



ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. F. DURANTE

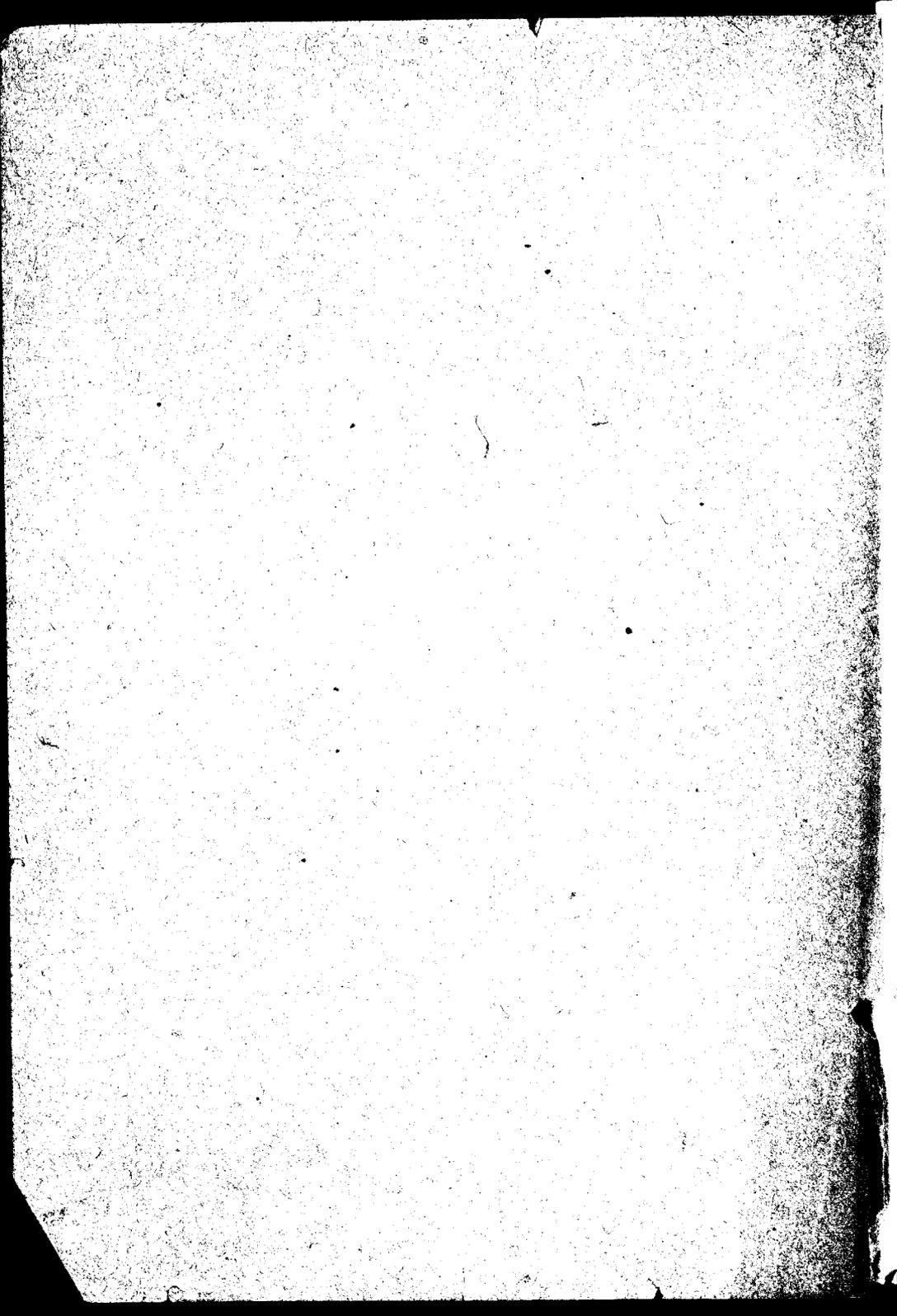
Dot. G. FICHERA

ETIOLOGIA DEL CANCRO

Estratto dall'*Archivio ed Atti della Società italiana di Chirurgia*
XXII Adunanza — Roma, 1909

Mix. A.
41.51

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1909



ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal Prof. F. DURANTE

Dott. G. FICHERA

ETIOLOGIA DEL CANCRO

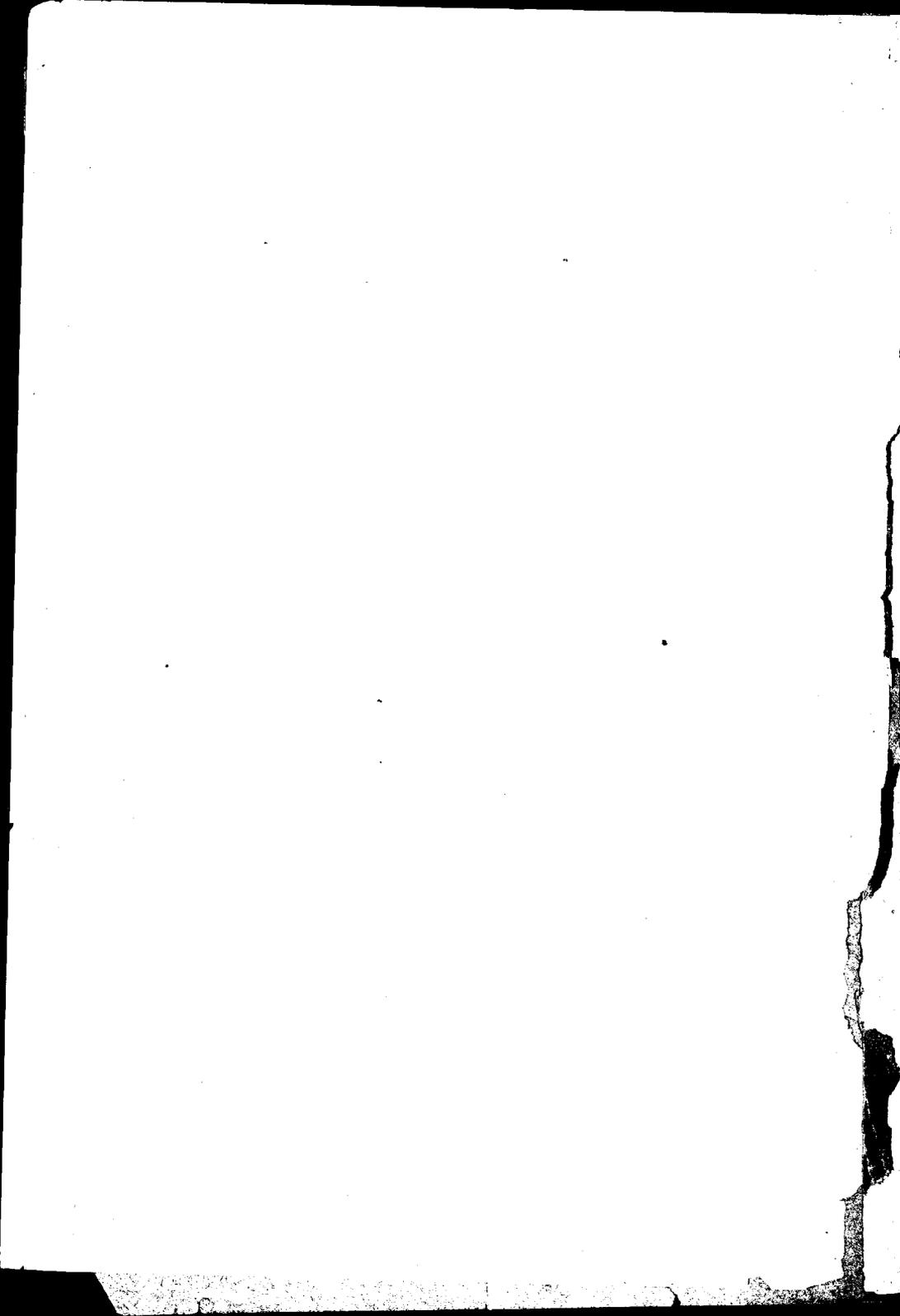
Estratto dall'*Archivio ed Atti della Società italiana di Chirurgia*
XXII Adunanza — Roma, 1909

ROMA

TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.

Via Umbria

—
1909



Etiologia del cancro

per il dottor G. FICHERA.

I. Introduzione. — II. Precedenti (sino al 1900). — III. Stato attuale (1900-09). —
IV. Esperimenti. — V. Considerazioni generali. — VI. Conclusioni.

I. — Introduzione.

Condotti da lungo tempo con interesse ed alacrità, proseguiti ai nostri giorni con tenacia e fervore, gli studi sul cancro non hanno ancora dato la soluzione attesa ad uno dei più importanti tra i problemi che ad esso si riferiscono: la etiologia.

Fra gli innumerevoli ricercatori che all'oscura ed alta questione si son dedicati, molti, man mano, han ritenuto di essere giunti alla meta. Ma la critica serena, la ripetuta osservazione dei fatti, gli esperimenti di controllo, volta a volta, son riusciti a dimostrare deficienze ed errori, ove si era creduto di rivelare verità scientifiche.

Onde con alterna vicenda entusiasmi e delusioni hanno turbato indagini, che, per la loro difficoltà ed importanza, più che altre, richiedono completa obiettività.

Seguire, da una parte nei dettagli lo svolgimento degli studi sull'etiologia del cancro dagli inizi ad oggi, sarebbe lavoro lungo per la mole di opinioni accumulate, inadeguato, per la conclusione che è possibile trarne. Ma, d'altra parte, tutti gli studi precedenti potrebbero tralasciarsi, solo, ove una teoria fosse già risultata incrollabile, e avesse quindi acquistato diritto di indiscutibile riconoscimento.

Conviene, invece, accennare prima agli studi antecedenti, anche per rilevare quanto vi sia di utile, ed esporre poi lo stato presente della quistione. La quale è così collegata nelle sue varie fasi, e così connessa alle idee predominanti in medicina nelle epoche successive da richiedere, per il chiaro intendimento, un rapido sguardo generale.

Ciò serve a mostrare come dottrine avanti accolte con successo sian poscia cadute in discredito, per ritornare più tardi sotto altra forma, modificate più o meno profondamente, per l'evoluzione dei principi fondamentali della patologia. E giova, ancor più, a constatare che, se lo studio diretto della etiologia del cancro è sinora fallito, lo studio della genesi e della biologia dei neoplasmî ha tuttavia fornito dati notevolissimi, che possono orientare verso la soluzione.

In effetti se la ricerca etiologica non ha arrecato ancora alcun elemento dimostrativo, la disamina della genesi e della biologia ha portato notizie, forse più modeste, ma, certo più sicure. Di guisa che, allo stato delle cose, una esposizione istituita e rivolta più su queste che su quella, va consentita ed accettata, come il mezzo che più raccolga i dati concreti e meglio rispecchi le conoscenze attuali.

Alla parte anamnestica fa seguito la parte sperimentale, in cui brevemente son riferite le indagini da me compiute sulla quistione.

Per ultimo termina la relazione con l'esame e la discussione di quanto con nozioni sparse e disseminate si conosceva, di quanto con risultati nuovi e rimarchevoli si può accogliere, per arrivare a conclusioni fondate

II. — Precedenti.

Le più antiche teorie consideravano i tumori come formazioni estranee all'organismo, sviluppate in questo a sue

spese, come una produzione parassitaria, senza connessione intima con la tessitura e i costituenti dell'organismo medesimo.

Successivamente fu posta a base della genesi dei neoplasmi una discrasia umorale, in particolare del sangue, per cui giungeva nella trama dei tessuti una sostanza abnorme, che dava origine ai tumori. La conoscenza dei rapporti funzionali e nutritivi tra la varie parti dell'economia, gli studi sulla costituzione chimica e sul ricambio materiale dei tessuti e dei liquidi organici, han condotto lontano da quella primitiva concezione, indice della mancanza di mezzi di ricerca e delle idee prevalenti in altri tempi.

Più tardi si pensò a perturbazioni nei rapporti tra varie strutture contigue; e, segnatamente per il cancro, THIERSCH ammise una modificazione del vicendevole equilibrio tra tessuto connettivo e tessuto epiteliale: il primo invecchiando più celeremente, e per anticipata senescenza cessando di proliferare, lascerebbe l'attività produttiva del secondo a svolgersi senza contrasto.

Questa interpretazione è subito contraddetta dai numerosi casi di carcinomi osservati in individui non ancora pervenuti alla maturità, e da quelli non meno rilevanti di tumori congeniti. Senza tacere che la rapida evoluzione degli epitelomi nei soggetti giovani è in contrasto con la maggiore resistenza che il connettivo, ancora rigoglioso, dovrebbe esercitare; mentre, invece, la sclerosi caratteristica dei processi d'involutione senile dovrebbe rendere più difficile la circolazione della linfa e delle sostanze nutritive, e ostacolare se non chiudere la via alla nutrizione ed alla invasione degli epiteli.

In epoche meno lontane, le concezioni risentirono l'influenza delle affermazioni di MÜLLER e di VIRCHOW: annunciava il primo che nulla vi è di estraneo all'organismo nella struttura dei tumori, che le forme degli elementi di essi sono analoghe a quelle degli elementi normali adulti o embrionali;

scsteneva il secondo che ogni formazione dell'organismo, anche in condizioni patologiche, deriva da elementi cellulari identici, preesistenti.

In dipendenza di questi postulati, l'indagine è stata rivolta a trovare cause capaci di agire sui tessuti stimolandoli a proliferazioni neoplastiche. E la osservazione si è fermata su agenti svariati di ordine fisico, chimico, batterico.

Per lungo tempo si è attribuita grande importanza ai traumi, per varie ragioni. Cito, tra esse, il rilievo ripetuto di tumori susseguiti a traumi, ovvero su organi più facilmente esposti a cause irritative meccaniche; come il cancro delle labbra nei fumatori di pipa, il cancro della cistifellea nella litiasi biliare, il cancro della vescica e della pelvi renale in seguito a calcolosi, i cancri sviluppati in corrispondenza di orifizi o in punti di canali ristretti, ad esempio, quei dell'esofago, del piloro, dell'intestino, dell'ano.

Altra ragione si è cercata nella statistica, invocata a sostegno del nesso fra traumi e tumori; ma, essa ha dato cifre assai disperate, oscillanti dal 2.5 % KEMPF, 2.6 WUERTZ, 2.7 MACHOL sino al 20.3 HEINTZ, 27 KAHLE, 44.6 per cento LOEWENTHAL.

Questi fatti attestano che talora un agente meccanico può destare l'attività formativa di tessuti, ma non bastano a farlo assurgere all'importanza di momento determinante, diretto ed unico, del processo neoplastico. Il rapporto potrebbe tramutarsi in fattore genetico, ed elevarsi a legge, ove fosse costante e bastevole. Invece, anche accogliendo la statistica più favorevole, resta un gran numero di casi in cui non vi è accenno a trauma, ed altri ancora più rilevanti in cui il trauma pur ripetuto non ha mai dato origine a tumore.

Il trauma in relazione ai tumori non appare la causa determinante, ma ha la sua significazione; esso può agire e contribuire variamente alla insorgenza dei neoplasmi: agevolando infiammazioni, specie croniche, che hanno peso nella genesi

dei neoplasmi; provocando spostamento di tessuti, come nelle cisti epidermiche in conseguenza di punture, per cui elementi epidermici possono passare nel sottocutaneo, determinando distruzione di tessuti seguite da rigenerazioni, rappresentanti punto di partenza a tumori, come nei sarcomi che si svolgono dal callo osseo.

Ma in tutte queste contingenze il trauma non ha valore di momento necessario e sufficiente, onde resta movente subordinato, la cui azione dev'essere associata ad altri fattori ancora più importanti.

Rapporti analoghi si trovano facilmente in patologia: la polmonite fibrinosa e l'artrosinovite tubercolare successive a traumi del torace o delle articolazioni son date rispettivamente dal diplococco di FRÄNKEL, e dal bacillo di KOCH, non dall'azione meccanica; quindi non vanno a questa attribuite, tuttavia il trauma è un fattore della forma morbosa, perchè gli agenti immediati senza di esso sarebbero rimasti inerti o non si sarebbero localizzati.

Allo stesso modo il trauma nella genesi dei tumori ha valore indiretto nel partecipare, ad esempio, al decorso di un processo flogistico, il quale può determinare un ambiente adatto allo sviluppo del neoplasma.

In proposito è opportuna una netta distinzione, rilevando, in base ai fatti accertati, che nemmeno l'infiammazione acuta o cronica può esser per sè stessa e per sè sola causa di un blastoma, come taluni han sostenuto.

Anche per questo fattore manca la costanza indispensabile a stabilire il nesso causale, genetico; però bisogna notarlo fra i concomitanti, per la frequenza con cui la casistica indica lo sviluppo di tumori su tessuti sede di flogosi.

Effettivamente l'epitelioma della pelle, cancroide di Eberth, sorge spesso dalle lesioni lupose o dai sifilomi cutanei; alla stessa guisa, è noto che un cancro parte non di rado da un'ulcera semplice dello stomaco, o da ulcere comuni e da

piaghe; si conosce infine l'associazione, in taluni casi anche la successione, tra cancri primitivi del fegato e cirrosi epatica.

Però a tutti questi casi se ne possono contrapporre, con misura assai più larga, altri in cui la flogosi non è legata affatto a tumori, e viceversa; onde manca del tutto la costanza per riconoscere l'infiammazione causa vera ed unica di blastomi.

Alla teoria irritativa apparsa incompleta si è cercato di dare fondamento sperimentale, ma i tentativi ripetuti di HANAU, di BROSCHE, più tardi quelli di FISCHER non sono stati coronati da successo.

Ridotta l'importanza dei fattori avanti cennati alla giusta misura, riusciti essi inadeguati a spiegare da soli la genesi dei tumori, le ricerche furono presto indirizzate verso altri elementi causali; tra cui hanno a più riprese predominato i parassiti.

Come i fautori della teoria irritativa, i sostenitori della teoria parassitaria riportano la genesi dei tumori ad una causa di origine esterna, identificandola, però, in microrganismi, che penetrando in seno ai tessuti li ecciterebbero a moltiplicazione atipica, sino alla formazione di un neoplasma propriamente detto.

Dopo indicazioni vaghe di HUNTER e di CHARMICHAEL, con la conoscenza e la coltura dei parassiti inferiori, gli agenti più diversi sono stati accusati di cagionare i tumori, e scelti largamente fra schizomiceti, ifomiceti, blastomiceti, protozoi.

Tra gli schizomiceti vennero ritenuti agenti di neoplasmii bacilli, diplococchi, micrococchi.

Si ricorda ancor oggi il rumore levato dall'annuncio di SCHEUERLEN, il quale affermava di aver scoperto un bacillo specifico del cancro, e di aver riprodotto il cancro inoculando negli animali la coltura. Le ricerche di controllo di SENGER e di BAUMGARTEN presto dimostrarono che, il bacillo di SCHEUERLEN era uno di quelli che facilmente inquinano e svilup-

pano sulle patate, senza proprietà patogene generali, e tanto meno speciali.

Non minore fu l'interesse destato da DOYEN allorché sostenne di aver scoperto il parassita del cancro, e lo battezzò « *micrococcus neoformans* »; a suo giudizio il diplococco riscontrato si troverebbe nei tumori, si coltiverebbe su terreni costituiti da brodo e gelatina, provocherebbe in vari animali epitelioimi, darebbe tossine che inoculate procurerebbero un siero curativo.

Tutte queste notizie fornite da DOYEN, messe alla prova dei fatti, da una Commissione nominata dalla Società di chirurgia di Parigi, furono unanimemente rigettate; ed in seguito, controllate da numerosi ricercatori, sono state concordemente riconosciute erronee.

Le indagini compiute con rigore han dimostrato, circa gli schizomiceti, che i tessuti neoplastici sono facile terreno per le infezioni batteriche; che i tumori iniziali e non ulcerati sono pressochè sempre liberi di essi; che fra quelli sinora isolati nessuno possiede alcuna delle proprietà indispensabili per essere accreditato agente specifico; che l'azione degli schizomiceti, il più delle volte, è dannosa alla evoluzione dei tumori, anzi che favorevole.

In epoche più recenti la conoscenza di malattie dovute a protozoi richiamò l'attenzione su di essi in rapporto alla genesi del cancro e dei tumori in genere.

Già da tempo VIRCHOW e THOMA avevano notato nelle cellule neoplastiche la presenza di inclusioni, di difficile interpretazione. Su questi reperti si è poi minuziosamente fermato lo studio di vari patologi, da cui sono stati distinti diversi tipi, specialmente illustrati da DARIER-WICKHAM, SOUDAKEWITSCH, SAWTCHENKO. Accanto ai tipi principali sono sorte varietà numerosissime, descritte tra altri da MALASSEZ, ALBARRAN, FOÀ, METCHNIKOFF, RUFFER, CATTLE, KURLOFF, D'ARCY-POWER, NILS-SIÖBRING, SCHÜLLER, GAYLORD.

Così, in base a semplici osservazioni morfologiche fondate su metodi di colorazione, spesso complicatissimi, si è ammessa da più parti nei tumori la presenza di protozoi, e specialmente di coccidi svariati; basti citare il « plasmodiophora brassicae », PFEIFFER, ROBERTSON e WADE; il « coccidium sarcolytes », ADAMKIEWICZ; il « rhopalocephalus canceromatosus », KOROTNEFF e KURLOFF; la « leydenia gemmipara », v. LEYDEN e SCHAUDINN; l'« histosporidium carcinomatosum », FEINBERG.

Tutti questi reperti insufficienti e opposti vennero inframmati da una schiera numerosissima di ricercatori, tra cui sono da menzionare CORNIL, RIBBERT, STROEBE, PIANESE, UNNA, APOLANT.

È sopra tutto dalle loro ricerche che scaturiscono constatazioni e considerazioni, le quali hanno tolto ogni importanza ai cosiddetti protozoi parassiti del cancro.

Molti dei corpi inclusi negli elementi dei carcinomi e dei sarcomi ora vanno ritenuti come derivati da inclusioni cellulari. Si trovano, di fatti, incorporati dei leucociti, i quali si frammentano e dàn luogo alla formazione di corpicciuoli, che presentano l'aspetto di quelli ritenuti come protozoi.

Inoltre sono frequenti nei tumori i fenomeni di autofagia; grazie ai quali talora elementi piccoli del neoplasma sono inclusi da altri più grandi, e nell'interno di questi subiscono trasformazioni, per cui assumono strutture descritte dai fautori dell'origine protozoica dei tumori come fasi di un ciclo evolutivo.

Infine, alcuni dei corpi inclusi sono il prodotto di degenerazioni intracellulari del protoplasma, del nucleo, del centrosoma.

Tuttavia non si può, solamente alla stregua delle descrizioni morfologiche, concludere che tutte le osservazioni di corpi inclusi appartengano a casi di necrobiosi endocellulare, di autofagia, di fagocitosi.

Vale meglio rilevare che, contro la teoria in esame stanno molti altri fatti validissimi. Manca ad esempio, la costanza e l'uniformità del reperto, che possa dare valore, almeno morfologicamente, specifico ad uno dei corpi descritti.

Invece corpi simili a quelli riscontrati nei tumori si trovano facilmente in svariati tessuti patologici, assai diversi dai neoplastici: nella mastite, GREENOUGH; nel vaiuolo e nel vaccino, PFEIFFER, GUARNIERI, MANN; nei tessuti chimicamente stimolati. SPIRLAS, PIERALLINI, D'ARCY-POWER, GALEOTTI; nelle lesioni erpetiche, sifilitiche, nelle micosi fungoidi.

Si aggiunga che nei casi sicuri di psorospermosi umana, come quelli descritti da LEUCKART, ALBARRAN, KEEN, SILCOCK, EVE e altri, le alterazioni non avevano alcuna somiglianza coi tumori maligni.

Ugualmente, l'esame spassionato delle lesioni provocate negli animali dai coccidi e dal mollusco contagioso mostra che, esse sono state ingiustamente identificate coi neoplasmi.

La neoformazione epiteliale, papillifera determinata dai coccidi non rappresenta che un'iperplasia dell'epitelio e del connettivo vicino, ha sviluppo non progressivo ma ciclico, e regredisce col cessare dello stimolo che l'ha provocata.

Il mollusco contagioso costituisce un esempio di proliferazione epiteliale nettamente circoscritta, limitata dalla membrana basale, non invadente i tessuti circostanti, priva di accrescimento progressivo, indefinito, ad involuzione spontanea, a guarigione certa anche dopo asportazione parziale.

Non esiste dunque per i patologi alcuna prova attendibile dell'etiologia protozoaria dei tumori maligni; e per gli zoologi giova qui riportare le parole del DOFLER, uno dei più eminenti studiosi di protistologia: « lo zoologo non può sin'oggi ammettere che uno dei cosiddetti parassiti del cancro sia un protozoo ».

Un'altra via allo studio dell'etiologia parassitaria dei tumori venne tracciata dall'osservazione di RUSSELL, il quale,

nel 1890, descrisse nei tessuti cancerosi alcuni corpi fuxinofili, che ritenne blastomiceti.

Questo reperto, trascurato e caduto per taluni anni in dimenticanza, prese interesse specie per studi compiuti in Italia, e dovuti sopra tutti a SANFELICE, il quale ebbe il merito di estendere la ricerca dal campo istologico a quello sperimentale.

SANFELICE, fin dal 1895, studiando i parassiti di varie infusioni di frutta, e di frutta in fermentazione, ottenne in coltura pura dei microrganismi di cui taluni simili nella forma ai corpi di RUSSELL; iniettando tali parassiti in differenti animali li riscontrò dotati di proprietà patogene. Essi determinavano nel sito di inoculazione, nelle ghiandole linfatiche vicine ed anche in organi lontani formazioni, che egli non esitò a interpretare come tumori veri e propri.

Riconosciuti i parassiti sin da principio come blastomiceti, SANFELICE denominò quelli patogeni, ritenuti agenti dei neoplasmi « *Saccharomyces neoformans* ».

Esaminate istologicamente, le neoproduzioni presentavano strutture definite ora come cancri, ora come sarcomi o endoteliomi, e, pur racchiudendo numerosi parassiti molte volte non si riusciva da esse a coltivarli. Onde sorse in alcuni il dubbio se veramente i blastomiceti iniettati avessero primitivamente dato origine ai tumori, giungendo in organi sani, o piuttosto questi non fossero già affetti da neoplasmi spontanei.

Presto BUSSE, SANFELICE, RONCALI descrissero ed isolano blastomiceti da tumori umani o da produzioni ritenute tali, e ciò parve avvalorare la teoria blastomicetica.

Le osservazioni riscontrate nell'uomo e negli animali sono divenute in breve tempo numerose, tra casi di veri neoplasmi e casi di dubbia diagnosi, son note ormai quelle di PLIMMER, MAFFUCCI e SIRLEO, CORSELLI e FRISCO, KAHANE, CURTIS, MONSARRAT, LEOPOLD, ROSSI-DORIA, WLAEFF, BIAGI, CONA, KLEIN, GILCHRIST, OWENS, EISENDRATH e READY.

Ma, questa frequenza di reperto non offre garanzia, poichè esaminando i dati riguardanti la teoria blastomicetica raccolti sino al 1900 circa, epoca cui limito i precedenti prima di venire allo stato attuale, sorgono obiezioni degne di nota.

Si rileva anzitutto la difficoltà di distinguere molte volte le strutture da blastomiceti da quelle dei tumori veri e propri, come attestano gli stessi errori di eminenti anatomo-patologi, errori che spiegano l'incertezza regnata in questo paragrafo dell'etiologia oncologica.

BUSSE per il primo nel 1894 pubblicò il caso di un uomo affetto da una neoformazione della tibia, ritenuta da principio un sarcoma, dalla quale egli isolò blastomiceti, che inoculati sotto cute negli animali (ratti, conigli, cani) determinavano lesioni locali a tipo suppurativo, inoculati nella cavità peritoneale cagionavano grandi neoformazioni, talora generalizzate.

Il paziente presentò altri segni di infezione blastomicetica, morì con sintomi di profondo marasma. Oltre la tumefazione della tibia all'autopsia altre ne vennero riscontrate in corrispondenza della sesta costola sinistra, e dell'ulna destra, in molte ghiandole linfatiche, ed ancora furono rinvenuti focolai simili nella milza, nei reni, nei polmoni.

Questo caso, fornito dell'esame istologico, riportato da BUSSE e da altri come sarcoma, dell'uomo da blastomiceti, con riproduzione sugli animali, studiato di nuovo più attentamente dallo stesso BUSSE specie sotto l'aspetto microscopico, venne da questi, con recisione e sicurezza, corretto nella sua interpretazione e riconosciuto come un caso di infezione diffusa, di piovemia cronica da blastomiceti, con produzioni multiple granulomatose.

Non dissimile è stata la sorte di alcune affermazioni di MAFFUCCI, il quale studiò una lesione singolare rinvenuta accidentalmente nel polmone di una cavia.

Si trattava di un polmone indurito, che presentava una intensa proliferazione epiteliale; dalla lesione fu isolato un

blastomicete, che inoculato nella cavia destava neoformazioni multiple, in cui la infiltrazione ematogena era scarsa od assente e la produzione endoteliale o epiteliale ricca; anche nelle ghiandole linfatiche tumefatte si riscontravano proliferazioni, che si potevano ritenere epiteliali.

Questi reperti fecero pensare che il blastomicete isolato fosse agente di neoplasmi.

Ma istituite ricerche metodiche ed estese, MAFFUCCI e SIRLEO, come poco dopo anche BONOME, giungevano concordemente a giudizi assai differenti dal primitivo.

Infatti le numerose investigazioni compiute autorizzarono MAFFUCCI e SIRLEO a concludere definitivamente che alcuni blastomiceti possono provocare setticemia, suppurazioni e infiammazioni croniche, determinando lesioni diverse sempre dai cancri e dai sarcomi; che i blastomiceti rinvenuti nei tumori dell'uomo, inoculati negli animali destano neoformazioni esclusivamente granulomatose; che i blastomiceti si trovano solo nei tumori umani ulcerati.

Similmente, MONSARRAT avendo isolato da un cancro della mammella, su 27 esaminati, dei blastomiceti analoghi a quelli di SANFELICE, li iniettò nelle cavie e nei cani, ed affermò di aver ottenuto dei tumori epiteliali della glandola mammaria. Ma, la Commissione eletta dalla Società patologica di Londra, allo studio dei preparati, trovò che in essi non vi era alcuna struttura riferibile al carcinoma: « nothing suggestive of carcinoma ».

PETERSEN ed EXNER, sperimentando col *saccharomyces neoformans* di SANFELICE e con altri blastomiceti, constatarono che le colture producono noduli nell'atrio d'infezione e formazioni secondarie nei reni, nella milza, nei polmoni, nelle ghiandole linfatiche.

Però all'esame istologico nessuna delle neoformazioni era paragonabile al cancro od al sarcoma dell'uomo; esse appaiono granulomi costituiti da parassiti, cellule giganti, cellule epiteliodi ed elementi d'infiltrazione.

Ma, non occorre riportare gli errori e le successive spontanee correzioni di BUSSE, di MAFFUCCI e SIRLEO per riconoscere quante cautele debbano circondare le ricerche sull'etiologia dei tumori, per rilevare quale prudenza richiedano le conclusioni.

Mi fermo alle frasi dello stesso SANFELICE, il più autorevole e costante fautore della teoria blastomicetica.

Nelle prime pubblicazioni SANFELICE riferiva le ricerche fatte con colture iniettando i soli blastomiceti, e sosteneva che era riuscito ad ottenere in tal modo « tumori epiteliali e connettivali per decorso e struttura uguali a quelli maligni dell'uomo » (1896).

Per cui egli concludeva, testualmente: « Noi speriamo che i risultati positivi esposti incoraggino gli studiosi e suonino la parola fine per tutti quei lavori che si fondano su indagini istologiche, ed anche per quei lavori sperimentali che partono da osservazioni erronee; i quali non hanno avuto altro effetto che accrescere il numero degli scettici sorridenti sulle proprietà patogene dei blastomiceti, e sull'importanza che questi hanno per la genesi dei tumori maligni ».

Passati pochi anni, lo stesso sperimentatore attribuendo importanza ai prodotti solubili dei blastomiceti, come si vedrà in appresso, giudicava diversamente le produzioni da soli blastomiceti, prima interpretate, tanto per il decorso quanto per la struttura, tumori maligni.

Di fatti SANFELICE scriveva più recentemente: « Inoculando nel connettivo sottocutaneo di questi animali i soli parassiti raccolti dalle patine sviluppatasi su agar o su patata si ha la morte degli animali dopo uno, due e più mesi, con la formazione di tumori più o meno grandi nel sito d'inoculazione e con lesioni considerevoli nelle glandole linfatiche, nel fegato, nei reni, nei polmoni e nel cervello. All'esame microscopico si vede che queste neoformazioni sono costituite più che dagli elementi cellulari dell'animale da grandissimo

numero di parassiti. Si tratta quindi di pseudo-tumori e non di vere neoproduzioni cellulari. Con la inoculazione dei soli parassiti nella cavità addominale gli animali muoiono un po' più presto con lesioni spiccate, specialmente negli organi della cavità addominale. Si vedono neoformazioni, del colorito e della consistenza della carne dei selacei nel fegato, nei reni, nella milza, nel grande omento, le quali all'esame microscopico si mostrano formate da un grande numero di parassiti con le comuni forme che sogliono presentare nei tessuti degli animali suscettibili. Le sezioni delle neoformazioni prodotte con la inoculazione dei soli parassiti fanno l'impressione come se i blastomiceti si fossero moltiplicati senza provocare la minima reazione da parte degli elementi cellulari. Si tratta quindi d'infezioni tipiche, di vere blastomicosi ».

Ora, per chi esamini spassionatamente le due attestazioni del più strenuo e competente sostenitore della teoria blastomicetica, a rigore, non appaiono atte a rimuovere la esitazione degli scettici, e, meno ancora, tali da far segnare la parola fine alle ricerche sull'etiologia dei neoplasmi.

Considerate complessivamente e obiettivamente le indagini sulla presenza dei blastomiceti nei tumori maligni, e sulle loro proprietà, risulta che vi sono blastomiceti patogeni per l'uomo e per gli animali, capaci di provocare lesioni talvolta simili alle neoplasie maligne; che le lesioni attribuite ai blastomiceti studiate diligentemente nel decorso e nella struttura risultano vere produzioni flogistiche croniche; che i tumori rappresentano per la ricchezza in glicogeno un buon terreno per i blastomiceti, ma tuttavia solo in un numero assai limitato di casi li racchiudono; che è eccezionale il reperto di blastomiceti nei tumori iniziali, non ulcerati; che i blastomiceti cagionando di regola reazioni e neoformazioni flogistiche, i casi rari di SANFELICE, BRA, LEOPOLD in cui più si sostiene che, vennero riscontrate strutture di tumori veri e propri, rientrano nella percentuale dei tumori spontanei degli

animali d'esperimento; che l'insieme dei risultati è lungi dall'imporre la dimostrazione dell'origine blastomietica dei tumori. Onde la teoria relativa richiede quanto altre ulteriori indagini.

Alle obiezioni finora mosse, per le singole teorie parassitarie, altre generiche se ne possono elevare sul fondamento della dottrina infettiva.

La massima parte delle ricerche rivolte a scoprire l'agente specifico dei tumori è stata condotta sul cancro e sul sarcoma, tralasciando le molteplici attinenze che questi tumori hanno con quelli benigni da una parte, coi misti dall'altra; trascurando quindi, per evitare difficoltà insormontabili, che il problema etiologico dev'essere verosimilmente unico.

Di fatti come intendere in base all'esistenza di parassiti specifici l'insorgenza di un tumore teratoide, nel quale sono riprodotti talora tutti o quasi i tessuti, gli organi normali; come ammettere la contemporanea azione di tanti agenti quanti sono i tipi istologici rappresentati; come mai potrebbero essi agire specificamente provocando la proliferazione di elementi che ordinariamente non sono in sito; e pei tumori congeniti, si può ritenere che gli agenti attraversino impunemente per la madre, il filtro placentare?

Nè maggiore consistenza offrono altri fatti.

I cancri per contatto o per impianto si intendono con l'innesto di elementi cellulari, i quali attecchiscono sopra superficie o in seno a tessuti adatti; così la trasmissione in serie negli animali da laboratorio, lungi dal dimostrare la natura parassitaria, rappresenta il ripetersi e lo sviluppare di metastasi sperimentali.

La disseminazione dei tumori maligni nell'organismo non soccorre nemmeno la dottrina parassitaria, poichè nei focolai secondari delle malattie da infezione si ha la proliferazione degli elementi tra cui ha attecchito il germe; invece, dalle antiche ricerche di VIRCHOW e di BARD alle recentissime di RIB-

BERT e di BORRMANN, si sa che le riproduzioni metastatiche dei tumori derivano dalla moltiplicazione degli elementi stessi migrati nella nuova sede.

Difficoltà non minori incontrano gli elementi generici invocati a sostegno della teoria infettiva.

Invero, contrariamente al carattere epidemico, nelle grandi città ove la densità di popolazione è massima e le condizioni igieniche sono sfavorevoli, la percentuale di tumori in molte regioni è inferiore a quella dei distretti rurali, ove gli abitanti sono sparsi e in condizioni di maggior sanità. Inoltre la statistica dimostra che nelle stesse città mentre le malattie infettive prevalgono tra i lavoratori, è proprio nelle classi proletarie che la mortalità per cancro risulta più bassa; ed insegnano ancora le tavole comparative che, i casi di tumori maligni tra le persone addette alla cura dei cancerosi non sono affatto più frequenti che in generale; non si conosce anzi alcun caso certo di tumore contratto da chirurghi in seguito ad interventi praticati.

Non si spiega ancora con la teoria infettiva la straordinaria sproporzione dei casi di neoplasmi nelle diverse età; e la rarità di essi nella prima età, proprio quando le infezioni sono più frequenti.

Forse anche altri fattori diffusi possono per ora meglio spiegare le osservazioni di cancro nella stessa famiglia, nello stesso ambiente, e con maggior verosimiglianza è lecito pensare a condizioni organiche ereditarie o acquisite.

Manca, dunque, ogni dimostrazione diretta della natura parassitaria dei blastomi. Nessuno dei germi isolati ha risposto nella prova ai canoni stabiliti da KOCH, accettati universalmente, per riconoscere la specificità di un agente infettivo: costanza di reperto, isolamento in coltura pura, riproduzione della forma morbosa.

I parassiti sinora indicati determinano soltanto dei granulomi, delle proliferazioni epiteliali, delle iperplasie infiammatorie, non dei neoplasmi veri e propri.

I blastomiceti, i coccidi, la bilarzia danno prodotti flogistici, talora anche iperplastici o papillomatosi, e possono rappresentare solo agenti predisponenti allo sviluppo dei tumori, non determinanti.

In conclusione l'esame delle indagini di coloro i quali hanno sostenuto la teoria parassitaria dimostra, che esse sono tutt'altro che definitive.

Non per tanto visto il progresso crescente della batteriologia, dato il rinnovarsi ed il perfezionarsi dei metodi, considerato quello che insegna l'esperienza di altre malattie, ritenute prima non parassitarie e poi dimostrate tali, non si può escludere *a priori* che nell'avvenire forse alcuni tumori, probabile non molti, certo non taluni come gli embriomi e i teratomi, possano entrare nella categoria delle malattie da infezione.

Tale riserva per il futuro è giusta e doverosa, ma non trattiene affatto dal chiudere la revisione delle ricerche sull'etiologia parassitaria già pubblicate, con le parole di SCHAUDINN.

Questo insigne parassitologo, salito in breve ora nella più alta considerazione, aveva pur legato il suo nome con quello celebre di von LEYDEN ad un supposto agente del cancro, la « *Leydenia gemmipara Schaudinn* »; ed alcuni anni dopo, ripensando con rammarico alle proprie indagini e vagliando quelle altrui, scriveva che la ricerca del parassita del cancro costituisce uno dei più melanconici capitoli della investigazione scientifica.

Un indirizzo completamente diverso è segnato dalla teoria embrionale, emessa da DURANTE, divulgata da COHNHEIM.

Prima ancora che gli elementi principali della dottrina fossero raccolti e interpretati, osservazioni isolate erano state fatte da PAGET, PEMBERTON, HESCHER, VIRCHOW, RECAMIER, WALTER, ROSER, VERNEUIL.

Ma, solo nel 1874 DURANTE, illustrando alcuni sarcomi sorti da neri materni, chiaramente concepì ed espone la teoria.

Egli ebbe occasione di osservare due nòi materni operati, dai quali, dopo l'intervento, si erano sviluppati due sarcomi; in seguito a ciò intraprese un esteso studio sui nòi materni, pose in evidenza il fatto che in essi si trovavano dei gruppi cellulari costituiti da elementi per aspetto simile a quelli embrionali; ed ammise, di conseguenza, che l'asportazione incompleta, creando nuove condizioni, potesse stimolare quegli elementi residuati dal nèo congenito, ed originasse in tal guisa un sarcoma.

Si avrebbe per la genesi dei tumori, secondo queste vedute, una disposizione locale, integrata in una particolare struttura anatomica; mentre, l'ablazione incompleta nel caso speciale, in altri uno stimolo meccanico, chimico, nutritivo, costituirebbe il momento occasionale.

In altri casi la disposizione locale si avrebbe per il ritorno di elementi verso lo stato embrionale.

La teoria di COHNHEIM non differisce nella essenza; le ricerche di questo patologo trassero origine da un'osservazione occorsa in un bambino di 16 mesi: si trattava di un caso in cui all'autopsia nella regione lombare sinistra fu rinvenuto un grosso tumore, che aveva distrutto parte del rene, un altro tumore simile venne riscontrato nella capsula del rene destro, in corrispondenza del polo superiore; esaminate microscopicamente le due produzioni presentarono elementi connettivali, sarcomatosi e fibre muscolari striate.

Dopo questo reperto COHNHEIM riunì una ricca serie di dati, in base ai quali sostenne che lungo la vita embrionale può avvenire una deviazione dello sviluppo per cui elementi o gruppi di cellule si sciolgono dalle normali connessioni, e restano lungamente inattivi e inutilizzati in sito o dislocati dal successivo accrescimento dell'organismo; ed in seguito, nella vita extrauterina, danno luogo a tumori.

I fatti che sostengono la teoria embrionale sono numerosi, di essi basterà ricordare tra i più notevoli: l'esistenza di tumori congeniti; la comparsa in adulti di neoplasmi co-

stituiti in tutto od in parte da tessuti embrionali; la frequenza con cui i tumori presentansi in quei punti ove si svolgono complesse modificazioni embriologiche; la ripetuta associazione tra malformazioni locali congenite e tumori; lo svilupparsi di neoplasie maligne in organi privi di elementi che a quelle potrebbero dare origine; l'osservare tumori sorti da abbozzi o da residui embrionali ordinariamente destinati a scomparire nella differenziazione progressiva dell'organismo; la disposizione ereditaria familiare a tumori della stessa natura e nelle identiche sedi.

In favore della teoria embrionale depongono ancora molte constatazioni anatomiche. Sono note le innumerevoli osservazioni di organi o di parti di essi aberrati e impiantati o racchiusi in altri; così frammenti di capsule surrenali sono stati identificati nelle sedi più svariate: nel rene, nel fegato, nel legamento triangolare epatico, nel legamento largo, nella pelvi, nell'epididimo. Uguale importanza rivestono i numerosissimi reperti di tessuti in organi a struttura normale differente dalla loro: fibre muscolari striate nell'utero, GIRODE, NEHRKORN, nello spessore dell'esofago, RIBBERT; nella tiroide, WOELFLER e ZIELINKA; nidi epiteliali nel legamento largo, MARCHAND, MEYER, SCITALSKI; nell'epididimo e nel canal deferente, LANGHANS, MEYER; trasposizioni di epiteli nei vari segmenti di canali o sistemi tappezzati differentemente nelle diverse sezioni.

La teoria embrionale col suo fondamento, si adatta alla spiegazione di alcuni fatti caratteristici della oncologia. Con essa si ha ragione della svariatezza di struttura dei tumori e della presenza in questi non solo delle tessiture comuni nella vita extrauterina, ma anche di quelle embrionali transitorie o definitive; onde si vedono rhabdomyomi costituiti da elementi che si avvicinano più ai sarcoblasti che alle fibre striate, e si trovano mixomi molli costituiti da elementi identici a quelli della gelatina di WARTHON.

Ancora si rende conto della genesi di tumori a tipo isto-

logico diverso da quello proprio della sede in cui si svolgono, così pei tumori epiteliali profondi del collo, da residui branchiali o dal canale tiro-glossso, pei tumori della regione ombelicale da avanzi del condotto onfalo-mesenterico.

Infine si interpetra la genesi di tumori misti e composti, con la persistenza di abbozzi che differenziandosi danno luogo a svariati tessuti: ad esempio i neoplasmi del testicolo costituiti da epiteli, connettivo, cartilagine, fibre muscolari striate.

Come si rileva agevolmente da quanto è detto innanzi, la teoria embrionale ha il substrato di molti fatti per acquistare un esteso e valido significato; ma, conviene tuttavia esaminarla nei suoi elementi essenziali, per vedere sin dove essa sia veramente adottabile ed esauriente.

Perchè la dottrina si possa riconoscere generale e perfetta dovrebbe rispondere a postulati, che è facile comprendere in tre proposizioni sintetiche:

durante lo sviluppo embrionale si ha la formazione esuberante di elementi, che persistono inutilizzati;

questi germi, aberrati o meno, mantengono le loro proprietà;

il carattere embrionale di tali formazioni basta a spiegare le note essenziali dei neoplasmi: atipia, autonomia, invasione dei tessuti vicini, sviluppo indefinito, malignità, cachessia.

Circa il primo quesito si sa che nei tessuti normali già completamente sviluppati si rinvencono elementi aberrati a tipo embrionale, non avanzati armonicamente nel piano generale di accrescimento, o non regrediti a un dato periodo della vita intrauterina.

Riguardo il secondo quesito si deve ammettere per molti tumori, che essi derivino da germi prima inattivi e poi entrati in proliferazione, ciò vale ad esempio per i tumori branchiogeni, per i colesteatomi ed i lipomi della cavità cranica, per

gli ipernefromi. Ma, dato ciò, si ha forse l'autorizzazione, non certo la prova per sostenere che tutti i tumori provengano da germi embrionali; e non si può con sicurezza affermare che anco per i tumori sorti da erosioni, da ulcere, da piaghe, da calli ossei, la base risieda in germi embrionali preesistenti, senza ammetterne aprioristicamente un numero infinito ed una disseminazione massima.

Infine per il terzo quesito occorre vedere se la teoria vi ottemperi, prima di asserire che essa dia una spiegazione soddisfacente sul meccanismo genetico dei tumori e sulle cause che lo determinano.

Per svelare l'intimo processo onde da germi embrionali aberrati partono neoplasmii, si è ricorso all'esperimento. L'innesto di tessuti embrionali eseguito ripetutamente, salvo eccezioni rarissime e fallaci, come si vedrà in seguito, ha dato risultati negativi.

I tessuti embrionali innestati nelle sedi più svariate se attecchiscono e proliferano, resistono più lungamente degli innesti di tessuti adulti; ma, poi come questi vanno incontro ad alterazioni regressive e scompaiono completamente.

Così è mancata la base sperimentale alla dimostrazione, perchè i tessuti embrionali dislocati, innestati presto o tardi son sempre caduti in involuzione.

Invece nella patologia umana i germi embrionali presentano un diverso comportamento: essi in alcuni casi si atrofizzano come negli innesti; in altri, persistono lungo tempo o tutta la vita senza subire modificazioni, e solo si notano all'autopsia; in altri ancora seguono uno sviluppo secondo il piano dell'evoluzione normale, come per le mammelle soprannumerarie; ed, infine solo in alcuni casi costituiscono il tessuto di origine del tumore.

Ora proprio per questi ultimi, riesce difficile spiegare due fatti essenziali, ossia il periodo di latenza avanti la proliferazione neoplastica, e l'improvvisa attività assunta in una data epoca.

Per l'uno e per l'altro vi sono raffronti, citazioni, induzioni, ma non esiste alcuna evidente, definitiva prova.

Si è paragonato il periodo di inattività dei germi aberrati alla sospensione dello sviluppo della macula germinativa dell'uovo dei volatili, dalla deposizione all'intervento dei fattori opportuni, specie della temperatura adatta.

Ma si tralascia nel raffronto che, nella macula germinativa in assenza delle condizioni indispensabili si ha una sosta dell'attività di tutti gli elementi, dopo la quale tutti del pari riprendono la normale evoluzione. Invece, per i tumori si ha la inattività solo dei germi aberrati mentre l'organismo è in condizioni favorevoli di sviluppo, tanto che segue il suo accrescimento. Non solo, ma i germi aberrati, quale che sia lo stimolo capace di eccitarli, destati non evolvono secondo la maniera tipica degli elementi embrionali normali, come nell'uovo alla ripresa, ma anaplasticamente.

Si è fatto il parallelo tra organi che hanno periodo lento di sviluppo o fasi di sosta, i quali a periodi prestabiliti e in condizioni peculiari subiscono un accrescimento; così le ovaie ed i testicoli nel passaggio dalla fanciullezza alla pubertà, le ghiandole mammarie nella identica contingenza e nella gravidanza.

Si trascura però nel parallelo la fondamentale differenza tra una ipertrofia o una iperplasia limitata, regolare, armonica come in tali casi avviene, e il decorso tumultuoso atipico, infiltrativo, indefinito dei tumori propriamente detti.

Così riguardo l'altro elemento della teoria, cioè la causa che muoverebbe l'attività dei germi aberrati, da Durante per il primo, si è fatto appello a stimoli traumatici, meccanici, chimici, parassitari, nutritivi.

Ma per tutti questi singolarmente, si è già veduto avanti come non si possa mai cogliere un vero nesso genetico da causa ad effetto, tale da farli ritenere, separatamente o collettivamente, fattori determinanti di tumori, anche se agiscano su germi embrionali aberrati.

Dunque se alcuni presupposti della teoria embrionale restano dimostrati dall'osservazione diretta, il tipo e la proprietà embrionale degli elementi dislocati non bastano a spiegare completamente la insorgenza dei tumori.

La stessa sproporzione tra germi aberrati e tumori, la frequenza medesima con cui al tavolo anatomico si trovano germi embrionali senza alcun particolare neoplastico, costringono a riconoscere che devono intervenire condizioni particolari le quali nella teoria non sono tra quelle finora contemplate e chiarite.

La dottrina embrionale, pur essendo fondata su basi solide ed estese, è per molti casi una valida dottrina istogenetica dei tumori; mentre, per l'etiologia offre ipotesi non ancora definite.

La rapida rassegna delle ricerche eseguite e delle teorie emesse sino al 1900, circa, conduce alla constatazione che se molte delle teorie avanzate contengono elementi di verità, nessuna, presa in sé od assieme alle altre, è sufficiente a illuminare la etiologia dei neoplasmii. Tuttavia giova l'aver rilevato le inesattezze, le lacune occorse, e l'aver constatato il giusto fondamento posseduto dalle varie dottrine.

Nel capitolo prossimo si constata come vecchi principii abbiano assunto veste nuova per correggere errori e riparare deficienze, e si nota in qual direzione le indagini più recenti orientino lo studio della etiologia del cancro.

III. — Stato attuale.

Negli ultimi anni, riguardo l'etiologia e la genesi del cancro i fattori irritativi più considerati appaiono quelli chimici. Caratterizza il recente periodo la ricerca dello stimolo non *ab extra*, come avanti si era fatto; ma, nello stesso organismo od anche nella cellula neoplastica medesima.

HANSEMANN definì col termine anaplasia una serie di modificazioni morfologiche e funzionali, che dovrebbero distinguere l'elemento blastomatoso da quello normale.

Espressioni strutturali dell'anaplasia sarebbero deviazioni specifiche dal tipico processo di divisione nucleare; tanto per numero, forma, distribuzione di cromosomi e corpuscoli polari, quanto per disposizione di anse cromatiche e di nuclei figli.

La divisione irregolare, con mancanza od atrofia di alcuni cromosomi, fornirebbe cellule poco differenziate; di conseguenza, esse oltre che morfologicamente anche funzionalmente rappresenterebbero elementi diversi dai normali.

Manifestazioni delle pervertite funzioni si avrebbero nella facoltà di metastasi e di trapianto. Cosicché, accanto alla minore differenziazione si troverebbe una maggiore indipendenza cellulare; l'una e l'altra sarebbero, per v. HANSEMANN, essenziali e sufficienti alla genesi dei tumori.

Questa teoria non solo non dà ragione della causa che provocherebbe le modificazioni asserite; ma poggia su basi malsicure e fallaci.

V. HANSEMANN, prima, aveva attribuito solo ai cancri la presenza delle mitosi atipiche, ma dovette presto riconoscerla anche nei sarcomi; tuttavia continuò a ritenerla patognomonica nei tumori maligni in genere.

Successivamente le mitosi anomale, da numerosissimi istopatologi, vennero descritte anche nelle neoplasie benigne; e molti Autori, tra cui STROEBE, GALEOTTI, JURGENS, le illustrarono nei processi rigenerativi sperimentalmente provati.

Non basta, chè d'altra parte in piccoli tumori iniziali le cariocinesi asimmetriche non furono rinvenute da LUBARSCH, BORST, RIBBERT, BORRMANN; onde questi sostennero che esse nei tumori son dovute alle sfavorevoli condizioni di nutrizione dei tessuti, il cui apparato vascolare è spesso manchevole rispetto alla massa che deve nutrire.

Convinto delle incertezze che la tesi presentava, v. HAN-

SEMANN rinunziò alla specificità delle mitosi atipiche e finì con l'interpretare l'anaplasia quale manifestazione di mutata biologia cellulare. In tal guisa egli, come altri, giunse ad una affermazione di fatto indiscussa, che costituisce il fenomeno stesso, ma non ne dà la spiegazione.

BORRMANN, in base alle sue ricerche sulla origine dei cancri sottomucosi o sottoepidermici, pensò che i tumori derivino da elementi ectopici, fuori di ogni rapporto con gli elementi epiteliali di rivestimento, ossia al di sotto di questi. Le cellule dislocate, non ancora differenziate, prolifererebbero per azione di stimoli capaci non solo di tenerli in vita, ma di eccitarne l'attività formativa.

Così alla distopia, o modificazione di sede, si associerebbe la prosoplasia o perturbamento dell'evoluzione cellulare.

Questa teoria affine ad altre, precedentemente riportate, racchiude di quelle le stesse inesattezze e le identiche deficienze.

BORST, e con lui quasi uniformemente SCHWALBE, ammise una qualità patologica congenita delle cellule, per cui l'intervento di fattori occasionali darebbe impulso allo svolgersi del tumore; di modo che, innanzi e al disopra delle cause esterne comunemente invocate, starebbe una disposizione locale, endocellulare. Per racchiudere questo difetto primitivo, idioplastico, non sarebbe necessario che gli elementi perdano le connessioni e i rapporti con le strutture vicine. La variazione intima potrebbe costituire una facoltà potenziale senza apparenze morfologiche, le quali solo si manifesterebbero col rendersi la facoltà stessa attuale, dietro azione di ordinari svariati stimoli.

Questa concezione, presentata in forma adatta al tempo, ricorda molto da vicino quella antica di RINDFLEISCH, sulla debolezza congenita dei tessuti.

Essa, a somiglianza delle teorie di von HANSEMAN, BORRMANN, BORST, HAUSER, BENEKE, LUBARSCH, ammettendo

aprioristicamente una modificazione nelle proprietà intime della cellula, parte da presupposti non dimostrati, quindi, arbitrari; e, come scrive FOÀ, si eleva su ipotesi mistiche le quali a mala pena celano la estrema difficoltà dell'argomento e la comune ignoranza in proposito.

Altri Autori, nell'indagare le relazioni fra elemento cellulare e stimolo, hanno tentato di definire meglio i rapporti, facendo specialmente appello a stimoli chimici, nutritivi o tossici.

SPUDE credette in un caso, ritenuto carcinoma della cute, di aver osservato che le cellule epiteliali sviluppassero intorno ai vasi sanguigni. Egli arguì, da ciò, che le modificazioni cellulari cancerose dipendessero da una sostanza d'origine intravascolare, di azione specifica. Tale sostanza definita « toxina » prodotta da alcuni particolari organi, nel caso di cancro cutaneo dall'epidermide, non mancherebbe normalmente; però, nel sangue degli individui affetti da cancro sarebbe in eccesso, ovvero non neutralizzata.

A parte il fondamento ipotetico delle vedute di SPUDE, il materiale da lui esaminato è non solo scarsissimo, ma infido; difatti, per le descrizioni e le figure fornite, molti Autori, e fra questi con vivacità LEWIN e B. FISCHER, negano che le alterazioni cutanee illustrate siano interpretabili come formazioni epiteliomatose.

FISCHER stesso cercò fondare, su basi sperimentali, una diversa teoria costituzionale.

Egli iniettò olio nell'orecchio di coniglio, e notò ispessimento dell'epidermide; aggiungendo « scharlachrot » determinò nel sottocutaneo, iperemia, infiltrazione, formazione di cellule giganti e di gettoni epiteliali sviluppati intorno alle gocce di olio sparse nelle maglie del connettivo; talora riscontrò invasione epiteliale nella cartilagine.

La differenza fra gli effetti della iniezione di olio semplice e quella di olio scarlatto venne attribuita da FISCHER a potere chemiotattico di quest'ultimo sugli epitelii; per cui essi

proliferano attivamente finchè lo stimolo agisce, mentre allorchè scompare l'epitelio corneifica, e restano formazioni simili a piccoli colesteatomi.

Riferendo le ricerche e i reperti alla genesi del cancro, FISCHER ammise l'esistenza di particolari sostanze dotate di potere chemiotattico specifico su alcune varietà di epiteli, e chiamò le sostanze medesime « attraxine ». Esse, per durata produzione ed eccessivo accumulo, determinerebbero uno sviluppo indefinito delle cellule, da cui verrebbero tumori.

Gli effetti notati da FISCHER si hanno anche con il Sudan III, come constatò STAHR, con varie aniline, come dimostrò STROEBER, e con iodofenolo.

Però le ricerche ripetute hanno dato reperti, ed han suggerito interpretazioni assai differenti da quelli attesi.

JORES, WYSS, STAHR, riscontrarono solo proliferazione dello strato basale epidermico, con strutture prive di ogni carattere neoplastico e riferibili ad accelerata rigenerazione da più rapida corneificazione dell'epidermide, per azione delle anzidette sostanze.

BOIT con procedimenti identici, trovò ispessimento semplice dell'epidermide con alterazioni a tipo infiammatorio del connettivo e, d'accordo con ALBRECHT, suppose che nei casi di abbondante eccessiva iniezione, rompendosi le normali connessioni, elementi epiteliali possano capitare nel connettivo attiguo, ed ivi proliferare brevemente.

In Italia, ALESSANDRI, CERNEZZI, GRIMANI, FIORITO ed altri, non hanno mai ottenuto produzioni paragonabili neanche lontanamente a carcinomi.

Si può quindi concludere che, coi metodi cennati, si ottengono proliferazioni, iperplasie prive di accrescimento continuo, progressivo, di metastasia, di trapiantabilità e di ogni altro carattere proprio al cancro ed ai tumori maligni in generale. Tanto vero, che si è diffuso l'impiego del rosso-scarlatto per aiutare il rivestimento epidermico delle piaghe tor-

pide con buon risultato; come han visto SCHMIEDEN, KÄHLER, KRAJCA, WERNER, SCHREIBER e WENGLER, WESSELY, WOLFRUM e CORDER, CERNEZZI, SPRECHER, GRIMANI.

In modo diverso dai precedenti han pensato la correlazione chimica alcuni studiosi dell'argomento.

EDEL ammise, per ipotesi, l'esistenza nel siero dell'embrione di sostanze atte a frenare lo sviluppo degli epiteli, e capaci di contenere nei giusti limiti la proliferazione di essi nelle epoche successive. Alla scomparsa di questa problematica sostanza, egli attribuì la genesi del cancro; e, dubitando la mancanza di essa nei cancerosi, propose di trattare questi con siero umano normale.

Simili sono le ipotesi di BEARD, di von LEYDEN e BERGELL.

BEARD immaginò nell'uomo la presenza di germi embrionali, che, di solito, sarebbero distratti durante la vita extrauterina, specie nell'epoca in cui comincia l'attività funzionale del pancreas.

Movendo da questo concetto, BEARD considerò il cancro come « irresponsible trophoblast », e pensò di combattere i gruppi aberrati persistenti nell'adulto con gli enzimi pancreatici, specie con la tripsina.

Egli provò prima il metodo su animali portatori di cancro-adenomi, tipo Jensen; dei due animali iniettati con tripsina, uno morì dopo 10 giorni, l'altro fu ucciso trascorse 3 settimane; in entrambi il tumore era impiccolito con alterazioni cellulari.

La cura proposta fu subito applicata nell'uomo.

Ma i numerosi saggi sperimentali e clinici infirmano il principio genetico ed il principio terapeutico. Le ricerche sugli animali ripetute in larghissima scala nell'Istituto imperiale per gli studi sul cancro in Londra, sotto la guida di BASHFORD, mostrarono che le iniezioni di tripsina non hanno affatto il potere di fermare lo sviluppo del cancro dei topi.

Le prove cliniche nei casi meglio studiati, depongono per

un'azione incerta, irrilevabile e spesso addirittura nociva dei preparati pancreatici nei tumori dell'uomo (1).

I casi trattati nella clinica di Roma hanno avuto sempre risultato negativo, con esito infausto; in un caso in cui vennero praticate iniezioni locali di tripsina, in epoche successive, furono asportati all'autopsia vari pezzi dei diversi focolai neoplastici; i quali all'esame istologico presentarono zone di necrosi, aree emorragiche, territori di sostituzione connettivale in differente stadio; ma fra essi in tutti i tagli si presentava e prevaleva il tessuto neoplastico in pieno, rigoglioso sviluppo.

Von LEYDEN e BERGELL insoddisfatti dai risultati ottenuti con la tripsina, cercarono se esistessero nell'organismo altri enzimi capaci di attaccare le cellule dei tumori più energeticamente di quelle normali. E credettero di trovare nel fegato integro un fermento distinto dalla tripsina; il quale iniettato, in piccole dosi, in tre tumori inoperabili provocò una regressione coi caratteri della necrosi enzimatica; ma nessuno degli ammalati guarì.

Von LEYDEN e BERGELL, pur disponendo dell'Istituto per gli studi sul cancro in Berlino, e degli annessi padiglioni ospedalieri, non hanno dato più notizia alcuna di altri tentativi meno scarsi e sfortunati.

Malgrado ciò, i due Autori, per talune analisi chimiche, emisero la teoria che i tumori sviluppino nell'organismo per l'insufficiente contenuto di fermenti idrolitici, specifici.

Alle precedenti teorie si accostano, nelle linee generali, altre anche più comprensive, informate ai rapporti di ricambio

(1) MORTON, GRAVES, RICE, BRAUC, HOFFMANN, KUHN, HOWARD PIRIE, MORTON, SHAW-MACKENZIE, BALL e FAIRCHILD, LIGERTWOOD, MORTON e JONES, GRAVES, PARLAVECCHIO, PINKUSS A. e PINKUSS S., von LEYDEN e BERGELL, HOFBAUER, DONATI, ABRAHAMS, CAMPBELL, GOETH, BRANCH, RENTOUL, CUTFIELD, ALCINDOR, KEITH, BARLING, BLEGVAD, BABCOCK e PFAHLER, BRÜCKLE, SCHÜTTE.

e di nutrizione, come quelle recenti di WILLIAMS, ALBRECHT, EHRLICH.

La moderna teoria di WILLIAMS richiama l'antica di THIERSCH; sostiene il biologo inglese che l'origine dei tumori sia da riportare a disturbi di nutrizione per cui avverrebbe un accrescimento discontinuo, non armonico fra le varie parti.

Fondamenti della teoria sono le affermazioni che lo sviluppo è l'integrazione della cellula con le sostanze affini che la circondano; che il metabolismo è la base di ogni ciclo vitale delle varie cellule; che in questo ciclo la senescenza arrestando lo sviluppo negli elementi adulti, stabili, permettendolo ancora in quelli che si rinnovano, dà inizio all'accrescimento discontinuo ed ai tumori.

Ognun vede che una dottrina fondata su queste premesse presenta le stesse manchevolezze che invalidano la teoria di THIERSCH, ed altre ne aggiunge.

Non spiega essa i casi di tumori congeniti e di tumori nei giovani quando tutti gli elementi sono di recente formazione, e la nutrizione è attiva in tutti; non dà ragione dei tumori eterocroni, di quelli eterologhi e di quei misti, complessi.

Inoltre nulla permette affermare che nella senescenza ineguale dei tessuti i più resistenti assumano sviluppo neoplastico. Si sa che raggiungendo la fine del loro ciclo biologico i tessuti cadono in processi involutivi: atrofia, degenerazione; d'altra parte, quelli atti ad assimilare continuano nel loro normale ricambio e nelle ordinarie mutazioni.

Ma se pure nella senescenza si può distinguere una successione di fenomeni e di rapporti, e si vuole affermare che i tessuti colpiti per i primi non utilizzano la quantità di materiale avanti impegnato e cadono perciò in atrofia, non vi è ragione per ritenere che gli altri tessuti invece di proseguire nella normale evoluzione debbano assumere decorso neoplastico.

Non si può, quindi, sostenere il concetto secondo cui in casi di difetto di nutrizione, quando la provvista è uguale o inferiore al consumo, mentre alcuni centri si arrestano, altri sviluppano in maniera indipendente dai primi e danno luogo a tumori.

Evidentemente in questo caso si potrà solo avere atrofia dei tessuti più deboli e denutriti, e conservazione di quelli più forti e alimentati.

Non si vedono affatto le condizioni necessarie e sufficienti, per cui in uno stato organico di iponutrizione si possano stabilire centri di attività, che si comportino non solo contrariamente agli altri tessuti, ma anche oppostamente alle leggi generali dello sviluppo.

ALBRECHT ed EHLICH muovono dal principio che i tumori originino da cellule dell'organismo dotate di avidità per le sostanze nutritive, maggiore di quella delle altre cellule; ma, il modo di spiegare e di valutare l'avidità stessa è diverso per i due patologi.

ALBRECHT ammette l'esistenza di elementi i quali come i primitivi embrionali hanno la tendenza a sviluppare formazioni organiche; essi rappresentano spesso cellule aberrate nella meccanica dello sviluppo, fuori dei rapporti e delle leggi fisiche della normale organizzazione. Tali cellule assimilerebbero le sostanze non per trasformarle in materiale utile alla attività funzionale, ma lo accumulerebbero sino alla quantità adatta alla moltiplicazione.

Come si rileva, la teoria di ALBRECHT non dà alcuna spiegazione dei caratteri di malignità delle cellule neoplastiche; poichè la capacità a moltiplicare delle cellule anche embrionali è limitata e non indefinita; nè l'Autore indica cause adeguate per spiegare questa sostanziale differenza. Quindi la sua concezione si arresta a fenomeni genetici senza accennare a dati etiologici.

EHLICH, invece, nota che in casi non rari i tumori del

topo non attecchiscono in altri topi; da ciò deduce che gli elementi innestati non devono possedere una conveniente avidità in confronto all'organismo dell'animale; e che l'attecchimento allorchè avviene dipende, almeno il più delle volte, dalla minore avidità dei recettori cellulari dei tessuti dell'organismo.

Egli osserva, ancora, che un secondo innesto di solito fallisce mentre persiste il primo, e che le metastasi sono infrequenti nei tumori a rapido accrescimento; crede, perciò, che lo sviluppo dei singoli tessuti provenga dall'assunzione di sostanze nutritive in quantità bastevole, e giudica che di taluni materiali l'organismo disponga dosi limitate.

L'assimilazione, regolata dai gruppi recettori dei vari tessuti, porterebbe allo accrescimento regolare, ed alla costanza di limite fra di essi. Quando, per cagioni variabili, in un distretto poche sostanze vengano impegnate, allora le condizioni nutritive di quei territori che continuano a fissare le sostanze medesime, con avidità anche normale, potrebbero condurre ad un eccesso di proliferazione.

Questa teoria, che ricorda quella di WILLIAMS, è soggetta alle critiche precedentemente fatte, e ad altre non lievi.

Avanti tutto la dottrina, elevata sui risultati ottenuti con gli innesti, è riferita ai tumori primitivi senza alcuna prova diretta. Anzi alle alterazioni, ai perturbamenti delle cellule che diventano relativamente avidi e attivi non si dà spiegazione. Si afferma che l'origine del tumore da cellule di avidità normale, tiene alla generale diminuita energia di fissazione dei recettori cellulari del resto dell'economia, ma si fa astrazione dalla causa prima di ciò.

Inoltre, in base ai principi cardinali della fisiologia e della patologia, è logico ammettere che elementi i quali assimilano una maggiore quantità di sostanze nutritive, ed hanno un ricambio più ricco possano anche sviluppare più rapidamente, epperò, sempre entro certi limiti. Ma, rimane oscuro

e indeciso se la proliferazione nei tumori sia effetto dell'accelerata, abbondante nutrizione cellulare, o piuttosto lo stesso stimolo alla moltiplicazione indefinita sia un diverso fattore; mentre la necessità di una ipernutrizione potrebbe essere un fenomeno secondario, conseguente.

Che la diminuzione di avidità o la perdita di essa in un territorio induca l'eccesso di sviluppo neoplastico in altri, non ha riscontro paragonabile al caso nella fisiopatologia.

Provocando una iperemia attiva o passiva di qualsiasi grado o durata, non si ha mai tra i fenomeni che ne seguono lo sviluppo di produzioni a decorso progressivo, indefinito, infiltrante, metastatico.

L'ablazione di parti notevoli dell'organismo, con la soppressione più che con l'affievolimento di un infinito numero di elementi attivi e avidi, ad esempio nelle amputazioni degli arti, può determinare una lieve ipernutrizione nel resto dell'economia, ma ciò va sopra tutto a vantaggio dei depositi di sostanze di riserva; mentre le cellule dei parenchimi non proliferano, così come accade nell'iperalimentazione a corpo integro. Ma in alcun caso date condizioni simili si è notato un rapporto tra esse e la insorgenza di tumori.

Nella parabiosi, come han visto SAUERBRUCH e HYDE, MORPURGO, BOLAFFIO, l'elemento meno resistente della coppia soccombe con atrofia progressiva totale; l'altro sviluppa e vive floridamente, ma, non presenta mai, per la più attiva nutrizione, localizzazioni neoplastiche.

Nè l'eccesso di sostanze nutritive a contatto di elementi fisiologici può da solo lanciali nella proliferazione neoplastica. Poichè è noto che gli elementi cellulari hanno ordinariamente un proprio ricambio, in armonia con la loro costituzione chimica e con la loro attività funzionale, contenuto sempre in limiti massimi, che non sono oltrepassati per ricchezza di materiale nutritivo; se ciò accadesse si riuscirebbe ad avere il gigantismo o l'accrescimento indefinito di tutto l'organismo per abbondante e selezionata alimentazione.

Invece, anche in individui robustissimi si vede lo sviluppo procedere armonicamente, e fermarsi ad una data epoca pur continuando il regime dietetico più adatto alla nutrizione dei tessuti, i quali, raggiunto il loro perfetto sviluppo, lo conservano, ma non lo esagerano.

Ad ogni modo si può riconoscere che le ricerche indirizzate allo studio dei fenomeni e dei rapporti nutritivi dei tessuti in proliferazione, hanno fatto spingere lo sguardo più profondamente nella quistione principale; giovando a fare meglio considerare lo sviluppo neoplastico nell'organismo in cui esso si svolge, senza ricorrere sin dal principio dell'indagine, e senza affidarsi nel corso della ricerca ad ipotetici fattori estrinseci.

Gli esperimenti per lo studio delle correlazioni fra tumore e organismo, fondati sul metodo degli innesti, per taluni avevano aperto l'adito a ritenere la natura parassitaria dei neoplasmi.

Ma è oramai universalmente riconosciuto che gli innesti di frammenti di tumore equivalgono a metastasi sperimentali, e possono addursi a prova solo di un contagio, di un'infezione cellulare. Infatti sinora risulta indispensabile la presenza dell'elemento cellulare intiero ed integro, e non appare dimostrata l'esistenza di un parassita necessario allo sviluppo di un innesto neoplastico.

Tuttavia anche negli ultimi anni non son cessati gli sforzi assidui di vari Autori per la ricerca e la dimostrazione della etiologia parassitaria dei blastomi.

BORREL per accreditare la teoria parassitaria, avendo rilevato che il cancro non è trasmissibile direttamente da uomo a uomo, ricorre al contagio indiretto. Ad avvalorare la sua tesi egli cita casi di tumori nell'uomo o negli animali in cui vennero riscontrati nelle vicinanze o nella sede, acari, elminti od altri parassiti, e tenta attribuire a questi il trasporto e l'inoculazione del virus supposto.

Il caso più brillante per sostenere l'assunto, secondo l'Autore, è il seguente: si trattava di un ratto morto in laboratorio con un grosso tumore epiteliale del rene destro senza alcun parassita visibile nè ad occhio nudo, nè al microscopio; nel rene sinistro esisteva una cisti contenente un liquido ialino e un giovane cisticerco, nella membrana della sacca si era sviluppato un piccolissimo tumore, uguale a quello del rene destro, ma così minuscolo che fu disvelato soltanto dall'esame istologico; nel fegato era un cisticerco molto sviluppato (cisticerco della « taenia crassicolis »). Il tumore fu innestato a sei ratti senza successo, tuttavia BORREL non esitò a concludere che « le cysticerus du taenia crass. aurait provoqué la formation d'un adeno-carcinoma du rein ».

Non credo occorra una critica minuziosa, per mostrare se sia lecito in un caso simile invocare l'azione anche indiretta di un parassita. Quando si trova un cisticerco adulto senza tumore, un tumore primitivo senza cisticerco, ed un giovane cisticerco con un nido neoplastico microscopico sulla membrana, il caso non credo possa esser diversamente interpretato che con la metastasi del tumore primitivo del rene destro nell'altro rene, e precisamente nella regione lesa per la presenza e lo sviluppo del piccolo parassita.

Recentemente è stato illustrato il reperto di « spirochaete » nei tumori.

SIMMONDS non ha mai trovato le spirochete nei tumori dell'uomo chiusi, ma in quelli ulcerati e gangrenati, specie nelle dipendenze della cavità orale; esse, con altri parassiti della flora boccale, si notavano di solito negli strati superficiali; alcune volte penetravano nei vasi e si riscontravano in organi privi di lesioni caratteristiche.

Questi fatti e questa interpretazione collimano con quelli di SCHMORL, FRAENKEL, LÖHLEIN, STERNBERG, SALTYKOW. Nei tumori dei topi, in sito, nei dintorni ed in sedi lontane, come pure nel sangue e nei visceri di topi normali, han trovato spi-

rochete DEETJEN, THOREL, HENKE, GAYLORD. Tutti gli Autori, però, negano un rapporto genetico tra parassita rinvenuto e tumore; nè le condizioni di reperto consentirebbero altra conclusione.

SCHMIDT isolò da casi di tumori maligni dell'uomo una chitidiacea, *mucor racemosus*, che coltivò in terreno adatto a base di brodo, glucosio, peptone; e studiò insieme con HOSEMANN e PROFÉ.

In seguito ad iniezione della coltura nei topi e nei ratti, dopo alcuni mesi, nel luogo d'inoculazione, in vari casi, svilupparono produzioni a carattere maligno, secondo SCHMIDT, anche nel riguardo anatomo-patologico e istologico. BAISCH nella clinica chirurgica di Heidelberg ripeté le ricerche ed ottenne 1 caso positivo su 70. Onde dato questo si debba ritenere un tumore vero e proprio, la percentuale del reperto non lascia escludere una coincidenza.

Poichè nei tumori maligni non si riesce a dimostrare la presenza del *mucor racemosus*, piuttosto che pensare ad un inquinamento, SCHMIDT, immaginò che il mucor non fosse il vero agente, ma lo racchiudesse. Però le inclusioni, i corpicciuoli del mucor supposti i veri parassiti, allorchè furono sottomessi all'esame di SCHUBERG, vennero riconosciuti granuli di grasso.

Tuttavia SCHMIDT sostenne ancora che un parassita contenuto nel mucor, fosse l'agente dei tumori dell'uomo e volle provare ciò con reazioni biologiche e con effetti terapeutici.

Secondo SCHMIDT le colture di mucor iniettate ai cancerosi destano una reazione specifica, come la tubercolina nei tubercolosi; a prova di ciò egli espose numerosi casi di cui molti avean reagito positivamente.

Ma, tralasciando l'obiezione di von DUNGERN e WERNER che, la reazione si potrebbe ritenere specifica solo se non fosse provocata da pari dosi di altre specie di mucor, sta di fatto che le applicazioni eseguite nell'Istituto di Heidelberg non

diedero assolutamente risultati specifici, costanti; CZERNY anzi negò questo dato essenziale della teoria.

Uguale è il contrasto per ciò che riguardo l'etiologia si può dedurre dalla cura; difatti SCHMIDT cita alcuni casi trattati, tra cui 25 con diagnosi istologica; dei quali 11 morti, 4 ad esito ignoto, 3 guariti, 7 in cura; ed altri ne riporta in seguito.

Ma, anche gli effetti terapeutici sono stati subito respinti da DREESMANN, e molto duramente criticati da SHAW-MACKENZIE, il quale seguì nello stesso Istituto di Colonia le cure di SCHMIDT, e constatò che in un'ammalata cui erano state fatte 150 iniezioni nel corso di 7 mesi, il tumore riprese a svilupparsi; che per un altro caso in cura si ebbe nel frattempo la morte; che nei casi restanti, per molte ragioni, non si poteva ammettere indizio di successo.

Anche GLENTON MYLER nel Middlesex hospital, in 9 casi notò assenza di ogni reazione per la diagnosi e di ogni influenza sul decorso; pure BAISCH, nella Clinica di Heidelberg, su 7 casi di cancro inoperabile, sottoposti alla cura della canceroidina SCHMIDT, ebbe sempre risultati negativi.

I controlli, dunque, dicono da ogni parte che la teoria di SCHMIDT ha grande bisogno di riserve e di conferma, poichè essa appare finora priva di basi sicure.

WLAEFF isolò dei blastomiceti dal succo di un sarcoma dell'utero umano, e ne ottenne colture pure. In seguito egli preparò un siero per preservare gli animali dall'inoculazione di blastomiceti, e trovò che nei ratti e nelle scimmie esso mostrava potere protettivo.

Più tardi WLAEFF impiegò il siero in 60 casi di tumori maligni dell'uomo, e giunse alla conclusione che iniettandolo prontamente prima della produzione di metastasi, si ricavano da esso effetti curativi.

Il siero adoperato era ottenuto da oche e da asini, previamente sottoposti a una serie di inoculazioni con colture di blastomiceti.

Malgrado preannunzi che sarebbero stati incoraggianti se esatti, diversi anni son passati dalla pubblicazione di WLAEFF, senza che alcuna nota sia comparsa a confermare i risultati e a diffondere il metodo.

BRA isolò da cancri e sarcomi un parassita che catalogò nella famiglia dei pirenomiceti; le colture riuscivano tanto da frammenti di tumore, quanto dal contenuto di formazioni cistiche, e dal sangue di ammalati affetti da neoplasmii. Con le inoculazioni negli animali, secondo riferisce APOLANT, egli ottenne produzioni che non si potevano però riconoscere come neoplasie maligne, e ricavò da essi un siero che non diede risultati attendibili.

SANFELICE negli ultimi anni ha pubblicato due lavori su cui lungamente si è fermata l'attenzione degli studiosi; essi contengono un perfezionamento della teoria blastomicetica, la quale è man mano corredata di esperimenti intesi a emendarla.

Ma, la evoluzione, che la teoria stessa subisce, riuscirebbe più chiara se le modificazioni di tecnica ed i cambiamenti sperimentali, in base a cui sono ottenuti i risultati più salienti, non restassero affatto ignoti, con promessa di futura rivelazione; e non fosse così reso impossibile formarsi convinzioni proprie su ricerche personali, o su la concordia di estesi controlli.

In ogni modo conviene prima riportare la sintesi ricavata dall'Autore, ed esaminare poi diligentemente e obiettivamente le varie prove e le deduzioni trattene.

Le conclusioni di SANFELICE per il primo lavoro sono le seguenti: « Le cellule dell'organismo reagiscono all'azione dei prodotti solubili dei blastomiceti moltiplicandosi con alterazione della forma e della funzione (anaplasia) e producendo localmente un tessuto neoplastico, dal quale possono distaccarsi particelle, che, trasportate dalla corrente linfatica o sanguigna, vanno a fermarsi a distanza negli organi generando

ivi nuovo tessuto, per struttura simile a quello onde esse provenivano. Siccome il fatto cui innanzi si è accennato costituisce il carattere fondamentale che differenzia i tumori maligni dai tumori d'inflammazione cronica, le lesioni prodotte dai blastomiceti devono essere classificate fra le vere neoplasie ».

E nel secondo lavoro, apparso dopo un anno, si legge alla fine: « I blastomiceti patogeni inoculati negli animali suscettibili possono dar luogo a vere infezioni, nelle quali i parassiti sono molto numerosi e la reazione da parte del tessuto è molto scarsa, ed a vere intossicazioni, nelle quali la moltiplicazione degli elementi cellulari è dovuta ad un prodotto solubile, ad una tossina da essi elaborata. Nelle colture i blastomiceti sono capaci di produrre le tossine solamente su alcuni speciali substrati di nutrizione solidi e liquidi.

Nell'uomo sono piuttosto rare le infezioni blastomicetiche locali (pseudotumori) o diffuse (blastomicosi) e sono invece frequenti le intossicazioni, i veri tumori maligni.

Moltiplicandosi i parassiti che si trovano a contatto di determinati gruppi cellulari, producono la tossina, la quale fissata dalle cellule rappresenta lo stimolo alla loro riproduzione atipica. Sicchè il parassita agisce in un primo momento, ed in seguito è la tossina che dà luogo alla formazione del tumore. I parassiti trasformati dall'anticorpo specifico in corpuscoli fuxinofili o di RUSSELL, rimangono come *caput mortuum* nell'interno del tessuto neoplastico. La tossina fissata dalle cellule neoplastiche rimane integra e si trasmette da cellula a cellula. Non si potrebbero spiegare i trapianti della stessa specie, se non si ammettesse che le cellule neoplastiche trapiantate portano seco lo stimolo alla riproduzione atipica. Il modo come avviene la formazione del tumore nei trapianti è quello che più si avvicina al modo naturale d'infezione.

La reazione dell'organismo in seguito allai noculazione delle colture dei blastomiceti patogeni contenenti parassiti morti e

tossine si manifesta con la formazione di anticorpi specifici. Di questi anticorpi interessano specialmente quello ad azione battericida cui è dovuta la trasformazione dei parassiti in corpuscoli fuxinofili e quello cui è dovuta l'azione antitossica, la neutralizzazione della tossina fissata nelle cellule neoplastiche e rappresentante lo stimolo alla loro riproduzione atipica.

L'efficacia antitossica e battericida del siero degli animali preparati si determina inoculando nella cavità addominale dei ratti un miscuglio costituito da un cmc. della coltura in mezzo liquido contenente parassiti vivi e tossine e da un decimo di cmc. del siero. Se la piccola quantità di siero inoculata impedisce la morte degli animali, può usarsi con vantaggio nella cura dei tumori maligni.

Tanto più facilmente riesce la cura dei tumori maligni, quanto meno intimamente è legata la tossina alle cellule neoplastiche. Dalle cellule neoplastiche vecchie la tossina si lascia distaccare più difficilmente che dalle cellule neoplastiche giovani. Quanto più presto si applica la sieroterapia ai tumori maligni, tanto più facilmente è sperabile la guarigione. I risultati positivi finora ottenuti sui cani danno certamente buona speranza di guarigione dei tumori maligni dell'uomo ».

Come già si è accennato innanzi, le due pubblicazioni citate racchiudono la giusta, palese sconfessione di molti anni di ricerche e di numerosi risultati, in base ai quali SANFELICE aveva sempre sostenuto che i blastomiceti inoculati da soli danno tumori maligni paragonabili a quelli dell'uomo. Esse, invece, prospettano la etiologia blastomicetica dei tumori in un nuovo modo che è opportuno esaminare in rapporto ai seguenti postulati principali, ossia: in primo luogo, non coi blastomiceti ma coi loro prodotti solubili si sono ottenute neoformazioni, ed in secondo luogo, le neoformazioni riscontrate sono veri e propri neoplasmii.

Il maggior numero delle ricerche è compiuto con un sac-

charomyces isolato, or non è molto, da un tumore di un cane danese. Per riuscire a ciò alcuni pezzi furono innestati nel connettivo sottocutaneo del dorso di un cane, di un gatto, di un coniglio; nei primi due animali il frammento venne riassorbito senza destare alcuna proliferazione; il coniglio, invece, morì dopo 5 giorni ed al sito d'inoculazione si trovò il residuo di tumore inoculato compreso in mezzo a considerevole quantità di pus; da questo su piastre con patate e con agar fu coltivato un blastomicete, insieme con numerosissime colonie di altri microorganismi; il blastomicete ridotto in coltura pura si mostrò patogeno per il cane.

Dato questo procedimento è evidente che l'isolamento non è riuscito dimostrativo; ma è giusto domandare se i germi erano tutti nel tumore del cane o vennero almeno in parte da infezione durante l'innesto; e se tra i sopraggiunti non poteva anche trovarsi il blastomicete isolato.

Inoltre per il fatto che nel primo innesto di tumore si ebbero due esiti negativi e un ascesso, in assenza di ogni altro sicuro elemento di giudizio, non si può affermare che i pezzi appartenessero ad un tumore neoplastico e non ad una produzione flogistica, e non si può assicurare che proprio nella neoformazione del cane esistessero i blastomiceti, i quali invero potevano mancare, come tanti altri dei germi sviluppatisi nell'ascesso per inquinamento dell'innesto nel coniglio.

Per sperimentare coi prodotti solubili, SANFELICE, nel primo lavoro, raschiata la patina sulla superficie triturava i terreni di nutrizione solidi, patate, con l'apparecchio di Hoffmeister e, dopo diluizione in acqua sterile della poltiglia ottenuta, praticava inoculazioni con siringa ad ago grosso; per iniettare parassiti vivi e prodotti solubili sottoponeva allo stesso trattamento le colture nelle quali i parassiti non erano ancor morti.

Da ciò è evidente che insieme con i blastomiceti e le sostanze da essi elaborate SANFELICE immetteva anche la pol-

tiglia di patata. Ora ove si pensi che l'inoculazione era fatta nella trachea, e nell'addome, e si consideri l'attività di proliferazione del tessuto polmonare e della sierosa peritoneale di fronte a corpi estranei, e segnatamente contro i granuli di patata, non si può fare a meno di attribuire una parte delle neoformazioni alla stimolazione esercitata dal terreno di coltura.

Nè si può escludere che con la poltiglia di patata siano stati iniettati anche blastomiceti, non rassicurando sufficientemente l'abrasione della patina, e non garantendo il reperto culturale negativo in seguito a tale iniezione; poichè esso, nel corso degli esperimenti, appare nullo anche quando sono state iniettate in circolo colture vive di blastomiceti.

Nel secondo lavoro SANFELICE asserisce di aver trovato dei mezzi liquidi nei quali i blastomiceti producono tossine molto attive. Egli non descrive i nuovi substrati di nutrizione, nè afferma di aver mai filtrato le colture prima di inoculare il liquido; anzi si legge a principio della relazione che « i nuovi liquidi di coltura contenenti parassiti e tossine sono stati sperimentati nella loro azione patogena nei cani e nei ratti bianchi; ed in alcune di queste colture i parassiti erano ancora vivi, in altre erano morti ».

Non si può, dunque, parlare di soli prodotti solubili, per la semplice constatazione che la presenza di questi oltre i reperti soliti dà proliferazioni più rigogliose, multiple; poichè in generale resta sempre la parte da attribuire ai blastomiceti vivi o morti; i quali possono aver contribuito ai fenomeni principali.

È noto, ad esempio, che le iniezioni di colture contenenti bacilli di Koch morti determinano la formazione del tubercolo; mentre, i filtrati danno lesioni tossiche e cachessia.

Quindi, la conoscenza della costituzione dei terreni liquidi di coltura e la necessità della filtrazione sono evidenti, per autorizzare a talune interpretazioni. La notizia di esse appare ancora più indispensabile ove si noti che pochi anni prima,

SANFELICE, appunto per provarne i prodotti, aveva sperimentato con colture liquide di blastomicete, le quali dopo sviluppo abbondante, trascorsi 40-50 giorni filtrate allo Chamberland, furono iniettate sottocute, in dose di 4 cmc. *pro die*, sino al massimo di 50.

Ebbene, allora gli animali non soffrirono alcun danno, non presentarono mai per iniezioni di prodotti solubili in terreni liquidi alcuna lesione neoplastica (1).

Dunque con terreni liquidi come quelli precedentemente provati, e contenenti prodotti solubili, non si ha mai neoformazione, se i liquidi si filtrano avanti l'iniezione.

Invece nel lavoro ultimo, destinato a dimostrare che i soli prodotti solubili stimolano le cellule alla moltiplicazione neoplastica, gli esperimenti di regola sono istituiti con liquidi contenenti parassiti e tossine; nè mai è istituita alcuna prova di controllo con filtrati. E poichè quando la filtrazione è stata fatta, come in passato, SANFELICE l'ha riferita, non vi è alcun dato per sopporla ove non vien nemmeno accennata.

Intorno alla costituzione dei prodotti solubili nulla comunica SANFELICE; non si tratta di prodotti della stessa natura degli enzimi, egli scrive, perchè resistono a quei gradi di temperatura che distruggono i fermenti; e circa l'azione, soggiunge, occorreranno ancora molti anni prima di sapere se, venendo i prodotti solubili a contatto con gli elementi cellulari agiscono per azione di contatto, per catalisi, ovvero se modificati entrano a far parte del protoplasma cellulare.

Però, malgrado queste lacune siano rimaste immutate, dopo poche pagine, SANFELICE stabilisce che la tossina fissata

(1) Die Tieren litten keinen Schaden durch die einanderfolgenden Einimpfungen des löslichen Produkte des *Saccharomyces neoformans*: das gleiche gilt von den Kulturen dieses pathogenen Blastomyceten, wenn sie in gewöhnlicher Bouillon, ohne Zusatz von Traubenzucker, angesetzt wurden.

dalle cellule rappresenta lo stimolo alla loro riproduzione atipica; rimane integra e si trasmette da cellula a cellula.

Questa conclusione importantissima è completamente induttiva, anzi arbitraria in mancanza di ogni dimostrazione della integrità e della trasmissione affermata.

Invero la prova di tali fatti dovrebbe desumersi dal gruppo di esperimenti di trapianti nei ratti, destinato a mostrare che uno stimolo chimico può eccitare proliferazioni cellulari per facoltà che si tramandano.

Ma, esaminando il testo si nota, che i passaggi in serie son fatti con frammenti ottenuti da un primo caso in cui un ratto fu inoculato non con la tossina, ma con la coltura.

Tale dato toglie ogni valore agli esperimenti; poichè nel primo ratto fu iniettata la coltura, e quindi vennero inoculati i blastomiceti, si deve ritenere che questi son passati con i frammenti innestati in serie negli altri animali; tanto più che non fu tentata alcuna prova colturale per escludere, almeno in qualche modo, la presenza dei blastomiceti nei successivi innesti.

Non basta: i risultati di questo gruppo di esperimenti sono assai diversi da quelli che si hanno costantemente negli innesti di tumori veri e propri; in effetti a volte non si osservava nulla nella cavità addominale e si notavano numerose neoformazioni nei polmoni; si aveva, cioè, la scomparsa del pezzo innestato, in animale recettivo, con produzioni a distanza.

Or bene, le migliaia di innesti di tumori veri sinora eseguiti hanno sempre dimostrato che le metastasi, non frequenti, quando accadono, sono secondarie allo sviluppo del frammento in sito; e che se vi sono favorevoli condizioni di attecchimento, esse vengono anzitutto utilizzate dal pezzo di primo innesto.

Di guisa che nei vari gruppi di esperimenti, per le stesse modalità adottate, non vi è alcuna garanzia alla dimostrazione che veramente i prodotti solubili dei blastomiceti abbiano dato le lesioni osservate.

Esaurito questo breve esame della tecnica sperimentale, torna opportuno rilevare, dalle descrizioni dell'Autore, se le neoformazioni presentino i caratteri propri e sicuri dei neoplasmi.

Nel primo caso sono illustrate alterazioni le quali comprendono: « Alcune neoformazioni cistiche separate dal tessuto che forma la parte principale del tumore, da uno o più strati di cellule fusate, altre si presentano separate dal restante tessuto del tumore da più strati di cellule che hanno lo stesso aspetto delle cellule del tumore, ma sono appiattite. Sono diversi aspetti che assumono le parti periferiche di queste neoformazioni a seconda che sono di età più o meno avanzata. Si tratta della trasformazione delle cellule del tumore, che limitano quelle formazioni cistiche in cellule connettivali fusate, che tendono ad isolarle ».

Ecco un concetto nuovo nella istologia e nella biologia dei tumori, per cui si sostiene che in un neoplasma vero, o almeno ritenuto tale, alcuni elementi evolvendo assumono aspetto e funzione di tessuto connettivo adulto, e perdendo le proprietà di accrescimento e di invasione diventano limitanti di una cisti, costitutivi di una capsula fibrosa.

Si rileva ancora dal testo che dalle formazioni primitive partono cellule le quali rappresentano l'inizio di riproduzioni a distanza. SANFELICE in casi di neoformazione primitiva dell'omento, ne descrive su tutti i visceri; così, sul fegato ricorda placche le quali in sezioni seriate « non sono aderenti alla capsula del fegato in tutta la loro estensione, ma solamente per una porzione limitata alla superficie inferiore. L'aderenza è fatta da un tessuto connettivo, in mezzo al quale si distinguono le cellule della sierosa proliferate ». Vi è dunque un connettivo interposto tra superficie epatica e aree di neoformazione aderenti.

Nei visceri le lesioni più frequenti occorrono nei reni, nel fegato, nei polmoni, e vengono interpretate come metastasi.

« Nella sostanza corticale dei reni vi sono neoformazioni costituite da cellule dello stesso aspetto di quelle che costituiscono la parte meno giovane del tumore principale, ed alla periferia di queste neoformazioni vi sono numerose sezioni di tubuli uriniferi, con epitelio giovane, affatto diverso da quello che riveste i tubuli uriniferi normali. Nelle sezioni capitate verso la periferia di queste neoformazioni si riscontrano solamente le sezioni di canalicoli uriniferi neoformati ».

Di guisa che nei reni le riproduzioni venute in secondo tempo hanno proprio la struttura delle parti più antiche, più evolute del tumore primitivo, e si accompagnano a neoformazione di tubuli uriniferi. Strana associazione fra tessuto neoplastico recente, e neoformazione di interi tubuli renali, giudicata da semplici differenze di quantità del citoplasma, e di altezza delle cellule; invero tanto variabile nelle diverse sezioni del tubulo urinifero, che capitano nello stesso taglio.

« Le neoformazioni del fegato costituite dagli stessi elementi cellulari sono circondate da numerose sezioni di dotti biliari. In vicinanza di questi noduli si osservano numerose cellule giganti e parecchie se ne vedono anche in vicinanza dei vasi sanguigni e biliari. Le neoformazioni del fegato sono costituite dalle stesse cellule, con o senza cellule giganti, circondate da tessuto connettivo leggermente infiltrato. In vicinanza di queste neoformazioni vi è ricca proliferazione dei vasi biliari. Alcune di queste neoformazioni mostrano al centro una massa granulosa con detrito cromatico ».

Si deduce, da ciò, che le riproduzioni nel fegato presentano parti necrotiche, granulose, cellule giganti, infiltrazione più o meno abbondante, neoformazione di canalicoli biliari.

« Nei polmoni vi sono metastasi sottopleurali e profonde di varia estensione aventi la stessa struttura. In vicinanza di alcune di queste metastasi si notano proliferazioni da parte dell'epitelio bronchiale, con deviazioni dal tipo morfologico normale. Queste proliferazioni consistono in numerose estro-

flessioni ed inflessioni con rivestimento di epitelio cilindrico, atipico. La maggior parte del tessuto neoformato è costituito dalle cellule di origine endoteliale. Le proliferazioni dell'epitelio bronchiale e delle cellule alveolari devono essere considerate come fatti reattivi ».

Anche per il polmone, quindi, insieme con zone di neoformazione interstiziale, vi è una semplice reazione epiteliale, per quanto incerta, fondata sulla ricchezza di irregolarità dell'epitelio bronchiale, già normalmente di apparenze così diverse nei vari tagli.

Gruppi di cellule, in qualche caso, sono descritti anche nei vasi sanguigni. Questo reperto comune in condizioni svariatissime, come han dimostrato GUSSIO e ALBERGO, nelle flogosi, nelle cicatrizzazioni, è dovuto ad elementi endoteliali della parete, e quindi riesce probativo solo quando i costituenti dei nidi endovasali hanno struttura tipica diversa da quella endoteliale. Ciò che non è del caso,

Invece, SANFELICE prima, con prudenza, conclude: « le lesioni descritte, quantunque presentino i caratteri di quelle infiammatorie, devono essere avvicinate a quelle di natura neoplastica, non avvenendo la emigrazione di elementi cellulari patologici e la riproduzione delle lesioni a distanza per opera di questi che solamente nelle vere neoplasie ».

In seguito egli si sforza insistentemente di eliminare il carattere flogistico delle alterazioni riscontrate, e discute sempre come se avesse ottenuto, anche per l'aspetto microscopico, dei veri e propri tumori.

Ma, come si è veduto, non conducono con sicurezza a tale asserzione nè le modalità sperimentali, nè le descrizioni istologiche; e non concorre all'asserto nemmeno l'esame accurato delle figure, che rappresentano organi e tessuti vari disseminati di cellule giganti, di zone d'infiltrazione, di elementi interstiziali neoformati.

La convinzione che dal complesso si ritrae è quella di

esser di fronte ad una reazione a microrganismi ed a loro prodotti, per azione stimolante estesa sui tessuti connettivi ed endoteliali; reazione che può mancare o apparire tenue per inoculazione di soli blastomiceti, che avviene attiva ed intensa per inoculazione di blastomiceti e prodotti, e forse anche di sole tossine diffuse e generalizzate nell'organismo.

Le obiezioni che sorgono giustamente dall'esame fatto, dovrebbero essere allontanate da due argomenti principali; ossia, da un reperto in seguito ad inoculazione, e dai risultati sieroterapici.

SANFELICE praticò una iniezione sottocutanea di prodotti solubili di *saccharomyces canis* II, in vicinanza di una mammella di una cagna vecchia, e notò più tardi una intumescenza, non in prossimità, ma nella ghiandola mammaria stessa. La neoplasia esaminata istologicamente fu definita adeno-carcinoma; nei polmoni erano noduli di struttura simile, ma di tipo meno evidente; contrariamente alla molteplicità delle localizzazioni solite, non esistevano altri organi invasi.

In un successivo gruppo di esperimenti una femmina di ratto inoculata in addome, partorita durante le prove e morta dopo 50 giorni di osservazione, presentò una lesione polmonare diagnosticata microscopicamente da SANFELICE corionepitelioma; e attribuita a proliferazione di emboli placentari sorpresi dalle sostanze iniettate e spinti alla proliferazione neoplastica; l'utero si presentava normale.

Tralasciando i dubbi che contro le due diagnosi potrebbero muoversi, e accettandole tal quali, si deve rilevare che i due casi rappresentano un reperto così raro di fronte a quello costante di lesioni connettivali e di lesioni endoteliali diffuse da costituire un'eccezione, la quale rientra nel numero dei casi di tumori spontanei degli animali.

Onde si può condividere l'opinione di BUSSE, che, con la sua esperienza, non esita a ritenere i reperti indicati come accidentali.

Sebbene quest'opinione di BUSSE sia appoggiata dalle sue cognizioni e dalla statistica, si può anche essere più larghi. Ma non volendo oltrepassare il giusto si deve soltanto rilevare la coincidenza, e concludere che, forse, come nel lupus ove agisce il bacillo Koch. o nel sifiloma ove agisce il treponema pallido, sorgono talora neoplasmi, senza che quei parassiti ne siano agenti specifici; così l'inoculazione di blastomiceti o dei prodotti talvolta può divenire la concausa, il fattore occasionale allo sviluppo di un tumore, che riconosce in condizioni diverse l'elemento determinante.

Passo ora all'altra pietra angolare della teoria: la prova sieroterapica.

Devo prima ricordare che già, nel 1896, SANFELICE aveva tentato di immunizzare gli animali contro le infezioni da blastomiceti, adoperando colture attenuate e prodotti solubili in terreni liquidi passati ai filtri di Chamberland. Ma per quanto lunghe e ripetute fossero le ricerche, l'esito fu sempre negativo; e gli animali trattati preventivamente soccombettero tutti nello stesso tempo dei controlli. Nè il loro siero, nè quello di cani refrattari mostrò possedere alcun potere protettivo (1).

Recentemente, però, SANFELICE, coi terreni di coltura, che si riserva di indicare, attenuando i germi e le tossine, con un metodo che promette comunicare in avvenire, ha affermato di esser riuscito ad ottenere dai cani un siero, che ha definito antitossico e antiparassitario blastomicetico.

Per studiare le proprietà neutralizzanti del siero, SANFELICE stabilisce come dose letale da iniettare, quella frazione di coltura che iniettata nell'addome di un ratto lo uccide

(1) Weder das Serum welches von den mit Produkten der Bouillon Kulturen geimpften Meerschweinchen stammte, noch dasjenige, welches von den gegen die Blastomyeten Infektion refraktären Hunden erhalten war, hat bei Meerschweinchen welche bereits der Infektion mit Blastomyeten anheimgefallen waren, irgend ein positives Resultat ergeben.

« dopo un tempo che varia dai 25, ai 30, ai 60 e più giorni », termini, come si vede, assai ampi e indeterminati.

Col siero di cane preparato vennero iniettati undici cani con neoformazioni, di cui due avevano sede nella sottomucosa prepuziale, cinque nella vaginale, uno nel connettivo sottocutaneo, tre nella glandola mammaria.

Per i tumori prepuziali e vaginali SANFELICE afferma l'identità con quelli da lui provocati sperimentalmente, e fa diagnosi di linfo-sarcoma.

Dei sette casi: tra i due del prepuzio, uno non conta perchè l'animale fu ucciso prima della scomparsa dell'affezione, essendo abbattuto ed in fin di vita, forse per infezione originata su piaghe da decubito.

Dei cinque casi di neoformazione vaginale, due sono eliminati dallo stesso Autore perchè non vi fu scomparsa della lesione.

Restano di conseguenza quattro casi di così detto linfo-sarcoma, ed un caso di sarcoma del sottocutaneo, con sola diagnosi obiettiva clinica, i quali sarebbero guariti per la cura.

Ora è utile tener presente che nei tumori prepuziali e vaginali vi erano ulcerazioni multiple, con secrezione fetida; e si sa quanto sfavorevolmente sullo sviluppo dei tumori, specie negli animali, agiscano le infezioni comuni.

Inoltre, va rilevato che la cura durò dai 2 ai 5 mesi, e la quantità di siero iniettata variò dai 200 ai 300 centimetri cubici; ed è noto che entro i limiti di tempo segnati, le neoformazioni di aspetto e tipo neoplastico linfo-sarcomatoso nei cani possono frequentemente regredire e dileguare, come hanno spesso notato i cultori di veterinaria.

STICKER che sperimentò sui cani con neoformazioni uguali a quelle di SANFELICE — come entrambi riconoscono — trovò che negli innesti sottocutanei 45 mostrarono decorso progressivo, e 18 sparirono spontaneamente. Egli ebbe agio di notare che, lo stadio d'incremento oscillava tra 48 e 143 giorni; e che

l'involuzione avveniva in epoca diversa. Difatti essa era totale alla nona settimana in 24 casi; a tre mesi in due, entro il quarto mese in cinque; per gli altri sette non fu stabilito alcun periodo essendo stati operati avanti la scomparsa totale.

La regressione osservata da STICKER in alcuni casi fu molto celere, addirittura completa entro pochi giorni; ed avvenne anche con frequenza in casi di « sarcomatosi peritoneale », consecutiva ad innesto nella cavità dell'addome.

Ora appunto i caratteri istologici, il decorso, la facile guarigione spontanea, dei casi di STICKER hanno fatto dubitare molti della loro natura, fra altri BASHFORD e MURRAY.

Per ciò che riguarda le iniezioni di siero in quantità rilevantisima, è acconcio richiamare che il siero, anche normale, giova in varie forme infettive tossiche; e va ricordato che STICKER ebbe la guarigione del linfosarcoma del cane, in condizioni svariatissime, e che lo stesso esito constatarono LEYDEN e BLUMENTHAL, LEYDEN e BERGELL, BERGELL e STICKER, WERNER.

Per i tumori della mammella si rileva quanto segue. Nel primo caso si trattava della recidiva in una cagna operata; l'animale trascorsi tre mesi di trattamento, dopo iniezione di 328 cmc. di siero, fu sottoposto ad un nuovo intervento, perchè il tumore, quantunque diminuito di volume e di consistenza, non era scomparso.

Uguualmente nel secondo e nel terzo caso dopo modificazioni di consistenza e di volume, avvenute rispettivamente al termine di 4 e di 5 mesi, fu asportato il tumore mancando la involuzione completa.

Le sostanze capaci di indurre modificazioni e alterazioni anche gravi nei tumori sono ormai innumerevoli, ma tra esse non ve n'è ancora una che dia vera e stabile guarigione; malgrado ciò, per i suoi casi SANFELICE scrive: « Tutte le cagne stanno benissimo e non presentano alcuna traccia di recidiva »; e chi legge obiettivamente si domanda se questo

sarebbe stato possibile affermare senza l'atto operativo, ed ancora se la modificazione di volume e di consistenza può equivalere alla guarigione effettiva.

Forse a tale conclusione SANFELICE giunge per le alterazioni riscontrate, le quali consistono nel rimpiccolimento degli elementi epiteliali, nella comparsa di una sostanza fondamentale che quelli circonda e racchiude, sì da risultare un aspetto cartilagineo.

Di questa parvenza l'Autore, anzi, si serve per emettere una ipotesi, che non sarebbe fondata neanche se quel raffronto rispondesse a realtà invece che ad apparenza. Opina SANFELICE che tessuto di aspetto cartilagineo si possa formare nella regressione di tumori neoplastici cancerigni; per spiegare, così la genesi di condromi in organi normalmente privi di cartilagine, come la parotide e il diaframma.

Ma, se pure tale genesi si vuol applicare agli encondromi della parotide, come sarebbe possibile adattarla allo sviluppo di quelli del diaframma, dove non può originare un tumore epiteliale primitivo? Si cadrebbe in una petizione di principio per cercar di chiarire la origine dei tumori eterologhi.

Ma, l'ipotesi sopra discussa sembra la preventiva, inadeguata difesa di una fra le tante obiezioni, che contro la teoria blastomicetica dei tumori sorgono da ogni parte.

Cominciando da essa, è spontaneo chiedersi: se i blastomiceti agiscono per tossine che, impegnate da cellule atte a riceverle e tramandarle, stimolano queste a produzione di nuovi elementi eguali, come si spiega la esistenza dei tumori eterologhi, mancando nella sede del tumore l'elemento primo?

E come intendere la genesi dei tumori misti ove non uno ma parecchi, molti, tutti i tessuti son rappresentati in un sito che non è loro proprio?

E per i tumori congeniti, la tossina blastomicetica perchè non esplica la sua azione sui tessuti materni, ed invece la esercita sul feto; dal momento che negli esperimenti la manifesta con costanza sull'animale adulto?

Perchè cogli innesti per via endovenosa non si ha mai l'attecchimento di tumori anche virulentissimi; mentre il distacco cellulare mettendo in libertà le tossine dei blastomiceti almeno in qualche caso, dovrebbe, esser seguito dalla formazione di tumore?

Perchè gli estratti alla pressa, o i filtrati di tumori spontanei, privi di elementi cellulari, non danno mai sviluppo?

Perchè i blastomiceti destano indifferentemente neoformazioni nei cani, nei gatti, nei conigli, nei ratti, nei topi ed in altri animali; e gli innesti di tumore vero, di legge, non attecchiscono fra animali di specie diversa?

Perchè le tossine agiscono anzitutto nel sito d'inoculazione, e nell'uomo al contrario sono così frequenti i tumori primitivi in sedi profonde, in organi inaccessibili?

Perchè nelle formazioni da blastomiceti le produzioni così dette metastatiche sono sempre numerosissime, immediate, come da stimolo diffuso, contemporaneo; laddove nella oncologia umana e in quella sperimentale la riproduzione non è affatto con ugual frequenza pronta ed estesa?

Perchè i blastomiceti danno di regola produzioni connettivali e endoteliali; mentre nell'uomo i tumori connettivali nelle varie forme tutte rappresentano il 28 per cento, contro il 72 dato da quelli epiteliali?

Perchè le cellule della sierosa peritoneale sono presso che costantemente disposte a impegnare le tossine blastomicetiche; quando nella patologia umana i tumori del peritoneo tengono uno degli ultimi posti, venendo dopo quelli dell'utero, della mammella, dello stomaco, del fegato, della cistifellea, della lingua, della bocca, dell'ovaio, dell'intestino, dell'esofago, della pelle, della vescica, dell'uretra?

Perchè i blastomiceti non danno mai lesioni dell'utero, e, si può anche dire, della mammella; mentre questi organi dovrebbero essere straordinariamente recettivi alle tossine, dal momento che nella patologia umana forniscono rispettivamente il 34.0 ed il 40.3 per cento?

neoplasmi, i quali sono in effetti flogosi lente iperplastiche da saccaromiceti neoformanti.

Ciò richiede che alcuni casi ritenuti tumori, entrino nel gruppo dei pseudo-plasmi infettivi d'origine blastomicetica. Ma non comporta affatto la universalizzazione dei reperti e la costituzione di una dottrina etiologica generale dei tumori propriamente detti, cui manca per ora una base incontestabile.

Una teoria, che occupa un posto intermedio fra le infettive e le embrionali, è stata emessa da KELLING.

Quest'Autore parte dall'ipotesi che i tessuti neoplastici rappresentino cellule embrionali eterogenee, penetrate nell'organismo, specie con gli alimenti, ed ivi moltiplicatensi fino alla formazione di un tumore maligno.

KELLING, attribuendo queste facoltà in più alto grado agli animali inferiori, istituì una serie di innesti con uova, larve ed embrioni di zanzare, mosche, lombrichi, lumache, polli, maiali. Gli esperimenti diedero luogo a sviluppo di neoproduzioni che l'Autore interpretò come fibrosarcomi, sarcomi misti, adenocarcinomi; ma, che esaminate da altri vennero riconosciute come tessuti embrionali attecchiti dall'innesto, o come tessuti reattivi comuni, senza alcuna nota di blastomi.

Per avvalorare la sua tesi KELLING aggiunse alcune ricerche sierologiche. Egli innestò dei conigli con poltiglia di cancro, e ne saggì il siero contro estratti di embrione di pollo e di maiale, ed affermò di aver ottenuto una reazione precipitante; identico risultato asserì di aver raggiunto allorchè, iniettate negli animali albumine di volatili o di suini, ricavò da essi un siero capace di precipitazione sugli estratti di cancro.

Inoltre egli nel sangue di individui affetti da tumori credette aver riscontrato, 10 volte su 15. precipitine, di cui 8 attive sulle albumine degli uccelli, e 2 su quelle dei maiali.

Dall'insieme di queste risultanze KELLING trasse la sua teoria, contro cui stanno le affermazioni di HANSEMANN, il

quale è tra coloro che non riconoscono tumori nelle neoforniazioni descritte; e depongono le prove di FULD, e VAN DUNGERN, che dimostrano come coi metodi biochimici adoperati da KELLING non risulti affatto la natura eterogenea dei tessuti neoplastici.

Per questi motivi la teoria di KELLING è comunemente considerata come erronea nei suoi fondamenti, e priva di ogni esatta base sperimentale.

Diversa è un'altra concezione poggiata sulle proprietà delle cellule embrionali, dovuta alle ricerche ed alle induzioni di FARMER, MOOR e WALKER, BASHFORD e MURRAY; e definita dottrina della genesi gametoide dei tumori.

Questi Autori avvicinano le facoltà proliferative delle cellule dell'organismo e dei tessuti neoplastici, a quelle dell'uovo dopo la maturazione e la fecondazione.

Le cellule del cancro perderebbero metà dei cromosomi delle normali cellule epiteliali, ed accoppiandosi ad altre ugualmente ridotte, acquisterebbero le proprietà di straordinario accrescimento proprie dell'uovo.

A sostegno della ipotesi BASHFORD e MURRAY descrissero nei tumori dei topi dei fenomeni di rapporti morfologici, che ritennero come coniugazione cellulare; ed affermarono che i blastomi, in cui tali forme si notavano più facilmente, attecchivano e sviluppavano più rapidamente di altri.

Le indicazioni fornite, dagli Autori citati, sono state combattute da VON HANSEMAN, MICHAELIS, LÖWENTHAL.

Difatti risulta che i fenomeni di riduzione dei cromosomi non sono specifici per gli elementi dei neoplasmi, ma si riscontrano nei processi infiammatori, rigenerativi, iperplastici; che spesso non costituiscono fasi precedenti mitosi, ma si arrestano quali alterazioni nucleari; che manca la dimostrazione di una vera e propria moltiplicazione di elementi cellulari blastomatosi, già soggetti alla riduzione dei cromosomi.

Si aggiunga a tutto ciò che, in ogni modo non è stato pos-

difetto di intima organizzazione, caratterizzato dall'assenza o dall'attenuazione di una supposta forza interna regolatrice dell'accrescimento di ogni cellula normale.

Tale contingenza sarebbe agevolata da mutamenti del ricambio, della nutrizione sostenuti da processi irritativi, iperemizzanti, infiammatori; specie se svolgentisi in territori occupati da elementi per altre cause già disposti a fatti di anaplasia, e circondati da tessuti modificati nelle loro proprietà di rapporto.

Molte esperienze sono state eseguite, per rafforzare gli elementi su cui la teoria di RIBBERT è innalzata.

Si è tentato di determinare tumori con l'innesto di tessuti embrionali o adulti. KAUFMANN, SCHWENINGER, RIBBERT, LENGEMANN, LUBARSCH, trapiantarono o spinsero l'epidermide nel sottocutaneo; ne ottennero perle epiteliali e piccole cisti, specialmente quando agli elementi epidermici dislocati si accompagnavano altri connettivali. Ma tutte queste formazioni regredirono e scomparvero.

RIBBERT ammise, tuttavia, che i tessuti trapiantati attecchiscono, ma che perciò importano molto le condizioni nutritive del nuovo ambiente, le affinità di specie, il grado di differenziazione ontogenetica e filogenetica dei tessuti e dell'ospite.

Però, lo stesso Autore non poté trarre nè dai suoi esperimenti, nè da quelli numerosissimi di altri ricercatori la dimostrazione inconfutabile della propria concezione dottrinale.

Nemmeno l'anatomia e l'istologia patologica, per quello che concerne l'importanza delle dislocazioni associate a processi infiammatori, han dato la spiegazione attesa. Poichè si conoscono casi di flogosi croniche accompagnate da proliferazioni atipiche dei tessuti di rivestimento, con sequestro o distacco di gruppi epiteliali od epidermici; ma non si può sostenere, in base ad essi, che per queste semplici condizioni si sia sviluppato o possa svilupparsi un canero.

Questa illazione di natura istogenetica è non solo insuffi-

ciente, ma arbitraria; di fatti mancherebbe la conoscenza delle cause che in casi rari spingerebbero la proliferazione dalla iperplasia alla neoplasia maligna; e contraddirebbe a ciò ogni tentativo sperimentale, fallito sempre anche accomunando i due citati fattori: dislocamento e flogosi.

Inoltre la teoria è stata intaccata nelle stesse sue basi; giacchè, HAUSER, VON HANSEMANN, LOHMER, PETERSEN, COLMERS, VERSÉ con studi minuziosi han dimostrato, a proposito della istogenesi dei cancri delle mucose, che molti carcinomi traggono origine non da gruppi aberrati od in alcun altro modo predisposti, ma superficialmente da trasformazione di un tratto della mucosa di rivestimento.

Per ciò che riguarda il concorso della flogosi dei tessuti sottopiteliali, nella insorgenza del carcinoma, molti Autori hanno elevato gravi obiezioni.

ALBRECHT, LUBARSCH, VON HANSEMANN, HAUSER, BORST sostengono che, molti degli esempi di cancri iniziali addotti da RIBBERT sono delle semplici proliferazioni atipiche; ed aggiungono che, per comune esperienza, in numerosi casi di epitelomi incipienti non vi è traccia di proliferazione connettivale primitiva; mentre essa è frequente nelle formazioni non carcinomatose e nelle produzioni atipiche, anche sperimentalmente provocate.

Nè, in ogni modo, la presenza di connettivo neoformato può sicuramente indicarsi come fenomeno precedente e predisponente al cancro, non riuscendosi a stabilire la successione. ALBRECHT, anzi, proprio per la genesi delle ghiandole nell'embrione, portata ad esempio da RIBBERT, sostiene un ordine inverso, egli pensa che sia l'epitelio a destare la proliferazione connettivale.

Nel caso del trapianto di tumori o dell'innesto di tessuti epiteliali si vede il tessuto connettivo sorgere secondariamente dalle parti vicine, a formare lo stroma o la capsula.

Infine, anche a voler riconoscere l'importanza del concorso

di tutti i fattori invocati da RIBBERT, essi non bastano a spiegare il cambiamento nelle cellule che acquistano sviluppo neoplastico. L'adattamento alle nuove condizioni da lui additato non potrebbe chiarire che la sopravvivenza o la resistenza degli elementi; mai la malignità assunta; chè nessuna di quelle contingenze, nè tutte insieme danno ragione della profonda mutazione.

Esse occorrono frequentemente senza, che perciò origini un tumore, e spesso mancano ove il tumore si sviluppa; onde non possono considerarsi momenti necessari e bastevoli alla genesi dei neoplasmi.

La disamina dei risultati sperimentali e delle ricerche isto-patologiche muove, dunque, dai cardini la teoria di RIBBERT.

Volendo ora riassumere, in una breve, sintesi la lunga esposizione critica delle principali dottrine sinora avanzate sulla genesi del cancro, se ne deve anzitutto rilevare il valore negativo.

Ciò non esclude l'utilità della indagine, poichè man mano, si è notato come teorie pur disparate e deficienti racchiudano elementi attendibili.

Invero, già tra i fatti contemplati nelle antiche vedute degli stimoli irritativi non si può escludere, per la percentuale con cui i tumori seguono i traumi, che un rapporto interceda fra i due fenomeni; così, per la dottrina dei fattori flogistici o parassitari, non si può negare che talune volte per l'azione di agenti infiammatori si costituiscano alcune delle condizioni necessarie alla genesi dei tumori; ugualmente, per esemplificare ancora, è uopo riconoscere che nei germi embrionali si integra uno degli elementi indispensabili per la istogenesi di taluni neoplasmi, e, segnatamente, di quelli eterologhi e complessi.

Ma fra tante dottrine, racchiudenti l'espressione di giuste

ed a volte profonde osservazioni, nessuna riesce alla dimostrazione completa della etiogenesi dei tumori; giacchè tutte conducono ad ammettere condizioni ignote, sinora sfuggite ad ogni più assidua ed acuta indagine.

Nell'oscurità che avvolge il complesso e arduo problema, vi sono, dunque, fattori di luce, che conviene considerare e seguire; poichè appartengono, nella giusta portata, al patrimonio sicuro della oncologia; esistono però lacune che occorre ancora colmare.

IV. Esperimenti (1).

Le mie indagini sperimentali, sulla etiologia e genesi del canero, sono incominciate con la ricerca diretta dei fattori possibili.

Anzitutto ho tolto in esame la presenza di germi e lo studio delle loro proprietà, dopo isolamento dai tessuti neoplastici.

Preparati i terreni comuni di nutrizione per i più svariati batteri, e quelli speciali per i blastomiceti, particolarmente indicati da CASAGRANDE e da SANFELICE, vi ho fatto le semine, eseguendo sempre innesti aerobi ed anaerobi.

I substrati nutritivi più frequentemente adoperati sono stati il brodo semplice, glicerinato, glucosato, il brodo-glucosio peptonato; il latte, l'infuso di patata, la decozione di frutta secche; la gelatina semplice, glicerinata; l'agar semplice, l'agar siero, l'agar gelatina, l'agar glicerinato, l'agar glucosato-glicerinato, l'agar peptone, la patata.

Su questi terreni vennero innestati frammenti presi da 16 tumori dell'uomo: 8 epitelomi della mammella, 4 fibrosarcomi dell'utero, 2 sarcomi di sede diversa, 2 cistomi dell'ovaio; ed inoltre 6 tumori del ratto, 3 epitelomi di cui 2 della mammella, 1 delle ghiandole sebacee cutanee, e 3 sarcomi.

(1) Nella seconda parte della relazione ho particolarmente utilizzato le note preventive da me pubblicate sull'argomento.

All'esame dei tubi di coltura, ad epoca diversa dalla semina, venne aggiunto lo studio dei preparati per strisciamento, e dei tagli microscopici colorati ottenuti dai pezzi lasciati nei terreni aerobi e anaerobi per tempo vario, da due, tre giorni a cinque settimane.

Tutti i risultati furono costantemente negativi, meno in due casi nei quali vennero isolati uno stafilococco piogeno aureo, ed una sarcina alba.

Sebbene l'eccezionale sviluppo di questi comuni germi su patate, per rarità e natura, avesse sin dal principio valore di reperto da inquinamento, tuttavia, coltivali i due germi su vari terreni e li inoculai ripetutamente in dosi crescenti su animali diversi: topo, ratto, cavia, coniglio, cane. I due microorganismi in esame si mostrarono, in tutti i casi, privi di proprietà patogene.

Devo quindi contrapporre la costante uniforme negatività dei miei tentativi colturali, alla lunga e svariata serie di parassiti ritenuti specifici del cancro o dei tumori, in genere, descritti finora (1).

Riuscite negative le ricerche batteriologiche, intrapresi, sempre nello stesso intento, lo studio della biologia degli innesti di tessuti embrionali e di tessuti neoplastici, improntando gli esperimenti all'indirizzo e ai metodi della dottrina della immunità ed alle leggi di correlazione di sviluppo e di funzioni.

Preferii questo nuovo orientamento sembrandomi che la istologia degli innesti rappresenti un mezzo della complessa

(1) RAPPIN, FREIRE, SCHEUERLEN, SCHILL, FRANCKE, LAMPIASI e RUBINO, SANARELLI, KUBASOFF, DOYEN, PFEIFFER, THOMA, WICKHAM, SJÖBRING, SOUDAKEWITZ, RUFFER, WALKER, PLIMMER, ADAMKIEWICZ, FOÀ, KOROTNEFF, RONCALI, JUERGENS, BOSC, VON LEYDEN o SCHAUDINN, SCHÜLLER, GAYFORD, FEINBERG, ROBERTSON and WADE, RUSSELL, NIESSEN, BRA, SANFELICE, MONSARRAT, LEOPOLD, SCHMIDT.

indagine; e che invece la biologia di essi sia il fine adatto per raccogliere elementi sullo sviluppo dei tessuti in proliferazione.

Allo scopo di dare la dimostrazione sperimentale della genesi dei tumori, specie dei misti, numerosi Autori hanno studiato l'evoluzione degli innesti di tessuti embrionali.

Ma sino agli ultimi tempi i risultati ottenuti non sono stati concordi, nè sempre rimarchevoli; poichè i vari ricercatori si sono limitati, il più delle volte, all'esame istologico dei tessuti innestati, tolti a differente epoca dall'ospite.

ZAHN, per il primo, innestò senza successo la cartilagine da un animale adulto ad un altro; mentre, iniettando nella vena giugulare esterna dei conigli cartilagine fetale della stessa specie, ridotta in poltiglia nel liquido amniotico, all'autopsia trovò, anche dopo breve tempo, noduli cartilaginei nei polmoni, più abbondantemente disposti sulla superficie.

LEOPOLD espose di aver innestato tessuti fetali di coniglio nella cavità addominale e nella camera anteriore dell'occhio; e ordinariamente riscontrò attecchimento e sviluppo dei tessuti innestati specialmente di quello cartilagineo.

In altri esperimenti egli innestò nella cavità addominale embrioni intieri avvolti dai loro involucri; un feto si trasformò rapidamente in un ammasso cartilagineo di cospicue dimensioni; un altro feto nel corso di dieci settimane venne ridotto ad un accumulo calcareo circondato da tessuto connettivale.

Più tardi LEOPOLD, continuando le ricerche sui conigli, innestò tessuti fetali nella cavità addominale e nel sottocutaneo; e notò l'attecchimento e l'aumento di volume dell'innesto, dovuti prevalentemente alla cartilagine ed alla cute. Inoltre, frammenti di embrione o di feto portati nella cavità addominale, nella vena giugulare esterna, e nella camera anteriore dell'occhio diedero piccole masse. In un caso trascorsi 205 giorni dall'impianto, esisteva ancora nella camera anteriore dell'occhio un frammento di cartilagine, che aveva raggiunto 300 volte il volume primitivo.

FÉRÉ ed i suoi collaboratori hanno portato nuovi contributi allo studio della quistione.

FÉRÉ, innestando degli embrioni di pollo a diverso periodo d'incubazione, notò che l'innesto di embrioni dei primi giorni dava rapidamente lo sviluppo di svariati tessuti, mentre gli embrioni di sviluppo più avanzato erano rapidamente riassorbiti.

Più tardi FÉRÉ e ELIAS praticarono gli innesti di organi fetali già ben differenziati, come ad esempio gli occhi del pollo, che immettevano sotto la pelle del torace; gli organi così innestati si mantenevano per qualche settimana, poi erano riassorbiti con la scomparsa più pronta degli elementi propri pigmentati.

L'innesto di un feto sui due lati del torace di un pollo determinò lo sviluppo di una massa in parte cistica, in parte cartilaginea-ossea su uno dei lati, invece sull'altro il riassorbimento fu celere e completo.

Ulteriormente FÉRÉ illustrò in un gruppo di esperienze il caso di un pollo portatore di 32 tumefazioni di cui la maggior parte sviluppate da oltre un anno.

BIRSCH-HIRSCHFELD e GARTEN sperimentarono su polli e conigli; per i polli impiegarono embrioni da 3 a 5 giorni di incubazione, dissociandoli per isolare il più che possibile gli elementi, credendo così agevolarne i rapporti con l'ambiente d'innesto.

Come sede d'impianto, essi scelsero il fegato per la frequenza della metastasi e la ricchezza in glicogene, sostanza che solitamente si riscontra nelle cellule dei tessuti embrionali e neoplastici. Dall'inoculazione della poltiglia si svilupparono dei noduli cartilaginei e degli accumuli linfoidi.

In un caso gli autori rilevarono la presenza di masse cartilaginee nei polmoni e l'attribuirono alla penetrazione entro uno dei grossi vasi epatici di elementi della sospensione, che iniettavano con una comune siringa.

WILMS innestò embrioni di pollo dopo averli ridotti in poltiglia, e ottenne delle neoproduzioni di cui una delle dimensioni di 6 cm. per 3.5, formatasi in 8 settimane e contenente parecchi tessuti differenziati; ma nei vari casi dopo qualche tempo lo sviluppo si arrestò ed avvenne la regressione.

VON HANSEMANN innestò dei frammenti d'embrione di coniglio nella camera anteriore dell'occhio; e riscontrò la formazione di masse anche notevolmente sviluppate racchiudenti tessuti diversi, le quali però in tempo variabile andavano incontro alla involuzione.

PETROW si servì di embrioni di cavia tagliati e pestati in soluzione fisiologica e inoculati poi nei testicoli di maschi di cavia adulti. Dopo circa sei giorni cominciava la formazione di piccoli noduli, i quali raggiungevano in quattro settimane il volume del testicolo. Le masse tolte a tale epoca ed esaminate microscopicamente presentavano tessuti svariati.

VON HIPPEL innestò frammenti di embrione di coniglio nell'occhio di coniglio adulto; una flogosi insorta successivamente condusse alla tisi del bulbo; sei settimane più tardi venne praticata l'enucleazione e fu constatata sul luogo d'innesto la presenza di una massa dura dello spessore di un centimetro. All'esame microscopico si riconobbe la esistenza di cartilagine in via di ossificazione, midollo osseo, osso, tessuto linfoide e muscolare, elementi epidermici.

DEL CONTE trapiantò differenti tessuti d'embrione di cane nel cervello di cani adulti; gl'innesti di timo, esofago, rene, fegato, pelle, non diedero alcun risultato positivo; quelli di cartilagine fornirono masse encondrali piuttosto piccole, tuttavia visibili a occhio nudo, quelli di derma cagionarono la formazione di masse fibrose; le cellule dell'ipofisi si moltiplicarono e proliferarono in primo tempo nel tessuto cerebrale.

ASKANAZY sperimentò su conigli e ratti bianchi, innestando poltiglia di embrioni.

Egli notò che nei conigli si aveva il pronto riassorbimento degli embrioni innestati nella cavità peritoneale, laddove nei ratti aveva luogo lo sviluppo di masse considerevoli.

Sulla base di numerosi esperimenti, ASKANAZY affermò che i ratti bianchi possiedono grande disposizione agli innesti embrionali e alla genesi di teratoidi sperimentali, e sostenne che per conseguire lo scopo non è necessario l'impiego di embrioni precocissimi, ossia nei primi giorni di evoluzione.

In tutte le neoproduzioni ottenute, lo studio istologico mostrò la presenza di tessuti svariati appartenenti ai derivati dai tre foglietti blastodermici.

Sotto la guida dell'Autore ultimo citato, altre ricerche fece JENTZER; il quale innestò nei ratti bianchi la poltiglia di embrioni della stessa specie dopo averli tenuti da 1 ora a 7 giorni a 0°.

Intendimento dello sperimentatore era di vedere se le attività biologiche cellulari sospese vario tempo per la dimora a zero grado, fossero in grado di manifestarsi, specie sotto l'aspetto dell'attività proliferativa; per paragonare questa doppia fase di proprietà formative prima latenti e poi manifeste a quelle dei germi embrionali aberrati, che in età più o meno avanzata dell'uomo danno luogo a sviluppo tardivo o improvviso, e, quindi, alla formazione di neoplasmi.

JENTZER fece dieci innesti, ad eccezione di uno mancato per infezione, nove attecchirono e diedero masse di dimensioni rimarchevoli, compresi quelli da embrioni tenuti più lungamente a bassa temperatura.

All'esame istologico l'autore riscontrò più di frequente tessuti mesodermici, con prevalenza del tessuto cartilagineo e osseo, ma non mancarono i reperti di formazioni cistiche o ghiandolari derivanti ora dall'ecto- ora dall'endoderma.

ALESSANDRI fece le prime ricerche sugli innesti di tessuti embrionali e adulti a partire dal 1894, allo scopo di vedere il comportamento del tessuto innestato, la possibilità dell'at-

tecchimento e l'evoluzione ulteriore, i rapporti circolatori e nutritivi col tessuto ospite, l'importanza della varietà del tessuto, e specialmente per saggiare la possibilità di una base sperimentale alla teoria embrionale dei tumori.

Negli innesti di tessuti adulti i migliori risultati vennero da quelli di milza in fegato, riusciti positivi con conservazione del tessuto splenico trapiantato ancora al 75° giorno.

Gli esperimenti sugli innesti di tessuti embrionali intrapresi e ripetuti più volte furono esposti dall'Autore nel Congresso 1908 della Società Italiana di Chirurgia.

ALESSANDRI innestò vari tessuti embrionali e fetali di solito ridotti in poltiglia, talora isolati, in animali adulti della stessa specie; talvolta nella stessa madre da cui erano tolti gli embrioni ed in vari tessuti od organi tra i meglio vascolarizzati. Gli organi preferiti furono: muscoli, milza, cresta e bargigli dei gallinacci, sottocutaneo, periostio, fegato, mammella, ovaio, testicoli; gli animali da esperimento: cani, cavie, conigli, polli.

Gli innesti vennero asportati dopo tempo variabile da pochi giorni o settimane a 5, 6, 7, 12, 14 mesi, fino a 2 anni.

Inoltre ALESSANDRI esercitava irritazione diversa sugli innesti dopo avvenuto l'attecchimento. Come mezzi irritanti vennero impiegati stimoli meccanici, specialmente colpi ripetuti con uno stromento contundente, sfregamento dei noduli fra i polpastrelli delle dita, punture con aghi; stimoli termici, riscaldando più o meno gli aghi; stimoli chimici, particolarmente l'iniezione di rosso-scarlatto in olio di ulive.

I risultati degli innesti furono alcune volte del tutto negativi, spesso si costituirono dei noduli ben palpabili e distinti, i quali rimanevano in genere dello stesso volume per tempo più o meno lungo, poi gradatamente diminuivano e finivano per scomparire del tutto o lasciare un ispessimento evidentemente cicatriziale.

In diversi casi i noduli derivanti dall'innesto apparvero

nel tempo successivo più grandi, manifestamente aumentati di volume, ma l'aumento raggiunto un certo grado cessava, e poi era seguito da diminuzione.

Le varie azioni irritanti non diedero mai un maggiore sviluppo, anzi spesso si constatò una più celere involuzione.

L'esame istologico dei noduli asportati permise all'Autore le conclusioni seguenti:

La possibilità di un attecchimento dei tessuti embrionali nell'organismo adulto e della loro persistenza anche prolungata in ubicazione anormale è da riconoscersi.

La facilità o meno dell'attecchimento dipende in primo luogo dalla qualità dei tessuti innestati, essendo grande per la cartilagine, e relativamente buona per l'osso e il midollo osseo, un po' minore per l'epidermide, minima per tessuti più complessi e differenziati. Essa dipende ancora dalla specie animale su cui si sperimenta, e dal tessuto in cui si fa l'innesto.

Oltre gli Autori precedentemente citati, si sono occupati della questione: SCHWENINGER, FISCHER, COHNHEIM e MAAS, LUTHER, WILMS, JOFFÉ, HELMHOLZ, RIBBERT, NICHOLS, LWOFF e LEWIN, VON HANSEMANN, TIESENHAUSEN, SCHÖNE, WULSTEIN, NEUHÄUSER.

In Italia hanno contribuito, ancora, all'esame dell'argomento: GALEOTTI e VILLASANTA, MORPURGO, HERLITZKA, FOÀ C., TRAINA, CESA-BIANCHI, DEL CONTE, SOLARO, COSENTINO.

È superfluo ripetere singolarmente i risultati ottenuti da ciascuno di questi Autori, poichè in generale sono identici agli altri più volte esposti. Quelli che meritano particolare menzione sono ricordati e commentati nella esposizione che segue.

Nelle mie ricerche animali d'esperimento furono i ratti bianchi, prescelti per la loro resistenza agli interventi, per la frequenza di tumori spontanei, per la facilità di attecchimento dei tessuti.

Gli embrioni e i feti da innestare vennero prelevati me-

dianie isterectomia da femmine gravide, e ridotti sollecitamente in poltiglia minutissima e omogenea in seguito a lungo pestamento.

La poltiglia così ottenuta era introdotta con un piccolo cucchiaino nel sottocutaneo addominale, scollato per formare un piccolo cavo capace di accogliere il materiale preparato. Tutte le pratiche erano eseguite osservando le più rigorose norme dell'asepsi.

Per studiare l'evoluzione e il destino degli innesti, furono preparati 34 ratti, uccisi poi a epoca diversa da pochi giorni a dodici mesi.

Praticato l'innesto si nota nei primi giorni, dal decimo o quindicesimo, un apprezzabile aumento di volume, il quale diviene progressivamente maggiore, così da raggiungere nel corso di due o tre mesi dimensioni cospicue, sino a venti e più volte le primitive.

L'accrescimento è meno rapido nella prima fase, mentre appare celere dal ventesimo al quarantesimo giorno, periodo intermedio di evoluzione e di massimo aumento di sviluppo; dopo, esso rallenta o cessa.

È in tale periodo che, per l'eccessivo accrescimento, le parti molli, che rivestono l'innesto troppo distese, possono essere scontinuate; onde, interrotti i tegumenti, i tessuti neofornati venuti in superficie talora si ulcerano ed infettano.

Nella normale evoluzione dell'innesto alla fase di massimo accrescimento, tosto o tardi, ne segue una di involuzione; così che, di regola, dopo sei mesi circa l'innesto si presenta come un piccolo nodulo duro, e più tardi ancora può mancare ogni traccia di esso.

Per lo studio istologico dell'innesto ho prelevati i pezzi in epoche successive, in guisa da poter esaminare microscopicamente tutti gli stadi.

I pezzi all'autopsia si presentavano, nel sito d'impianto, circondati e fermati da tessuto connettivo più o meno tenace

a seconda dell'epoca, e spesso aderenti intimamente alla cute, in corrispondenza della cicatrice della linea d'incisione. Le masse avevano aspetto svariato, costituite da parti solide e da altre molli, di regola cistiche, fluttuanti, trasparenti per un contenuto sieroso, o giallastre per una poltiglia densa, simile a quella dei colesteatomi. Le zone più consistenti erano riconoscibili per tessuti cartilaginei od ossei.

I noduli e gli ammassi insieme col tessuto circostante, vennero fissati in alcool assoluto, sublimato acetico, liquido di Zenker, induriti e inclusi in paraffina; tagliati al microtomo in serie; poi, colorati con i metodi comuni al carminio, al blu di metilene, all'ematossilina-eosina, e coi metodi speciali di VAN GIESON, WEIGERT, EHRLICH, UNNA-PAPPENHEIM, TÄNZER-LIVINI.

All'esame microscopico per ciò che riguarda il tessuto connettivo ambiente, si nota la proliferazione di esso, onde resta costituita una sottile capsula nell'innesto; la esistenza di focolai emorragici e di aree di pigmentazione, a seconda dell'età dell'innesto; la formazione di scarsi capillari nella capsula e talora nella parte più esterna della massa d'innesto.

Questa da principio appare presso che completamente costituita da tessuti ben conservati, mancano o sono rare e limitate le zone d'aspetto necrotico, rivelato dai caratteri strutturali e dalle affinità territoriali, zone prevalentemente formate da tessuto cartilagineo. Per la massima estensione i tagli offrono tessuti svariaticissimi, forniti dei caratteri necessari per giudicarli in buone condizioni di nutrizione ed anche in attività di accrescimento.

Specificatamente i tessuti, che nella più bizzarra disposizione e nei più differenti rapporti si riscontrano, sono rappresentati da cartilagine e pericondrio, da tessuto osseo e periostio, da midollo osseo, da avanzi di corda dorsale, da fibre muscolari lisce e striate distinte o raggruppate; da accumuli linfoidi; da zone ghiandolari a tipo respiratorio vibra-

tile, ovvero intestinale cilindrico; e da altre ancora più differenziate e riconoscibili quali frazioni di glandola tiroide e di glandole salivari a tipo embrionale o fetale.

Un reperto non raro è costituito dalla presenza di aree di tessuto renale con glomeruli, nei quali è evidente la parte vascolare, la capsula di Bowmann e la cavità della capsula; aree in cui si possono scorgere anche il tessuto embrionale interstiziale e i tubuli uriniferi primitivi con epitelio cubico, alto, non ancora profondamente differenziato nelle diverse zone. In vari tratti su numerose sezioni si notano i tubuli irregolari, dilatati o cistici, contenenti pochi elementi rigonfi, idropici.

Quasi costantemente si riscontrano formazioni rotondegianti, cave, rivestite da epidermide, a strati sovrapposti e regolarmente distinti pei caratteri morfologici propri delle varie stratificazioni, e racchiudenti una sostanza ialina omogenea o lamellare da sfaldamento di lamine cornee degli strati più interni. Non di rado queste formazioni epidermiche e dermo-epidermiche sono più complesse, provviste di bulbi piliferi, di peli e di ghiandole sebacee annesse alla cute.

Non è eccezionale il reperto di gangli nervosi evidenti per la loro struttura, caratterizzata dalla presenza di grandi cellule a protoplasma finemente granuloso, con grosso nucleo rotondeggiante a reticolo lasso e nucleolo marcato; e dalle piccole cellule appiattite con nucleo schiacciato, interposte.

I metodi specifici rivelano la presenza di fibre elastiche disseminate nella massa, e intessute a guisa di membrana intorno alle cisti; mostrano, ancora, la esistenza di cellule plasmatiche.

I vasi neoformati di numero scarso, vanno dal connettivo ambiente alla capsula, che avvolge l'innesto e talora penetrano negli strati corticali di questo; essi sono di piccolo calibro, a pareti endoteliali.

La scarsezza dei vasi e la distribuzione limitata devono

influire sull'arresto di sviuppo e sulla involuzione dell'innesto. La regressione avviene con la comparsa dei caratteri della citolisi, della lenta necrobiosi e della necrosi tardiva in zone più o meno estese di tessuti; essa di solito si inizia nelle parti centrali e colpisce i tessuti formati da territori più estesi; le zone cartilaginee si disgregano, le cellule perdono le affinità tintoriali nucleari e protoplasmatiche, scompaiono o restano le cavità; in seguito anche la sostanza fondamentale si altera e viene penetrata e dissociata da elementi migrati e da fibroblasti; le parti in via di ossificazione vanno incontro al riassorbimento dei sali più o meno completo, mentre compaiono e aumentano intorno numerose cellule giganti, dai caratteri di osteoclasti, e si formano catene di elementi polinucleati a tipo sinciziale.

Negli altri tessuti dell'innesto appaiono profonde alterazioni nucleari cariolisi, carioressi, e gravi lesioni protoplasmatiche, sino alla morte cellulare. Contemporaneamente la proliferazione del connettivo ambiente, da prima lenta, diviene attiva e la invasione degli elementi che ne derivano, nello spessore dell'innesto, porta alla definitiva sostituzione di questo.

Così dopo cinque a otto mesi nel sito d'innesto non si riscontra che un lieve ispessimento connettivale, con tracce emosideriniche più o meno apprezzabili.

Considerando quanto risulta dallo studio macroscopico e microscopico degli innesti di tessuti embrionali e fetali, si è autorizzati a sostenere che essi in primo tempo attecchiscono e sviluppano.

Questa opinione è convalidata dal notevole volume che l'innesto può raggiungere; dalla formazione di cavità e di cisti circondate da un reticolo elastico neoformato, la cui architettura risponde a quella delle formazioni costituitesi dall'innesto; dai caratteri strutturali che denotano un'attività funzionale negli organi ghiandolari rappresentati; dalla presenza di figure cariocinetiche.

A conferma dell'interpretazione ammessa depone lo studio istologico delle prove di controllo, istituite mettendo a paragone i tessuti della poltiglia avanti e dopo l'innesto, per rilevarne la differenziazione rispetto alla primitiva struttura embrionale.

Appare quindi evidente la possibilità per i tessuti innestati di proliferare; ma la evoluzione non è senza limite: ciò dimostrano le esperienze di maggiore durata. L'involutione cui gli innesti prima o poi vanno incontro, vieta di accettare la significazione e, quindi, le denominazione che agli innesti medesimi hanno assegnato LEOPOLD, FÉRÉ, ASKANAZY e JENTZER.

Questi Autori definendo le neoformazioni ottenute « teratomi » hanno ritenuta dimostrata sperimentalmente la genesi embrionale dei tumori misti, conforme alla dottrina emessa da DURANTE e sostenuta da COHNHEIM.

Ma lo studio completo dell'evoluzione degli innesti, a parte le note morfologiche insufficienti da sole per una classificazione biologica, dimostra che se i tessuti embrionali, a differenza di altri adulti anche corrispondenti, possono attecchire e proliferare, mancano però di un carattere essenziale ai tumori propriamente detti; qual'è quello della indefinita progressività.

Per provare come siano mal fondate le deduzioni di taluni, ricordo che JENTZER ammette che dagli innesti di tessuti embrionali derivino neoformazioni a sviluppo costantemente progressivo, per aver notato aree di proliferazione negli innesti di un mese.

L'asserzione aprioristica e ipotetica cade di fronte alla realtà, la quale dimostra che l'attività esistente nel primo periodo, in epoche successive, a chiunque prolunghi lo studio, risulta attenuarsi e arrestarsi, per esser anzi seguita da fenomeni involutivi.

LAMBERT LOCK credette di aver ottenuto la carcinosi della cavità addominale, strisciando l'epitelio germinativo della su-

perficie ovarica sul peritoneo del coniglio. Ma questo reperto non venne confermato dai numerosi esperimenti di controllo fatti da FRAENKEL, nè da alcun'altro Autore.

Recentemente NEUHAEUSER ha affermato che innestando nei conigli capsule surrenali di embrione ridotte in poltiglia, ha visto gli innesti attecchire e sviluppare con caratteri di malignità, infiltrando cioè i tessuti vicini. A carico delle ricerche di NEUHAEUSER è da rilevare, però, che il reperto si è verificato una sola volta in moltissimi esperimenti; che il tempo di osservazione è stato troppo breve per sostenere la evoluzione indefinita della neoformazione; ed ancora, che questa è stata notata per innesti in organi in cui germi aberrati surrenali sono frequenti con altissima percentuale.

Ottenuti i risultati sommariamente esposti, stabilita la facilità dell'attecchimento e dello sviluppo temporaneo degli innesti, presi in esame svariate condizioni per constatare la influenza di esse.

Da taluni Autori, senza dare al termine alcun significato etiologico, si parla di una recettività di specie e di razza. Di fatti MICHAELIS, HAALAND, EHRLICH, BORREL, SCHÖNE per gli innesti di tumori spontanei, FÉRÉ, ASKANAZY, WULLSTEIN, SCHOENE per quelli di tessuti normali affermano che, l'attecchimento può mancare sempre o con frequenza se l'innesto si esegue da topo a ratto, od anche se si pratica fra ratti allevati in siti diversi, o finalmente fra animali della stessa origine di cui una parte sia trasportata in altro luogo.

Le mie ricerche in proposito sono state condotte su ratti bianchi di tre allevamenti differenti, cioè, di Roma, Torino e Losanna; in serie apposite innestai embrioni e feti di un allevamento su ratti della stessa provenienza per controllo, e su gli altri ratti per esperimento.

In tutti i casi ebbi risultati identici per frequenza di at-

tecchimento, volume raggiunto, durata, ed anche per la svariatazza di struttura istologica della massa da innesto.

Non posso, quindi, distinguere, per i tessuti embrionali e fetali oltre la evidente recettività di specie, anche quella di razza e più ristrettamente, ancora di allevamento.

Mi è parso conveniente rilevare l'effetto di temperature diverse su gli embrioni da innestare.

Di conseguenza in una serie di esperimenti ho tenuto gli embrioni e i feti per un'ora a 44°, e preparata, poi, la poltiglia ho fatto l'innesto, mentre per controllo altri embrioni o feti della stessa madre ho ridotto in poltiglia a fresco ed innestato subito.

Gli innesti con materiale esposto alla temperatura anzidetta raggiunsero piccolo volume, e resisterono meno lungamente che nei controlli.

All'esame istologico, nelle neoformazioni da comune innesto di poltiglia venne riscontrata la struttura solita; mentre negli innesti provenienti da embrioni o feti tenuti a 44° rilevai una notevole differenza di struttura, poichè apparivano sempre elementi di origine mesodermica, e mancavano i più delle volte, o si rinvenivano assai limitate le zone e le formazioni cistiche ecto- e endodermiche.

Questo particolare comportamento ricorda il risultato ottenuto da HAALAND, il quale da un tumore misto del topo ebbe un sarcoma puro, con scomparsa degli elementi carcinomatosi mediante innesti dopo azione della temperatura a 44°.

Discordi sono i reperti ed i pareri sull'azione della temperatura bassa, e sugli effetti della conservazione dei tessuti a 0°.

A tale riguardo hanno manifestato la propria opinione a proposito di innesti neoplastici DURANTE, APOLANT, JENSEN, BORREL e in occasione di innesti embrionali RASUMOFF, ASKANAZY e JENTZER.

Nelle prove d'esperimento ho innestato poltiglia di em-

brioni o feti lasciati in ghiacciaia a 0° per sei giorni, ed in quelle di controllo ho fatto l'innesto di embrioni o feti della stessa madre, preparati immediatamente dopo l'estrazione.

I controlli hanno presentato il comportamento caratteristico e la struttura solita.

Gli innesti con materiale esposto a 0° hanno raggiunto dimensioni inferiori alle ordinarie, e subito più rapida involuzione.

L'aspetto microscopico è stato sempre tale da far distinguere facilmente gli innesti dopo permanenza a 0°, dai normali.

Infatti i primi si differenziano per la presenza di numerosi ed estesi tratti di tessuti necrotici, i quali vengono rapidamente circondati da grandi cellule o da catene di elementi polinucleati che li accerchiano e li avvolgono, occupando in gran parte il preparato insieme con trabecole connettivali che partono dalla capsula. Per i caratteri morfologici e per le affinità tintoriali mostrano di aver resistito con più frequenza i tessuti mesodermici, come assicura la esistenza di cartilagine, e di osso in via di formazione; mentre i tessuti ecto- e endodermici più facilmente vengono danneggiati, come accerta per solito la assenza di formazioni derivanti dagli elementi dei due citati foglietti embrionali.

Qualche volta, però, tra gli elementi superstiti proliferati, si rinvengono anche piccole formazioni epidermiche, o dermoepidermiche, rivestite da elementi epiteliali a citoplasma oscuro, fortemente granuloso, ed a nucleo raggrinzato, ipercromatico; più eccezionalmente ancora si nota qualche minuscola ciste di origine endodermica.

Questi esperimenti, ed i relativi controlli, dimostrano che anche per le temperature basse gli elementi derivanti dai foglietti esterno ed interno, sono più alterati che gli elementi provenienti dal foglietto medio.

Le ricerche trovano riscontro in quelle eseguite con tessuti neoplastici da MICHAELIS, EHRLICH, BORREL i quali ottennero

attecchimento e sviluppo; ma, notarono che prolungando il soggiorno a 0° od a temperature basse, in generale, occorreva moltiplicare il numero degli esperimenti per avere casi positivi.

EHRlich, ad esempio, cita di un cancro del topo tenuto a 8°-12°, il quale dopo due anni diede un attecchimento su sessanta innesti.

Per i fatti accertati non posso condividere l'affermazione di RASUMOFF, secondo cui la temperatura bassa eserciterebbe un'influenza favorevole nello sviluppo degli innesti. Nè posso accogliere le considerazioni di JENTZER, il quale innestò sui ratti poltiglia di embrioni tenuti in ghiaccio da mezz'ora a sette giorni, ed esaminò gli innesti dopo un mese.

JENTZER sostiene che mantenendo i tessuti embrionali o fetali fino ad una settimana in ghiacciaia, non restano modificate le proprietà biologiche e non diminuisce quindi l'attività proliferativa cellulare.

Egli anzi cita la frase di APOLANT: « Per i tumori conservati in ghiaccio bisogna distinguere la persistenza dalla virulenza dei tessuti »; e, intendendo sempre riferirsi coi due termini alla costanza di attecchimento e alla rapidità di sviluppo, ammette che per gli innesti embrionali la conservazione in ghiaccio non alteri nè l'una nè l'altra delle due facoltà.

Ma, a parte la smentita che a questa asserzione deriva dalle mie ricerche, si può agevolmente obiettare che nei primi dei nove casi di attecchimento (su 10 innesti) studiati da JENTZER la dimora degli embrioni in ghiaccio non fu protratta; e che negli ultimi tre, per i quali la permanenza a bassa temperatura fu rispettivamente di 5, 6, 7 giorni, due volte l'attecchimento si limitò a tessuti mesodermici: cartilagine ed osso. mentre furono riscontrate numerose aree necrotiche di elementi riconoscibili quali avanzi di tessuti epiteliali innestati non attecchiti.

Nè va, infine, trascurato che JENTZER tralasciò di fare in-

nesti di controllo con embrioni o feti freschi della stessa madre, necessari per poter sostenere, con giusto criterio di paragone, che gli innesti di embrioni o feti tenuti lungamente a 0° attecchiscono e sviluppano con la stessa costanza ed attività dei primi.

Dalle presenti ricerche emerge, dunque, un'analogia di comportamento, come per una proprietà generale, tra elementi cellulari embrionali ed elementi neoplastici.

Ho continuato a studiare le condizioni che agevolano od ostacolano lo attecchimento e lo sviluppo di tessuti embrionali; tra le prime ho ricercato specialmente quegli stimoli e adoperato quei metodi che potevano dare un più rigoglioso accrescimento ed una più lunga persistenza delle neoformazioni ottenute.

In una serie di esperimenti ho trasportato da ratto a ratto la massa formatasi per innesto, e ho paragonato le dimensioni e la rapidità di accrescimento di essa con le identiche proprietà della stessa quantità del medesimo materiale innestato e lasciato su ratti di controllo.

Il trasporto in serie, tentato da ASKANAZY, venne da me eseguito ogni 15, ovvero ogni 20 giorni; talune neoformazioni furono successivamente trapiantate da 3 a 4 volte. Il passaggio su parecchi ratti non rese lo sviluppo più celere ed attivo che negli animali di controllo ad innesto unico, definitivo. Anzi la neoformazione nel primo caso, tenuto conto dell'evoluzione compiuta nei diversi ospiti, regredì, in complesso più rapidamente, senza aver raggiunto il volume massimo.

Istologicamente, nella neoformazione d'innesto che si passa in serie, si nota la comparsa di quei diversi elementi e di quelle svariate strutture che di solito si riscontrano nell'innesto originario, e spesso ancora nel primo passaggio non si rilevano differenze di tessitura in raffronto al controllo. Ma, successivamente si apprezzano i segni della involuzione con la com-

parsa di zone di infiltrazione diffusa, di numerose e grosse cellule polinucleate, giganti, di territori di necrosi.

La ripetuta interruzione delle vie vascolari neoformate, tra ospite ambiente e periferia d'innesto, ed i turbati rapporti nutritivi di tutta la massa neoformata, non che l'ispessirsi della capsula connettivale, certo, rendono meno agevole lo sviluppo; influiscono, forse, anche le rinnovate condizioni reattive individuali degli ospiti successivi.

L'attenuazione delle facoltà di persistenza e virulenza dei tessuti innestati e trasportati in serie, in generale, è stata rilevata, per molti stipiti, anche nelle ricerche sulle proprietà dei tumori spontanei dei topi e dei ratti da MOREAU, MICHAELIS, BASHFORD, LOEB, JENSEN, BORREL, BRIDRÉ, EHRLICH, APOLANT, HAALAND, FLEXNER.

Per fare uno studio comparativo sul comportamento di sede istituiti altri due gruppi di innesti nella cavità peritoneale, ed in circolo.

In tutti i casi di innesto nel cavo addominale ebbi attecchimento, con formazioni di grossi noduli, talora del volume di una noce nella pelvi, e nell'omento. Questo quasi sempre si presentava raccolto in una massa di vario aspetto, cui spesso aderivano gli intestini, la vescica, la milza. Nella compagine ed alla superficie si distinguevano tessuti diversi: cartilagini, ossa, tessuto splenico, cisti a contenuto solido o liquido.

Disseminate sulla sierosa intestinale, sul fegato, sui reni, sul pancreas, sulla milza, sulla lamina parietale del peritoneo si riscontravano chiazze e noduli di varia dimensione, di colorito biancastro, cereo.

Al microscopio nelle masse principali si riconoscevano tutti i tessuti dell'economia, nella solita scala di frequenza, con abbondante tessuto interstiziale e connettivale neoformato, più evidente per la sua derivazione dall'ospite nella zona di confine tra elementi d'innesto e organi preesistenti. Ivi si notava nelle vicinanze la polistratificazione delle cellule endoteliali,

non di rado distese a formare un rivestimento, e la intensa proliferazione di esse e di quelle sottostanti, costituenti un tessuto di unione tra organo d'impianto e innesto.

Particolarmente interessante è il modo di reagire del peritoneo in vari punti, anche contro elementi embrionali scarsissimi.

Molte delle formazioni biancastre comuni a trovare sulla sierosa risultano costituite da una sottilissima trama fibrillare sparsa di elementi fusati, a nucleo allungato, con reticolo cromatinico distinto; fra essi scarsi e rari sono i vasi, ed in ogni caso capillari.

Queste neoformazioni fan corpo con gli elementi endoteliali e più ancora con quelli congiuntivi sottostanti, ed a volta sembrano proliferazioni autoctone, multiple, non scorgendosi traccia dello stimolo atto a destare la proprietà formativa dei tessuti medesimi.

Solo nei tagli in serie si scorgono, talora, aggruppamenti cellulari piccoli, svariati appartenenti all'innesto, più o meno conservati o alterati a seconda dell'epoca, in seno ad ammassi fusocellulari cospicui. Talvolta la reazione peritoneale ai tessuti d'innesto è veramente rimarchevole contro un minuto stimolo, così da far pensare, oltre che all'azione da corpo estraneo, anche ad un'azione chimica eccitatrice sui tessuti ambienti; e da far tener presente come sia indispensabile l'esame completo e accurato su tagli in serie, avanti di dichiarare primitive, e autonome talune formazioni endoteliali, specie del peritoneo.

Anche i più rigogliosi innesti attecchiti nella cavità peritoneale, vanno, però, incontro ad involuzione e scompaiono entro quattro, sei mesi o poco più.

Gli innesti per via endovenosa furono praticati con poltiglia finissima di embrioni delle prime fasi, iniettata nella vena giugulare profonda, o nella femorale, a mezzo di una siringa munita di ago sottile.

Le iniezioni vennero eseguite in tre gruppi di ratti: giovani, adulti, femmine gravide. Molte volte riesci evidente vedere l'ago nel lume venoso, e seguire il passaggio della poltiglia nel vaso.

Sette animali su trenta morirono per emorragia o per embolia durante l'atto operativo, o poco appresso. Gli altri furono tutti sacrificati successivamente, dopo dieci giorni a otto mesi. In nessun caso, malgrado la diligente dissezione e i molteplici tagli di tutti gli organi, venne riscontrato attecchimento degli elementi iniettati.

Formazioni cistiche prelevate dal fegato vennero riconosciute, allo studio istologico, di origine e natura congenita o parassitaria; altre solide riscontrate nel polmone furono identificate per zone di polmonite.

Facendo un rapido paragone sul comportamento di sede, risulta, dunque, che i tessuti embrionali e fetali nella cavità dell'addome attecchiscono e sviluppano per facilità e durata nella stessa guisa che nel sottocutaneo; con il particolare di una grande disseminazione, e di un'intensa reazione della sierosa.

Gli stessi tessuti, anche della medesima poltiglia positiva per gli innesti sottocute o nel peritoneo, non diedero mai risultati allorchè vennero iniettati in circolo.

Cade, qui, opportuno ricordare come tumori spontanei di sicuro, costante attecchimento se innestati sottocute, non abbiano dato mai sviluppo se iniettati nel torrente circolatorio; secondo han potuto osservare, STICKER, APOLANT, BASHFORD.

Proseguendo lo studio delle condizioni capaci di influire sul decorso degli esperimenti provai anche gli innesti in gravidanza; sembrandomi questo uno stato dell'ospite singolarmente favorevole per la proliferazione di quei tessuti, che già si sviluppavano nell'utero.

Gli innesti vennero eseguiti sottocute o nella cavità perito-

neale, distintamente, in due gruppi di animali isterectomizzati ed in altri due di ratti senza asportazione dell'utero.

A tal'uopo nel primo caso eseguii su femmine gravide l'ablazione dell'utero, e preparata la poltiglia degli embrioni o dei feti, praticai degli auto- e degli omoinnesti in gravidanza; per avere un termine di paragone, una parte dello stesso materiale innestai ciascuna volta in ratti normali, dei due sessi.

Con sicurezza posso affermare che, nelle femmine di ratto gravide isterectomizzate, le neoformazioni si sviluppano molto più rapidamente, raggiungono volume considerevole, sino a 60 volte il primitivo, e resistono più lungamente, oltrepassando di alcuni mesi il decorso ordinario: quasi gli elementi dell'innesto siano resi più attivi e tenaci.

Istologicamente si ha il reperto più complesso per la molteplicità dei tessuti che si riscontrano, per la differenziazione delle formazioni che si presentano; presso che costantemente, si trovano i rappresentanti di tutti e tre i foglietti embrionali, con abbozzi o strutture complete degli organi che ne derivano.

I tessuti per un lungo periodo appaiono coi caratteri di una sufficiente nutrizione e di una intensa moltiplicazione; e solo tardivamente cominciano a mostrarsi i segni della involuzione.

Questo rigoglioso e prolungato sviluppo, più chiaramente rilevabile nel paragone con gli innesti di controllo, è spesso accompagnato dalla comparsa di formazioni le quali, nel raggiungere i caratteri delle strutture o degli organi che son destinate a rappresentare, assumono un'atipia talora veramente rimarchevole, che le devia e le allontana dalla norma.

Diverso è il risultato per gli innesti in gravidanza senza rimozione degli embrioni. In questa condizione lo sviluppo dei tessuti può essere normale, sebbene non di frequente, e spesso è inferiore all'ordinario, sino a mancare addirittura in

taluni casi, e propriamente in quelli in cui l'ospite contiene nell'utero e porta a termine numerosi feti.

In queste contingenze lo studio microscopico lascia scorgere estese zone di necrosi dell'innesto, il quale fallisce sin da principio presentando le note istologiche della celere necrobiosi dei suoi elementi.

Da queste ricerche risulta evidente l'influenza che la gravidanza esercita sugli innesti. Gli stimoli biologici, le sostanze formative che regolano e agevolano lo sviluppo dell'embrione e del feto nell'utero, verosimilmente, spiegano la loro azione, almeno in primo tempo, sullo sviluppo degli stessi tessuti dotati di attività proliferativa, portati con mutato ordine e perturbate connessioni sottocute o in addome.

Assai notevole è la differenza, sopra notata, nel comportamento dello sviluppo in gravidanza a seconda che si lascino od asportino gli embrioni o i feti; la cui presenza, con la sottrazione di sostanze nutritive a loro vantaggio, può dar ragione della difficoltà di attecchimento da me accennata per i tessuti embrionali; fatto osservato anche per gli innesti di tumori spontanei in femmine di animali gravide integre, come venne asserito da HAALAND, STICKER, BORREL.

Avendo rimarcato l'agevolazione all'innesto in femmine di ratto gravide e isterectomizzate e sapendo le difficoltà che incontrano ordinariamente gli innesti in animali eterogenei, volli tentar questi non solo in ratti normali, ma anche in gravidanza.

Preparata ciascuna volta la poltiglia da embrioni di cavia, di coniglio, di cane e da embrioni umani freschi, raccolti colle membrane, ne feci l'innesto in altrettante serie comprendenti ratti dei due sessi, tra cui delle femmine in gravidanza isterectomizzate.

Il materiale introdotto sottocute, in quantità variabile, talora appositamente notevole, formava una piccola tumefazione, che nei primi giorni non aumentava, in volume, che ben

presto e non oltre i dieci o venti giorni si riduceva ad un piccolo nodulo e scompariva completamente.

Allo studio istologico dei pezzi prelevati, anche nel quinto o decimo giorno, l'innesto appariva come una formazione limitata da una capsula, più o meno spessa, compatta e differenziata a seconda dell'epoca; e costituita da un accumulo di tessuti necrotici, rapidamente ridotti ad una poltiglia granulosa, da cui man mano sparivano anche i detriti cromatinici nucleari. Onde in poco tempo non rimaneva che una massa necrotica più o meno finemente granulosa, od omogenea.

Non si ha, dunque, neanche nelle migliori condizioni l'attecchimento di tessuti embrionali eterogenei, almeno tra le specie animali saggiate. Il materiale d'innesto invece che ad una tarda, lenta citolisi e ad una corrispondente progressiva sostituzione connettivale, come negli innesti omogenei, va incontro ad una celere necrosi diffusa.

Constatato che tessuti embrionali e fetali di ratti innestati in animali della stessa specie possono attecchire* e svilupparsi, progredendo per un tempo notevole e raggiungendo dimensioni cospicue; stabilito che i ratti sono recettivi agli innesti di tessuti embrionali, e che solo lentamente essi se ne liberano con la tardiva involuzione dell'innesto, ho voluto indagare se fosse possibile rendere i ratti stessi refrattari all'innesto.

La tecnica tenuta per la soluzione del problema indicato è stata quella descritta avanti per gli innesti consueti; gli animali sottoposti alla prova furono sempre i ratti: 26 per gli innesti successivi, 10 per le prove di controllo.

Ho studiato sin da principio su un numero rilevante di animali, poichè negli innesti ripetuti e nella lunga durata degli esperimenti prevedevo di perderne qualcuno.

Ho praticato susseguentemente in ognuno dei 26 ratti di esperimento cinque innesti; ciascuna volta innestavo oltre che i detti 26 altri 2 ratti di controllo, per assicurarmi dell'at-

tività del materiale embrionale impiegato e del decorso tipico dell'innesto.

Ogni nuovo innesto era fatto, con materiale piuttosto abbondante, poco tempo dopo la scomparsa del precedente. Così che i vari innesti nella successione non sono distanziati da intervalli di tempo uguali, ma da intervalli sempre minori, essendo man mano diventato più breve il periodo richiesto per la involuzione degli innesti seriatì.

Di fatti mentre per praticare il secondo innesto fu necessario attendere sei mesi dal primo, per eseguire il quinto bastò lasciar trascorrere circa 20, al massimo 30, giorni dal quarto.

Questi dati già indicano come sia profondamente modificata l'evoluzione grossolana degli innesti praticati ripetutamente nello stesso animale. Accade, invero, che mentre il primo o i primi decorrono con caratteri di sviluppo lento, progressivo, con formazione di masse voluminose che solo tardi e lentamente regrediscono; gli innesti ultimi, invece, attecchiscono stentatamente e assai brevemente, o non attecchiscono affatto; tanto che il quinto innesto, di regola, anche se di materiale non scarso, vien riassorbito e scompare in media entro 15 giorni.

Lo studio istologico fornì gli elementi più interessanti. Gli innesti furono, in casi svariati, rimossi a diverso periodo, per essere esaminati al microscopio comparativamente a quelli normali di controllo dell'identica provenienza.

Sarebbe troppo lungo e superfluo riportare partitamente i vari esami: per avere idea esatta dei fenomeni basta ricordare che i primi innesti presentano i caratteri strutturali tipici per le varie fasi agli innesti semplici, caratteri comuni anche agli innesti di controllo; ed occorre, invece, aggiungere la descrizione particolareggiata dei reperti riguardanti il quinto innesto, la quale può rendere come in un paradigma le modificazioni cui gli innesti successivi vanno incontro.

All'esame microscopico del quinto innesto, asportato dopo 10-15 giorni, si rileva la presenza di estese zone occupate da tessuti in citolisi o in necrobiosi.

Tratti di epidermide e derma si vedono a guisa di piccoli festoni, riconoscibili per la disposizione delle papille del corion, e per la esistenza dello strato pigmentato; non si distinguono i contorni cellulari, e non si scorgono i nuclei, che non hanno preso i colori elettivi. Frammenti di cartilagine sono nelle identiche gravissime alterazioni, e appaiono come campi uniformi, disseminati di piccole cavità, vuote e con residui nucleari appena identificabili.

In altri campi il tessuto cartilagineo, il tessuto della corda dorsale, gli elementi dei tessuti molli e degli organi ghiandolari hanno assunto un altro aspetto. Le singole cellule sono rigonfie talune enormemente, il protoplasma è rarefatto, sparso di piccoli granuli e occupato prevalentemente da vacuoli chiari, trasparenti di diverso volume; il nucleo è raggrinzato, picnotico, o cariolitico. In taluni elementi le alterazioni sono più gravi ancora: la carioressi nucleare ha messo in libertà la cromatina, ridotta a piccoli granuli dispersi, l'enorme rigonfiamento del citoplasma ha provocato la rottura della membrana cellulare; onde la cellula stessa ha perduto la sua entità morfologica e biologica.

Piccoli accumuli di sali calcarei sono in vari punti, specie in quelli più lesi.

Zone emorragiche alla periferia dell'innesto, con elementi del sangue e reticolo fibrinoso abbastanza o bene conservati, attestano la recenza delle formazioni emorragiche.

La proliferazione connettivale e la neoformazione vasale dai tessuti ambienti sono attive; gli elementi di nuova costituzione non si limitano alla periferia dell'innesto, ma danno gettoni di capillari e colonne di fibroblasti, che invadono e percorrono in ogni senso la massa, sepimentandola e spingendosi in ogni direzione.

La rapida sostituzione connettivale è accompagnata dalla pronta formazione di numerose cellule giganti, e di lunghi cordoni sinciziali, disposti prevalentemente in corrispondenza degli accumuli calcari, e dei residui dermo-epidermici, cui talvolta fanno un completo mantello.

Considerando nel loro complesso i risultati degli esami istologici, e mettendo a raffronto quel che si rileva nei primi innesti e quel che si riscontra negli ultimi, si può concludere che in seguito agli innesti ripetuti si avverano in pochi giorni fenomeni, i quali per un solo innesto richiedono tre a sei mesi, per la loro esplicazione.

La scomparsa dell'innesto accade fundamentalmente attraverso allo stesso quadro: territori di citolisi e di necrosi, formazione di cellule giganti, infiltrazione leucocitaria, invasione connettivale e vascolare dell'innesto.

Ma, negli ultimi innesti l'estensione, la celerità e l'intensità con cui si stabiliscono i fenomeni sono notevolissime.

L'immunità acquisita dai ratti emerge dallo studio macroscopico e istologico, e reca un contributo nuovo con i dati comparativi sulla struttura dei vari innesti, i quali illuminano anche sul meccanismo del fenomeno.

Ad avvalorare i fatti giova intanto rilevare che autorizzano a parlare di proprietà acquisite: l'osservazione che i ratti erano primitivamente recettivi, tanto che i primi innesti attecchivano e sviluppavano come di regola e come nei controlli; e l'osservazione che il materiale ciascuna volta adottato negli animali nuovi, ossia nei controlli, dava lo sviluppo tipico, mentre negli animali d'esperienza, in quelli cioè trattati, non poteva manifestare le sue proprietà proliferative.

Avendo preparato un altro gruppo di ratti, mi parve degno di attenzione stabilire la durata dell'immunità.

A tale scopo in un lotto di animali, già sottoposti a cinque innesti successivi, e diventati refrattari, praticai dei nuovi innesti sottocutanei in modo che ogni serie ricevesse la poltiglia ad un periodo sempre più lontano.

Così disposti delle coppie innestate dopo 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 giorni, e potei accertare che l'immunità non è perenne; giacché il periodo in cui gli animali si mostravano resistenti oscillava in media fra i due o tre mesi.

Mentre, quanto più si restava al disotto del tempo minimo, tanto più facile era il riassorbimento e la scomparsa della poltiglia con i soliti caratteri; quanto più, invece, si approssimava il termine massimo, tanto più diventava agevole ottenere sviluppo dell'innesto con le modalità solite.

Ricerche per immunizzare topi e ratti contro gli innesti di tessuti embrionali non sono ancora note; altre ne esistono di VON DUNGERN, BORREL e BRIDRÉ, BASHFORD, SCHÖNE per rendere gli animali irrecettivi ai tumori spontanei, mediante inoculazione od innesto preventivo di tessuti normali, di sangue, di latte.

Il fatto messo in evidenza dagli esperimenti dimostra la possibilità, la facoltà dell'organismo a manifestare ed esplicare, almeno temporaneamente, un'azione di arresto contro elementi cellulari, embrionali, attivi in primo innesto.

Inoltre, esso richiama fenomeni patologici importanti, di cui basta citare per l'analogia, fra gli sviluppi ritenuti da tessuti embrionali, il corionepitelioma; di questo sono stati illustrati, da MARCHAND, HÖRMANN, FRANQUÉ, FLEISCHMANN, PESTALOTTA, casi, anche con metastasi, ad esito in guarigione dopo asportazione parziale, o senza alcun intervento.

Non privo d'importanza mi parve indagare il meccanismo intimo dell'acquisita resistenza o dell'immunità attiva. A tale uopo poltiglia di tessuti embrionali, in vaschette distinte, venne tenuta a contatto con siero di ratti normali e con siero di ratti immunizzati, dopo 12, 18, 24 ore fu in parte prelevata e fissata per l'esame microscopico comparato; in parte venne innestata sottocute in altri animali, per seguirne il comportamento in vivo.

Allo studio istologico non fu riscontrata alcuna evidente

differenza, mancò quindi ogni prova diretta di un'azione specifica. Anche il decorso degli innesti fu uguale, ed il reperto dei pezzi, raccolti a varia epoca, comune, macro- e microscopicamente.

Onde non si ricava da queste ricerche alcun elemento in favore di un'azione del siero dovuta ad anticorpi, attivi e capaci d'esser rivelati con i metodi in uso per questo scopo.

In un altro gruppo di esperimenti, ho studiato l'influenza delle iniezioni degli autolizzati di tessuti embrionali sullo sviluppo degli innesti.

Con ogni cautela asettica, i prodotti di autolisi vennero preparati da embrioni o da feti piccolissimi di ratto, tagliati in frammenti minuti in soluzione fisiologica, 1 gr. per ogni 10 cmc., sotto uno strato di toluolo, e tenuti in stufa a 37° non meno di tre mesi.

In una serie feci le iniezioni per la prima volta contemporaneamente all'innesto, e successivamente più volte a distanza di 10 giorni circa; in un'altra iniziai il trattamento verso il ventesimo o il trentesimo giorno dall'innesto mentre esso era in periodo di rapido incremento; e nell'ultima trattai i ratti preventivamente, durante due o tre mesi, innestandoli poco dopo l'ultima iniezione.

In tal guisa disposi gli esperimenti per vedere, se gli effetti delle iniezioni di autolizzati si debbano ascrivere alla formazione di sostanze dotate di potere speciale; e per constatare se l'organismo trattato precedentemente sia per l'innesto sempre ugualmente adatto, ovvero si comporti diversamente per la comparsa di antisostanze.

Quest'ultima ipotesi, alla prova sperimentale, non venne suffragata da alcun fatto. Gli innesti negli animali avanti assoggettati a iniezioni reiterate decorsero come negli animali nuovi; nè presentarono al microscopio alcuna deviazione dall'ordinario tipo, e dalle fasi consuete per quelle in ratti normali.

Diverso fu il risultato delle iniezioni cominciate contemporaneamente all'innesto, o intraprese lungo lo sviluppo di esso.

In queste condizioni apparve manifesta l'influenza degli autolizzati per cui si ebbe da prima uno stentato attecchimento, e poi una celere involuzione; di guisa che l'innesto, invece di seguire il tipico ciclo, rapidamente regrediva, anche quando si trovava in rigogliosa proliferazione.

L'esame istologico dei pezzi raccolti a differente stadio, dimostrò che, in seguito alle iniezioni insorgono prontamente fenomeni di citolisi in zone estese, con gravi alterazioni nucleari e citoplasmatiche con rigonfiamento e vacuolizzazione del corpo cellulare, sino alla frammentazione della cromatina ed al disgregamento della cellula. Nello stesso tempo si ha la formazione di cellule giganti, di zone di detrito, e di aree emorragiche; la comparsa di abbondanti fibroblasti e di numerosi capillari. Sicchè in breve degli elementi d'innesto rimangono solo avanzi irricognoscibili, costituiti da piccole masse granulose, e depositi calcari in mezzo ad un tessuto connettivale neoformato.

Questi esperimenti fanno conoscere, per la prima volta, che le iniezioni di autolizzati dei tessuti embrionali e fetali, arrestano lo sviluppo e determinano la involuzione degli innesti.

Essi provano ancora che, questi fatti avvengono con un meccanismo che nell'aspetto morfologico si rivela identico a quello di involuzione lenta, tardiva, normale; di cui si ha, però, una intensa e notevole accelerazione.

I fenomeni ora messi in rilievo sembrano indipendenti dall'azione di anticorpi, a giudicare dall'effetto nullo delle iniezioni preventive; per cui, almeno, non si può ammettere la produzione e l'intervento di sostanze immunitarie persistenti in circolo.

Anche le ricerche sulle proprietà del siero degli animali

trattati con prodotti di autolisi, disposte come per quelle del siero dei ratti immunizzati, non fecero rilevare l'azione di cito-anticorpi.

Il complesso degli esperimenti sugli innesti di tessuti embrionali e fetali porta un contributo allo studio della biologia dei tessuti proliferanti in condizioni abnormi, e pone in luce l'influenza di fattori intrinseci notevoli per i rapporti tra ospite ed innesto.

Le indagini seguenti sulla biologia dei tumori spontanei, integrando quelle già esposte, e accrescendone la significazione, preparano in maggior copia gli elementi per una discussione sintetica.

Con gli innesti di tumori si è tentato ripetutamente, in epoche diverse, di chiarirne la genesi.

Non son mancate le prove di trasmissione da uomo ad uomo; in questo campo le autoinoculazioni di ALIBERT ed i saggi di SENN sono rimasti negativi.

HAHN, VON BERGMANN, CORNIL, invece, riferiscono esperimenti d'innesto sullo stesso soggetto, positivi; ed i casi sebbene rari, per evidenti ragioni, tuttavia sembra dimostrino l'innesto del tumore nello stesso individuo affettone.

Dall'uomo all'animale gli esperimenti sono stati numerosissimi, e la grande maggioranza degli Autori conclude negativamente. I casi descritti quali positivi, sono passibili di critiche, malgrado la esposizione di DURANTE, PEYRILHE, LANGENBECK, KLEINCKE, LEBERT e JOLLIN, WEBER, GOUJON, QUINQUAUD, DAGONET, DAGONET e MAUCLAIRE, GAYLORD, LEWIN, PEREZ.

Le affermazioni di questi Autori sono revocate in dubbio per la larga esperienza recente, da cui deriva la impossibilità, o la difficoltà estrema di ottenere il passaggio non solo tra specie vicinissime come fra il topo e ratto, ma anche per varietà della medesima specie, quali il topo bianco e il topo grigio.

Per la utilità e la evidenza dei reperti, grande diffusione, negli ultimi anni, han preso gli innesti di tumori spontanei fra animali omogenei.

Sin dal 1843 KLENCKE aveva innestato un tumore melanotico dell'occhio di una giumenta nella congiuntiva e nelle ghiandole lacrimali di un cavallo. GOUJON riportò, poco a presso, casi di trasmissione di un neoplasma da cavia a cavia; ma il fatto è rimasto senza conferma, per la mancanza di altre osservazioni di tumore vero della cavia.

Più tardi, nel cane, NOWINSKI innestò un cancro del naso; e WEHR, GEISSLER, SMITH, WASHBURN e STICKER ottennero il passaggio in serie di tumori degli organi genitali.

HANAU iniziò gli studi sui ratti, e rese indiscutibile la dimostrazione dell'attecchimento di frammenti di tumore spontaneo fra animali della stessa specie.

Egli fu seguito da MORAU, il quale lavorò sistematicamente con un carcinoma del topo, e lo trasmise attraverso parecchie generazioni.

Successivamente le ricerche analoghe si sono in breve tempo moltiplicate, sopra tutto per opera di FIRKET, VELICH, LOEB, JENSEN, BORREL, MICHAELIS, GAYLORD, CLOWES, BAESLACK, EHRLICH, STICKER, HAALAND, BASHORFD, MURRAY, APOLANT, LEWIN, SCHOENE.

I miei esperimenti sulla biologia dei tumori spontanei dei ratti sono stati condotti, secondo ho avanti cennato, con sei stipiti: tre epitelomi, tre sarcomi

I tre epitelomi vennero da me riscontrati in ratti presi dagli allevamenti locali. Un tumore, del volume di un grosso cece, dalla pelle dell'addome si approfondiva nel sottocutaneo. Istologicamente esso aveva netta la struttura di adeno-carcinoma delle ghiandole sebacee, con numerosi aggruppamenti glandulari, di cui molti si aprivano in cavità più o meno grandi, rivestite da strati epidermici e contenenti prodotti

di desquamazione e di sfaldamento. Numerose apparivano le figure cariocinetiche, specie in corrispondenza dei dotti.

Gli altri due epiteliomi, rispettivamente della grandezza di una mandorla e di un uovo di piccione, risiedevano lungo la linea mammaria. Al microscopio presentavano entrambi la tessitura di epiteliomi ghiandolari costituiti da canali, suddivisi in canalini minori, terminanti in acini raggruppati a due, a quattro, o più intorno alla parte ultima dei piccoli condotti.

Nel tumore meno voluminoso gli acini glandolari erano più sviluppati e più vicini; mentre nell'altro il connettivo fibrillare interstiziale appariva più abbondante. In entrambi riusciva facile vedere in molti campi mitosi a differente stadio. I vasi erano sempre scarsi.

Dei tre stipiti di sarcoma, uno mi venne dall'Istituto per gli studi sul cancro in Berlino, e gli altri due dall'Istituto di terapia sperimentale in Francoforte.

I tre tumori sviluppati nel sottocutaneo, mostravano volume diverso per la varia epoca d'innesto, ma avevano la stessa minuta struttura: intessuti da una trama scarsa, tenue di sottili fibre, disseminata, ricoperta da elementi fusiformi a citoplasma finissimamente granuloso, con nucleo allungato a bastoncino, provvisto di un evidente reticolo cromatinico. Le cellule fusate spesso decorrevano raggruppate in fasci di differente spessore, rivolti in direzioni molteplici, limitanti spazi in cui si scorgevano i vasi, per lo più capillari, meno scarsi alla periferia.

Per fare l'innesto dei tumori seguì la tecnica precedentemente indicata, servendomi della poltiglia, allestita dalle parti meglio conservate e più uniformi, raccolte con tutte le norme dell'asepsi.

I primi esperimenti furono indirizzati a stabilire la costanza e la persistenza degli innesti dei vari stipiti. I quali a questo riguardo presentarono un comportamento diverso;

Per la utilità e la evidenza dei reperti, grande diffusione, negli ultimi anni, han preso gli innesti di tumori spontanei fra animali omogenei.

Sin dal 1843 KLENCKE aveva innestato un tumore melanotico dell'occhio di una giumenta nella congiuntiva e nelle ghiandole lagrimali di un cavallo. GOUJON riportò, poco a presso, casi di trasmissione di un neoplasma da cavia a cavia; ma il fatto è rimasto senza conferma, per la mancanza di altre osservazioni di tumore vero della cavia.

Più tardi, nel cane, NOWINSKI innestò un cancro del naso; e WEHR, GEISLER, SMITH, WASHBURN e STICKER ottennero il passaggio in serie di tumori degli organi genitali.

HANAU iniziò gli studi sui ratti, e rese indiscutibile la dimostrazione dell'attecchimento di frammenti di tumore spontaneo fra animali della stessa specie.

Egli fu seguito da MORAU, il quale lavorò sistematicamente con un carcinoma del topo, e lo trasmise attraverso parecchie generazioni.

Successivamente le ricerche analoghe si sono in breve tempo moltiplicate, sopra tutto per opera di FIRKET, VELICH, LOEB, JENSEN, BORREL, MICHAELIS, GAYLORD, CLOWES, BAESLACK, EHRLICH, STICKER, HAALAND, BASHOREF, MURRAY, APOLANT, LEWIN, SCHOENE.

I miei esperimenti sulla biologia dei tumori spontanei dei ratti sono stati condotti, secondo ho avanti cennato, con sei stipiti: tre epitelioni, tre sarcomi

I tre epitelioni vennero da me riscontrati in ratti presi dagli allevamenti locali. Un tumore, del volume di un grosso cece, dalla pelle dell'addome si approfondiva nel sottocutaneo. Istologicamente esso aveva netta la struttura di adeno-carcinoma delle ghiandole sebacee, con numerosi aggruppamenti glandulari, di cui molti si aprivano in cavità più o meno grandi, rivestite da strati epidermici e contenenti prodotti

di desquamazione e di sfaldamento. Numerose apparivano le figure cariocinetiche, specie in corrispondenza dei dotti.

Gli altri due epitelomi, rispettivamente della grandezza di una mandorla e di un uovo di piccione, risiedevano lungo la linea mammaria. Al microscopio presentavano entrambi la tessitura di epitelomi ghiandolari costituiti da canali, suddivisi in canalini minori, terminanti in acini raggruppati a due, a quattro, o più intorno alla parte ultima dei piccoli condotti.

Nel tumore meno voluminoso gli acini glandolari erano più sviluppati e più vicini; mentre nell'altro il connettivo fibrillare interstiziale appariva più abbondante. In entrambi riusciva facile vedere in molti campi mitosi a differente stadio. I vasi erano sempre scarsi.

Dei tre stipti di sarcoma, uno mi venne dall'Istituto per gli studi sul cancro in Berlino, e gli altri due dall'Istituto di terapia sperimentale in Francoforte.

I tre tumori sviluppati nel sottocutaneo, mostravano volume diverso per la varia epoca d'innesto, ma avevano la stessa minuta struttura: intessuti da una trama scarsa, tenue di sottili fibre, disseminata, ricoperta da elementi fusiformi a citoplasma finissimamente granuloso, con nucleo allungato a bastoncello, provvisto di un evidente reticolo cromatinico. Le cellule fusate spesso decorrevano raggruppate in fasci di differente spessore, rivolti in direzioni molteplici, limitanti spazi in cui si scorgevano i vasi, per lo più capillari, meno scarsi alla periferia.

Per fare l'innesto dei tumori seguì la tecnica precedentemente indicata, servendomi della poltiglia, allestita dalle parti meglio conservate e più uniformi, raccolte con tutte le norme dell'asepsi.

I primi esperimenti furono indirizzati a stabilire la costanza e la persistenza degli innesti dei vari stipti. I quali a questo riguardo presentarono un comportamento diverso;

di fatti, dopo numerose prove, potei stabilire che, mentre due stipiti degli epitelioni erano poco virulenti, il terzo, quello primitivamente di maggior volume, dava sino al 68 % di risultati positivi, e persisteva tenacemente tanto che per le mie ricerche l'ho mantenuto attraverso 11 generazioni.

Ugualmente, per i sarcomi apparve dotato di minor virulenza lo stipite di Berlino, che sui ratti di Roma si esaurì dopo 7 passaggi; mentre i due stipiti di Francoforte si comportarono molto attivamente, anzi uno di essi ha dato sempre il 100 % di risultati positivi, si è mantenuto in 18 generazioni, e tuttora viene utilizzato per altre ricerche.

Questi tre stipiti più virulenti sviluppando rapidamente assumevano grandi proporzioni in breve tempo; i sarcomi innestati nel fianco in particelle minutissime si estendevano con una massa voluminosa dal collo al treno posteriore, prendendo talora le dimensioni del ratto portatore, cagionandone la morte con progressiva anemia, e progrediente dimagrimento sino allo stato cachettico.

I sarcomi, specie lo stipite più virulento, crebbero talvolta infiltrando i tessuti circostanti, il cellulare-adiposo ed i muscoli; talora, sebbene raramente, diedero metastasi polmonari.

Però, anche gli stipiti attivi nel rapido accrescimento ulcerandosi e infettandosi erano distrutti per le proprietà patogene dei germi; e alcune volte, non restando elementi neoplastici, gli animali guarivano.

Per gli stipiti meno virulenti dopo un periodo di incremento della durata media di un mese, succedeva una fase di involuzione lenta, sino alla scomparsa completa.

Seguendo al microscopio i diversi stadi della regressione si nota che, il tumore raggiunto il massimo sviluppo presenta sparsi in vario numero focolai di degenerazione cellulare. I nuclei di alcuni elementi cadono in preda alle alterazioni caratteristiche di ipercromatosi, carioressi, il citoplasma diviene meno fittamente granuloso, e presenta dei vacuoli. Progre-

dendo le lesioni si passa dalla necrobiosi alla necrosi; i nuclei più non si distinguono, la cellula perde i contorni, cessa la sua entità morfologica.

Nelle vicinanze di queste zone si riscontrano elementi migrati scarsi, specie a nucleo unico, piccolo, estendendosi queste aree e raggiungendo la periferia, si trova una proliferazione del connettivo accompagnata dalla comparsa di numerosi vasi capillari.

Questi fenomeni si intensificano, e man mano che il tessuto neoplastico è più gravemente colpito dai fatti regressivi e scompare, assume il predominio la presenza di un tessuto di sostituzione da prima neoformato, poi attraverso le comuni fasi, adulto, sclerotico.

Con questi caratteri generali, sommariamente descritti, avviene la involuzione e la guarigione spontanea negli animali innestati con stipiti di scarsa virulenza.

Il quadro istologico ricorda nella struttura delle varie fasi, il processo di involuzione degli innesti di tessuti embrionali dopo il periodo di sviluppo. Di guisa che, a giudicare dall'esponente morfologico, pare che l'organismo con lo stesso meccanismo fondamentale reagisca e si liberi da elementi cellulari embrionali o neoplastici.

Le osservazioni precedenti riguardano innesti eseguiti sottocute; ma anche per i tumori volli studiare il comportamento dei vari stipiti dopo iniezione in circolo di una minuta poltiglia introdotta nei ratti per la vena giugulare o per la femorale.

Tutti gli stipiti, compresi i due virulentissimi di sarcoma, diedero costantemente risultato negativo; convalidando il reperto ottenuto coi tessuti embrionali, ed elevandolo ad un più alto significato per la maggior attitudine di attecchimento e di sviluppo dei nuovi tessuti saggiati.

La difficoltà opposta dall'ospite nell'innesto per via circolatoria fa ritenere che, nelle metastasi spontanee si integri un

complesso di condizioni, e fa credere che le metastasi siano inferiori al numero ed alla frequenza con cui dalla sede primitiva si staccano emboli neoplastici.

Il fatto osservato nei ratti, ossia la distruzione degli elementi inoculati, richiama le descrizioni di sostituzione completa di emboli cellulari anche in casi di tumori dell'uomo, riportate da SCHMIDT, VON DUNGERN, LUBARSCH.

Esso rammenta ancora la giusta distinzione tra embolo neoplastico e metastasi che si rileva nello studio pubblicato da SGAMBATI; il quale sostiene che, l'attecchimento degli epiteli cancerosi sull'endotelio ghiandolare linfatico deve effettuarsi piuttosto per il rallentamento della corrente che ne renda possibile il contatto stabile con l'endotelio e la nutrizione, almeno per qualche tempo, anzi che per un fenomeno di brusco incuneamento che arresti ogni tendenza al loro progredire.

Poichè, l'analogia di comportamento tra i tessuti embrionali esposti a temperature diverse, secondo ho praticato, e quelli neoplastici in condizioni identiche, eseguito da altri, scaturiva evidente dalle indagini già pubblicate, ho tralasciato di ripetere la prova sugli stipiti da me posseduti.

Invece, ho tenuto a constatare l'influenza della gravidanza sui tumori.

Anche in questo caso per i vari neoplasmi provai su femmine gravide con o senza isterectomia; ed ebbi la conferma di quanto avevo già osservato per gli innesti di tessuti embrionali.

Di fatti non asportando l'utero, coi prodotti del concepimento, l'innesto fallì molte volte, o fu temporaneo e stentato, spesso, anche per gli stipiti capaci di attecchire pressocchè costantemente.

L'asportazione dell'utero gravido, invece, elevò la percentuale di esiti positivi per gli stipiti deboli, rese più attivo lo sviluppo e più cospicuo il volume in tutti, protrasse il periodo di incremento in quelli ad involuzione spontanea.

Nella letteratura vi sono opinioni disperate, circa la influenza della gravidanza sullo sviluppo dei tumori negli animali.

HAALAND fece per il primo l'osservazione che, gli animali in gravidanza in numero notevole sono irrecettivi; ed in seguito altri Autori, fra cui BORREL e BASHFORD, hanno confermato il fenomeno; LEWIN, invece, afferma che, lo stato gravidico rende più celere il corso dello sviluppo.

Gli esperimenti da me istituiti spiegano i diversi giudizi, e dimostrano come il contrasto sia solo apparente. Poichè, per rilevare in tutta la portata l'agevolazione offerta in gravidanza agli innesti di tessuti proliferanti, embrionali o neoplastici, conviene allontanare l'utero coi prodotti. Lasciando le femmine integre l'esito può essere modificato dalla presenza dei feti, e tanto più notevolmente quanto maggiore è il numero e più attivo lo sviluppo di essi.

Ciò che fa ammettere una concorrenza alla sottrazione di sostanze utili tra i tessuti di neoformazione fetale intra-uterina e quelli d'innesto; non che ad una differenza di reperti a seconda della quantità di sostanze giovevoli impegnate con l'attività propria, facilitata dai larghi scambi placentari, dai feti in via di accrescimento, e la quantità di materiali utili che rimangono in circolo per altri tessuti in proliferazione.

A conferma di ciò sta anche il reperto istologico il quale, nei casi di mancato attecchimento in gravidanza senza isterectomia, mostra la rapida necrosi degli elementi come da inanizione, e non da cause di lenta involuzione.

Continuando il parallelo degli esperimenti, feci anche per i neoplasmi degli innesti eterogenei, portando sottocute nei ratti 3 cancri della mammella e 2 sarcomi dell'utero della donna, raccolti asetticamente negli atti operativi, e adoperati subito dopo.

In nessun caso i tessuti mostrarono indizio di sviluppo, non vi fu mai aumento attivo, intrinseco di volume; e la poltiglia scomparve in brevissimo tempo.

Lo studio istologico degli innesti, fatto precocemente, nei primi cinque o dieci giorni, rivelò la rapida trasformazione dei tessuti neoplastici in un'area necrotica, da cui presto spariva ogni traccia di struttura cellulare, per dar posto ad una massa granulosa od omogenea ugualmente indifferenziata.

Questa ora restava incapsulata da tessuti connettivi e ridotta al minimo volume, ora veniva da essi invasa e sostituita completamente.

Il risultato negativo degli innesti eterogenei di tessuti neoplastici, conforme a quello ottenuto precedentemente da altri Autori, acquista nelle presenti esperienze un particolare valore. Poichè il controllo istologico assicura il diverso procedimento d'involuzione tra innesti neoplastici omogenei ed eterogenei, così come prima era apparso per quelli embrionali o fetali. In modo che la diversa espressione morfologica indirizza a ricercare differenti fattori causali nei due singoli casi.

Nelle indagini sinora esposte emerge l'analogia di comportamento fra tessuti embrionali e tessuti neoplastici, allorchè si rendono uguali le condizioni d'esperimento.

L'analogia è particolarmente intima per gli stipiti neoplastici meno virulenti; ma per due sarcomi rimane sempre la differenza nella proprietà di invasione, di metastasi, e sopra tutto di rapidità di decorso con fenomeni di cachessia ed esito in morte, da essi esplicate.

Per vedere se tali facoltà dipendessero da fattori estrinseci, acquisiti dalle cellule neoplastiche, e trasmissibili, specie ad altri elementi dotati di notevole potere proliferativo, innestai in molti ratti la mescolanza di poltiglia di embrioni e di tumori omogenei scegliendo il sarcoma più virulento.

Il decorso generale fu quello notato negli animali con innesto del solo neoplasma; tutti quelli lasciati sino alla fine dell'esperimento morirono entro 40-50 giorni al massimo, con tumori voluminosissimi, ed evidenti segni di cachessia.

I pezzi tolti dagli animali, sacrificati di cinque in cinque giorni, mostrarono all'esame microscopico da principio il concomitante sviluppo di tessuti embrionali e neoplastici; di guisa che in molte sezioni nella massa costituita dagli elementi fuso-cellulari sarcomatosi si scorgevano zone cartilaginee, formazioni epidermiche, o cisti dermo-epidermiche con annessi cutanei, e cavità rivestite da tessuti di origine endodermica, particolarmente da epiteli a tipo intestinale.

Ma, grado a grado il sarcoma prendeva il predominio e per il suo rigoglioso sviluppo, e per il rapido regredire dei tessuti embrionali, nelle ultime epoche diveniva sempre più difficile riscontrare questi ultimi.

Di modo che, per il risultato di questo gruppo di esperimenti non si può affermare che, lo speciale stimolo determinante il progressivo, indefinito accrescimento dei tumori, sia trasmissibile ad altri tessuti insieme concrescenti, anche se forniti di rimarchevoli proprietà di assimilazione e di sviluppo.

Proseguendo lo svolgimento parallelo dello studio della biologia degli innesti, intrapresi anche per i tumori le ricerche di immunizzazione, e quelle di trattamento coi prodotti di autolisi.

Preparati dodici ratti con cinque innesti successivi, regolarmente distanziati, di tessuti embrionali omogenei, vennero contemporaneamente innestati collo stipite più virulento di sarcoma fuso-cellulare.

Malgrado questo stipite negli animali nuovi fornisse il 100 % di casi positivi con esito letale, nei ratti previamente trattati non diede alcun caso di vero sviluppo.

L'innesto in molti ratti non presentò un aumento di volume continuativo, o apprezzabile; in quattro vi fu nei primi dieci o quindici giorni un lieve progresso; ma, l'autopsia dimostrò come fosse apparente, dovendo attribuirsi alla formazione di cisti a contenuto ematico, e di focolai emorragici.

Lo studio microscopico confermò questi reperti, mettendo

in evidenza la rapida involuzione dell'innesto. Il quale appariva costituito da cellule rigonfie a nucleo picnotico o frammentato, a protoplasma in degenerazione vacuolare, con fasi progredienti di tali lesioni fino alla rottura della membrana cellulare e alla perdita dell'entità citologica. Tali alterazioni così profondamente mutavano nell'aspetto le cellule fusiformi del sarcoma, in altre vescicolari, idropiche, da renderle riconoscibili solo per aver seguito le trasformazioni.

Fra le zone di tessuto sarcomatoso si avanzavano sempre più abbondantemente elementi di immigrazione, numerosi fibroblasti e vasi capillari, i quali man mano venivano a sostituire in pochi giorni il tessuto neoplastico.

In tutti i casi, maggiormente in quelli notati già alla osservazione macroscopica, era da rilevare la ricchezza di vasi neoformati, la loro ampiezza per cui molti avevano aspetto di lacune vasali, limitate da uno strato endoteliale. Onde restava spiegato il reperto di frequenti focolai emorragici e di numerose cisti ematiche recenti, cui in alcuni casi doveva attribuirsi l'iniziale, apparente accrescimento dell'innesto.

Avendo precedentemente studiato la morfologia dell'involuzione spontanea dei tumori avirulenti, o poco attivi, e raffrontandola alla involuzione dei tumori virulentissimi in animali immunizzati con tessuti embrionali, si nota come questa ripeta quella nei processi fondamentali di citolisi specifica, e di sostituzione connettivale, con la particolarità di una accelerazione e intensificazione di tutti gli stadi.

Ricerche per immunizzare gli animali contro tumori sono state eseguite con tessuti fetali e adulti da von DUNGERN BASHFORD, MURRAY e CRAMER, SCHOENE, MICHAELIS, BORRE, e BRIDRÉ, MORESCHI.

BORREL e BRIDRÉ provarono conferire ai topi maggiore resistenza contro i tumori, impiegando organi normali omogenei, praticando tre inoculazioni di 1 cmc. d'una macerazione di tessuto epatico, splenico, testicolare con intervalli di 12 giorni.

I topi preventivamente iniettati con tessuto splenico resistettero all'innesto del tumore; si mostrarono in discreta proporzione resistenti anche i topi trattati con sostanza epatica; mentre quelli iniettati con prodotto testicolare diedero all'innesto di tumore la identica percentuale dei normali.

Recentemente MORESCHI è riuscito ad immunizzare topi con mammella di ratto; onde contrariamente alle vedute di BASHFORD, egli afferma l'esistenza di un'immunità da tessuti eterogenei.

Ma, dagli esperimenti da me sopra esposti emerge ancora un fatto degno di nota, ossia la trasformazione che in brevissimo tempo il ratto immunizzato coi tessuti embrionali impone al tumore. Di fatti il sarcoma fuso-cellulare, compatto, omogeneo prende il tipo di sarcoma emorragico, prima di esser completamente sostituito.

Il tipo emorragico studiato da BASHFORD, MURRAY, GIERKE EHRlich è ritenuto, per concorde avviso, come la varietà morfologica avirulenta del sarcoma.

Qui è interessante constatare come uno stipite di sarcoma virulento portato sui ratti immunizzati con tessuti embrionali, parallelamente alle mutate proprietà biologiche, presenti una corrispondente modificazione della primitiva struttura.

Già i primi fatti ora riportati tolgono valore all'interpretazione attribuita da alcuni Autori all'immunizzazione di topi e ratti verso i tumori spontanei, ottenuta con tumori simili poco virulenti. Volere inferire da ciò la natura parasitaria dei neoplasmi stessi, risalendo dalla conseguita immunità al principio etiologico, non appare giusto ove si consideri che, la refrettarietà verso tumori virulentissimi si può ottenere con tessuti normali preparati e innestati con ogni cautela asettica.

Per estendere maggiormente le ricerche sull'immunizzazione provai anche gli innesti di stipiti virulentissimi su ratti guariti dall'innesto di sarcoma poco attivo.

I risultati di questo gruppo di esperimenti confermarono in generale, quelli di JENSEN, GAYLORD, CLOWES e BAESLAK, EHRlich, BASHFORD, SCHOENE.

Di fatti, nella grande maggioranza dei casi l'innesto anche dello stipite virulentissimo eseguito avanti la scomparsa del primo innesto dell'altro stipite, o nei primi giorni dal riassorbimento, rimase negativo. E lo studio istologico mostrò le modalità solite d'involuzione per citolisi e di sostituzione per attività fibro- ed angioplastica.

Ma, praticando, invece, l'innesto dopo uno o due mesi dalla scomparsa dello stipite avirulento e ripetendolo con lo stesso stipite, questo si comporta come sugli animali nuovi, segue lo sviluppo per un periodo più o meno lungo, cui succede tardi la involuzione. In questo modo, distanziando i tempi, si possono fare sullo stesso ratto diversi innesti successivi con esito positivo.

Quando si porti lo stipite virulentissimo su ratti da qualche mese trattati con quello avirulento, si può avere, invece che la mancanza assoluta di attecchimento, uno sviluppo limitato, stentato con involuzione terminale. Passati circa due mesi dal primo innesto, lo stipite virulento può esplicare tutta la sua attività e con lo sviluppo tipico determinare in breve la morte degli animali.

Sull'esito degli innesti ripetuti di tumori nei topi e nei ratti le opinioni sono discordi, e vari Autori si scambiano obiezioni e ipotesi disparate, così APOLANT, EHRlich, BORREL, STICKER, BASHFORD, LEWIN, FLEXNER e JOBLING, HERTWIG e GIERKE ricorrono alla diversa virulenza degli stipiti adoperati ed alla differente tecnica impiegata per interpretare risultati contraddittori.

Per le mie esperienze credo che agli anzi cennati fattori debba aggiungersi, se non anteporsi, la condizione di tempo, di intervallo tra i vari innesti. Poichè in ogni caso la immunità acquisita dagli animali contro i tumori, rappresenta un

fenomeno transitorio, e quindi gli esperimenti danno diverso effetto a seconda che si operi durante quello stadio di refrattarietà o fuori di esso.

Appunto come fu avanti constatato anche per i tessuti embrionali.

A completare le osservazioni riguardanti l'immunità, esegui anche innesti di sarcoma su ratti precedentemente innestati con epitelioni e guariti.

In tali condizioni potei notare che, praticando l'inoculazione a tempo opportuno, i ratti si mostrarono non solo completamente refrattari allo stipite di sarcoma poco virulento, ma nei vari gruppi con la proporzione del 46 al 52 % resisterono anche allo stipite virulentissimo.

Resta da ciò confermato che, l'immunità si stabilisce non solamente tra tessuti embrionali e tessuti neoplastici, e tra stipiti di diversa virulenza dello stesso tumore, ma anche fra tumori di tipo differente.

Su quest'ultima constatazione, derivante da ricerche compiute con epitelioni, sarcomi, encondromi dei topi e dei ratti, EHRlich fondò il principio della panimmunità.

Secondo il quale la refrattarietà può esser conferita agli animali contro un dato tumore da altri di diversa struttura.

Questo principio già esteso nel suo significato biologico per gli uguali effetti provocati da tessuti normali, acquista ancora maggiore portata per le recenti ricerche di LEWIN; da cui deriverebbe l'esistenza di un'immunità crociata, ottenuta nei topi mediante innesto di tumori dei ratti, e viceversa.

Mentre si sono ampliati i confini della panimmunità, è rimasto insoluto il problema del meccanismo col quale la refrattarietà stessa viene acquisita dagli animali.

Per contribuire allo studio iniziai l'esame delle proprietà del siero degli animali immunizzati, sia con tessuti embrionali sia con tessuti neoplastici.

Per ciò, come avevo fatto precedentemente, misi a contatto per 12 a 24 ore il siero di ratti immuni con la poltiglia dei singoli stipiti, e per controllo parte della stessa poltiglia posi in siero di ratto normale.

A vario periodo, dalle differenti capsule, una frazione dei tessuti venne fissata per lo studio istologico diretto; ed una frazione fu innestata, per rilevarne il comportamento in confronto agli innesti dello stesso stipite fresco.

Dagli esperimenti non risultò che l'azione del siero-immune per contatto in vitro semplice, o con successivo innesto in vivo, arrechi alterazioni morfologiche, o modifichi le proprietà biologiche dei tumori.

Il decorso ed i reperti furono, tanto per contatto con siero normale quanto con siero di ratto immune, uguali agli ordinari.

Queste ricerche concordano coi risultati di quelle, altrimenti disposte per lo studio dei poteri del siero di animali refrattari, dovute a VON DUNGERN, ed a STICKER; cui non è riuscito dimostrare coi metodi attuali la comparsa di anticorpi in alcun modo citotossici.

In altre serie di esperimenti provai l'azione dei prodotti di autolisi, studiandola distintamente per iniezioni precedenti o successive all'innesto.

A questo scopo sottoposi un gruppo di ratti a otto iniezioni dell'autolizzato di tessuti embrionali eseguite in due mesi; e dopo l'ultima di esse innestai lo stipite attivissimo.

In tutti i casi lo sviluppo fu come su ratti nuovi, e gli animali vennero a morte fra 40 e 50 giorni col solito quadro fenomenico ed anatomo-patologico.

In un altro lotto di animali feci l'innesto dello stesso stipite; indi, al decimo giorno essendosi già costituite delle formazioni di volume variabile da una mandorla ad una noce, scelsi gli otto con tumori più cospicui, e incominciai le iniezioni, lasciando gli altri quattro per il controllo.

Questi ultimi morirono tutti entro 39 a 46 giorni.

Gli otto ricevettero sei iniezioni di autolizzato (0.10-0.25 di emc.), nel corso di un mese e mezzo.

Già dopo dieci giorni dal principio del trattamento i tumori, non ulcerati, rallentarono o fermarono il loro sviluppo e, dopo, gradatamente le tumefazioni regredirono e scomparvero, talora così celereamente che di talune non esisteva più traccia dopo 20 o 30 giorni dalla prima iniezione. Solo un ratto morì con tumore.

Scomparsi gli innesti lasciai i ratti in osservazione, per assicurarmi che l'esito fosse definitivo; gli animali ancor oggi, dopo sei mesi, non presentano traccia di neoformazione da innesto.

Data la novità del risultato tenni ad escludere ogni coincidenza, ogni accidentalità e ripetei l'esperimento su più larga scala, altre due volte. Di guisa che, complessivamente sperimentai su 56 ratti e su 12 controlli.

Degli animali di esperimento 10 morirono non essendosi arrestato il corso del tumore, di modo che l'82 % sopravvisse; mentre nei controlli la morte fu del 100 su 100.

Stabilito questo fatto mi proposi di studiare le particolarità morfologiche del processo di involuzione.

A tale scopo innestati altri 10 ratti, e sottoposti al trattamento li sacrificai di cinque in cinque giorni.

L'esame microscopico mise in rilievo dei fenomeni rapidi e diffusi di citolisi specifica, per cui gli elementi fusiformi del sarcoma colpiti da gravi alterazioni nucleari e protoplasmatiche in breve tempo divenuti rigonfi, vacuolizzati, irregolari cadevano in necrobiosi e sparivano. Contemporaneamente nel tessuto d'innesto, sparso di focolai emorragici, penetravano piccole cellule migrate, numerosi fibroblasti, e abbondanti gettoni capillari. Da cui il tessuto neoplastico in dissoluzione veniva rapidamente sostituito, con formazione di un giovane tessuto connettivale, evolvente in adulto.

Così che anche per i tessuti neoplastici, come per quelli embrionali, l'espressione morfologica dell'azione degli autolizzati si compendia in una estesa citolisi, ed in un'attiva proliferazione fibro-angioplastica.

Donde risulta un meccanismo analogo, ma più intenso e celere, di quello d'involuzione spontanea degli stipiti deboli; paragonabile ancora più da vicino a quello d'involuzione degli stipiti anche molto virulenti innestati su ratti resi immuni.

Saggiate le proprietà del siero degli animali sottoposti alle iniezioni di autolizzati e guariti, le prove disposte in vivo ed in vitro come nei casi precedenti, non diedero la dimostrazione di antisostanze specifiche, capaci di un'evidente azione sulle cellule neoplastiche.

Per le constatazioni precedenti intrapresi la prova degli autolizzati di sarcomi sui tumori medesimi, ma le ricerche compiute con prodotti di autolisi, forse, troppo recenti, per il breve tempo concessomi, diedero una percentuale di involuzione minore, oscillante per lo stipite virulentissimo tra 51 e 56 %.

Gli esperimenti sulla biologia degli innesti di tessuti embrionali e di tessuti neoplastici in condizioni sperimentali svariate, quali quelle avanti esposte, fermano l'attenzione su parecchi risultati.

In particolar modo meritano osservazione, tanto per i tessuti embrionali quanto per i neoplastici: il decorso generale degli innesti, la morfologia, ed il meccanismo dell'involuzione spontanea; il confronto tra il diverso comportamento e la differente struttura degli innesti omogenei e degli eterogenei; l'influenza della gravidanza, e la disparità di reperto a seconda che si pratici o si tralasci la isterectomia; le modificazioni indotte nella recettività dell'ospite dai procedimenti d'immunizzazione con innesti cellulari preventivi; gli effetti degli autolizzati sugli innesti in via di accrescimento.

In tutti questi casi l'osservazione del decorso sperimentale, sussidiata dal concomitante studio microscopico ha fornito gli elementi, che ora esamino alla luce delle conoscenze sulla biologia degli innesti, sullo sviluppo in generale, sulle correlazioni organiche per stabilirne meglio il significato ed il valore.

V. — Considerazioni generali.

L'evoluzione degli studi oncologici ha condotto negli ultimi anni alla più intima conoscenza delle proprietà dei neoplasmi, mentre, con una severa critica ed un rigoroso controllo eliminando stimoli esterni ritenuti capaci di destare lo sviluppo dei tumori, ha ristretto l'esame a fattori intrinseci di maggiore importanza.

In questo indirizzo rientrano i risultati da me ottenuti in taluni gruppi di esperimenti. Di fatti, la differenza profonda tra l'involutione spontanea degli innesti omogenei di tessuti embrionali e neoplastici, e quella degli stessi innesti eterogenei, denota quanto siano stretti i rapporti fra tessuti innestati ed ospite.

In un caso si ha prima l'attecchimento, e più tardi, dopo un tempo più o meno lungo, la regressione per citolisi e per attività fibro- e angioplastica: vi è dunque una reazione tardiva dell'ospite manifestata da evidenti fenomeni citologici.

Nell'altro caso manca affatto ogni traccia di attecchimento, e si ha subito un processo di necrosi diffusa, come da inazione; vi è, quindi, assenza o inadattabilità di rapporti nutritivi.

Questa interpretazione già sufficientemente fondata sui fatti accennati, è avvalorata da osservazioni e da esperimenti.

Per dimostrare ancora quanto sia forte il nesso tra condizioni nutritive offerte dall'ospite e sviluppo dell'innesto,

basterebbe citare le recenti ricerche di MORESCHI, sul diverso decorso dei tumori in seguito a variazioni degli alimenti, e quelle di STAHR della stessa indole.

STAHK ha provato che le così dette differenze di razza alla recettività dei tumori, riscontrate da JENSEN, BASHFORD, APOLANT, LEWIN, SCHÖNE, BORREL, sono dovute alle diverse, condizioni generali in cui vivono gli animali, sopra tutto al regime dietetico.

Egli, infatti, eseguendo le indagini con parecchi stipti di tumore, notò che la variabile percentuale di attecchimento esistente, prima, fra topi di provenienza locale e topi di altre regioni o paesi, spariva tosto che essi tutti erano stati per qualche tempo nelle identiche condizioni di vitto.

Osservazioni analoghe appartenevano in precedenza ad HAALAND; il quale rilevò che, topi di allevamenti tedeschi trasportati in Norvegia dopo alcuni mesi si comportavano come quelli ivi cresciuti.

Lo stesso concetto deriva dall'affermazione di JENSEN, secondo cui topi tedeschi dopo soggiorno in Norvegia divennero immuni verso tumori, per i quali erano assai sensibilmente recettivi.

La controprova di questi fatti sostanziali si ha nella impossibilità di portare i tumori da una specie animale ad altra diversa. L'innesto perisce rapidamente non trovando gli scambi indispensabili, ed in breve scompare.

Lo stesso accade nei trapianti di organi normali, che, resi ormai agevoli dagli studi di CARREL, GUTHRIE, STICH, MAKKAS, ZOEPPRITZ, riescono nello stesso individuo, o in soggetti della medesima specie, mentre sono impossibili o estremamente rari tra elementi eterogenei.

Ed ancora dati del medesimo significato si ritraggono dalle ricerche di RIBBERT e di SCHÖNE, dimostranti la incapacità ad attecchire, per difetto di nutrizione, di lembi cutaneo-muscolari nell'innesto eterogeneo.

Un nuovo valido contributo alla dimostrazione degli stretti legami tra ospite e nutrizione dell'innesto scaturisce dagli esperimenti in gravidanza.

Si è visto, sopra, che asportando l'utero gravido e praticando l'innesto, questo si comporta in modo particolarmente attivo, rigoglioso e persistente. Mentre, lasciando compiere il ciclo ai prodotti del concepimento, l'innesto cresce stentatamente, ed a volte manca in brevissimo tempo o subito.

L'esame istologico comparativo avvalorà la diretta spiegazione dell'esistenza di sostanze, utili tanto agli embrioni ed ai feti nella lor sede normale, quanto ai tessuti innestati. I quali, specie da principio, danneggiati dalle manipolazioni della tecnica sperimentale, soffrono la sottrazione dei materiali utili fissati dai tessuti embrionali intrauterini, cui sono largamente apportati per le ampie e ricche connessioni vasali placentari.

Intervengono, dunque, nello sviluppo patologico, negli innesti di tessuti capaci di proliferare abbondantemente, quei principi che regolano lo sviluppo normale, riguardo cui si ha il più chiaro esempio in gravidanza.

È ormai fuori di contestazione che allo sviluppo del feto contribuiscono sostanze morfogene, di origine materna, che le conoscenze generali e speciali di fisiologia e di patologia fanno attribuire alla funzione secretrice, non solo protettiva ma anche formativa, delle ghiandole endocrine.

Modificazioni strutturali, in gravidanza, che rivestono spiccatamente i caratteri morfologici di una maggiore attività funzionale, hanno descritto: per le capsule surrenali, MECKEL, CREIGHTON, STILLING, GIACOMINI, GUYESSE, MINERVINI MARRASSINI, PENDE, GIORGI, GAIFAMI, CHIRIÉ; per la tiroide, WAGNER, MUEHLIBACH, SCHRAGER, BARDELEBEN, FISCHER, FREUND, LANGE; per l'ipofisi, COMTE, LAUNOIS e MOULON, MORANDI, GUERRINI, CAGNETTO, CIGHIERI, THAON, GIORGI, GAIFAMI, ERDHEIM e STUMME.

Ma l'influenza delle sostanze formative oltre che nei rapporti tra madre e feto, si può rilevare anche in uno stesso organismo in via di evoluzione.

Negli ultimi anni a tal riguardo si sono accumulate le prove sull'azione della tiroide con le ricerche di GLEY, TRACHEWSKY, EISELSBERG, BOURNEVILLE, SPOLVERINI; e sull'ipofisi con gli esperimenti di CASELLI e di GEMELLI, oltre che coi miei.

ZANDER illustrò esaurientemente i rapporti tra lo sviluppo del sistema nervoso e le capsule surrenali; egli riscontrò agenesia, aplasia, ipoplasia dei surreni in cinquantasei casi di malformazione cerebrale in emicefali, cefaloceli, ciclopi, sincefali, microcefali.

L'intima connessione che esiste tra le varie ghiandole protettive-formative per lo sviluppo dell'organismo, ed il necessario ritmo collettivo di esse per lo sviluppo armonico emerge dagli studi sulla castrazione ed il gigantismo; tra cui son da citare quelli di FELDMANN, PONCET, PIRSCHÉ, BÄCKER, TEINTURIER, GODARD, MERSCHÉJEWSKI, COLLINEAU, HALIN, PIT-TARD, MILNE EDWARDS.

Ricordo, qui, la dimostrazione sperimentale dell'ipertrofia dell'ipofisi nel gigantismo consecutivo ad asportazione delle ghiandole sessuali; prova fornita da me e confermata sugli animali da GIORGI, BARNABÒ, CIMORONI, SOLI, e sull'uomo da GIORGI, JUTAKA COHN, TANDLER e GROSZ.

Per lo sviluppo abnorme dell'organismo, per le malattie distrofiche, congenite o acquisite, l'esame degli organi a funzione endocrina ha recato dati utili; specialmente riguardo alla patogenesi dell'infantilismo, del gigantismo, dell'acromegalia, per opera di COMTE, BRISSON, BOYCE, BUTHARD, MARIE, MARINESCO, BRISSAUD, MEIGE, VASSALE, DE SANCTIS, LAUNOIS e ROY, MESSE DAGLIA.

Elementi ancora più numerosi a sostegno dell'esistenza di sostanze chimiche morfogenetiche, e delle correlazioni di

sviluppo da influenze chimiche sono stati raccolti nello studio della biologia vegetale. Onde tra i botanici si esaminano da tempo con sicurezza tali rapporti tra pianta e focolai di formazione embrionale.

Questi fattori organo-genetici, ammessi concordemente, sono definiti da HERBST stimoli formativi chimici, da BEYERINCK enzimi di accrescimento, da SACHS sostanze formative.

Per portare un altro contributo diretto alla tesi delineata ho compiuto varie indagini, che ho preferito esporre qui, allo scopo di constatare le correlazioni che possono stabilirsi tra ospite e innesto.

A tal fine cominciai dall'esame sistematico degli organi dell'animale innestato con tessuti embrionali, prestando particolare considerazione alle ghiandole endocrine.

Gli organi presi in istudio furono i seguenti: reni, fegato pancreas, milza, utero, ovaie, testicoli, capsule surrenali, tiroide e paratiroidi, ipofisi, ghiandole mammarie.

Questi organi vennero esaminati metodicamente a varie epoche dall'innesto, dai primi giorni alla involuzione completa.

Per avere sicuri criteri fondamentali e comparativi la ricerca fu preceduta dall'indagine microscopica degli organi medesimi nei ratti normali e nelle femmine in gravidanza con o senza innesto.

Talora sin dall'autopsia fu possibile accertare, specie per le capsule surrenali, una discreta ipertrofia, per cui gli organi menzionati apparvero di dimensioni superiori alle normali.

Il reperto fu più evidente al controllo istologico, poichè quasi tutte le ghiandole a secrezione protettiva-formatrice lasciavano scorgere, con diverso grado, le note di una maggiore attività funzionale; che se non attingeva l'alto grado cui perviene nella gravidanza, semplice o con innesto, era tuttavia apprezzabile.

A questi risultati si devono aggiungere quelli forniti dal-

L'esame delle ghiandole mammarie di femmine non gravide e mai accoppiate; tali organi anche nelle femmine vergini innestate erano aumentati di volume, a volte considerevolmente, ed all'esame microscopico si presentavano coi segni palesi di un attivo sviluppo degli acini e dei dotti ghiandolari, con alveoli rivestiti da epitelii funzionanti come nel periodo di lattazione.

Da questo si deve ammettere la esistenza di ormoni, e rilevare il vantaggio degli esperimenti eseguiti con gli innesti, durante la evoluzione dei quali è continua l'influenza reciproca tra ospite e tessuti introdottivi; ciò che può non accadere per iniezioni distanziate di estratti embrionali.

Giova, qui, inoltre, ricordare le osservazioni della patologia umana intorno a tumori primitivi od a metastasi nella ghiandola mammaria della donna, i quali han determinato la secrezione lattea, fuori della gravidanza.

Per intender meglio l'importanza delle correlazioni biochimiche feci un gruppo di esperimenti innestando i tessuti embrionali e fetali su ratti privati di quelle fra le ghiandole a secrezione interna, la cui ablazione è compatibile con la vita.

Anzitutto praticai la ovariectomia bilaterale eseguendo l'innesto contemporaneamente, ovvero dopo due, e dopo quattro mesi dall'atto operativo; in ogni caso facendo innesti di controllo su ratti normali, maschi e femmine.

Differenze degne di menzione vennero riscontrate negli innesti tardivi, ossia dopo lungo tempo dalla castrazione. In tali casi, insieme con l'ipertrofia dell'ipofisi, si notava un più attivo e prolungato accrescimento dei tessuti cartilaginei ed ossei.

Non si può, dunque, revocare in dubbio, per le prove accumulate con le ricerche sugli innesti di tessuti embrionali e neoplastici omogenei e per le controprove su quelli eterogenei, la dimostrazione di una condizione essenziale per lo sviluppo di tessuti atti a proliferare.

L'esistenza, cioè, di un substrato nutritivo e morfogeno dell'ospite dovuto a sostanze normali indispensabili all'attecchimento e alla vita dei tessuti innestati.

Ma, la presenza di questo fattore non è da sé solo sufficiente, perchè gli elementi vi rispondano e proliferino.

Di fatti embolie placentari, costituite anche da cellule embrionali o fetali, non danno costantemente attecchimento e sviluppo, nemmeno secondo le leggi normali della organizzazione. Ma il più delle volte questi emboli vengono sostituiti da tessuto connettivale.

Similmente germi aberrati possono rimanere indifferenti all'azione di stimoli chemomorfotici sotto il cui governo si svolge lo sviluppo di tutti i tessuti dell'economia.

Occorre, dunque, non solo la presenza di queste sostanze perchè i tessuti si conservino e moltiplichino, ma esse debbono essere impegnate dagli elementi cellulari dotati di corrispondente affinità.

Ove ciò non si avveri o accada in misura minima i germi possono scomparire o rimanere latenti, inattivi.

Il diverso comportamento tra tessuti normali e germi aberrati dimostra, dunque, che questi hanno elettività chimica diversa dai primi, dovuta verosimilmente a perturbazioni della loro differenziazione e costituzione chimica, onde restano passivi agli ordinari stimoli chimici morfogeni.

Questa primitiva deviazione dalla organizzazione dei componenti cellulari, ed il conseguente modificato ricambio, vengono testimoniati dalle odierne ricerche sulla chimica dei tessuti neoplastici.

PETRY, studiando per il primo la quistione, rilevò nel comportamento tra globuline e nucleoproteidi del cancro un costante aumento di questi ultimi. La proporzione dei nucleoproteidi nel cancro della mammella raggiunge il 50 %, mentre nella glandola mammaria non arriva al 30 %. Viceversa, egli riscontrò una diminuzione delle albumine; queste in generale

costituiscono il 41.5-68.7 % delle sostanze azotate, mentre nel cancro del fegato fu rinvenuto solo il 13 % di composti azotati.

In seguito WOLFF esaminò comparativamente gli estratti, alla pressa di BUCHNER, di tessuti normali e di tumori; e stabili separatamente la quantità di euglobuline, pseudoglobuline, albumine.

Più tardi JOACHIM, differenziando le albumine coi metodi crioscopici, dimostrò che nei tumori se ne trovano talune le quali mancano nei tessuti normali.

Variazioni ancora più rimarchevoli vennero rilevate da BERGELL e DOERPINGHAUS prendendo in esame un cancro della mammella e le metastasi epatiche. Risultò dalle analisi che l'albumina del cancro è ricca di alanina, fenilalanina, acido asparaginic e acido diamminico; e che il cancro difetta di leucina tanto da contenerne un massimo di 5-6 %, mentre gli altri tessuti presentano una media del 20 % e oltre.

BLUMENTHAL e WOLFF misero in luce la resistenza notevole dei tessuti neoplastici alla pepsina, e la loro scarsa resistenza alla digestione triptica. Proprietà confermate da BERGELL e DOERPINGHAUS, come pure da NEUBERG e ASCHER.

La particolare costituzione chimica dei tumori è risultata ancora dalle indagini sulle proprietà enzimatiche di essi.

Già le ricerche di SALKOWSKY, SCHÜTZENBENDER, e SCHMIEDBERG, SCHWIENING e BIONDI, JACOBY avevano dimostrato nei tessuti normali l'esistenza di fenomeni fermentativi intracellulari, per cui dalle sostanze della cellula vengono prodotti solubili e diffusibili da parti costituenti fisse, non diffusibili.

Analogamente PETRY poté dimostrare che le albumose contenute nei tumori derivano da processi di attiva trasformazione endocellulare.

NEUBERG e MILCHNER con l'autolisi ottennero da un cancro del fegato pentosi liberi, che non ricavarono mai dal fegato normale

In seguito NEUBERG sottoponendo all'autolisi un cancro dello stomaco non ebbe formazione alcuna di pentosio libero; ma, ne trovò in abbondanza nelle metastasi epatiche. Onde egli ammise che con la migrazione nel fegato le cellule carcinomatose avessero assunto nuove proprietà enzimatiche.

Ipotesi confermata da BEEBES, il quale notò differenze chimiche tra tumore primitivo e metastasi.

Inoltre EMERSON mise in evidenza, che il tessuto fresco di cancro dello stomaco induce un'accelerazione dei processi di trasformazione sul contenuto gastrico, e sulle digestioni in vitro. Questo potere non era però esplicito dal tessuto preventivamente tenuto all'ebollizione, sì che parve potersi attribuire ad un fermento.

Di fatti, gli studi di BLUMENTHAL e WOLFF chiarirono meglio i fenomeni, dimostrando negli autolizzati di tumori degli speciali enzimi, attivi sugli stessi tessuti neoplastici, isofermenti, e degli altri eventuali o scarsi, capaci di azione su tessuti diversi, eterofermenti.

BUXTON e SCHAFER proseguendo le indagini sugli enzimi dei tumori maligni trovarono amilasi, lipasi, ossidasi, fermenti proteolitici, ed ancora un fermento coagulante il latte ed una butirrasi.

Da tutte queste ricerche risulta, dunque, che i processi enzimatici nelle cellule neoplastiche sono cambiati rispetto alla norma.

La conoscenza di tali proprietà, compresa quella dei poteri eterolitici dei neoplasmi, ha trovato conferme e fautori in RULF, HOFBAUER, EMERSON. Ed ha indotto BLUMENTHAL, LEWIN, VON DUNGERN e WERNER ad attribuire agli eterofermenti circolanti in notevoli quantità nell'organismo la cachessia; non che le modificazioni di ricambio descritte nei cancerosi, specialmente da MUELLER, KLEMPERER, SENATOR, VON NOORDEN, BRAUNSTEIN.

Le recenti acquisizioni, sulla biologia e sulla chimica dei

tumori, mi sembrano importanti ed utili per intendere vari risultati fondamentali da me esposti. Avanti ho fatto rilevare come da una parte la regressione lenta, spontanea degli innesti di tessuti embrionali, e degli stipiti neoplastici poco virulenti, dall'altra l'involutione celere, precoce per iniezioni di autolizzati degli innesti di tessuti embrionali e degli stipiti neoplastici virulentissimi, abbiano caratteri morfologici comuni, che ne lasciano interpretare il meccanismo.

Si tratta in ogni caso di fenomeni citolitici, diffusi, specifici, cui segue e si accompagna la sostituzione connettiva e vascolare. Fenomeni che nei tessuti dotati di minore attività proliferativa, sebbene tardi, intervengono spontaneamente; che sono invece scarsi o insufficienti nei tessuti più energici nello sviluppo, ma possono esser provocati dalle iniezioni di prodotti di autolisi.

Ora, ove si pensi ai fermenti che le cellule in dissoluzione abbandonano negli innesti, si può comprendere la regressione spontanea, ed anche quella indotta dalle iniezioni di autolizzati ricchi di enzimi liberi.

I quali, come prova lo studio istologico, non solo dell'innesto sia embrionale che neoplastico, ma anche quello di tutti gli organi dell'economia, hanno spiccata azione sui tessuti di innesto.

Dunque, il legame tra prodotti d'autolisi ed elementi cellulari innestati in proliferazione si stabilisce, si può dire, elettivamente, onde solo essi vengono attaccati e danneggiati sino alla citolisi completa. La quale è per tempo ed intensità subordinata da un canto alla produzione degli enzimi cellulari, dall'altra alla recettività degli elementi istologici verso gli stessi.

Se il legame, il rapporto sia diretto o indiretto, è difficile precisare.

L'azione dei prodotti d'autolisi è rapida per iniezioni generali, da cui non si ha lesione alcuna in sito, mentre sono

evidenti gli effetti sull'innesto; ma è ancora più celere, immediata per iniezioni in sito, le quali determinano un'estesa zona di necrosi enzimatica lungo il percorso dell'ago iniettore. Questi accertamenti fanno pensare più ad un'azione diretta che ad un effetto da anticorpi destati dalle sostanze introdotte.

Contro quest'ultima ipotesi depongono i risultati sempre negativi nelle ricerche compiute allo scopo di ottenere un siero curativo mediante iniezioni di estratti di tumori, ed anche tutte le prove sui poteri del siero di sangue di animali trattati con tessuti neoplastici o guariti.

Per mio conto ho già riferito come non mi sia stato possibile mettere in luce l'esistenza di anticorpi in alcun caso di innesto comunque scomparso. E devo qui aggiungere che lo stesso significato rivestono gli esperimenti negativi sul potere preventivo delle iniezioni di autolizzato, e quelli dimostranti la breve durata dello stato refrattario; da cui si può inferire che i prodotti d'autolisi, formatisi o iniettati nell'organismo, quando non trovano elementi affini, reattivi, con cui impegnarsi e su cui agire, vengono eliminati.

Da queste ricerche resta esclusa, o quanto meno non dimostrata, la produzione di antisostanze specifiche; e rimane confermata l'azione di particolari enzimi cellulari spontaneamente messi in libertà dall'innesto nell'ospite, od in questo introdotti mediante le iniezioni.

Non si può *a priori* negare, nè contrasterebbe, l'associazione di un altro meccanismo da meta-anticorpi la cui formazione destata dai primi prodotti di autolisi, con l'attacco alle parti più aggredibili meno resistenti dei tumori, determini una dissoluzione sempre più rapida del tessuto neoplastico.

In ogni modo, qui, importa rilevare come l'azione particolare sia stata esplicita nettamente da autolizzati di tessuti embrionali su tessuti neoplastici; ciò che induce ad attribuire agli enzimi cellulari i fenomeni di panimmunità, e sponge ad esaminare con i nuovi, chiari fatti alcuni noti ed oscuri della patologia umana.

Invero, le cognizioni sugli enzimi dei tumori, e sulla loro azione isolitica credo possano illuminare su evenienze importanti rilevate dalla oncologia.

Così, ad esempio, l'accelerazione delle metastasi dopo intervento sulla sede primitiva, trova motivo nella soppressione del maggior centro di produzione di enzimi specifici d'origine autolitica spontanea, costituito dalle zone più vecchie e meno nutrite del tumore principale.

Ed ancora, non si può pensare alle variazioni di decorso di tumori con frequenti focolai emorragici o di rammollimento, senza considerare le modificazioni che possono derivarne per la liberazione di isofermenti da cellule disgregate.

Ciò appunto si osserva nei corio-epiteliomi, tumori maligni con facili e multiple emorragie, nei quali i mutamenti possono essere tanto profondi da determinare la scomparsa del tumore e la guarigione completa, definitiva.

In proposito non ripeto le citazioni dei casi del sopra detto tumore da elementi embrionali, con esito in guarigione spontanea; ma accenno rapidamente a quelli di comuni tumori maligni.

Nella letteratura, pur sceverate quelle passibili di critica, sono numerose osservazioni, per cui di recente, rimanendo sempre immutata come legge la caratteristica dello sviluppo indefinito, vien presa in considerazione la guaribilità di tumori maligni veri e propri.

A parte i casi di arresto di sviluppo in miomi, lipomi, osteomi, esistono descrizioni di involuzione totale di neoplasmi dovute a KUNDRAT, CZERNY, REICHEL per i sarcomi, a PEARCE, GOULD, CZERNY, WEINDLER per gli epiteliomi; la maggior parte dei quali controllati mediante la biopsia e l'esame istologico ripetuto.

Da tutte le considerazioni fatte prende sempre maggior importanza la citolisi dei neoplasmi, la quale è stata anche accuratamente studiata al microscopio nei tumori dell'uomo

a lento decorso da PODWYSSOTSKY; e nei tumori degli animali involventi per effetto del radio, della folgorazione da APOLANT, MEYER, ESDRA, WERNER, ABETTI. Le analisi chimiche di WOLFF e di NEUBERG hanno accertato come i detti mezzi inducano gravi alterazioni cellulari, per cui dai primi elementi disgregati si liberano gli enzimi, che cagionano l'estesa caratteristica citolisi dei tumori trattati.

Tutti questi fatti porterebbero a credere che, nei rari casi di guarigione spontanea, dei neoplasmi dell'uomo, l'azione dei prodotti di autolisi prevalga sull'attività proliferativa.

Un altro esempio degli insimi rapporti tra sviluppo neoplastico ed organismo, deriva dalla predilezione di alcuni tumori, come quelli della tiroide o della prostata, a dare riproduzione elettivamente in sedi poco adatte per modalità circolatorie e particolarità strutturali.

Vi sono, in conclusione, molte prove, le quali attestano le correlazioni bio-chimiche fra tessuti in via di sviluppo ed organismo in generale.

Resta ora ad esaminare quali elementi sono i più recettivi alle sostanze formative, e quali stimoli chimici possono imprimere ad essi uno sviluppo atipico, abnorme.

Gli esempi più numerosi e convincenti additano come elementi sensibili ai principî chimici le cellule embrionali in senso lato.

Certamente l'espressione più alta ed intensa è fornita dall'uovo; in proposito sono del più grande interesse le recenti dimostrazioni di segmentazione e sviluppo dell'ovulo, non fecondato, ma completato dal contatto sperimentale con sostanze chimiche.

Biologi moderni interpretano la fecondazione come effetto di un'integrazione bio-chimica, come conseguenza di un'azione zimotica, esercitata da costituenti apportati dallo spermatozoo.

LOEB, sostenitore di questi concetti, considera il nemasperma come un catalizzatore, la cui azione, una volta ini-

ziata si tramanda lungamente, indefinitamente destando fenomeni morfologici.

HERTWIG ha dimostrato che, uova non fecondate di echinoidi entrano in mitosi per immersione in una soluzione debole di solfato di stricnina.

MORGAN ha rilevato che, uova di echinodermi diversi tenute una o due ore in acqua di mare con aggiunta del due per cento di cloruro sodico, potassico o di magnesio, iniziano un'attiva segmentazione in seguito allo stimolo chimico.

LOEB, DELAGE, regolando meglio la costituzione delle soluzioni e impiegando altri reagenti, ottennero lo sviluppo completo dell'embrione da uova di riccio.

MATTHEWS variando le condizioni ebbe malformazioni e sviluppi mostruosi da uova non fecondate.

Onde resta dimostrato che le cellule possono entrare in attiva moltiplicazione, ed in rapido sviluppo per l'azione complementare di sostanze chimiche.

Nel caso dei tumori non si può dubitare che essi partano da gruppi di elementi embrionali in senso ristretto o lato.

Di fatti molti neoplasmi, specie quelli misti o complessi, originano senza dubbio da germi aberrati, ossia tali dalle prime epoche dello sviluppo; e moltissimi altri partono da sedi in cui è neoformazione cellulare, e quindi genesi di elementi embrionali della vita extrauterina.

Nel secondo caso rientrano tutti i tumori sorti in dipendenza di lesioni traumatiche, di agenti patogeni, di irritazioni chimiche; cioè, di fattori determinanti fenomeni di reazione cellulare e di rigenerazione istogena.

Si può quindi, ora meglio vedere il valore comune di queste cause predisponenti, occasionali, ritenute prima una ad una necessarie e sufficienti per la insorgenza di tumori.

Oltre che dai fatti singoli ben osservati l'origine dei neoplasmi da elementi neofornati, deriva dalle indiscutibili constatazioni che: i blastomi sorgono con maggior frequenza dagli

organi più attivi, cioè da quelli in cui più frequenti sono i processi di reintegrazione; che essi costituiscono in questi organi nei periodi di eccesso funzionale o dopo ripetuta protratta iperattività, in cui con la distruzione di molti elementi avviene la riparazione a mezzo di altri neoformati; che i medesimi sviluppano con maggiore frequenza negli organi ad elementi labili, con media percentuale in quelli ad elementi stabili, e con estrema rarità negli altri ad elementi perenni; che, infine, in ogni caso, neoplasie maligne derivano da tutti questi vari organi avanti che sia completamente cessato il periodo entro cui i loro elementi sono ancora capaci di moltiplicazione e di rigenerazione.

Di fatti per i tumori, che non provengono da germi aberrati embrionali, diventano con gli anni sempre più scarsi quelli da elementi stabili, pur notati in individui giovani, e cresce invece la proporzione di quelli da elementi labili, come per epitelomi cutanei dei vecchi.

Vi sono dunque prove bastevoli per l'istogenesi dei tumori da elementi embrionali della vita intra- od extrauterina.

Essi, come si è veduto anche negli innesti, richiedono la presenza di sostanze metaboliche affini per mantenere la vita e lo sviluppo; ma, devono trovarsi inoltre in contatto di particolari agenti perchè le cellule assumano inizialmente le proprietà caratteristiche.

La dimostrazione diretta e molteplice di tali stimoli patologici, potrà essere fornita dal persistere delle ricerche nel nuovo indirizzo.

Però, già, si accumulano molti fatti capaci di indicare come disturbi di correlazione biochimica, come sostanze nutritive e formative anormali nella qualità o nella proporzione, in presenza di elementi embrionali siano atti a determinare la insorgenza di un tumore.

Nel campo della patologia umana non difettano gli esempi

di malformazioni da disturbate connessioni chemomorfotiche: ricordo il gigantismo e l'acromegalia.

In quest'ultima forma morbosa, nella quale insieme con lo sviluppo di tessuto osseo e connettivo si accompagna la cachessia, è diventata sempre più evidente l'importanza patogenetica della aberrata funzione ipofisaria.

Si è di fatti dimostrato che il rapporto tra secrezione della ghiandola pituitaria e morbo di Marie, risiede più in modificazioni della qualità anzichè della quantità del secreto; onde si possono anche intendere i casi di acromegalia senza ipertrofia, senza struma ipofisaria, ed anche quelli con processi di varia natura capaci di cagionare deviazioni funzionali del parenchima ghiandolare.

La cura chirurgica dell'acromegalia, mediante asportazione dell'ipofisi, inaugurando un capitolo nuovo della terapia, ha arrecato dati interessanti.

Convieni, adesso, richiamare il caso di HOCHENEGG, il quale in seguito alla ipofisectomia vide regredire rapidamente le alterazioni somatiche acromegaliche; con celere riassorbimento dei tessuti neoformati.

Esempio notevole, questo, della genesi di tessuti per struttura identici ai normali, per epoca e sviluppo anormali, e strettamente legati nella loro origine e attività ad alterate secrezioni. Tanto vero che abolite queste avviene la involuzione di quei tessuti specificamente; cioè, senza alcuna influenza per altri di uguale architettura, ma evidentemente di diversi rapporti biochimici.

Ciò conferma per gli sviluppi patologici la necessità di vari fattori tra cui sono più importanti le modificate correlazioni organiche, chimiche, e la presenza di elementi sensibili alle perturbate condizioni.

Quanto rimarchevole sia l'intima connessione fra equilibrio del ricambio, secrezioni singole, ritmo delle sostanze chemomorfotiche e tumori emerge da altre constatazioni.

Di fatti sono numerosissime le osservazioni di neoplasmi insorti dopo l'ablazione delle ovaie per comuni affezioni, od in seguito a lesioni gravi di esse per processi morbosi svariati. È nota a tal riguardo l'altissima percentuale di casi di corion-epitelioma in cui si riscontra grave degenerazione cistica e luteinica delle ghiandole ovariche.

Inoltre STICKER, in opposizione alla rarità dei blastomi negli animali integri, notò che su 200 bovini con tumori maligni non meno di 100 erano castrati; ed osservò ancora che su 120 cavalli affetti da neoplasmi 51 erano privi di ghiandole sessuali.

A queste constatazioni particolari, bisogna aggiungere la constatazione generale che i tumori originano con speciale frequenza nei periodi della vita in cui più impegnate e complesse sono le funzioni degli organi cui prevalentemente si devono le normali correlazioni chimiche morfogene.

Si sa che i neoplasmi sorgono non di rado all'inizio della pubertà, frequentemente nel corso del puerperio, e sopra tutto con eccezionale prevalenza tra i 45 ed i 55 anni. Cioè, allo esordire della menopausa e di tutti i fenomeni, i quali denotando il passaggio dalla maturità alla vecchiaia, rivelano le profonde modificazioni che si svolgono negli intimi, complicati legami funzionali, chimici, strutturali dell'intero organismo e delle varie sue parti.

Vi sono, dunque, già molti elementi che orientano le indagini nella direzione tracciata.

VI. — Conclusioni.

Nello svolgere, grado a grado, il piano del lavoro ho prima esaminato quanto può accogliersi delle antiche interpretazioni, e poi ho arrecato un contributo diretto, per chiarire l'etiologia e la genesi dei tumori.

Per ultimo, vagliando i fatti più sicuri e collegandoli alle moderne vedute, ho riunito una serie di osservazioni che prese insieme, forse, potrebbero autorizzare la formulazione di una teoria.

Ma ritengo prudente invocare e attendere che l'osservazione clinica, la ricerca sperimentale, l'esame istopatologico, e lo studio biochimico accomunando i loro risultati nel nuovo indirizzo, aggiungano altri elementi per la completa costituzione di una incontestabile, definitiva dottrina.

Tuttavia allo stato delle conoscenze, i neoplasmi appaiono il paradigma degli sviluppi patologici, e sono sufficienti i dati per ammettere:

che i tumori sorgono da elementi embrionali della vita intra- od extrauterina; i quali, per la dislocazione, per le alterate connessioni vascolari, per le condizioni ambientali in cui si formano, sono perturbati nella loro primitiva integrazione chimica, quindi, nella loro ricettività alle sostanze nutritive, formative e nelle loro attività biologiche;

che queste cellule embrionali, nel senso lato del termine, in presenza di sostanze morfogene, abnormi, complementari le impegnano ed acquistano proprietà nuove durature; onde danno luogo all'iniziale proliferazione neoplastica;

che i tumori per attecchire e sviluppare hanno bisogno, inoltre, di comuni, omogenee sostanze nutritive.

Alle enunciazioni anzi dette attribuisco valore di ipotesi scientifiche; le quali essendo elevate su numerosi dati, prima di venir modificate o respinte richiedono una ulteriore elaborazione.

Esse, quindi, anche restando nella efficienza d'ipotesi di lavoro, non sarebbero prive di ogni utilità, per il progresso che indirettamente possono arrecare nelle conoscenze sull'etiologia e genesi dei neoplasmi.

Roma, settembre 1909.

BIBLIOGRAFIA.

- ABETTI. *Beitrag zur Kenntniss der Zellveränderung bei der Fulguration der Mäuse und Rattentumoren.* Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- ALBRECHT. *Entwicklungsmechanische Fragen der Geschwulstlehre.* Verhandlg. der pathol. Gesellsch., 1905.
- ALBRECHT. *Ueber Chorionepitheliom und verwandte Geschwülste.* Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- ALESSANDRI. *Innesti di tessuti viventi adulti ed embrionali in alcuni organi del corpo.* Policlinico, Sez. Chir., 1896.
- ALESSANDRI. *Innesti di tessuti viventi adulti ed embrionali in alcuni organi del corpo.* Policlinico, Sez. Chir., 1897.
- ALESSANDRI. *Bakteriologische Untersuchungen bösartiger Geschwülste.* Centr. für Bakteriolog., Bd. 33, 1903.
- ALESSANDRI. *Osservazioni anatomico-patologiche e culturali su un caso di sarcoma a rapidissimo decorso.* R. Accad. medica, Roma, anno 31, 1905.
- ALESSANDRI. *Innesti di tessuti embrionali nell'organismo adulto.* Atti Soc. ital. di Chirurgia, 1909.
- APOLANT. *Die epithelialen Geschwülste der Maus.* Arbeit aus dem k. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt, 1906.
- APOLANT. *Ueber künstliche Tumormischung.* Zeitsch. für Krebsforsch., 1907.
- APOLANT und EHRICH. *Ueber die Genese des Carcinoms.* Verhandlg. der deut. patholog. Gesellschaft, 12 Tagung 1908, Jena, Fischer, 1908.
- ASKANAZY. *Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid.* Verhandlg. der deutsch. patholog. Gesellsch., 1907.
- BAER. *Ueber die Wirkung des Serums auf die intracellulären Fermente.* Archiv. für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 56, 1907.
- BAER und LOEB. *Ueber die Bedingungen der autolytischen Einweisspaltung in der Leber.* Arch. für exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 53, 1905.
- BARBACCI. *Tumori.* Milano, Vallardi.
- BASHFORD, MURRAY, CRAMER. *The natural and induced resistance of mice to the growths of cancer.* Proceedings of the Roy. Soc., 1907.

- BASHFORD, MURRAY und BOWEN. *Experimentelle Analyse des Carcinom Wachstums*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 5, 1907.
- BEARD. *Trypsin und amylopsin in cancer*. Med. Record, 1906.
- BEARD. *Die Embryologie der Geschwülste*. Zentralbl. für allg. Pathol., 1903.
- BEEBES and EWING. *A Study of the so called infectious lymphosarkoma of dogs*. The Journ. of med. research, 1906.
- BERGELL und STICKER. *Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste*. Deut. mediz. Wochensch., 1907.
- BERGMANN. *Ueber Krankheiten die dem Krebs vorangehen*. Berlin. klin. Wochensch., 1905.
- BERT. *Recherches expérimentales pour servir à l'histoire de la vitalité propre des tissus animaux*. Paris, 1866.
- BIONDI. *Beiträge zur Lehre der fermentative Prozesse in den Organen*. Virchow's Archiv, Bd. 144, 1896.
- BIRCH-HIRSCHFELD und GARTEN. *Ueber das Verhalten der Implantation embryonaler Zellen in erwachsenen Tierkörper*. Ziegler's Beiträge, Bd. 26, 1899.
- BIZZOZERO. *Figure mitotiche nei tessuti conservati asetticamente alla temperatura del corpo*. Sperimentale, anno 59, 1905.
- BLUM. *Ueber Antitoxeinbildung bei Autolyse*. Hofmeister's Beiträge, Bd. 5, 1904.
- BLUMENTHAL und WOLFF. *Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten*. Med. Klinik, 1905.
- BLUMENTHAL. *Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit*. Wiesbaden, Bergmann.
- BLUMENTHAL. *Krebsforschung*. Eulenburg's encyclopädische Jahrbücher, Bd. 7.
- BLUMENTHAL. *Zur Frage der Krebskachesie*. Salkowski's Festschrift.
- BLUMENTHAL. *Ueber die Ursachen der Malignität der Krebsgeschwülste*. Medizin. Klinik, 1905.
- BLUMENTHAL und BRAHM. *Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Katalase und der Oxydase in der normalen und der karzinomatösen Leber*. Medizin. Klinik, 1909.
- BONOME. *Sull'importanza dei blastomiseti nei tumori*. Atti del Regio Istituto veneto di Scienze, Lettere ed Arti, 1898.
- BORREL. *Les théories parasitaires du cancer*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901.
- BORREL. *Acariens et lèpre*. Ann. de l'Institut. Pasteur, T. 22, 1908.
- BORREL. *Observations étiologiques*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 5, 1907.
- BORREL. *Le problème du cancer*. Masson, Paris, 1907.
- BORREL, GASTINEL, GORESCU. *Acariens et cancers*. Annales de l'Institut. Pasteur, T. 22, 1908.

- BORREL. *Le problème étiologique du cancer*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- BRA. *Le cancer et son parasite*. Paris, Soc. d'édit. scient., 1900.
- BROSCH. *Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathol. und Histogenese der malignen Geschwülste*. Virchow's Archiv, Bd. 162.
- BUSSE. *Ueber parasitäre Zelleneinschlüsse und ihre Züchtung*. Centralblatt für Bakteriol., Bd. 16.
- BUSSE. *Ueber Saccharomycosis hominis*. Virchow's Archiv, 1895.
- BUSSE. *Ueber die Fortleben losgetrennte Gewebetheile*. Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897.
- CENTANNI. *I metanticropi nella patologia e nella terapia*. Pathologica, vol. I, 1909.
- COHNHEIM. *Vorlesungen über allgemeine Pathologie*. 1882.
- CLOWES and FRISBIE. *On the relationship between the rate of growth, age, and potassium and calcium content of mouse tumors*. Americ. Journ. of physiol., 1905.
- CLOWES and BAESLACK. *On the influence exerted on the virulence of carcinoma in mice by subjecting tumour materials to incubation previous to inoculation*. The Journ. of exp. rim. med., 1906.
- CONRADI. *Ueber die Bildung bakterizider Stoffe bei der Autolyse*. Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, 1901-02.
- CONRADI. *Ueber die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung*. Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, 1901-02.
- CZERNY. *Ueber unerwartete Krebsheilungen*. Zeitsch. für Krebsforsch., 1907.
- CZERNY. *Ein nach der Probelaparatomie geheilter Lebertumor (Sarkom oder Tuberkulose?)*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- D'ANNA. *Ulteriori ricerche sui blastomiceti nei tumori maligni*. Policlin. Suppl., 1897.
- DELAMARE et LECENE. *Sur la présence de cellules géantes dans les cancers épithéliaux*. Arch. de méd. expériment., 1906.
- DOYEN. *Le micrococcus neoformans et les néoplasmes*. Paris, 1903.
- DUNGERN (von) *Ueber Verwertung spezifischer Serumreaktionen für die Karzinomforschung*. Zeitsch. für Krebsforsch., 1907.
- DUNGERN (von) und WEBNER. *Das Wesen der bösartigen Geschwülste*. Akadem. Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1907.
- DUNGERN (von) und COCA. *Ueber Hasensarcome, die in Kaninchenwachsen und über das Wesen der Geschwulstimmunität*. Zeitsch. für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 2, 1909.
- DURANTE. *Nesso fisiopatologico tra la struttura dei nei materni e la genesi di alcuni tumori maligni*. Arch. di Palasciano, 1874.
- DURANTE. *Trattato di patologia e terapia chirurgica*. Roma, Società editrice Dante Alighieri.

- DURANTE. *Indirizzo alla diagnosi dei tumori.*
- EDEL. *Zur Aetiologie und Therapie des Karzinoms. Eine theoretische Erwägung.* Berlin. klin. therap. Wochensch., 1904.
- EDEL. *Zur Krebsfrage.* Mediz. Woch., 1907.
- EHRlich. *Ueber ein transplantables Chondrom der Maus.* Arbeit aus dem k. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt, 1906.
- EISELBERG. *Ueber einen Fall von erfolgreicher Transplantation eines Fibrosarkoms bei Ratten.* Wiener kl. Wochensch., 1890.
- EMERSON. *Der Einfluss der Carcinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge.* Deutsch. Arch. für klin. Mediz., 1902.
- FELHHEISEN. *Die Aetiologie des Erysipels.* Fischer, Berlin, 1893.
- FÉRÉ. *Note sur la production expérimentale des tératomes.* Arch. d'anat. microscop., 1897.
- FÉRÉ. *Note sur l'influence de l'incubation sur la croissance des tératomes expérimentaux chez une poule.* Compt.-rend. Soc. de Biol., 1899.
- FÉRÉ. *Tumoren durch Impfung unter die Haut.* Centralbl. für allgem. pathol. Anat., 1895.
- FÉRÉ. *Deuxième note sur l'influence de l'incubation sur la croissance des tératomes expérimentaux chez une poule.* Compt.-rend. Soc. de Biol., 1900.
- FÉRÉ et LUTHIER. *Nouvelles observations sur les tératomes expérimentaux.* Arch. d'anat. microscop., T. 3, 1900.
- FÉRÉ et PETIT. *Sur la structure des tératomes expérimentaux.* Compt.-rend. Soc. de Biol., 1903.
- FÉRÉ et ELIAS. *Note sur l'évolution d'organes d'embryon de poulet greffés sous la peau d'oiseau adulte.* Arch. d'anatom. microscop., 1898.
- FICHERA. *Sugli innesti di tessuti embrionali e fetali. (Nota preventiva).* Atti Soc. ital di Chir. Congresso 1908.
- FICHERA. *Resoconti R. Accademia medica di Roma.* Policlin. Sez. prat., marzo-aprile-maggio, 1909.
- FIEBIGER. *Ueber Hautgeschwülste bei Fischen.* Zeitsch. f. Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- FIORITO. *Sulla produzione sperimentale di proliferazioni epiteliali atipiche.* Policlin., Sez. prat., n. 36, 1909.
- FIRKET. *De la réussite de greffes sarcomateuses en séries.* Bullet. de l'Accad. royale de med. de Belgique, 1892.
- FISCHER. *Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste.* Münch. mediz. Wochenschrift, 1906.
- FISCHER. *Ueber Entstehung und Wachstum bösartiger Geschwülste.* Verhandlg. patholog. Gesellsch., 1906.
- FISCHER. *Bemerkungen.* Zeitsch. f. Krebsforsch., Bd. 7, 1908.

- FISCHER. *Ueber Transplantation von organischer Material*. Deutsche Zeitschrift für Chir., Bd. 17.
- FLEXNER und JOBLING. *Infiltrirendes und Metastasenbildendes Sarkom der Ratte*. Zentralbl. für allgem. Pathol. und path. Anat., Bd. 18, 1907.
- FRIEDRICH. *Heilversuche mit Bakteriengiften bei inoperablen bösartigen Neubildungen*. Arch. für klin. Chir., Bd. 50.
- FOÀ P. *Il cancro*. Atti Soc. ital. di Patol., 1907.
- FOÀ C. *Sui fattori che determinano l'accrescimento e la funzione della ghiandola mammaria*. Arch. di Fisiol., vol. 5, 1908.
- FOÀ P. *Sul corioepitelioma*. Pathologica, 1908-09.
- GAYLORD. *Endemisches Vorkommen von Sarkomen in Ratten*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. IV.
- GALEOTTI e VILLASANTA. *Sugli innesti con cellule embrionali tra tessuti ontogeneticamente affini*. Archiv für Entwicklungsmech., Bd. 13.
- GALLINA. *Su tre casi di osteosarcoma da causa traumatica*. Policlinico, Sez. chir., 1909.
- GIERKE. *Der Einfluss von Herkunft oder Mäuserassen auf die Uebertragbarkeit des Mäusekrebses*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- GOBERT. *Des néoplasies expérimentales produites par l'inoculation du micrococcus neoformans*. Paris, 1906.
- GOULD. *A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths*. Clin. Soc. transact., vol. 30.
- GRÖH. *Die Vita propria der Zellen des Periostes*. Virchow's Archiv, Bd. 155, 1899.
- HAALAND. *Les tumeurs de la souris*. Annales de l'Inst. Pasteur, T. 19, 1905.
- HAALAND. *Beobachtungen über natürliche Geschwülstresistenz bei Mäusen*. Berlin, klin. Wochensch., 1907.
- HABERFELD. *Zur Statistik und Aetiologie des Carcinoms des Magens, der Gallenwege und Bronchien*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- HANSEMANN. *Zur Bezeichnung der bösartigen epithelialen Neubildungen*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- HANSEMANN. *Formative Reize und Reizbarkeit*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 17, 1908.
- HENKE. *Zur pathologischen Anatomie der Mäusekarzinome*. Medizin. Klinik, 1906.
- HERTWIG und POLL. *Zur Biologie der Mäusetumoren*. Abhandlg. der k. Akad. der Wissensch., Berlin, 1907.
- HERZOG. *On tumor transplantation and inoculation*. Journal of med. research, 1902.
- HESS und SAXL. *Zur Kenntniss der proteolytischen Zelltätigkeit der malignen Tumoren*, cit. in Wien. klin. Wochensch., Bd. 33, 1908.

- HOFBAUER. *Experimentelle Beiträge zur Carcinomfrage*. Wiener klin. Wochensch., 1907.
- HOFBAUER und HENKE. *Ueber den Einfluss antitryptischer Körper auf Mäusecarcinome*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- JACOBY. *Ueber die Autolyse der Lunge*. Zeitsch. für physiol. Chemie, Bd. 33, 1901.
- JACOBY. *Zur Frage der spezifischer Wirkung der intrazellulären Fermente*. Hofmeister's Beiträge, Bd. 3, 1903.
- JENSEN. *Uebertragbare Rattensarkome*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- JENSEN. *Uebertragbare Rattensarkome*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- JENSEN. *Ueber einige Probleme der experimentellen Krebsforschung*. Bd. 7, 1909.
- JENTZEN. *Etude expérimentale sur les tératomes par greffe d'embryons conservés extra-corpore*. Revue méd. de la Suisse romande, année 28, 1908.
- JOFFÉ. *Contribution à l'étude de la résorption des organes embryonnaires et adultes sous la peau et dans le péritoine*. Thèse, Paris, 1900.
- JORES. *Sull'innesto del tessuto muscolare*. Pathologica, vol. I, 1909.
- KEPINOW. *Ueber die eiweisspaltenden Fermente der benignen und malignen Gewebe*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- LEYDEN (von) und BLUMENTHAL. *Vorläufige Mittheilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. medizinischen Klinik*. Deutsch. mediz. Wochensch., 1902.
- LEYDEN (von). *Der Stand der Krebsforschung*. Medizin. Klinik., 1906.
- LEYDEN (von) und BERGELL. *Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau des Krebsgeschwülste*. Deut. med. Wochensch., 1907.
- LEOPOLD. *Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal implantierter Föten*. Archiv für Gynäkol., Bd. 18, 1881.
- LEOPOLD. *Experimentelle Untersuchungen über die Actiologie der Geschwülste*. Virchow's Archiv, Bd. 85, 1883.
- LEWIN. *Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülsten bei Ratten und Mäusen*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 6, 1907-08.
- LEWIN. *Ueber Veränderungen eines Adenocarcinoms der Ratte bei der Transplantation*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- LEWIN C. *Die bösartigen Geschwülste, vom Standpunkt der experimentellen Geschwulstforschung dargestellt*. Leipzig, Klinkhardt, 1909.
- LOEB. *On the transplantation of tumors*. Journal of medical research, 1901.
- LOEB. *Further investigations in transplantation of tumors*. Journ. of med. research, 1902.
- LOEB. *Ueber Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoides bei einer weissen Ratte*. Virchow's Archiv, Bd. 167, 1902.

- LOEB. *Ueber Sarkomentwicklung bei einen drüsenartigen Mäusetumor.* Berl. klin. Wochensch., 1906.
- LOEB. *Mixed tumors of the thyroid gland.* The Americ. Journ. of med. Sciences, 1903.
- LOEB. *Ueber Transplantation von Tumoren.* Virchow's Archiv, Bd. 172, 1903.
- LOEB. *On some condition determining variations in the energy of tumor growth.* Amer. med., 1905.
- LUBARSCHE. *Ueber destruirendes Wachstum und Bösartigkeit der Geschwülste.* Zeitsch. für Krebsforsch., 1906.
- LUBARSCHE. *Referat über die Genese des Carcinoms.* Verhandlung der deutsch. pathol. Gesellsch., 12 Tagung, 1908.
- LUBARSCHE. *Die Genese des Carcinoms beim Menschen.* Zeitschrift für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- MARCHAND. *Der Process der Wundheilung, mit Einschluss der Transplantation.* Stuttgart, Enke, 1901.
- MICHAELIS. *Experimentelle Untersuchungen über den Krebs der Mäuse.* Medic. Klinik, 1905.
- MAFFUCCI e SIRLEO. *Osservazioni ed esperimenti intorno ad un blastomice patogeno con inclusione dello stesso nelle cellule dei tessuti patologici.* Policlinico, 1895.
- MYLER. *The Otto Schmidt treatment of cancer.* Arch. of the Middlesex hospital, 3d report of the cancer research Soc., London, 1904.
- MARIE. *Production expérimentale de formations épithéliales adénomateuses au dépens de fragments de rein greffés.* Bullet. de la Soc. anatom. de Paris, 1899.
- MORESCHI. *Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum.* Zeitschrift für Immunitätsforsch. und experim. Therapie, Bd. 2, 1909.
- MORESCHI. *Ueber hemmende und begünstigende Wirkung des Tumorwachstums.* Zeitsch. für Immunitätsforsch. und experim. Therapie, Bd. 2, 1909.
- NEUBERG. *Chemisches zur Carcinomfrage.* Berlin. klin. Wochenschrift, 1905.
- ORTH. *Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen.* Zeitsch. für Krebsforsch., 1904.
- PARODI. *Sull'innesto delle capsule surrenali fetali.* Sperimentale, 1904.
- PETERSEN. *Ueber die Grundlagen der Erfolge der Bakteriotherapie bösartiger Geschwülste.* Beit. zur klin. Chir., Bd. 17.
- PETERSEN und COLMERS. *Anatomische und klinische Untersuchungen über Magen und Darmkrebs.* Beitr. zur klin. Chir., Bd. 43.
- PETRY. *Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste.* Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 27, 1899.
- PETRY. *Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste.* Hofmeister's Beiträge, Bd. 2, 1902.

- PETROW. *Ein experimentelles erzeugtes Hoden-Embryom*. Centralbl. für Pathol., 1906.
- PHILIPP. *Ueber maligne Mischgewülste der kindlichen Hodens*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- PHILIPP. *Retrobulbäres Embryom bei einem Neugeborenen*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- PICK. *Das Epithelioma chorionotodermale*. Berlin. klin. Wochensch., 1904.
- PODWYSSOTSKI. *Ueber Autolyse und Autophagismus in Endotheliomen und Sarkomen*. Ziegler's Beiträge, Bd. 38, 1905.
- PODWYSSOTSKI. *Neue Ansichten zur Begründung der Reiztheorie des Krebses und der bösartigen Geschwülste*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- PORCILE. *Trapianti di midollo osseo*. Sperimentale, anno 60, 1906.
- PROF. *Arbeiten aus Dr. Schmidts Laboratorium für Krebsforschung*, 1905.
- REH. *Ueber die Autolyse der Lymphdrüsen*. Hofmeister's Beiträge, Bd. 2, 1903.
- RIBBERT. *Ueber das Gefäßsystem und die Heilbarkeit der Geschwülste*. Deutsche medicin. Wochensch., 1904.
- RIBBERT. *Bemerkungen zu Kellings offenem Brief*. Zeitsch. für Krebsforsch., 1905.
- ROBERTSON. *Preuve expérimentale de l'origine infectieuse du cancer et de la transmissibilité de cette affection de l'homme à la souris*. Riass. in: Journal de Chirurgie, T. 3, 1909.
- RONCALI. *Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adenocarcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica*. Policlinico, 1895.
- RONCALI. *I blastomiceti negli adenocarcinomi dell'ovario*. Bollett. della R. Accad. med. Roma, 1895.
- RONCALI. *Flogosi e carcinoma*. Union. tipogr. editr. Torino, 1909.
- ROPKE. *Die Bedeutung des Traumas für die Entstehung der Carcinome und Sarkome*. Arch. für klin. Chir., Bd. 89, 1905.
- ROTTER. *Polyposis recti, adenoma malignum, spontanheilung*. Arch. für klin. Chir., Bd. 58, 59.
- RULF. *Die idiopatische Verbildung der Krebszelle und ihre Ursache, mit besonderer Berücksichtigung des proteolytischen Enzyms*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 4, 1906.
- RULF. *Das Problem des Krebses*. Berlin. klin. Wochensch., 1907.
- RULF. *Die physiologischen Voraussetzungen der ätiologischen Krebsforschung*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1908.
- RUSSELL. *An address on a characteristic organism of cancer*. British. medic. Journ., 1890.
- SALTYKOW. *Ueber Transplantation zusammengesetzter Theile*. Arch. für Entwickelungsmech., Bd. 9, 1900.

- SALKOWSKY. *Ueber Autodigestion der Organe*. Zeitsch. für klin. Med., 1890.
- SANPIETRO und MARTINI. *Ueber einen interessanten Fall von « Ascites flante » bedingt durch eine Bauchfellgeschwulst*. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- SANFELICE. *Sull'azione patogena dei blastomiceti come contributo alla etiologia dei tumori maligni*. Policlinico, 1895.
- SANFELICE. *Ueber die Immunität gegen Blastomycten*. Centralbl. für Bakteriologie, 1896.
- SANFELICE. *Ueber die experimentelle Erzeugung der Russell'schen Fuchsinkörperchen*. Centralbl. für Bakteriologie, Bd. 23, 1898.
- SANFELICE. *Ueber die pathogene Wirkung der Blastomycten*. Zeitsch. für Hygiene, 1896-98.
- SANFELICE. *Ueber die pathogene Wirkung der Blastomycten*. Zeitsch. für Hygiene, 1903.
- SANFELICE. *Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscocidien zeigt*. Centralbl. für Bakteriologie, Bd. 17.
- SANFELICE. *Sull'azione dei prodotti solubili dei blastomiceti in rapporto alla etiologia dei tumori maligni*. Annali d'Igiene sperimentale, vol. 17, 1907.
- SANFELICE. *Ueber die pathogene Wirkung der in Trachea geimpften Blastomycten*. Centr. für Bakteriologie, 1906.
- SANFELICE. *Tossine ed antitossine dei blastomiceti patogeni in rapporto alla etiologia ed alla cura dei tumori maligni*. Annali d'Igiene sperimentale, 1908.
- SAUL. *Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren*. Centralbl. für Bakteriologie, Bd. 50, 1909.
- SCHIRMER. *Neuere Behandlungsmethoden bei inoperablen Krebsgeschwülsten*. Centralbl. für die Grenzgeb. der Med. und Chir., Bd. 12, 1909.
- SCHMIDT M. B. *Krebszellenembolien in Lungenarterien*. Verhandlg. Naturforschergesellsch. Braunschweig, 1897.
- SCHMIDT M. B. *Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen*. Jena, 1903.
- SCHMIDT O. *Mitteilung aus Dr. Schmidts Laborat. für Krebsforschung*. Münch. med. Wochensch., 1906.
- SCHMIEDEBERG. *Ueber Spaltung und Synthesen im Tierkörper*. Arch. für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 14.
- SCHÖNE. *Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten*. Jahresbericht über die gesamte Immunitätsforschung, 1906.

- SCHÖNE. *Weitere Erfahrungen über Geschwulstimmunität bei Mäusen.* Gesellsch. deutsche Naturforscher und Aerzte. Verhandlg., 1907.
- SCHÖNE. *Untersuchungen über Geschwulstimmunität bei Mäusen.* Verhandlg. der deutsch. Gesellsch. für Chirurgie, 1907.
- SCHÖNE. *Experimentelle Untersuchungen über die Transplantation körperfremde Gewebe.* Verhandlg. der deutsch. Gesellsch. für Chirurgie, 1908.
- SCHÖNE. *Vergleichende Untersuchungen über die Transplantation von Geschwülsten und von normalen Geweben.* Bruns's Beiträge zur klinisch. Chirurgie, Bd. 61, 1908.
- SCHÖNE. *Ueber einige neuere Fragestellungen in der Geschwulstlehre.* Medizinisch. Klinik. 1908.
- SCHUMM. *Beiträge zur Kenntniss der Autolyse.* Hofmeister's Beiträge, Bd. 7, 1905-06.
- SCHWIENING. *Ueber fermentative Prozesse in dem Organismus.* Virchow's Archiv, Bd. 136. 1894.
- SCHUBERG. *Zur Beurteilung der nach O. Schmidt in malignen Tumoren auftretenden protozoenähnlichen Mikroorganismen.* Münch. med. Wochensch., 1906.
- SENGER. *Ueber die spontane Heilung des Karzinoms.* Verhandlg. der deutsch. Gesellsch. für Chir., 1894.
- SIMMONDS. *Ueber das Vorkommen von Spirochaeten in zerfallenen Carcinomen.* Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1909.
- SOLARO. *Contributo sperimentale allo studio degli innesti di tessuti fetali.* Sperimentale, anno 61, 1907.
- SPUDE. *Die Ursache des Krebses und der Geschwülste im allgemeinen.* Berlin, 1904.
- SPUDE. *Ueber Ursache und Behandlung des Krebses.* Zeitsch. f. Krebsforschung., Bd. 6, 1907.
- STAHR. *Ueber den Einfluss einer abweichenden Ernährungsweise auf die Uebertragbarkeit des Mäusecarcinoms.* Centralbl. für allg. Pathologie, Bd. 20, 1909.
- STARLING. *The Cronian lectures on the chemical correlation of the body.* London, 1905.
- STICH und ZOEPFRITZ. *Zur Histologie der Gefässnaht und Organtransplantationen.* Ziegler's Beiträge, Bd. 46. 1909.
- STICKER. *Spontane und postoperative Implantationstumoren.* München. mediz. Wochensch., 1906.
- STICKER. *Das Wesen und die Entstehung der Krebskrankheit auf Grund der Ergebnisse der modernen Krebsforschung.* Mediz. Klin., 1907.
- STICKER. *Endemischer Krebs.* Zeitsch. für Krebsforschung, 1907.
- STICKER. *Die Beeinflussung bösartige Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiss.* Berlin. Klin. Wochensch., 1908.
- STICKER. *Die Immunität und die spontane Heilung der Krebskrankheit*

- nach den Ergebnissen der modernen experimentellen Forschung. Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7.
- STICKER. *Transplantables Rundzellensarkom des Hundes. Ein Beitrag zur Lehre der Krebsübertragbarkeit.* Zeitschrift für Krebsforsch., 1906.
- THOREL. *Kasuistisches zum Kapitel des sogenannten Mäusecarcinoms.* Zeitsch. für Krebsforsch., Bd. 7, 1907.
- TRAINA. *Sugli innesti di tessuti embrionali nell'ovario.* Arch. per le Sc. med., vol. 26, 1902.
- UMBER. *Die klinisch. pathologische Bedeutung der Autolyse.* Berl. klin. Wochensch., 1903.
- VANZETTI. *Del trapianto della tiroide embrionale.* Arch. per le Scienze mediche, 1903.
- WALKHOFF. *Ein neuer Fall von verkolktem Epitheliom der Haut.* Fortsch. für Rindfleisch, Engelmann, Leipzig, 1907.
- WEINHARD. *Lo stato attuale degli studi sulle chenotossine,* Pathologica, vol. I, 1909.
- WEIGERT. *Ueber neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie.* Deutsche mediz. Wochens., N. 40, 1896.
- WENTSCHER. *Wie lange und unter welchen Umständen bleibt die Lebensfähigkeit der menschlichen Epidermiszellen ausserhalb des Organismus erhalten?* Centralbl. für Chir., 1898.
- WERNER. *Ueber den Einfluss von Thermanjektionen auf das Mäusecarcinom.* Zeitsch. für Krebsforsch. Bd. 7, 1909.
- WERNER. *Vergleichende Studien über den Einfluss von Alkalien auf das Mäusecarcinom.* Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und Chir., Bd. 20, 1909.
- WERNER. *Erfahrungen über die Behandlung von Tumoren mit Röntgen Radiumstrahlen und Cholinjektion.* Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und Chir., Bd. 20, 1909.
- WILLIAMS. *The natural history of cancer.* London, Heinemann, 1908.
- WILMS. *Wachstum embryonaler Implantation und Geschwülstbildung.* Pathol. Gesellschaft, Breslau, 1904.
- WYSS. *Die Wirkungsweise der Scharlachinjektion B. Fischers.* Münch. med. Wochensch., 1907.
- ZAHN. *Sur le sort des tissus transplantés dans l'organisme.* Congrès internat., Genève, 1878.
- ZANDER. *Ueber funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen speciell zum Grosshirn.* Ziegler's Beiträge, Bd. 7, 1889-90.

385



