

RADIOTERAPIA TUMORILOR REGIUNEI HIPOFIZARE



TEZĂ

PENTRU

**DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 5 DECEMVRIE 1935**

DE

BOLGĂR DESIDERIU

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DECAN : D-NUL PROF. DR. D. MICHAÏL

PROFESORI :

Clinica stomatologică (agr.)	D-I	Dr.	ALEMAN I.
Bacteriologie	”	”	BARONI V.
Istoria Medicinii (agr)	”	”	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	”	”	BOTEZ M. A.
Clinica oto-rino-laringologică	”	”	BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	”	”	DRĂGOIU I.
Fiziologia umană (supl)	”	”	DRĂGOIU I.
Semiologia medicală	”	”	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstericală	”	”	GRIGORIU C.
Clinica medicală	”	”	HAȚIEGANU I.
Medicina legală	”	”	KERNBACH M.
Clinica oftalmologică	”	”	MICHAÏL D.
Clinica neurologică	”	”	MINEA I.
Igienă și igiena socială	”	”	MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	”	”	NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	”	”	PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală	}	”	POP A.
Medicina operatoare			
Clinica infantilă	”	”	POPOVICIU GH.
Farmacologia și farmacognozia (supl.)	”	”	POPOVICIU GH.
Balneologie	”	”	STURZA M.
Clinica dermato-venerică	”	”	TĂTARU C.
Clinica urologică	”	”	ȚEPOSU E.
Chimia biologică	”	”	THOMAS P.
Clinica psihiatrică	”	”	URECHIA C. I.
Anatomia patologică	”	”	VASILIU TITU

JURIUL DE PROMOȚIUNE :

PREȘEDINTE : D-I. Prof. Dr. D. Negru

MEMBRII :

”	”	”	Minea I.
”	”	”	Urechia C. I.
”	”	”	Michail D.
”	”	”	Buzolanu Gh.

Supleant D-I, Doc. Dr. Vancea P.





Introducere.

Radicalismul care caracteriza până în trecutul apropiat radioterapia neoplasmelor în general, culmina în directiva: „a nimici cât se poate de perfect celulele neoplasice“. Radioterapia era considerată ca o simplă problemă de tehnică, radiologul ne având decât să aplice dozele zise „necrotizante“ asupra tumorii.

Mai nou, când tehnica radiologică pare a fi rezolvat definitiv problema dozării razelor, se pare că acest radicalism nu este de loc justificat. Problemele de ordin biologic nerezolvate încă, determină în zilele noastre pe radiolog să ia o atitudine cât se poate de conservativă. În era biologică, în care trăim nu se mai admit dozele masive ale vechilor autori. Ignorăm încă procesele biologice intime, ce se petrec sub influența razelor X in vivo. Se vorbea nu de mult numai de „cancer“ și nu de bolnavi canceroși“. Or cercetările recente ne-arată că dacă mijloacele de apărare, de care dispune organismul în cazul tumorilor sunt mai reduse, ca în infecțiuni, aceasta nu înseamnă deloc, că ele nici nu există. Alcaloza sângelui, hipocalcemia, scăderea grăsimilor și colesterolinei din sânge, tulburările vegetative, toate pledează pentru o mobilizare activă a acestor mijloace de apărare.

Dacă încercăm efectele razelor X asupra acestor manifestațiuni secundare tumorilor, vom observa, că ele retrocedează. Mai mult, ele dispar chiar când se iradiază o regiune indiferentă, de ex. pielea sau un alt organ oarecare.

Rezultă acest paralelism dintr'o activare a sistemului reticulo-endotelial? se pune întrebarea. Nu putem afirma aici nimic cu certitudine. S'a observat, că razele X sunt quasi inactive asupra celulelor neoplasice in vitro, dar dela această constatare rămâne încă mult de făcut, pentru a demonstra rolul sistemului reticulo endotelial la baza acestui paralelism curios. Este cert, ca pentru a fi efective, razele X necesită un mediu umoral. Mai mult starea acestui mediu nu este indiferentă, când vrem să facem

pronosticul eficacității radioterapiei. Iată deci necesitatea de a completa radioterapia cu un tratament adjuvant sau chiar constituțional, dacă se poate. Să vedem însă ce scrie *Aschner* dela Viena care în conservativismul lui a mers până acolo, încât aplică în unele forme ale carcinomului mamar un tratament pur constituțional: „In problema cancerului domnește în timpurile noastre fanatismul trecutului. Ar fi timpul, ca să nu mai procedăm în această problemă peste tot dogmatic și radical“.

Paracelsus a ripostat adversarilor săi cari l’au acuzat de a fi administrat bolnavilor substanțe toxice cu următoarele cuvinte: „Nu există medicament care să nu poată fi toxic și nici substanțe toxice cari să nu pot fi utilizate ca medicamente. Totul depinde numai de doza în care ele se administrează“. Ei bine, această axiomă este valabilă și în radioterapie, cu deosebirea că până în prezent încă nu cunoaștem doza limită a razelor X, la care bolnavii tratați încep să sufere. Iată deci un alt argument, în favoarea conservativismului preconizat.

Multiplicitatea factorilor de cari depinde radiosensibilitatea tumorilor în general, ne mai obligă să tratăm bolnavii cât se poate de individual. Factorii de ordin local cari de altfel prevalează când e vorba de individualizarea tratamentului se pot sintetiza relativ ușor. *Quimby* îi rezumă astfel în trei puncte: 1. Radiosensibilitatea unei tumori variază în decursul dezvoltării ei. 2. Radiosensibilitatea variază după natura celulei (normală sau tumorală, epitelială sau nervoasă etc.) 3. Irradiațiunile protraheate, de intensitate moderată au o acțiune electivă asupra celulelor neoplazice. *Ewing* analizând radiosensibilitatea tumorilor din punct de vedere istologic recunoaște că nu avem nici astăzi o explicație plauzibilă pentru radioresistența tumorilor infectate și cea câștigată în decursul tratamentului.

Factorii de ordin general sunt în funcție de efectele generale (alterarea stării subiective și chimismului umoral, modificarea formulelor celulare din sânge, acțiune asupra sistemului nervos vegetativ etc.) ale razelor și de capacitatea de reacțiune momentană a organismului. Cercetările făcute în această direcțiune lasă să se întrevadă de altfel și perspectivele viitorului, în care dacă domeniul indicațiunilor radioterapiei va fi poate ceva mai restrâns, ex loatarea efectelor locale și generale ale razelor cu atât mai sistematică.

Tumorile regiunii hipofizare.

Tumorile hipofizei, anexelor ei și regiunii tubero-infundibulare se manifestă clinic prin sindrome extrem de variate. Sindroamele hipofizare clasice fiind acelea cari au la bază un adenom sau epiteliom al glandei, abordez problema dificilă a clasificării anatomo-clinice prin trecerea în revistă a ultimilor achizițiuni în fiziologia și patologia acestui organ complex, de importanță primordială în viața noastră vegetativă.

Hipofiza este formată din patru lobi: lobul anterior sau glandular alcătuit din cordoane celulare cromofile (eosino- și basofile) și cromofobe, lobul posterior sau nervos format din elemente nevroglice (celule, mai rar fibre), lobul intermediar cu o structură cavitară și lobul chiasmatic sau partea tuberală inconstantă la om.

Fiziologia glandei nu este nici astăzi pe deplin elucidată. Se demonstrează că lobul anterior stimulează prin cei trei hormoni ai lui creșterea, maturizarea foliculilor ovarieni (Prolan A) și luteinizarea corpurilor galbeni (Prolan B). Lobul posterior ar secreta la rândul lui tot trei hormoni: vazo-presina izolată de *Kamm*, oxitocina izolată de *Aldrich* și *Kamm* și un principiu antidiuretic. *Wegelin* descrie un hormon numit de el tireotrop, iar unii raportează tulburările în metabolismul grăsimilor, zahărului și clorurilor, tot la leziunile deci hipoactivitatea lobului nervos care ar fi astfel un creier în miniatură a vieții noastre vegetative. Această din urmă părere este viu combătută astăzi de autorii moderni (*Camus, Caselli, Houssay, Bailey, Fischer* etc.) cari raportează aceste sindrome (*Babinski-Fröhlich*, diabetul insipid, glucozuria) la leziunile regiunii tubero-infundibulare, care prezintă de altfel conexiuni neuro-vasculare intime cu lobul nervos.

Din cele spuse până acum rezultă că relațiunile anatomo-clinice și prin urmare clasificările în domeniul tumorilor regiunii hipofizare, trebuiesc considerate strict provizorii. Cadrele acestei lucrări nu-mi permit să mă extind asupra cercetărilor făcute în ultimii ani, cari au condus pe autori de multe ori la concluzii contradictorii. Accentuez numai că înafara acromegaliei, gigantismului sau manismului și bazofilismului pituitar descris în 1932 de *Cushing* până în prezent nu s'a putut raporta nici unul din celelalte sindrome, cari se vor descrie, la o hiperactivitate sau hipoactivitate a celulelor de natură epitelială din glanda.

Clasificările : (anatomică, istopatologică, clinică și radiologică) sindromelor sunt în parte artificiale, având dintre toate numai ultimele două valoare practică.

Clasificarea anatomică. După localizarea lor, tumorile din această regiune pot fi selare (tumorile hipofizei și anexelor ei) și extraselare cari evoluiază cu simptomatologia tumorilor hipofizei (tumeurs á allure hypophysaire). Tumorile extraselare sunt la rândul lor cerebrale, osoase, vasculare și este aproape imposibil să enumerăm toate neformațiunile posibile în această regiune. O categorie aparte formează în fine pseudotumorile, dintre cari cităm gomele, abcesele, mai rar anevrismele și formațiunile chistice din această regiune, cari sunt la fel susceptibile să reproducă simptomatologia tumorilor hipofizare. Din cauza nenumăratelor forme de trecere, delimitarea netă a formelor selare de cele extraselare prezintă uneori, mai ales în formele avansate, dificultăți destul de mari.

Clasificarea isto-patologică. Ne interesează în primul rând hipofiza. Hiperplasiile simple ale glandei survin în stări fiziologice (de ex. graviditatea) și în diferite stări morbide ca hipertensiunea arterială, diferite sindrome pluriglandulare. Ele interesează celulele eosinofile, producând sindrome hiperpituitare (acromegalia gravidelor) sau celulele cromofobe, când nu se asociază de nici un simptom clinic înafara distensiunii moderate a șelei turcești.

Adenomale sau epiteliomele (*Vasilii*) hipofizei sunt formate din celulele de natură epitelială ale lobului anterior. Ele se traduc prin sindrome hiperpituitare, când reproduc citoarhitectura celulelor eosinofile sau basofile (*Cushing*) și prin sindrome hipopituitare, când sunt formate din celulele cromofobe, considerate astăzi încă fără funcțiune endocrină (*Pulfer*.)

Adenocarcinoamele întrec limitele unei hiperplasii simple. Rupând capsula glandei ele invadează organele vecine, pătrund în sinurile cavernoase iar prin distrugerea șelei turcești, chiar în corpul sfenoidal. În afara alterațiunilor selare (lărgirea și înfundarea șelei, alterațiunile lamei patratere și apofizelor clinoid) tumorile hipofiziei produc, prin compresiunea chiasmei optice, relativ repede fenomene oculare. Într'o fază mai înaintată tumora pătrunde în regiunea hipotalamică lezând centrul vitali deacolo. Carcinomul nu prezintă în mod obligator caractere extensive și destructive. El poate să rămâie uneori localizat în șeaua turcească, traducându-se numai prin semne radiologice și simptome oculare.

Urmând clasificarea adoptată de școala clujeană (*Vasiliu*) vom încadra în fine, printre formele descrise până acum și tumorile hipofizare numite primitive sau sarcoide, formate din celule încă nediferențiate și fără funcțiune endocrină caracterizate prin malignitatea lor extraordinară.

Tumorile ductului hipofizar descrise de Erdheim survin de obicei la copii. Ele se asociază, dacă sunt pure, de sindrome hipopituitoare.

Înainte de a trece la descrierea diferitelor sindrome clinice produse de tumorile hipofizei, anexelor ei și regiunii hipofizare este bine dacă reținem că numai adenomele hipofizei sunt intrasolare, (*Schüller*) celelalte tumori fiind după localizarea lor supra sau cu un termen general extrasolare. Ne vom servi de această distincțiune la interpretarea sindromelor clinice și clasificarea radiologică a tumorilor din această regiune.

Sindromele hipofizare. S'au descris în cazul tumorilor din această regiune sindrome numeroase. Claude se limitează în tratatul lui (1930) la următoarele patru sindrome principale: Sindromul acromegalic, adiposo-genital (*Bibinsky Fröhlich*) sindrome parahipofizare și de compresiune.

A c r o m e g a l i a (*Pierre Marie* 1886) caracterizată prin leziuni scheletare și deformațiuni consecutive este un sindrom hiperpituitar. Autorii moderni sunt de acord în a considera la baza ei o hiperactivitate (adenom sau hiperplazie simplă) a celulelor eosinofile din lobul anterior. Extremitățile bolnavilor sunt extrem dezvoltate. Pielea este uscată, limba mărită în volum și arcada zigomatică proeminentă. Manifestațiunile endocriniene sunt variate. Se observă frecvent frigiditate, impotență, amenoree și sterilitate. Există forme cu diabet și poliurie. Fenomenele oculare frecvent se datoresc fie compresiunii directe a chiasmei, fie hipertensiunii intracraniene. Vom reveni asupra interpretării lor într'un capitol aparte. Semnele hipertensiunii intracraniene (cafelee, vărsături, amețeli etc.) sunt comune. În ce privește gigantismul, Launoir și Brissaud afirmă că el ar fi echivalentul acromegaliei în copilărie. (Cartilagiile diafizo-epifizare nefiind încă sudate oasile cresc mai mult în lungime.) Mai nou, Petényi crede că la baza gigantismului ar exista un hormon aparte.

Sindromul lui Babinsky-Fröhlich este după unii expresia unei insuficiențe a lobului posterior, fiind realizat de tumorile hipofizare, regiunii tubero-infundibulare și pseudotumorile de la acest nivel. Germanii leagă acest sindrom de leziunea regiunii hipota-

lamice. În esență, sindromul este expresiunea unui proces neoplasic din această regiune. Caracterele fundamentale pot fi sintetizate în următoarele: Adipositate generalizată și progresivă, hipofuncțiune genitală (tulburări menstruale, amenoree, sterilitate la femei și impotență la bărbați). Glicozuria și poliuria sunt inconstante. Se asociază deseori cu insuficiența altor glande (tiroida, suprarenala). Hipertensiunea intracraniană, fenomenele oculare ca și compresiunea celorlalte organe vecine complică deseori simptomatologia.

Infantilismul pituitar este echivalentul sindromului Fröhlich-Babinski în epoca prepuberală. Apară între 10—20 ani. Adipositatea este mai discretă. Caracterul principal al sindromului este oprirea în creștere și hipotrofia organelor genitale.

Claude și L'hermite au descris cazuri clinice cu leziuni pur infundibulare. Acest sindrom ar fi caracterizat prin simptome variate: tulburări de circulație (tachi- sau bradicardie, aritmii) hipotensiune, poliurie, crize de narcolepsie, obesitate, hemianopsie bitemporală etc. Claude mai descrie un sindrom, numit de el sindromul regiunii hipofizare, Simptomatologia acestui sindrom este complexă, polimorfismul rezultând fie din compresiunea hipofizei, fie în urma leziunii centrilor hipotalamici și hipertensiunea intracraniană. Ceace importă, este că hipofizia nu este sediul unei hiperplasii sau metaplasii celulare, care să modifice funcțiunile ei endocrine. Simptomele ar fi următoarele: glicozurie sau poliurie, obesitate excesivă, tulburări trofice diverse, tulburări în dezvoltarea organelor genitale, tulburări în dezvoltarea morfologică a individului, cari variază după vârstă. În plus fenomenele hipertensiunii intracraniene, fenomene oculare și simptomele proprii tumorilor cerebrale.

Ar fi lacunară clasificarea noastră dacă am scăpa un sindrom des observat în cazul adenoamelor hipofizare și tumorilor regiunii hipofizare. E vorba de sindromul ocular, cauzat de compresiunea chiasmei și tracturilor optice și caracterizat prin scăderea acuității vizuale, strâmtarea câmpului vizual, scotoame, hemianopsie bitemporală, (patognomonică pentru compresiunea chiasmei) mai rar paralizia motorului ocular comun. Este bine dacă reținem, că acest sindrom survine deseori fără nici un alt semn de tumoră din această regiune.

Cachexia hipofizeoprivă (boala lui *Simmond*) și basofilismul pituitar (boala lui *Cushing*, nefiind susceptibile pentru radioterapie, nu vom intra în descrierea lor.

Clasificarea radiologică. Este o mare eroare de a considera toate deformațiunile radiologice ale șelei turcești de natură hipofizară. Semnele radiologice ale tumorilor regiunii hipofizare nu sunt infailibile. Tumorile supra- sau metaselare produc uneori modificări asemănătoare cu tumorile selare. Deformațiunile sunt produse fie de tumori intraselare (adenome) fie de tumori extraselare (juxta- sau metaselare după *Béclere*). Modificările produse de tumorile intraselare sunt următoarele: Dilatarea uniformă (în formă de balon) a fosei pituitare, atrofia calcară sau destrucțiunea lamei patruleter și apofizelor clinoidale, subțierea și la urmă înfundarea planșeului selar. Aceste semne radiologice asociate cu tulburări vizuale, caracteristice pentru compresiunea chiasmei și fără simptome concomitente de hipertensiune intracraniană sunt patognomonice pentru o tumoră hipofizară, încă încarcerată în loja pituitară. Deformațiunile produse de tumorile extraselare sunt extrem de variate, ele fiind produse printr'un dublu mecanism: hipertensiunea intracraniană (mai ales hidrocefalia internă) și compresiunea șelei de tumoră. În esență, aceste modificări constau în lărgirea diametrului antero-posterior și diminuarea profunzimii șelei. Aceste modificări se asociază și cu atrofia calcară a dorsului selar și a apofizelor clinoidale. Există de sigur între aceste două forme principale (intra- și extraselară) și forme intermediare și e bine dacă reținem, că în fazele avansate tumorile intraselare produc modificări analoage cu cele extraselare. Concrețiunile calcare care se prezintă sub formă de opacități deasupra imaginii șelei turcești, sunt patognomonice, după *Cushing*, pentru o tumoră supraselară, provenind din resturile embrionare ale tractului craniofaringian sau din pungă lui *Rathke*. (Tumori tip *Erdheim*) Tumorile extraselare se deosebesc de altfel foarte greu între ele pe placa radiografică. Șeaua turcească servește de cheie clasificării radiologice numai în posesia datelor clinice furnizate de neurolog și oculist.

Mai nou *Kornbum* și *Pancoast*, doi autori americani propun următoarea clasificare:

1. Tumori intraselare (adenome)
2. „ supraselară (*Erdheim*)
3. „ paraselară (care de formează șeaua direct sau prin dilatarea ventricolului al treilea)
4. Tumori metaselare (cari deformează șeaua numai în mod indirect).

În clinică, radiologul întâlnește sindrome radiologice com-

bnate cu sindrôme clinice, mai rar sindrôme clinice fără modifi-
cări radiologice și excepțional modificări radiologice fără semnele
de suferință a bolnavului.

Radioterapia

Gramegna din Torino este primul care încearcă efectele
razelor într'un caz de tumoră hipofizară cu sindrom acromeg-
alic (1909). Din comunicarea lui făcută într'o revistă medicală
reiese că el a reușit să influențeze turburările vizuale și cele-
lalte fenomene de compresiune, nu însă agromegalia. Ca tech-
nică, el utiliza doze masive dirijate prin calea bucală (transfe-
noidală), *Béclere* prezintă în 1913, la congresul de radiologie
din Berlin, patru cazuri de tumoră hipofizară cu ameliorarea
tulburărilor vizuale și un caz cu vindecare clinică. În 1919, *Jau-
geas* reia chestiunea dând considerațiuni practice. În 1921, *Gel-
ler* experimentează cu epuroaice adulte făcând o serie de ira-
diațiuni concentrice asupra regiunii hipofizare. El constată la e-
xamenul istologic, involuția lobului anterior și o diminuare a co-
lorabilității celulelor cromofile. În 1926, *Kupferle* și *Szily* publică
succesele înregistrate în 72 de cazuri de tumori hipofizare, dintre
cari 34 cu fenomene oculare, 22 cu acromegalie și 16 cu sind-
romul lui *Babinski-Fröhlich*. Ei observă ameliorarea fenome-
nelor subiective, ca cefalea și vărsăturile, retrocedarea fenome-
nelor oculare și diminuarea tensiunii intracraniene. Cercetările
făcute și succesele înregistrate ici și colo sunt magistral sinteti-
zate în 1928 din nou de *Béclere*, considerațiunile lui fiind vala-
bile în mare parte și astăzi. În acelaș an *Nemenov* și *Jugen-
burg* publică rezultatele obținute la 29 de bolnavi, dintre cari 11
cu sindromul lui *Fröhlich* și 18 cu acromegalie. Ei observă la
fel ameliorarea fenomenelor subiective, fenomenelor oculare, o-
prirea hiperosteogenezei în cazurile de acromegalie, revenirea
menstruațiunilor în unele cazuri cu amenoree și diminuarea po-
fiuriei într'un caz.

Principii generale. Condițiunile radioterapiei sunt în cazul
tumorilor cerebrale, în aparență, foarte favorabile. (Radioresis-
tența relativă a țesutului nervos sănătos, lipsa metastazelor etc.).
Inaccesibilitatea și evoluția lentă a tumorilor cerebrale implicând
o radioresistență relativă, diminuează însă sensibil valoarea condi-
țiunilor ideale amintite. Adenoamele fiind relativ radiosensibile

formează din acest punct de vedere un capitol aparte. Radiosensibilitatea tumorilor cerebrale fiind apoi în funcție între altele, de structură istologică, urmează ca în lipsa unui diagnostic istologic este aproape imposibil de prevăzut, care va fi rezultatul și eficacitatea radioterapiei. *Stromer* și *Gotthard* consideră printre tumorile cele mai radiosensibile gliomele celulare sau tinere, spre deosebire de gliomele fibrilare cari formează împreună cu meningioamele și neuroamele grupa tumorilor celor mai radio-resistente. Radioresistența gliomelor este de altfel bine documentată și verificată prin controly necropsice de *Roussy* și *Laborde*. Natural, pseudotumorile, formațiunile chistice și altele similare din această regiune nu se pretează pentru radioterapie.

Efectele radioterapiei sunt multiple. În forma oftalmică pură sau complicată, de altfel cea mai frecventă, se observă : lărgirea câmpului vizual strâmtat, ameliorarea acuității vizuale etc. Semnele hipertensiunii intracraniene dispar. În ce privește tulburările schimburilor nutritive ca obeșitatea, poliuria, glucozuria, insuficiențe genitală, ele se influențează mai puțin sau uneori chiar deloc. Acromegalia, precum s'a văzut, nu se comportă la fel.

Radiosensibilitatea tumorilor hipofizare fiind stabilită, această nu înseamnă de loc ca să nu încercăm tratamentul în cazul tumorilor supraselare (cari precum am văzut sunt extraselare). *Béclere* citează cazul lui *Roussy* și *Lhermite* cari tratează o femeie de 24 ani cu sindrom tubero-infundibular, caracterizat prin poliurie, obeșitate, amenoree, scăderea acuității vizuale, semne de hipertensiune intracraniană, crize de narcolepsie și labilitate termică, fără deformarea șelei turcești. Prin radioterapie, toate aceste fenomene au dispărut ca prin minune. Eficacitatea radioterapiei în cazul tumorilor supra sau cu un termen mai general, extraselare depinde, precum am văzut, uumai de structura lor istologică. *Béclere*, *Nemenov* și *Cushing* cred astfel că tumorile *Erdheim* par a fi refractare. Se pune întrebarea, cum acționează razele în cazul tumorilor din această regiune. În cazul fenomenelor oculare, care retrocedează prompt încă în decursul tratamentului trebuie să admitem o diminuare a masei tumorale. *Sgalitzer* observă primul, că cefalea, vărsăturile, amețelile, deci semnele hipertensiunii intracraniene pot să dispară fără o modificare manifestă a masei tumorale. El pune în legătură acest fenomen curios cu acțiunea electivă a razelor X asupra plexuri-

lor choroide. *Spiegel* merge mai departe, afirmând că razele X acționează asupra epiteliului plexurilor choroide, diminuând sau excitând secreția, după doza aplicată. Pe baza acestui dublu mecanism, radioterapia tumorilor regiunii hipofizare devine o armă curativă prin acțiunea electivă a razelor X asupra tumorii și paleativă, prin diminuarea tensiunii intracraniene.

Durata ameliorărilor observate nu este definitiv tranșată. *Cushing* recunoaște că nu a văzut niciodată o vindecare absolută (anatomică sau măcar clinică) ci numai ameliorări trecătoare. După *Mathieu* recidivele sunt frecvente. În concluzie, un tratament cronic, să zicem „intermitent“ se impune, care să fie adaptată stării momentane a bolnavului.

Ca tratament adjuvant în cazul hipertensiunii intracraniene *Towne* și *Sluys* recomandă trepanarea decompresivă, iar *Babinski* spălături intestinale cu soluție de sulfat de magneziu, care micșorează tensiunea lichidului cefalo-rachidian prin fluxul diareic provocat. Mai nou, în urma perfecționării instrumentelor cantitometrice ne putem dispensa de aceste intervenții menite, să contrabalanseze hipertensiunea produsă de edemul cerebral și ne mulțumim cu un tratament simptomatic sau roborant.

Indicațiunile radioterapiei. Mortalitatea operatoare a tumorilor hipofizare oscilează după *Schäfer* și *Chotzen* între 10-50 %. Numai *Cushing* a putut reduce acest procent la 5, 7%. Tehnica operatoare extrem de grea și lipsa chirurgilor de specialitate, determină pe medicul curant, să recurgă la radioterapia, cu toate defectele ei. *Bailey* propune astfel următoarea regulă: „Radioterapia trebuie încercată în fiecare caz sub controlul fundurilor oculare. Operăm când acuitatea vizuală scade în decursul tratamentului“. *Béclere* divide tumorile în două mari categorii: 1. Tumori cu semne locale de ordin mecanic. 2. Tumori cu hiperpituitarism. În primul caz, se realizează forma oftalmică (compresiunea chiasmei) când indicația radioterapiei este absolută. În cazul gigantismului și acromegaliei, procesul de hiperosteogeneză se oprește, deformațiunile însă rămân. Indicăm radioterapia mai ales în formele incipiente. Contraindicăm radioterapia, când hiperfuncțiunea, este urmată de hipo-funcțiune incompatibilă cu viața. Recurgem în acest din urmă caz mai bine la opoterapie hipofizară.

În practică, radioterapia este indicată în trei categorii de tumori (*Béclere*): 1. hipofizare. 2. Tumori presupuse dar neverificate din această regiune. 3. Tumori descoperite de chirurg. În

Iegătură cu tumorile hipofizare, cu semne de hiperpituitarism, este bine dacă reținem, că procedăm la radioterapie chiar la apariția primelor semne, fără să mai așteptăm semnele hipertensiunii, fenomenele oculare sau modificările radiologice. Indicăm radioterapie și pentru celelalte tumori hipofizare. Dacă fenomenele se agravează, procedăm după *Cushing*, la o trepanare decompresivă transsfenoidală, continuând tratamentul după aceea mai departe. În cazul tumorilor presupuse dar neverificate radioterapia are o indicațiune relativă. Scăderea hipertensiunii în sine, reprezintă o ameliorare subiectivă și obiectivă așa de valoroasă, încât în lipsa altui tratament, recomandăm radioterapia. Dacă tensiunea crește în decursul tratamentului, trepanăm.

În cazul sindromelor tubero-infundibulare radioterapia este indicată, cel puțin în perioadele avansate, numai într'un singur caz : dacă semnele clinice și radiologice pledează pentru faptul că la baza sindromului există o tumoră.

Tehnica tratamentului. Cu 25 ani înainte, doza maximă a razelor concentrate asupra tumorilor din regiunea hipofizară nu făcea decât 1/20 dozei cutane. Azi, ea întrece jumătatea. Această ameliorare a raportului dintre doza superficială și cea profundă, ține la mai mulți factori ; în primul rând, la mărirea penetrabilității razelor. *Béclere* este acela, care ținând cont de faptul, că suprafața externă a craniului formată din frontalul, treimea anterioară a parietalelor, aripile mari ale sfenoidului și scvamele temporalelor, reprezintă laolaltă un sfert de sferă cu centrul în regiunea selară, utilizează în 1913 primul, cele patru câmpuri craniene, (două frontale și două temporale) utilizate cu sau fără modificări, pretutindeni și astăzi, în locul căii bucale (*Gramegna*). Tot *Béclere* sintetizează în 1928, pe baza numeroaselor sale observațiuni, criteriile unui tratament adecvat, în posesia aparatelor moderne. Iată aceste criterii : Raze foarte penetrante (deci extrem de dure), emise de la distanță mare, bine filtrate și repartizate pe suprafețe extinse. În detalii : o tensiune electrică de 200 KW, filtru de aluminiu 4 mm. și de cupru 1 mm. Distanța anticatodului : 30 cm. Suprafața câmpurilor iradiate de 6 X 8, 8x10 cm. fiecare. *Nordentoft* utilizează 6 câmpuri de iradiație iar *Pfahler* și *Spackman* ridică distanța anticatodului la 40-50 cm. Dozele recomandate de diferiții autori, prezintă oscilațiuni sensibile. *Mathieu* și *Thibonneau* dau în decursul unei serii 3-4000 R (francezi) pe câmp, doza totală fiind astfel de 15-20000 R. *Ne-menov* și *Jugenburg* au aplicat pe fiecare câmp 4/5 dozei eri-

tem. După *Béclere*, doza aplicată pe câmp într'o ședință, nu poate să depășească 500 R. Dacă această doză e bine suportată, trecem la 1000 R. Dozele mai puternice, cari se pot aplica fără pericol, nu au nici un avantaj special. Vechea formulă preconizată mai ales de autorii germani: „doza maximă în minimum de timp“ nu mai are astăzi nici o valoare. *Solomon* modifică oarecum formulele schițate mai sus, în cazul adenoamelor hipofizare, aplicând o tensiune de 120-150 KW, filtru de Al 1 mm și de Cu 0.5 mm, distanța antikatodului fiind de 23 cm. *Béclere* iriază două câmpuri într'o ședință (500 R pe fiecare) și recomandă două ședințe pe săptămână, o serie întreagă fiind formată din 12 ședințe. Seriile se repetă la intervale de 2-3 luni.

Tehnica aplicată la Institutul de Radiologie după *prof. Negru*, în radioterapia tumorilor regiunii hipofizare, se poate rezuma în următoarele: Se iriază 4 câmpuri (1 frontal, 2 temporale și vertexul) de 6x8 sau 8x10 fiecare. Distanța antikatodului; 30 cm. Filtru: 0,5 Cu sau Zn, 4 mm. Al. KW 160—180. m. 3—4. Se dau câte 200 r (internaționali) deci 33% HED tot la 2 zile, succesiv pe cele patru câmpuri. Seria se repetă după 6—8 săptămâni. Se fac în total 5—6 serii.

Accidentele terapeutice. Țesutul nervos sănătos ca unul dintre țesuturile cele mai diferențiate, prezintă o radiosensibilitate redusă. El nu este însă perfect îndemn la acțiunea razelor X. Cercetările experimentale, făcute la câini, arată o vulnerabilitate însemnată a capilarelor cari irigă plexurile meningelor. Iradiațiunile forte și protraahate produc necroză celulară sau reacțiuni inflamatorii. *Béclere* deosebește de altfel 3 categorii de accidente: mecanice, radionecrotice și toxice. Accidentele toxice nu survin decât foarte rar în cazul tumorilor cerebrale. Cele mecanice sunt relativ mai frecvente și apar ca echivalentul prereației cutanate (*Früherythem*) la 1—2 ore după tratament fiind maximum 12—24 ore. Simptomele prereației sunt ce cele mai mult ori pur subiective: cefalee, amețeli, vărsături, obnubilațiune. Rar de tot, se observă fenomene aiarmante. *Fischer* semnalează astfel un caz mortal. La baza acestor simptome, nu găsim la autopsie nimic altceva decât o capilarodilatație sau doar un edem ușor al țesuturilor iradiate. Or tumorile intracraniene fiind de obicei deja asociate de hipertensiune, această capilarodilatație sau edem cerebral nu face, decât să mărească și mai mult, hipertensiunea intracraniană preexistentă.

Se cere prin urmare o supraveghere severă a bolnavului

în tot decursul tratamentului. *Froment* și *Delore*, măsurând tensiunea lichidului cefalo-rachidian înainte și după tratament, conchid că accidentele mecanice depind de 2 factori: 1. tensiunea preexistentă., 2. doza administrată. Dozele trebuiesc prin urmare adaptate tensiunii.

În concluzie : începem tratamentul cu doze cu atât mai moderate, cu cât simptomele sunt mai alarmante și le mărim numai după ce am controlat tensiunea după ședință. Accidentele radio-necrotice survin actualmente numai excepțional și ele se evită urmând tehnica dezvoltată pe larg mai sus.

Controlului eficacității tratamentului ne arată ameliorarea stării subiective și mai ales celei obiective. E bine dacă reținem însă, ca retrocedarea simptomelor clinice nu înseamnă nici pe de aproape vindecarea anatomică. *Sfintescu* recomandă pentru aprecierea eficacității tratamentului, radiografiile repetate în decursul tratamentului, Ameliorările clinice nu sunt urmate în mod constant de regresivitatea semnelor radiologice. Agravările, sunt în schimb asociate constant de progresivitatea leziunilor selare. Există după *Sfintescu* două posibilități: 1. Ameliorarea simptomelor clinice este acompaniată de regresivitate sau cel puțin oprirea progresivității semnelor radiologice, când avem a face cu o tumoră radiosensibilă., 2. Ameliorarea semnelor clinice se asociază de progresivitatea leziunilor radiografice ceace denotă o tumoră radioresistentă la care nu putem aștepta ameliorări durabile.

Curieterapia

Nu ne dă rezultate superioare Roentgenterapiei, căci dacă razele gama ale radiului sunt mai penetrante cu razele X, acțiunea lor biologică și terapeutică nu diferă mult de acțiunea razelor X. Metoda practică și accesibilă rămâne Röntgenterapia.

Cazuistica.

Imi propun în cele ce urmează, să fac o scurtă dare de seamă asupra cazurilor de tumori hipofizare, tratate în ultimii zece ani în Institutul de Radiologie din Cluj.

M'am izbit la analiza acestor cazuri de dificultăți quasi invincibile: în primul rând, fiindcă numai o mică parte a cazurilor le-am putut studia personal, restul numai după foile de observație clinică, de mulțori incomplete; în al doilea rând, fiindcă majoritatea bolnavilor au făcut tratament incomplet. Am procedat pentru motivele de mai sus, la o selecție severă a cazurilor.

Din cele 69 de tumori cerebrale, tratate la Institut, 22 au evoluat cu sindroame hipofizare, deci 32 la sută. (În statistica lui *Cushing* raportul este de 25 la sută).

Dintre sindroamele hipofizare au evoluat cu:

sindromul Babinski-Fröhlich	4 cazuri
„ acromegalic	3 „
diabet insipid	3 „
sindrom ocular.....	9 „
cu fenomene de hipertensiune intracraniană și cu semnele radiologice ale unei tumor selare	3 „

Cazurile nefiind decât rareori pure, este natural, că am luat ca criteriu de clasificare în schema de mai sus, întotdeauna sindromul care prevala.

1. *F. V.* 24 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Oftalmologică (2. VII. 1930) cu dg. Tumoră la nivelul șelei turcești. Înainte cu 6 ani, bolnava a suferit un traumatism la cap. De un an prezintă accese de epilepsie jacksoniană, iar de 6 luni acuză dureri de cap insuportabile slăbindu-i progresiv tot de atunci și vederea. Vine la Clinică cu amauroză completă. Ex. oftalmologic la intrarea în Clinică: acuitatea vizuală O.D. = 0, O. S. senzația luminei Reacțiunile pupilare leneșe. La oftalmoscop: stază papilară bilaterală. Dg. neuro-psihiatric: Tumoră cerebrală. Ex. radiologic: Șeaua turcească prezintă contururile șterse mai ales la nivelul apofizelor clinoid posterior care sunt aproape complet distruse. Intrarea în șea apare lărgită. Apofizele clinoid anterioare surminate și cu contururi voalate. Ușoară accentuare a impresiunilor digitale. Planșeul șelar infundat. Dg. radiologic: Tumoră la nivelul șelei turcești. Înainte de a fi trimisă la Institut, bolnavei i se face o trepanare decompresivă, care rămâne însă fără nici un efect. În 2. VII. 1930 începe o serie de radioterapie. Starea subiectivă a bolnavei se ameliorează în decursul tratamentului treptat. La ex. oftalmologic din 10. VII. se constată următoarele: reacțiunile pupilare mai bune,

staza papilară mai puțin accentuată. Terminând seria, bolnava părăsește Clinica ameliorată. Nu revine pentru continuarea tratamentului.

2. L. J. 41 ani, bărbat. Este trimis de Clinica Neurologică (17. VII. 1932). De 2 luni acuză dureri de cap continue, prezintă ambliopie și amauroze trecătoare. La Clinica Oftalmologică se notează următoarele: O. D. ac. vizuală 2/50, câmpul vizual strâmtat concentric. O. S. ac. vizuală 1/50, campimetria nu se poate face. La oftalmoscop: atrofia ambilor nervi optici. La ex. radiologic: Sela turcică lărgită mult în sens antero-posterior. Fundul înfundat, neregulat. Lama patrulateră mult subțiată. Dg. radiologic: Tumoră hipofizară. Incepe I serie imediat după ex. radiologic. Ameliorarea treptată a fenomenelor subiective. Vederea devine din zi în zi mai bună, (controlul oftalmologic nu se face). În 28 IX. revine cu aceleași fenomene ca la prima serie. După seria doua, fenomenele subiective dispar complet, vederea se ameliorează mult. Acuitatea vizuală la O. D. 5.50 la O. S. 1/50. Câmpul vizual rămâne strâmtat la O. D. până la 15'. Revine în 11 XII. mai mult cu fenomene subiective: cefalee atroce, vertige. Se începe seria a treia. Acuză imediat după prima ședință dureri mari în regiunea occipitală cari dispar în ziua următoare. Părăsește Clinica cu fenomenele subiective mult ameliorate și cu vederea ceva mai bună. Revine în Mai 1933, cu fenomene alarmante: amețeli, cefalee, ambliopie, amauroze trecătoare. Ac. vizuală: O. D. vede umbra degetelor la 1/2 metru. O. S. la 10 cm. Face seria a patra. Nu se constată însă nici o ameliorare. Ex. Radiologic: statu quo. Bolnavul mai face o serie fiind complet amaurotic pentru calmarea durerilor.

3. W. V. 30 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Neurologică. De 6 ani acuză dureri de cap, amețeli iar în ultimele 2 săptămâni prezintă și vărsături de natură cerebrală. La ex. fizic: Sindromul lui Fröhlich. Ac. vizuală O. D. 5.20, O. S. observă la 1 metru umbra degetelor. Ex. Oftalmoscopic nu se face. La ex. radiologic: sela turcică lărgită, apofizele clinoidale posterioare distruse, conturul planșeului întrerupt în treimea posterioară. Dg radiologic: Tumoră hipofizară. Radioterapie. Prima serie este urmată de ameliorarea fenomenelor subiective. Vărsături n'a mai avut deloc. Ac. vizuală: O. D. 5/15, O. S. numără la 1 metru și jumătate umbra degetelor. La controlul radiografic nu se observă nici o modificare,

4. B. V. 17 ani, bărbat. Este trimis din Clinica Neurologică cu Dg. Nanism hipofizar, sindrom adiposo-penital. Bolnavul vine la Clinică pentru dureri de cap continue. R. W. + + +. La ex. radiologic în poziție laterală, șeaua turcească și craniul nu prezintă modificări patologice. I-se face în Clinică malarie-terapia. Incepe în 4 III. 1932 prima serie de radioterapie. Fenomenele subiective se ameliorează. Obiectiv: statu quo. Bolnavul revine

în luna Mai acuzând din nou dureri mari de cap. Face seria doua. Ameliorarea fenomenelor subiective. Părăsește Clinica.

5. *F. Gh.* 42 ani, bărbat. Este trimis de Clinica Neurologică. De 6 săptămâni acuză cefalei, prezintă amețeli și somnolență continuă. La ex. fizic sindromul Fröhlich-Bábinski. Acuitatea vizuală normală. Fundurile oculare nu prezintă nimic patologic. La ex. radiologic (29. IV. 1930), șeaua turcească lărgită în sens antero-posterior, apofizele clinoide anterioare și posterioare distruse. Conturul inferior al șelei nu apare modificat. Aspectul radiologic este al unei tumori hipofizare. Radioterapie. Face numai o singură serie, după care fenomenele subiective se amendează.

6. *V. M.* 34 ani, femeie. Este pacienta Clinicii Psihatrice (1929). De 12 an. amenoree, cefalei continue, amețeli și vărsături. În ultimii ani începe să-i slăbească progresiv vederea la început la ochiul stâng iar în urmă și la ochiul drept. Sindrom Bábinski-Fröhlich. Ex. oftalmologic: acuitatea vizuală $O. S. O. = O. D. \frac{1}{5}$. La oftalmoscop: atrofia papilei drepte. Ex. radiologic: Șeaua turcească aproape complet distrusă. Sinusul sfenoidal mult mai opac decât normal. Dg. radiologic: tumoră selară. I-se face radioterapie (o serie) care îi produce ameliorarea stării subiective. Starea obiectivă nu prezintă nici o modificare. Se încearcă o extirpare a tumorii prin cale naso-sfenoidală bolnava sucombând imediat după operație.

7. *S. A.* 18 ani, bărbat, Este trimis de Clinica Psihiatrică cu dg. nanism hipofizar frust, diabet insipid. La vârsta de 14 ani bolnavul a suferit de encefalită. Acuză în prezent cefalei și amețeli. Consultă Clinica Psihiatrică pentru fenomenele subiective și poliuria. Se face radioterapie (1 serie) care nu influențează deloc poliuria. Ameliorarea fenomenelor subiective.

8. *D. D.* 39 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Psihiatrică. De aproximativ 1 an acuză dureri de cap, amețeli și prezintă de 2—3 ori pe săptămână accese de epilepsie jacksoniană. Ex. oftalmologic: stază papilară bilaterală. Ex. radiologic: șeaua turcească mult lărgită în sens antero-posterior și infundată în sinusul sfenoidal. Apofizele clinoide posterioare și dorsul șelar sunt distruse. Apofizele clinoide anterioare mai neclar conturate ca în stare normală. Peretele cranian în zona sensitivo motrice nu prezintă modificări patologice. Dg. radiologic: tumoră cerebrală cu aliură hipofizară (hidrocefalie internă). Se încearcă o serie, dar accesesele nu se influențează. Fenomele subiective se ameliorează mult.

9. *M. V.* 25 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Medicală. De un an acuză cefalei, prezintă diplopie, amauroză trecătoare. La oftalmoscop: stază papilară bilaterală. La skiaskopie: câmpul vizual strâmtat de partea temporală la O. S. La ex. radiologic șeaua turcească lărgită și infundată. Dorsul selar prezintă o atrofie calcară pronunțată. Radioterapie: După o singură serie,

starea generală se ameliorează foarte mult, tulburările oculare au dispărut complect. La ex. radiologic nu se observă nici o schimbare. Se mai face o serie cu aceeași rezultat.

10. *T. Gr.* 18 ani, bărbat. Este trimis de Clinica Neurologică (1931). De 2 săptămâni prezintă amauroză complectă. Bolnavul nu prezintă fenomene subiective. La oftalmoscop O. D. nevrită optică O. S. atrofie incipientă. Ex. radiologic: șeaua turcească mult lărgită și infundată. Sinusul sfenoidal mult îngustat din cauza infundării planșeului selar. Dg. radiologic: tumoră intraselară. Radioterapie. Vederea se ameliorează sensibil chiar după prima serie, bolnavul având senzația luminii. După seria doua ameliorarea e suzprinzătoare. Bolnavul vine singur la institut și observă la 50 cm. umbra degetelor. După seria treia i-se face controlul radiografic. Statu quo. Nu mai revine pentru continuarea tratamentului la Institut.

11. *R. T.* 49 ani, femeie dela Clinica Medicală (1934). Dg. clinic: diabet insipid. La ex. radiologic nu se observă modificări patologice în regiunea selară. A făcut o serie de radioterapie la Viena (Inst. Lenk) fără rezultat. Face la Institutul de Radiologie din Cluj seria doua fără nici o ameliorare.

12. *C. F.* 35 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Medicală. Dg. clinic: acromegalie. Ex. radiologic: tumoră intraselară. Face o singură serie fără ameliorare aparentă. Intrerupe tratamentul.

13. *B. I.* 13 ani, femeie. Este trimisă de Clinica Neurologică. (1932). De un an acuză dureri de cap, prezintă amețeli și din când în când ambliopie. Ex. radiologic: șeaua turcească infundată, apofizele clinoide distruse. Ex. oftalmologic: stază papilară bilaterală, câmpul vizual normal. Acuitatea vizuală O. S. $\frac{3}{5}$. O. D. $\frac{5}{5}$. Face 2 serii după cari fenomenele subiective dispar, iar cele oculare se ameliorează mult.

14. *G. I.* 40 ani, bărbat. E trimis de Spitalul Ortopedic. Dg. Clinic: sindrom acromegalic. Dg. radiologic: tumoră intraselară. Face o serie de radioterapie, nu prezintă însă nici o ameliorare. Nu mai revine pentru seria următoare.

15. *B. E.* 48 ani, femeie. Este trimisă de Clinica neurologică (1935). De 20 ani amenoree. iar de 4 ani slăbirea progresivă a vederii la ambi ochi, dar mai ales la cel drept. Ambliopie și din când în când cefalei. Actualmente nu mai vede cu ochiul drept decat lumina. La ex. oftalmologic: acuitatea vizuală O. D. senzația luminei O. S. $\frac{1}{5}$. Câmpul vizual strâmtat (hemianopsie homonimă stângă). La oftalmoscop atrofie postneuritică a nervilor optici, mai accentuată la O. D. Ex. radiologic, șeaua turcească mult lărgită și infundată. Dorsul selar este distrus aproape în întregime. Apofizele clinoide anterioare sunt conservate prezentând numai un grad ușor de decalcifiere. Dg. radiologic: tumoră selară. Bolnava a făcut până în prezent o singură serie cu accidente preraționale moderate fără să prezinte o ameliorare vădită. Va reveni pentru seria doua.

Concluziunile

1. Tumorile regiunii hipofizare formează un capitol important al tumorilor intracraniene.

2. Ele se traduc în clinică prin sindrome extrem de variate (endocrine, tubero-infundibulare, oculare etc.) cari se complică deseori cu fenomenele hipertensiunii intracraniene.

3. Roentgenterapia reprezintă prin efectele ei curative dar mai ales paleative, în raport cu intervențiunile chirurgicale riscante, un tratament cu riscuri minime și relativ ușor de executat. Ea trebuie aplicată în serii repetate și timp îndelungat.

4. Fenomenele hipertensiunii intracraniene și tulburările vizuale s'au ameliorat în cazurile noastre, de multeori chiar în decursul primei serii de tratament roentgenologic.

5. În cazul tumorilor cu evoluție foarte lentă, această ameliorare nu se face, decât după serii repetate.

6. Acromegalia tratată cu succes relativ de unii autori, necesitând un tratament îndelungat, nu s'a putut influența — bolnavii întrerupând tratamentul deja după prima serie — în puținele cazuri tratate la Institutul de Radiologie.

7. Sindromul adiposo-genital pare a nu se influența nici prin iradiațiuni. rezultată.

8. Durata ameliorărilor obținute în cazurile noastre era variabilă, ele trecând rar peste un an.

9. Sindromele infundibulare, fără modificări radiologice ale șelei turcești, nu se pretează pentru roentgenterapie.

10. În afara fenomenelor prereaționale, de altfel fără urmări mai grave, nu s'a înregistrat în cazurile noastre nici un accident terapeutic.

Văzut și bun de imprimat

ss) Prof. Dr. D. MICHAİL
decan.

ss) Prof. Dr. D. NEGRU
președinte.

Bibliografie

1. *Aschner B.*: Considerațiuni asupra tratamentului cancerului. (Cancerul, 2. 1935).

2. *Audan-Kuentz*: Diagnostic radiologique et traitement radiothérapique de quatre cas de syndromes cérébraux á allure hypophysaire. (Journal de Radiologie, 9. 1925).

3. *Béclere A.*: Les rayons de Roentgen dans le traitement des tumeurs hypophysaires du gigantisme et de l'acromegalie. (Journal de Radiologie, 3. 1914).

4. *Béclere A.*: Les dangers á éviter dans la radiothérapie des tumeurs de la cavité crano-rachidienne. (Journal de Radiologie 10. 1926).

5. *Béclere A.*: Le radiodiagnostic et la radiothérapie des tumeurs de l'encéphal. (Journal de Radiologie, 12. 1928—4. 1929).

6. *Buisson A.* — *Guilluamme J.*: Indications et contre indications de la radiothérapie dans les tumeurs de la région hypophysaire. Journal de Radiologie 11, 135.

7. *Camp. I.*: The normal and pathological anatomy of the sella turcica as revealed by roentgenograms. (American Journal of Roentgenology, 12. 1924)

8. *Claude H.*: Maladies du système nerveux. Vol. II. Paris 1931.

9. *Haenisch-Holthusen*: Einführung in die Roentgenologie. Leipzig. 1933.

10. *Frik K.*: Zur Roentgenbehandlung der Hypophysentumoren. (Strahlentherapie, 42. 1931).

11. *Hildebrand K.*: Zum basophilen Hypophysenadenom Cushings. (Klinische Wochenschrift, 27. 1935).

12. *Kelen B.*: A sugaras rákgyógyítás mai állása a gyakorlati orvos nézőpontjából. (Orvosképes, 3, 1935).

13. *Lenk R.*: Radiptherapie. Wien 1921.

14. *Mathieu-Thibonneau*: Tumeurs cérébrales améliorées par la radiothérapie. (Journal de Radiologie, 4. 1932).

15. *Negru D*: Radiologie Medicală. Cluj. 1931.

16. *Nemenov-Jugenburg*: Die Strahlenbehandlung der Hypophysentumoren. (Strahlentherapie, 30. 1928).

17. *Nordentoft J.*: Bons effets de la radiothérapie dans un cas de tumeur hypophysaire. (Journal de Radiologie, 6. 1928).

18. *Pancoast H.*: The interpretation of roentgenograms of pituitary tumors. (American Journal of Roengenology, 5. 1932).

19. *Perémy K.* A hypophysis daganatai. (Orvosképzés, 4. 1935).

20. *Pickhan A.*: Zur Biologie der Strahlenbehandlung der Krebskrankheit. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 32. 1935).

21. *Schüller A.* The sella turcica (American Journal of Roentgenology, 16. 1926).

22. *Schüller A.*: Über suprasellare Tumoren. (Wiener Klinische Wochenschrift, 32. 1935).

23. *Sfintescu Sept.*: Le controle radiographique de l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des tumeurs hypophysaires. (Journal de Radiologie, 17. 1933).

24. *Sgalitzer M.*: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen wirkung bei Hirntumoren. (Strahlentherapie, 22. 1926).

25. *Soós J.*: A hypophysis morfológiája és kórbonctana. (Orvosképzés, 1. 1935).

26. *Urechia-Mihailescu*: Tratat de patologie neuro-min-tală. Cluj.

27. *Vancea P.* Neurologie oculară. Cluj. 1934.

28. *Vitályos A.*: Contribuțiuni la studiul anatomo-patologic al epiteliomului primitiv hipofizar. Teză. Cluj. 1927.

