo sobre la camilla, y una vez en decúbito, ésta se empuja hacia el interior de la cápsula; las ventanas permiten colocar desde el principio el campo marcado en el paciente para recibir el tratamiento. Se procede luego a cerrar la puerta, y simultáneamente se abre la llave del oxígeno; en los primeros minutos se expulsa al exterior el aire; después de cinco minutos de tener la llave de escape abierta, ésta se regula con una salida de 20 litros por minuto,

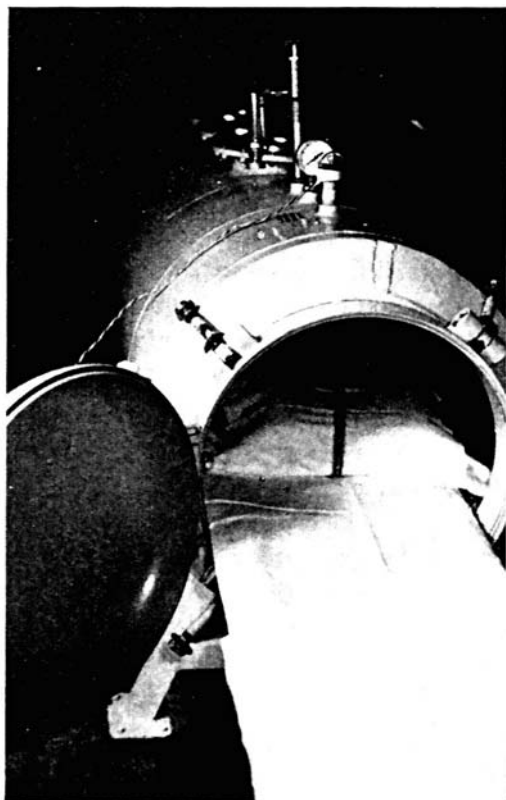


FIG. 1

con lo que se sigue purificando la atmósfera interior, sacando tanto el vapor del agua como el bióxido de carbono, conservando toda la operación una pureza en el contenido del oxígeno mayor del 90 por 100. Mientras tanto, la presión del tanque se sigue elevando, hasta llegar a un total de tres atmósferas absolutas; llegando a este término, sigue el paciente diez minutos para darle la máxima oxigenación de los tejidos; los últimos minutos de este tiempo se aprovechan para colocar la cápsula y acomodar el paciente con el localizador luminoso que tiene la bomba de cobalto. El tratamiento dura pocos minutos. Actualmente contamos con una segunda bomba de cobalto con carga de 3.000 curies.

Terminada la aplicación de la radiación,

se suprime la alimentación del oxígeno, y por la llave de escape se permite la salida de la presión del tanque, operación que toma seis minutos; simultáneamente se rueda la cámara afuera del recinto de la bomba de cobalto; en cuanto la presión ha descendido a cero, el paciente sale al exterior. La apertura y cierre de la puerta de la cámara se hace operando cuatro tornillos.

Cuarenta y cinco minutos en total toma del principio al fin cada sesión de tratamiento, incluyendo la irradiación.

La intercomunicación con el paciente es algo indispensable: podemos escuchar sus palabras y aclararle sus preguntas, que nos es conveniente para ayudar con los propios movimientos del paciente dirigidos por nuestras órdenes para su acomodación.

Hasta la fecha, en más de 300 sesiones de tratamiento no tenemos que lamentar ninguna complicación. Los pacientes son tratados en sesiones iguales a las que emplearíamos si se les hiciera tratamiento en el aire; la duración del tratamiento viene siendo alrededor de ocho semanas. Las dosis aplicadas mínimas al tumor han sido entre 5.000 y 6.000 rads.

Con frecuencia tenemos que recurrir a campos de tratamiento hasta de 18 X 18 cm., lo cual, en algunos casos, produce reacciones un poco más visibles de pigmentación;

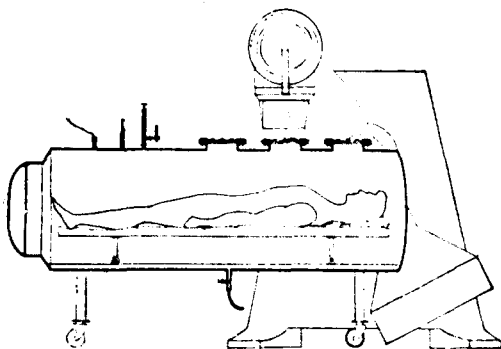


FIG. 2

hay que tomar en cuenta que la piel algunas veces ha recibido más de 7.000 rads. en superficie.

Se ha exagerado mucho el temor de un incendio o una explosión. Recuérdese que esto ha pasado una vez en varios millones de intervenciones quirúrgicas en donde se emplean mezclas de gases explosivos. Recuérdese que los soldados tienen siempre juntos un tanque de oxígeno y uno de acetileno, y los dos se prenden juntos y se queman juntos; también en este caso las explosiones han sido muy remotas, y porque éstas hayan tenido lugar no se ha dejado de seguir trabajando. Hoy en día está casi totalmente demostrado que la intoxicación del oxígeno a tres atmósferas no existe. La cantidad de oxígeno empleada en cada tratamiento es de 2.000 litros aproximadamente. Si se hacen 40 tratamientos, el total es de 80.000 litros por paciente.

RESULTADOS

Tanto *Churchil Davidson* (6) como *Wildermuth* (19 y 20), que es el que ha hecho el mayor número de sesiones con la cámara oxihiperbárica en pacientes cancerosos, no se atreven a dar estadísticamente ninguna importancia a sus resultados. Nadie hasta la fecha ha podido conducir una estadística de pacientes iguales de los que uno sea sometido a este tratamiento y el otro sea tratado en el aire; es imposible conseguir material de pacientes por duplicado.

Churchil Davidson, en la publicación más reciente (6), menciona haber conseguido la esterilización del primario en el 56 por 100 de 235 casos; también indica haber conseguido la esterilización de ganglios invadidos en el 73 por 100 de 90 cánceres pertenecientes a cabeza y cuello.

Wildermuth (20) es el autor que ha rea-

lizado el mayor número de tratamientos: en 456 casos ha aplicado 3.766 sesiones, siempre en pacientes ambulatorios, en todas las edades y sin premeditación; síntomas de intoxicación los ha observado en pacientes con fiebre, diabéticos mal controlados, nunca en sujetos sin estas complicaciones. Indica que el tratamiento es mejor tolerado que ninguno de los recursos actualmente empleados de quimioterapia en asociación con la radiación. Llama la atención hacia el tratamiento donde hay que radiar glándula salival, cartílago, hueso, córnea, medula; estos tejidos normales en presencia del oxígeno tienen menor tolerancia; indica que la dosis total en ellos no debe sobrepasar de 3.500 a 4.000 rads. El número mayor de casos que él ha tratado está reclutado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, así como de invasión de ganglios.

Wildermuth (20) indica sus primeras observaciones en el tratamiento anterior:

- a) "La disminución en la dosis total de la radiación y en el tiempo empleado en el tratamiento aumenta la tolerancia para los enfermos debilitados".
- b) "La rápida recuperación de la deglución en C. esofágico es un beneficio sobresaliente".
- c) "La resolución de los tumores aparece con rapidez, casi dramáticamente".
- d) "A pesar de la necrosis, a veces masiva, de los tumores, el tejido normal adyacente cicatriza rápidamente, dejando muy leve manifestación del efecto de la radiación".

NUESTRAS OBSERVACIONES

Estamos de acuerdo con *Buschke* en que las reacciones indeseables en los tejidos normales pueden reducirse grandemente si

alargamos el fraccionamiento hasta la octava semana; en estas condiciones estamos trabajando con la telecobaltoterapia. Idénticas condiciones estamos empleando en los casos tratados con la asociación de oxígeno hiperbárico.

RESULTADOS (Continuación)

1. O. R., fem., cincuenta y cinco años. Metástasis Ca. cérvix, 17 tratamientos. Radiográfica y clínicamente, regresión moderada. Falleció por generalización.
2. E. E., fem., treinta y ocho años. Metástasis pleuropulmonares Ca. mamario. Tres tratamientos. Tanto radiográfica como clínicamente hay regresión. La enferma vive; no coopera.
3. J. A., masc., sesenta y dos años. Ganglios cervicales. Metástasis Ca. Laringe, después de tres operaciones. Cinco tratamientos, reducción del tumor a la mitad, el paciente no coopera. Por alteración mental.
4. C. O., fem., cincuenta y un años. Metástasis pulmonares. Ca. mamario. 19 tratamientos. Ninguna mejoría.
5. G. C., fem., setenta y dos años. Recurrencia Ca. cx. IV después de radiaciones; 14 tratamientos. Ninguna mejoría.
6. M. F. C., ochenta y cinco años. Renal Der. primario; volumen, 18 cm. diámetro; 43 tratamientos en ocho semanas. Dosis tumoral, 6.000 r, involución durante el tratamiento al 20 por 100 del volumen original.
7. E. C., masc., sesenta y siete años. Ca. broncogénico primario, con múltiples metástasis, inclusive un gran paquete supraclavicular. Núm. tratamientos, 36. Dosis tumoral 5.000 r. Al fin del tratamiento, reducción al 15 por 100 del volumen original.
9. J. A. G., masc., sesenta años. Paquete ganglios ulcerados lado der. cuello Ca. laringe, después de cinco intervenciones quirúrgicas. Núm. tratamientos... Desaparición del paquete antes del fin del tratamiento.
9. J. S. E., masc., sesenta y un años. Ca. mucosa boca. Pilar anterior amígdala, lengua y encía con ganglios. Núm. tratamientos... Eliminación de la superficie nodular al décimo tratamiento.

DISCUSION

En los primeros cinco casos de cáncer se hace sólo un reducido número de sesiones, en parte por el mal estado debido a la generalización, en parte por falta de cooperación de los pacientes, cansados de los médicos y de los tratamientos. No obstante el número de tratamientos, en cuatro casos hay regresión franca de los tumores, esto es,

tanto clínica como radiográfica. Sólo un caso no aparenta mejoría, y a las 19 sesiones se suspenden los tratamientos, también por generalización.

En los últimos cuatro casos hemos sido más afortunados, logrando dar una dosis mínima tumoral mayor de 5.000 rads. en tumor. Los resultados en los cuatro han sido de una regresión durante el tratamiento mayor de 80 por 100 del volumen tumoral.

Algo muy interesante que tenemos que comunicar es el efecto paliativo del tratamiento en lo que concierne al dolor—un número importante de estos casos ha llegado con intensos dolores—; es de gran interés que casi siempre el dolor empieza a disminuir desde la primera sesión, disminuyendo rápidamente la cantidad de analgésicos que toman. Aproximadamente entre el octavo y el décimo día han estado totalmente libres de dolores; también en esta etapa relativamente precoz del tratamiento se comprueba una franca reducción. Lo que antes mencionamos no es nada nuevo; todos los que han hecho estas experiencias terapéuticas mencionan impresiones similares.

RESUMEN

Los estudios de radiobiología, física e histología son las bases en que se funda el efecto del oxígeno hiperbárico asociado a la irradiación de padecimientos malignos regionalmente avanzados.

En las partes más lejanas de los vasos se sitúan en los tejidos tumorales, zonas de necrosis; en estas áreas hay células que viven en hipoxia una vida anaeróbica; estas células se han vuelto radiorresistentes, requieren dosis triples de radiación para poder ser destruidas y no son compatibles con los tejidos normales.

El paciente que respira dentro de la cámara de oxígeno hiperbárico tiene en su hemoglobina la misma cantidad de oxígeno que tenía respirando en el aire.

El gran aporte de oxígeno a los tejidos viene en disolución en los líquidos, en el cual aumenta su contenido veinte veces. Este descubrimiento reciente tiene incontables aplicaciones médicas; en nuestro caso hacemos recuperar la radiosensibilidad normal a tumores radiorresistentes.

Con lámina de hierro y ventanas de plástico hemos fabricado una cámara hiperbárica en Guadalajara, probada a 15 atmósferas de presión, para trabajar a tres atmósferas con presión de oxígeno.

Una vez oxigenado el paciente, se coloca en posición bajo la bomba de cobalto 60 y se hace el tratamiento igual que si fuera hecho en el aire. Todo el procedimiento se realiza en menos de cincuenta minutos.

Desde septiembre de 1965, en que hicimos el primer tratamiento, hemos tratado nueve casos con padecimientos malignos. Los cinco primeros no concluyeron el tratamiento por las complicaciones de la generalización, a pesar de lo cual cuatro recibieron beneficios según el examen tanto clínico como el radiográfico.

Los últimos cuatro pacientes han recibido dosis tumorales mayores de 5.000 rads., con lo que hemos visto la desaparición de la mayor parte de muy grandes volúmenes o la desaparición total de volúmenes menores al final del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. CHURCHIL DAVIDSON, I.; SANGER, C.; TOMLISON, R. H.: "Oxygenation in Radiotherapy Symposium. Clinical Application", *The Br. Journl. Radiol.*, XXX, 403, Aug. 1957.
2. CHURCHIL DAVIDSON, I.: "The Oxygen effect in Radiotherapy", *Cancer Progress*, 164, Butterworths, London, 1960.
3. — "High Pressure Oxygen in Radiotherapy", *Anglo-German Medical Review*, 520, 2 Sep. 1964.
4. — "Oxygen Effect on Radiosensitivity". Conference on research on the Radiotherapy of Ca. Amer. Ca. Soc. Inc., 1961.
5. — *The use and Effects of High Pressure Oxygen in Radiotherapy. Clinical Application of Hiperbaric Oxygen*. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1964.
6. — "St. Thomas Hospital, London. High Pressure and Radiotherapy. Results of treatment at April 1965. Special Reprint".
7. — "Oxygenation in Radiotherapy of Malignant Diss. of the Upper Air Passages", *Proc. of the Royal Soc. of Medecine*, 57, Jul. 964, 635.
8. — "The Small Patient Chamber, Radiotherapy", *Annals of the N. Y. Academy of Science*, 117, Jan, 21965-875.
9. GRAY, L. H.: "Oxygenation in Radiotherapy-Symposium-Radiobiological Considerations", *The Brit. Journ. Radiol.*, XXX, 403, Aug. 1957.
10. GRAY, L. H., and colaborators: "The Concentration of Oxygen Dissolved in the Tissues at the time of Irradiation as a Factor in Radiotherapy", *The Brit. Journl. Radiol.*, XXVI, 312, 638, Dec. 1953.
11. GRAY, L. H.: "Radiobiologic Basis of Oxygen as Modifying Factor in Rad. Therapy. Symposium", *Am. J. Roent. Rad. Ther.*, 85, 5 May. 961, 803.
12. — "Radiobiologic Basis of Oxygen as a Modifying Factor in Rad. Therapy", *The Am. Journl. Roent.*, N. M. 85, May. 961, 803.
13. EMERY, E. W.; LUCAS, B. G.; WILLIAMS, K. G.: "Irradiation Technique of consious patients Under High Oxygen Pressure", *Lancet*, I, 248-250, 1960.
14. EMERY, E. W.; LUCAS, B. G.: "The irradiation of consious Patients Under High Oxygen. Pressure", *Brit. Journl. Radiol.*, 37, 465, 1964.
15. HULTBORN, K. A.; FORSSBERG, A. G.: "Irradiation of Skin Tumors During Pure Oxygen Inhalation", *Acta Radiologica*, 42, Dec. 954, 475.
16. MALLAMS, J. T.; FINNEY, J. W.; BALLA, G. A.: "The Use of Hidrogen Peroxide as a source of Oxygen, etc.", *South. Med. Journal*, 55, March. 962, 230.
17. MADRIGAN, J. P. A.: "Preliminary Clinical Report Concerning Oxygen Barotherapy and Megavoltage Radiotherapy. Symposium", *Journal of the College of Radiologists of Australia*, Dec. 962, VI, 2, 94.
18. SUIT, H.; MAEDA, M.: "Oxygen Effect Factor and Tumor Volume in the C3H. Mause Mamary Car-

- cinoma', *Am. Journl. Roentg. Rad. Th.*, 96, 1, Jan. 966, 177.
19. VAN DEN BRENK, H. A. S.: "Oxygen Effect in Clinical Radiotherapy. Fundamental Considerations in Respect to Clinical Trials. Symposium", *Journal of the College of Radiologists of Australia*, Dec. 962, 112-116.
 20. WILDERMUTH, O.: "Hybaroxic Radiotherapy: Some Observations in the Development of Clinical Application and Thechnique", *Am. J. Roent. Rad. Ther.*, 96, 1, Jan. 966, 171.
 21. — "Hybaroxic Radiation Themppy in Cancer Management.", *Radiology*, 85, 5, May. 964, 767.
 22. WILLIAMS, K. G.: "High Pressure Oxygen in Medicine", *Advancement of Science*, May 1965, 47.
 23. WRIGHT, E. A.: "Some Potential Applications of the "Oxigen Effect" to Radiotherapy", *Am. J. Roent. Rad. Ther.*, 96, 3, March, 966, 755.