

PROF. DOTT. EUGENIO MILANI

PERUGIA

o docente di Radiologia e di Elettro-terapia nella R. Università di Roma  
ncaricato di Radiologia e Terapia fisica nella R. Università di Perugia

---

# applicazioni della roentgenterapia nella pratica medica

---

(Estratto dal "Compendio Italiano di Terapia Fisica",

---



COMO

STAB. TIP. EMO CAVALLERI

1929

Prof. Dott. EUGENIO MILANI

PERUGIA

libero docente di Radiologia e di Elettro-terapia nella R. Università di Roma  
Incaricato di Radiologia e Terapia fisica nella R. Università di Perugia

## Le applicazioni della roentgenterapia nella pratica medica

### INTRODUZIONE

La roentgenterapia, a differenza del suggestivo capitolo della roentgendiagnostica, appare ancora, per molti medici, quasi nuova, e si ritiene da alcuni - ignoranti di tutte le più recenti conquiste - che il radiologo proceda ancora nella terapia con un certo empirismo; e tutte le questioni che riguardano la costituzione intima della materia, a cui giorno per giorno strappiamo il velo che le nasconde, sono considerate da alcuni come questioni di pura filosofia.

E' certo che la roentgenterapia presuppone conoscenze fisiche e matematiche; ma poichè la maggior parte dei medici rifugge dalle formule, noi abbiamo cercato a bella posta, nella parte generale, semplificare senza formule tutti i problemi fondamentali della roentgenterapia.

Il successo della terapia coi raggi X è basato di necessità su questi problemi che hanno fatto differenziare la nuova terapia profonda dalla antica terapia superficiale o cutanea. Ma in realtà la differenza non è una differenza sostanziale: sta invece il fatto che con i nuovi apparecchi noi possiamo ottenere una distribuzione migliore in profondità con una quantità minima assorbita in superficie, mediante radiazioni più penetranti; e determinare così, ad es. in una sola seduta, quella distruzione delle cellule ovariche che si otteneva solo dopo mesi con i vecchi sistemi. Le alterazioni della pelle, che assorbe oggi non più la massa, ma frazioni dell'energia roentgen che cade su di essa, sono passate in seconda linea; mentre - per errato dosaggio - si citano casi di necrosi intestinale, ossea, vescicale, ecc. Sono divenute pertanto facili nelle nostre mani, le misure della quantità e della qualità dell'energia roentgen: ma se il problema fisico ci appare in gran parte risolto, troppe incognite ci offre ancora il problema biologico. L'efficacia terapeutica delle radiazioni ci appare intimamente legata col coefficiente di sensibilità cellulare che varia da cellula a cellula: ma se la terapia penetrante ottiene di necessità risultati brillanti là dove le antiche tecniche apparivano inefficaci perchè è possibile oggi inviare in profondità una grande quantità di radiazioni, sta il fatto che molte volte le dosi forti e le radiazioni

penetranti appaiono inutili o dannose e una forma leucemica può rispondere meglio a radiazioni semipenetranti così come, nonostante la sede profonda, un fibroma può reagire meglio a queste radiazioni, o un epiteloma cutaneo guarire con radiazioni molli, come ha dimostrato col suo metodo nuovo (ma pur sempre antico), il Coste. L'efficacia terapeutica stessa delle radiazioni dure ci appare oggi secondo l'effetto Compton, legata a radiazioni molli diffuse: la questione sempre aperta della azione biologica specifica delle radiazioni apre così oggi una nuova pagina, e sempre più d'attualità ci appare la questione dell'importanza della qualità e della quantità in terapia: due fattori in realtà che sempre più ci appaiono indissociabili.

## CAPITOLO I.

### Gli apparecchi, le ampole, lo strumentario accessorio nella roentgenterapia.

Per la produzione di raggi X a scopo terapeutico è necessario possedere:

- 1) un apparecchio capace di produrre correnti di alta tensione, pur con quantità minime (2-10 Milliampères);
- 2) la così detta ampolla roentgen nella quale avviene la produzione dei raggi X;
- 3) degli apparecchi per misurare l'alta tensione e degli apparecchi accessori di lavoro.

I principali tipi di apparecchi produttori di correnti di alta tensione (100-300 Kilovolts-Kw) sono tre:

- 1) Apparecchi ad induttore;
- 2) Apparecchi a trasformatore (1910);
- 3) Apparecchi produttori di corrente a tensione costante (1922).

Il confronto delle curve di tensione raccolte dai vari tipi di apparecchi, mediante il metodo oscillografico, mostra che solo nel terzo tipo si ottiene una curva o, meglio, quasi una linea con piccole variazioni: essa appare pertanto come l'onda ideale per una funzione costante del tubo; per ottenere raggi praticamente più omogenei e per permettere misure di una maggiore precisione.

Nell'induttore l'onda del potenziale è brusca e dritta: l'ascesa è brusca e più che nella discesa: la curva ottenuta invece dal trasformatore è un'onda sinusoidale in cui il potenziale sale per raggiungere un massimo e per ridiscendere con la stessa velocità con cui è salito, onde la curva è regolare e senza quell'apice aguzzo caratteristico dell'induttore.

L'induttore è costituito da tre parti principali: di un nucleo di ferro dolce, di un circuito primario costituito da qualche centinaio di spirali di grosso filo di rame, di un circuito secondario di filo sottile variamente avvolto intorno al circuito primario e che, svolto, avrebbe la lunghezza di chilometri. Il circuito primario è collegato con un interruttore (a turbina di mercurio e a dielettrico gas): aprendo e chiudendo il circuito

esso determina nel circuito primario quelle variazioni della intensità di corrente necessarie per ottenere i fenomeni induttivi (la corrente primaria è una corrente di alta intensità e bassa tensione; la corrente secondaria è di bassa intensità, 2-10 M.A.; e di alta tensione, fino a 300 Kw.).

Se l'induttore è collegato a una corrente continua e questa viene alternativamente chiusa e aperta, nel circuito secondario avremo una corrente di alta tensione di chiusura e di apertura: è la corrente di apertura, la cui tensione è maggiore, utilizzata per essere lanciata nel tubo da raggi X. La corrente di chiusura la quale presenta una direzione opposta alla precedente deve venire naturalmente soppressa, poichè nel tubo si avrebbe, ad ogni interruzione, inversione di corrente. La soppressione può avvenire in due modi, o con un sistema ruotante, o con un tubo cosiddetto *ventilo*. Il selettore ruotante è costituito di due segmenti metallici fissi collegati al secondario, e di due aste metalliche ruotanti fra essi ed innestate sull'asse stesso dell'interruttore. Nell'apertura del circuito una piccola scintilla fra le aste dei segmenti fissi determina il passaggio della corrente nel tubo: nella chiusura non si ha passaggio di corrente perchè la posizione delle aste è a vuoto.

Il tubo ventilo di vecchio tipo è un tubo vacuo con due elettrodi di forma diversa: il positivo a punta e il negativo a piatto: la corrente passa dalla punta al piatto, ma non dal piatto alla punta nel momento d'inversione della corrente. Il tubo ventilo di nuovo tipo è un tubo ventilo a catode incandescente nel quale la corrente non può passare che in un solo senso: dal catode all'anode, perchè la corrente elettronica si produce solo sul catode incandescente. L'induttore può essere collegato anche a una corrente alternata: nel qual caso l'interruttore deve avere un motore *sincrono* coi periodi della corrente stessa: un selettore ruotante col motore serve a sopprimere la corrente di chiusura, o un selettore commutatore può *raddrizzare* la corrente inversa, cambiando ogni volta le connessioni col tubo, e inviando la corrente sempre in una stessa direzione.

L'interruttore a scopo terapeutico, dopo l'introduzione dei tubi di Coolidge, va perdendo terreno: il tipo *Symmetrie*, della casa Reiniger, a due induttori montati verticalmente e collegati simmetricamente, tuttavia ancora gode molto favore anche fra noi.

Gli *apparecchi a trasformatore* sono a circuito magnetico chiuso e vanno collegati colla corrente alternata, sulle cui variazioni sinusoidali si basano i fenomeni induttivi. Per piccoli impianti, il tubo a catode incandescente fa nello stesso tempo da ventilo: ma per le applicazioni terapeutiche è necessario sopprimere la corrente inversa di chiusura mediante un tubo ventilo a catode incandescente, o con un sistema ruotante al sincronismo tipo selettore (oggi non più in uso), o meglio raddrizzare la corrente con un sistema capace di cambiare le connessioni a ogni mezzo periodo (Gleichrichter).

Gli *apparecchi a potenziale costante* (tipo Siemens: Stabilivolt) sono essenzialmente basati sull'impiego di un trasformatore collegato con tubi ventilo e con condensatori riuniti in serie: è caratteristico di questi apparecchi l'assenza di qualsiasi parte ruotante, la funzione silenziosa e perfetta, la funzione costante del tubo anche con altre cariche (10 M.A.), la pratica omogeneità dei raggi e la possibilità di costanza nelle misure.

Per la terapia superficiale, la quale non necessita delle alte tensioni, come quelle impiegate nella terapia profonda, qualunque apparecchio è buono: ma per la terapia profonda la scelta dell'apparecchio si impone e gli apparecchi a potenziale costante, basati sull'impiego dei condensatori, tendono oggi a prendere il primo posto.

Le ampolle per la produzione dei raggi X comunemente usate per la terapia sono di due tipi: ampolla classica a gas residuo o a ioni; ampolla a elettroni o a catode incandescente ad alto vuoto.

Una delle ampolle più note a gas residuo è l'ampolla di Müller (Selbshärtende Siederöhre — tubo S.H.S.), adatta per terapia profonda. La rigenerazione ad osmo, mediante la autoregolazione di Wintz, può essere compiuta a distanza: l'acqua, che durante la funzione del tubo entra in ebollizione, è contenuta in una doppia palla metallica sul lato dell'anticatode.

L'ampolla ad elettroni, conosciuta comunemente sotto il nome di tubi di Coolidge, si diversifica dall'ampolla classica per due particolarità: l'alto vuoto del tubo, la presenza di un catode che viene reso incandescente e che pertanto è reso capace (Thomson) di emettere elettroni.

E' chiaro che pertanto all'apparecchio va aggiunto o un gruppo di accumulatori o un piccolo trasformatore per l'accensione della spirale. Il tubo Coolidge comunemente in uso per la terapia profonda presenta due soli elettrodi: il catode a filamento incandescente (di varia forma) e l'anticatode (anode) di volframio massiccio; conformato a cono o conformato a piatto (tipo Siemens).

Su questo piatto viene ad urtare il fascio elettronico a cui la tensione ai poli del tubo dà la velocità necessaria, e dalle brusche variazioni del moto elettronico si producono le vibrazioni dell'etere che noi conosciamo col nome di raggi X.

Il tubo tipo Lilienfeld, pur basato sul principio del catode incandescente, è di costruzione più complessa e poco in uso.

Coi tubi a gas residuo in genere il regime di funzione massimo è sui 200 Kw. e 2-3 M.A.; coi tubi di Coolidge adatti per terapia (diametro del tubo 200 mm.; lunghezza fino a 80 cm.) è possibile lavorare anche con 6-8 M.A. e 38-40 cm. di scintilla equivalente.

Per quel che riguarda gli apparecchi accessori di lavoro è necessario per la terapia un tavolo per il malato, uno stativo bene isolato e bene protetto per sostenere il tubo. Con l'introduzione dei tubi autoprotetti, anche in terapia il tipo dello stativo tende sempre più a semplificarsi e anche la protezione del paziente e dell'operatore tende a ridursi.

Nel tipo più semplice di stativo la protezione attorno al tubo è costituito da una coppa di vetro piombifero o da una cassetta di legno foderata di stoffa piombata: nello strumentario tipo Siemens il tubo è contenuto in una grande cassa piombata spostabile in tutti i sensi e con sospensioni sul soffitto.

Accessori necessari di lavoro sono i filtri di varia natura e spessore (alluminio, zinco, rame etc.) e i limitatori del fascio per la grandezza del campo da irradiare. I limitatori (i quali per la terapia superficiale sono in genere a tipo conico o cilindrico e di vetro piombato) sono costituiti di legno foderato di stoffa piombata e di lunghezza varia onde poter ottenere una distanza focale da 25-50 cm. Sono preferibili, a quelli retangolari e a pareti verticali e a cassetta, i limitatori a tronco di cono

o di piramide in modo da ovviare al passaggio di radiazioni secondarie al di là del limitatore.

La protezione del malato all'infuori della parte da irradiare si ottiene con stoffa piombata; la protezione dell'operatore si ottiene con pareti di legno piombate o con grembiuli di stoffa piombata. L'ambiente, infine, dove viene praticata la röntgenterapia, deve essere bene aereato e munito possibilmente di aspiratori onde evitare i fenomeni che vanno sotto il nome di röntgenkater o male delle radiazioni penetranti, dovute in parte all'ozono e all'acido nitroso. L'equivalenza tra piombo, stoffa e vetro piombato è di 1 a 3; 1 a 8-10.

In Italia, al numero 58 del paragrafo XI delle istruzioni annesse al decreto ministeriale 30-IV-1921 per i gabinetti di radiologia, sono stati aggiunti i seguenti paragrafi in data 18 luglio 1926: «I gabinetti di radiologia impiantati in case di abitazione e che impiegano apparecchi alimentati da tensioni corrispondenti ad una lunghezza di scintilla tra punta e piatto d 25-35 cm., cioè ad una tensione da 150-185.000 volts debbono corrispondere alla condizione che il fascio luminoso sia trattenuto in tutte le direzioni, eccetto quella in cui viene utilizzato, da uno strato di materiale opaco equivalente ad una lastra di piombo di due mm. di spessore. Nella direzione nella quale i raggi vengono utilizzati, la protezione del piano sottostante o soprastante all'ammalato dovrà essere costituita da una lastra di piombo di almeno 2 mm. o di materiale equivalente e della superficie di metri  $2 \times 2$ . Per i gabinetti che impiegano tensioni corrispondenti a scintilla di 35-45 cm., cioè tensioni di 185-230.000 volts, lo spessore dei materiali di protezione non potrà essere inferiore a tre mm. di piombo o materiale equivalente. L'ambiente adibito a qualunque applicazione radiologica deve essere fornito di adatti dispositivi che permettano il continuo e sufficiente rinnovarsi dell'aria, in modo che i prodotti nocivi non possano recar danno nè al paziente nè all'operatore nè al vicinato. Ogni gabinetto radiologico è obbligato ad essere provvisto di quei mezzi di protezione del personale operante ed assistente riconosciuti sufficienti dalla tecnica moderna (guanti, grembiuli, etc.).».

Per misurare infine la corrente d'alta tensione se molti sono gli apparecchi (voltmetro elettrostatico, oscillografo elettrostatico, etc.), due sono i sistemi comunemente usati:

- a) la misura con la scintilla equivalente;
- b) la misura col kilovoltmetro.

Va distinta anzitutto la tensione massima sia del trasformatore e sia del tubo dalla tensione effettiva: la tensione del tubo sia massima sia effettiva, è sempre minore della tensione massima e della tensione effettiva del trasformatore.

La scintilla misurata sul circuito secondario può essere misurata tra punta e piatto o tra due punte o meglio tra due sfere, sempre disposte in parallelo sul circuito secondario: ma naturalmente i valori sono differenti.

Così la scintilla misurata:

tra due punte	in cm.	15,5	-	26,1	-	32	-	37,6
corrisponde misurata								
fra punta e piatto	a cm.	20	-	30	-	35	-	40
fra due sfere di 12 1/2 cm. di diam.		3,6	-	6	-	7,8	-	9,8

Il kilovoltmetro è in uso sugli apparecchi a trasformatore: sugli in-

duttori può aversi solo un misuratore della durezza, tipo sclerometro di Klingelfuss, basato sulla misura della tensione effettiva di un circuito terziario in rapporto al nucleo dell'induttore. Il kilovoltmetro misura la tensione effettiva primaria del trasformatore: ma la sua scala non dà direttamente i valori della tensione misurata, perchè essa è costruita moltiplicando il fattore 1,414 (per corrente sinusoidale) per il coefficiente di trasformazione. Il prodotto darà il valore della tensione effettiva primaria e quindi della corrispondente tensione effettiva secondaria. Ai quattro valori di scintilla sopra riportati 20-30-35-40 cm., corrispondono i seguenti valori di tensione massima: 100-150-180-210 (kilovolts); di tensione effettiva: 71,5-103,5-129-150.

## CAPIITOLO II.

### **Produzione, natura e proprietà dei raggi X: le misure pratiche di qualità e di quantità del fascio roentgen in terapia.**

Dopo le esperienze di Laue, Friedrich, Knipping, che dimostravano per i raggi X i fenomeni di interferenza, nessun dubbio oggi esiste sul fatto che i raggi Röntgen abbiano un carattere periodico: essi sono della stessa natura delle onde della telegrafia senza fili, dei raggi ultrarossi, della luce visibile, della luce ultravioletta.

Sono cioè (a parte la discussione sulle recenti teorie) vibrazioni di natura elettromagnetica e hanno solo di caratteristico, rispetto alle altre vibrazioni, una lunghezza d'onda assai piccola (e un numero quindi enorme di vibrazioni al secondo) pur avendo una velocità al secondo eguale a quella della luce (300.000 km. a secondo). I raggi X impiegati nella terapia sono 10.000-100.000 volte più piccoli dei raggi luminosi e pertanto non si misurano più in millesimi di millimetro (come i raggi della luce visibile) ma in angström (1/10.000 di micron, 1/10 milionesimo di millimetro). I raggi luminosi hanno lunghezze d'onda da 0,8-0,4 circa micron (8000-4000 Å.); i raggi ultravioletti da 0,4-0,09 micron ed oltre (4000, 900, fino a 200 Å.); i raggi X (200-0,06 Å.); i raggi gamma del radium (1-0,017 Å. fino forse 0,001 secondo Dessauer).

Dal confronto delle cifre si vede come di fronte ad una ottava di onde luminose, si abbiano cinque ottave nell'ultravioletto e dodici ottave di raggi X e sostanze radioattive.

I raggi X si producono per l'urto degli elettroni contro un ostacolo: gli elettroni sono particelle cariche di elettricità negativa con una massa eguale ad 1/1800 dell'atomo d'idrogeno e possono trovarsi liberi in varie circostanze:

a) nei tubi vuui a gas residuo dove sotto la forza della corrente elettrica gli ioni che esistono liberi, ma scarsi, liberano altri elettroni mano per urto delle molecole. La loro velocità è in dipendenza della tensione: essi dal catode si dirigono verso l'anode e prendono il nome di raggi catodici. Urtando contro un ostacolo (lamina anticatodica) la brusca variazione della velocità dell'elettrone in moto determina la produzione di vibrazioni elettromagnetiche (raggi X);

b) quando un metallo è riscaldato (Richardson), esso emette elettroni proporzionalmente alla temperatura: è ciò che succede nei tubi tipo Coolidge: la velocità del fascio elettronico è anche qui in dipendenza del potenziale ai poli del tubo;

c) le sostanze radioattive infine in modo spontaneo hanno la caratteristica di emettere elettroni.

La capacità delle sostanze radioattive di emettere spontaneamente elettroni, è la dimostrazione che l'atomo non è indivisibile, nè semplice, ma di struttura complessa. Secondo le teorie di Rutherford, ogni atomo è costituito di un nucleo centrale positivo circondato da uno o più strati di elettroni negativi, i quali neutralizzano il nucleo: gli elettroni possono essere liberati, passare da strato a strato o isolarsi dall'atomo.

Ogni determinata onda elettromagnetica possiede un *quantum* di energia ed è perciò che, secondo la teoria di Planck ed Einstein, lo scambio di energia tra l'energia radiante e la materia non avviene in modo continuo, ma oscillante in piccole unità conosciute col nome di «*quanta*», che sono l'espressione dell'energia elementare, o degli atomi d'energia che colpiscono la materia. Anche l'intensità dei raggi è dunque, naturalmente in dipendenza del numero di «*quanta*» che colpisce la materia; ma la grandezza dei «*quanta*» varia colla frequenza della irradiazione. Ciò vuol dire che se una determinata onda elettromagnetica possiede un quantum di energia in rapporto alla sua frequenza, e poichè questa varia in ragione inversa della lunghezza d'onda, il quantum di energia crescerà verso le onde più brevi e più penetranti, e le radiazioni più penetranti sono quelle oggi usate in terapia. Immaginiamo allora che un'onda elettromagnetica col suo quantum di energia colpisca la materia: essa potrà strappare elettroni dall'atomo e lanciare gli elettroni addirittura fuori dell'atomo stesso: questa estrazione elettronica richiede naturalmente un lavoro ed un certo *assorbimento di energia*. La parte di energia non consumata in questo lavoro di estrazione viene utilizzata dall'elettrone liberato come energia cinetica: come risultato finale si avrà liberazione elettronica da una parte, variazione nella velocità degli elettroni che tendono a passare da un'orbita all'altra a sostituire quelli liberati, e ciò si manifesterà con una vibrazione elettromagnetica che noi chiamiamo *radiazione caratteristica* o di fluorescenza.

I raggi X, quando colpiscono la materia, danno luogo appunto a tre ordini di fatti: assorbimento - liberazione di elettroni - emissione di radiazioni caratteristiche. I raggi X son capaci di attraversare i corpi in dipendenza dello spessore e dello stato atomico del corpo, ed in dipendenza della brevità delle onde: l'onda è tanto più penetrante quanto più è breve.

Una parte di raggi viene ad essere assorbita e questa parte assorbita è destinata almeno in parte a portare le modificazioni nella parte malata.

Colpendo la materia, i raggi X danno origine ai cosiddetti *raggi secondari*, che vanno distinti in raggi diffusi, in raggi corpuscolari beta (elettroni), in raggi di fluorescenza o caratteristici.

Le *radiazioni diffuse* sono così chiamate da Barkla per analogia alla diffusione della luce visibile: ma tutti i corpi sono torbidi per i raggi X e diffondono i raggi stessi. Queste radiazioni diffuse vanno in tutte le direzioni ed avrebbero, secondo Barkla, la stessa lunghezza d'onda dei raggi primari, ma più recentemente è stato messo in evidenza uno dei fenomeni più interessanti della moderna fisica e cioè il cosiddetto *effetto*



*Compton.* Esso consiste in ciò che la diffusione dei raggi Röntgen e gamma del radium nella materia, in contrasto con le nostre cognizioni della classica elettrodinamica, è legato ad un aumento della lunghezza d'onda dei raggi diffusi che divengono cioè più molli.

Se un quantum di energia colpisce l'atomo, gli elettroni agiscono da risuonatori e vibrano (raggi diffusi), irradiando l'energia assorbita in tutte le direzioni: ma se il quantum di energia colpisce elettroni liberi, questi vengono respinti e l'energia necessaria impiegata viene detratta dal fascio primario, il quale, deviato dalla direzione primitiva, verrà ad avere un numero di vibrazioni minori e una lunghezza d'onda maggiore.

La radiazione diffusa secondo l'effetto Compton viene ad essere così in parte più molle e più assorbibile e l'azione biologica dei raggi duri viene ad essere legata soprattutto col processo di diffusione che determina un cambiamento nella qualità.

Nel corpo umano irradiato le cose appaiono enormemente complesse, perchè in un punto determinato A del campo di irradiazione, non solo si producono raggi diffusi, ma vi arrivano raggi diffusi da altri punti: e precisamente da B, dove hanno già subito una prima modificazione per subirne una seconda in A; da C, da cui sono stati diffusi in B e poi in A e così via. L'irradiazione diffusa, se va diminuendo man mano di intensità, diviene nelle successive diffusioni sempre più molle e sempre più eterogenea.

Nei corpi a peso atomico basso e irradiati con raggi duri (tessuti), la diffusione assume valori sempre più alti rispetto all'assorbimento, mentre il fatto opposto si osserva per raggi molli e per corpi a peso atomico alto.

Le *radiazioni corpuscolari* a cui oggi riteniamo legata l'azione biologica, sono elettroni liberati e sono analoghe ai raggi catodici e la loro velocità è uguale a quella dei raggi catodici che hanno provocato i raggi X: la energia attraverso i raggi X passa così da un elettrone in un altro.

La *radiazione di fluorescenza* o *radiazione caratteristica* è un'irradiazione vibratoria non corpuscolare: essa viene emessa da tutte le sostanze con peso atomico superiore a 27: le altre o non le emettono o emettono radiazioni molli riassorbite in situ: forse sono i nostri strumenti di ricerca poco adatti allo scopo, perchè i metalli sono largamente presenti nella composizione dei nostri tessuti che si ritiene non diano radiazioni caratteristiche. Le radiazioni caratteristiche sono legate all'assorbimento e, poichè ogni elemento ha il suo optimum di assorbimento in una data lunghezza d'onda, se esso è colpito dalla radiazione caratteristica per il suo assorbimento, questo cresce bruscamente (assorbimento selettivo) e in coincidenza di ciò si ha emissione della radiazione di fluorescenza. Si parla di irradiazione di fluorescenza perchè l'irradiazione eccitatrice primaria deve avere una lunghezza d'onda più breve nel senso della legge di Stokes.

Le sostanze con peso atomico fra 27 e 193 (alluminio - sodio), emettono una sola qualità di radiazioni: quelle con peso atomico tra 108-140 (argento - zinco - bario) due specie di radiazioni; gli elementi a peso atomico elevato (platino 195 - oro 197 - piombo 207 etc.) una sola serie di radiazioni. Le due specie di radiazioni emesse dagli elementi il cui peso atomico oscilla tra 108-140, sono state chiamate da Barkla radia-

zioni «K» le più dure capaci di attraversare fino a dieci-dodici centimetri di tessuto), radiazioni «L» (le più molli); ma con ogni probabilità le sostanze a peso atomico basso, oltre la serie «K» emettono radiazioni del tipo «L» e viceversa gli elementi a peso atomico alto che emettono radiazioni molli del tipo «L», emettono anche radiazioni più dure del tipo «K». Oltre a queste due serie di radiazioni caratteristiche Siegbahn e i suoi allievi ammettono una terza serie (serie «M», molle) almeno per gli elementi a peso atomico alto.

Ciascuna serie di radiazioni caratteristiche è una serie complessa di radiazioni e non può considerarsi come una radiazione omogenea.

Dunque è chiaro dopo quanto siamo andati esponendo, che l'energia Röntgen che colpisce la materia, in parte è *assorbita*, in parte *diffusa*, in parte *trasformata* in altra forma di energia rappresentata dalla irradiazione caratteristica.

L'assorbimento dipende da vari elementi; dalla qualità della sostanza assorbente, dal suo spessore, dalla lunghezza d'onda dei raggi. Una irradiazione monocromatica è caratterizzata fisicamente dal suo coefficiente d'assorbimento il cui valore costante per ogni strato e per un determinato corpo assorbente, diminuisce col diminuire della lunghezza d'onda. Nella irradiazione omogenea l'assorbimento segue, rispetto allo spessore, una legge esponenziale ed è proporzionale, secondo recenti ricerche, non alla quarta, ma alla terza potenza del numero atomico ed alla terza potenza della lunghezza d'onda (per due lunghezze d'onda di 0,3-0,6 gli assorbimenti si comportano come 1:8). Ma per un fascio eterogeneo dobbiamo scegliere un coefficiente medio dei diversi valori, oppure, prenderemo invece dell'energia percentuale assorbita da un determinato strato, una lunghezza di nozione concreta (emivalue). Come emivalue di una sostanza va inteso semplicemente allora lo spessore della sostanza che assorbe il 50 % della irradiazione e il 50 % ne lascia passare. L'emivalue di una sostanza sarà quindi tanto più grande quanto maggiore la durezza dei raggi, mentre il coefficiente di assorbimento rispetto ai raggi duri va man mano assumendo valori sempre più piccoli. Se questa progressiva diminuzione di assorbimento dei raggi duri sembra in contrasto con l'efficacia biologica delle radiazioni penetranti in realtà il contrasto non è che apparente poichè dobbiamo tener conto del fattore *diffusione*, massimo nelle radiazioni penetranti; onde si avrà un assorbimento anche per diffusione.

La misura dell'assorbimento ci può essere utile per caratterizzare la *qualità* di una radiazione; nelle applicazioni terapeutiche ci interessa infatti sapere l'*intensità* del fascio e la *qualità* del fascio.

Il fascio Röntgen è un fascio policromatico, poichè gli elettroni non colpiscono con eguale velocità l'anticatode. Anche la luce bianca in realtà è la fusione di onde di lunghezza diversa e il suo spettro è uno spettro continuo a differenza di quelle luci che hanno solo un piccolo gruppo di lunghezze di onde (corpi allo stato gassoso) e presentano uno spettro discontinuo. Ma quando un corpo si riscalda ed emette vapori può lo spettro essere continuo e discontinuo nello stesso tempo e su una banda luminosa vedersi determinate linee caratteristiche. I raggi X hanno dunque uno spettro *continuo* (e un cristallo può scindere il fascio nelle varie lunghezze d'onda) ma allo spettro continuo si sovrappone anche uno spettro discontinuo con linee caratteristiche a seconda del metallo di cui è

composto l'anticatode e su cui vanno a urtare, riscaldandolo, i raggi catodici. E' chiaro pertanto che la misura più semplice della *qualità* è data dalla spettrografia del fascio Röntgen. Il metodo è solo da poco entrato nella pratica dopo che le ricerche di Laue, Knipping, Friedrich hanno dimostrato (1911-1912) i fenomeni di interferenza partendo dal principio che un cristallo può rappresentare un reticolo analogo ai reticoli usati in ottica purchè le distanze di struttura siano dell'ordine delle grandezze atomiche e dopo che Bragg a mezzo di un cristallo ruotante di salgemma potè ottenere la riflessione dei raggi. Lo spettrometro di March, Staunitz, Fritz utilizza un cristallo ruotante attorno al suo asse; lo spettrografo di Seemann utilizza un cristallo fisso registrando, con opportuno spostamento del diaframma, il fascio riflesso su una lastra. Meno pratico appare finora il sistema di De Broglie e di Whiddington dello spettro magnetico ottenuto facendo cadere su un metallo un fascio di raggi X e tenendo conto della velocità degli elettroni liberati.

Il metodo dell'analisi spettrale è un *metodo diretto di misura* della qualità: altri metodi diretti tendono a passare in secondo ordine rispetto al precedente e sono di quelli basati sulla *capacità di penetrazione* e di *assorbimento* dei raggi. A questo gruppo appartengono le scale di durezza sia monometalliche (scale di Walter) sia bimetalliche (scale di Wehnelt; radiometro di Benoist). Nelle scale bimetalliche l'argento rappresenta la tinta campione poichè mentre l'alluminio assorbe più i raggi molli che i duri, esso assorbe regolarmente i raggi, specie i molli, pur presentando un certo assorbimento selettivo per i duri. Il grado di durezza del fascio in esame è dato da quello spessore di alluminio che presenta o lo stesso grado di chiarezza dell'argento allo schermo o lo stesso grado di annerimento della carta al bromuro se la scala è fotografata. Nell'effetto fotografico va tenuto conto però di una causa di errore, dell'assorbimento cioè selettivo dell'argento che trattiene quei raggi che devono agire sull'argento dello strato sensibile.

Allo stesso gruppo appartengono i metodi basati sulla ricerca del coefficiente di assorbimento e dell'emivalore. Usando lo iontoquantimetro e spessori di alluminio crescenti sarà facile ricercare lo spessore di alluminio che faccia segnare all'apparecchio (in caso di ricerca dell'emivalore) la metà di quanto segnava irradiando direttamente senza alluminio l'apparecchio stesso.

Segnando sulla orizzontale che segna l'asse delle ascisse gli emivalori e sull'asse delle ordinate i successivi valori dell'energia Röntgen residua dopo l'assorbimento è possibile costruire una curva che può dare utili indicazioni sulla composizione del fascio in esame.

I *metodi di misura indiretti* sono meno esatti ma più pratici e tra questi i misuratori della tensione primaria (kilovoltmetro), i misuratori della tensione secondaria mediante il sistema della *scintilla equivalente*. Anche i metodi di *misura della quantità* dell'energia Röntgen possono essere distinti in *metodi diretti* e in *metodi indiretti*. La quantità di raggi che cade sulla superficie di un corpo è in dipendenza di due fattori e precisamente della intensità del fascio (quantità di energia che nell'unità di tempo cade sull'unità di superficie) e dalla distanza focale. Infatti i raggi X, divergendo dal punto focale, formano un cono che va sempre più allargandosi onde, mentre la quantità di raggi che cade sulla superficie d'un corpo varia in ragione diretta dell'intensità del fascio, essa varia

invece in ragione inversa della distanza focale (una superficie posta a distanza doppia o tripla d'un'altra riceverà  $1/4$ ,  $1/9$  di energia che cade invece sulla prima).

Il milliamperometro posto sul circuito secondario è il metodo più semplice indiretto per giudicare dalla quantità di corrente (numero di elettroni che passa nel tubo) l'energia del fascio Röntgen, ammesso che tutti gli elettroni si trasformino in energia Röntgen efficace. La misura ha pertanto valore pratico ma meno esatto dei *metodi diretti* basati sugli effetti prodotti dalla irradiazione. I metodi diretti cromoradiometrici, fotografici, seleniometrici sono oggi passati in seconda linea rispetto ai metodi ionometrici. Dopo il primo radiocromometro di Holzknecht (1900), il quale dava un controllo semplice della dose cutanea (e l'unità di quantità fu chiamata « H ») e 5 « H » fu la dose massima compatibile con l'integrità cutanea; Sabouraud nel 1904 introduceva il suo radiometro basato sul cambiamento di colore di una pastiglia al platinocianuro che da verde prendeva sotto una determinata quantità di raggi un colore rosso mattone. Holzknecht, basandosi sul metodo di S., introduceva nella pratica il suo radiometro composto di sei tinte campione dal verde al bruno: la varia tonalità è data da una lamina di celluloidi bianca in alto (che permette di vedere il verde della pastiglia) variamente colorata in basso. Il confronto si pratica portando vicino alla pastiglia ( $1/2$  pastiglia) campione, l'altra mezza pastiglia virata, per cui è agevole il confronto delle due metà.

Questo radiometro adatto per la terapia superficiale, è poco adatto per le radiazioni penetranti ed è stato sostituito oggi da un nuovo radiometro.

Il confronto fra le due mezze pastiglie (di cui è stata modificata la composizione) si pratica in modo analogo e solo è mutata la scala i cui numeri sono però sempre riportati in « H »: 12 H filtrati attraverso 0,5 mm. di rame (per una tensione massima di 170 Kw.) corrispondono alla HED, dose eritema oggi introdotta in terapia.

Il metodo fotografico di Kienböck si basa sulla riduzione del bromuro di argento e il grado di annerimento della carta fotografica sotto i raggi può essere preso come indice della intensità del fascio Röntgen. Il grado numero uno corrisponde a quell'unità chiamata da K. unità X, metà della unità H (cioè  $10 X = 5 H$ : dose cutanea). Anche questo dosimetro è stato sostituito da uno adatto per terapia profonda. Il metodo, a parte gli errori in eccesso per l'assorbimento selettivo dell'argento, può essere usato per lo studio della distribuzione dell'energia Röntgen nell'interno di un mezzo irradiato. A tale scopo basta irradiare con tempi diversi alcune cartine di K. e irradiarne altre sotto uno spessore ad es. di 10 cm. di acqua e paragonare le due cartine che presentano un uguale annerimento. Se ad es. l'annerimento è uguale tra le due strisce, di cui una è stata irradiata in superficie per 10 secondi e l'altra in profondità per 50, il quoziente percentuale è  $10 : 50 = X : 100 = 20\%$ .

I metodi basati sulla variazione di resistenza del selenio ai raggi X (e su questo principio è basato l'intensimetro di Furstenaus) sono meno diffusi dei precedenti: per coloro che non possiedono un iontoquantmetro è indicato il radiometro di Holzknecht.

Per dare una misura esatta dell'energia Röntgen assorbita dal corpo umano, l'energia assorbita dal campione di prova dovrebbe essere propor-

zionale alla energia assorbita dal corpo stesso per raggi di ogni potere penetrante e d'altra parte per raggi di ogni potere penetrante dovrebbe essere sempre esattamente uguale la frazione dell'energia assorbita dal campione e trasformata in altra energia che noi dobbiamo misurare in base alle variazioni prodotte nel campione stesso. I dosimetri precedenti non soddisfano completamente a queste condizioni e nel metodo di Kienböck si ha per una determinata durezza un assorbimento brusco dovuto all'assorbimento selettivo dell'argento e l'annerimento ci mentisce un iperdosaggio. I metodi ionometrici invece soddisfano bene a queste condizioni: essi sono basati sul fatto che il gas e l'aria, cattivi conduttori di elettricità, divengono conduttori sotto l'influenza di un fascio röntgen. Questo aumento della capacità conduttiva si chiama ionizzazione, perchè le molecole del gas, sotto l'azione delle radiazioni corpuscolari prodotte dal fascio, vengono scisse per urto in ioni positivi e negativi che conducono la corrente. Se allora immaginiamo due lamine metalliche racchiuse in un minuscolo recipiente (camera di ionizzazione) e se colleghiamo queste due lamine separate da aria ad una batteria di accumulatori, il galvanometro segnerà passaggio di corrente quando l'aria diverrà conduttrice sotto l'azione di un fascio di raggi X che colpisce la camera di ionizzazione. Invece del sistema galvanometrico si può usare un sistema elettrometrico: l'elettrometro, composto di una lamina fissa e di una lamina mobile, viene caricato da una piccola macchina statica e la lamina mobile si sposterà dalla lamina fissa prendendo una certa posizione sulla scala graduata: il fascio di raggi farà scaricare l'apparecchio ionizzando l'aria.

La camera d'ionizzazione in genere è piccola e tale da essere introdotta nella vagina e nel retto, è in genere costruita con corpi a basso peso atomico (corno grafitato e armatura centrale di grafite-fibra vulcanizzata e armatura di grafite) per evitare la produzione di raggi secondari da parte di una camera di ionizzazione metallica. Le unità ionometriche sono varie secondo lo strumento: Friedrich ha introdotto l'unità «e», cioè la quantità di elettricità necessaria per produrre per ionizzazione in un c.c. d'aria una quantità di elettricità uguale ad una unità elettrostatica. Solomon ha introdotto l'unità «R» (1921) che corrisponde alla ionizzazione equivalente ad un grammo di radio elemento posto a due cent. di distanza e filtrato da mm. 0,5 di platino. Il primo quantimetro di Seitz e Wintz era diviso in unità settoriali ed i tempi di percorso dell'indice nella scarica dovevano corrispondere al tempo occorrente per ottenere una dose eritema (35 unità settoriali = HED).

Slizard tiene conto per l'unità del numero di ioni liberati (megaioni): Behnken (1924), creando confusione coll'unità di Solomon ma adottando l'unità elettrostatica, ha introdotto un'unità «R» che ricorda l'unità di Friedrich, ma con limitazioni che la rendono più perfetta. Secondo Friedrich la dose necessaria per produrre l'eritema corrisponde a 170 «e», ma tenendo conto delle unità elettrostatiche, troppe differenze si riscontrano tra apparecchi e apparecchi, tanto che tra fisici tedeschi e fisici americani si è avuto uno scarto del 50%. Un'unità «R» tedesca corrisponde a 2,2 unità «R» francesi; secondo Solomon la dose massima cutanea è di 3500 R. con raggi filtrati. Va tenuto conto infatti anche della lunghezza d'onda dei raggi impiegati per cui non v'è rispondenza assoluta tra unità ed effetti biologici.

Invece di un reattivo chimico o fisico alcuni A.A. hanno proposto dosimetri fondati sull'azione biologica dei raggi X (dosimetri biologici): Krönig e Friedrich hanno preso come base le alterazioni delle larve di rana temporaria; Jüngling l'arresto di sviluppo dei semi delle « vicia faba equina »; Hothusen le alterazioni di sviluppo delle uova di ascaridi; Ghilarducci infine le alterazioni sullo stomaco del coniglio con vari tipi di unità di misura biologica a seconda che si vogliono effetti distruttivi, flogistici, elettivi.

### CAPITOLO III.

#### Le basi della radioterapia profonda. - La dose fisica.

##### La ricerca pratica della dose.

Tre fattori essenzialmente vanno tenuti presenti nello studio della radioterapia profonda e nella ricerca della dose: la dispersione, l'assorbimento, la diffusione. Se in un mezzo artificiale uniforme noi possiamo far sì che ogni strato riceva la stessa quantità di raggi (irradiazione omogenea o uniforme), ben diversamente vanno le cose irradiando il corpo umano. In rapporto alla distanza con cui viene praticata l'irradiazione sta innanzi tutto la dispersione dei raggi. L'intensità della irradiazione, che cade perpendicolarmente su una superficie, varia infatti in ragione inversa del quadrato della distanza e se a 10 cm. l'intensità ha un dato valore, a una distanza di trenta cm. l'intensità sarà di 1/9. Per ottenere una intensità uguale a quella che si ha a 10 cm. occorre allora o aumentare il tempo di irradiazione o aumentare la quantità (milliamperaggio) della corrente. Le distanze focali usate variano perciò, tra 25 e 50 cm.

L'assorbimento è in rapporto con vari fattori: penetrazione dei raggi (minore è la durezza, maggiore è l'assorbimento); spessore del corpo; costituzione chimica del corpo stesso.

E' chiaro che per avere in profondità una dose elevata abbiamo a disposizione due mezzi: l'epurazione del fascio attraverso i filtri. l'elevamento della *tensione* per ottenere raggi di massima penetrazione. Ma l'impiego di potenziali elevatissimi trova il suo limite nel fatto che al di là di un certo potenziale poco si guadagna nella frazione di energia trasmessa in profondità, mentre la frazione può essere elevata con la costruzione di tubi generatori di maggiore rendimento. D'altra parte l'assorbimento in profondità può essere elevato con vari artifici facendo intervenire nel coefficiente d'assorbimento quella parte che compete sia alla fluorescenza, mediante l'introduzione nei tessuti di radiatori a peso atomico elevato (ionoforesi), sia alla diffusione. Infatti nell'assorbimento intervengono due fattori: la diffusione (assorbimento per diffusione) e l'assorbimento vero, detto anche di fluorescenza (assorbimento di fluorescenza), perchè coll'assorbimento è legata la trasformazione dell'energia in raggi corpuscolari e in raggi di fluorescenza. Il filtro ha lo scopo di epurare il fascio e di omogeneizzarlo in modo che si abbia una migliore distribuzione dell'energia in profondità, sicchè una notevole parte dell'energia può raggiungere imm modificata e senza alterazioni cutanee i tes-



suti profondi: questo indurimento del fascio non si accompagna con indebolimento dell'irradiazione: la filtrazione indebolisce solo l'irradiazione molle, mentre la perdita della intensità dei raggi duri non è che minima.

Lo spessore del filtro deve essere scelto in modo da dare praticamente l'omogeneità del fascio: ma è chiaro che in base all'effetto Compton il fascio finisce per avere una composizione assai complessa e in questo ordine di idee Rajewski parla di coefficiente di eterogeneità che sarà tanto maggiore quanto maggiore è la quantità di radiazioni molli accanto a quelle dure nella profondità dei tessuti. Se dunque per migliorare la distribuzione in profondità è utile una omogeneizzazione del fascio primario, il problema è aperto per quello che riguarda il fascio diffuso. Se l'effetto Compton sarà utile ai fini della terapia, lo sforzo andrà diretto a rendere non più omogeneo, ma eterogeneo il fascio diffuso, aumentando (ad es., coll'ampiezza del campo) la componente di radiazioni molli accanto a quelle dure.

In ogni modo un filtro ideale sarebbe quello che avesse un assorbimento selettivo per le radiazioni molli, permettendo il passaggio delle radiazioni dure senza indebolirle: in assenza di tale filtro ideale noi usiamo in terapia filtri che vi si avvicinano per le proprietà, quali l'alluminio, il rame e lo zinco. Tutti i corpi hanno un assorbimento selettivo per un certo distretto dello spettro, ma preferiamo quei filtri che non hanno una emissione di raggi caratteristici nella regione delle tensioni impiegate tale da modificare il fascio. L'irradiazione K dell'alluminio si ha per tensioni di 1500 volts che sono assai lontane da quelle impiegate in terapia; le tensioni critiche per lo zinco e per il rame oscillano sui 9 kilovolts: usando questi filtri si usa aggiungere un filtro di alluminio tra la pelle e il filtro pesante per assorbire i raggi di fluorescenza dei filtri di zinco e rame, mentre uno strato di legno o di paraffina assorbe quelli deboli dell'alluminio. La radiazione diffusa è trascurabile dato il tenue spessore.

Ricerche numerose dimostrano che dal punto di vista di economia del tempo è inutile superare un certo limite di spessore nel filtro: così con tubi Coolidge si usa un filtro di zinco di mezzo millimetro di spessore con aggiunto un filtro di tre millimetri di alluminio o un filtro di rame di 1/2 millimetro con aggiunto un filtro di 1 mm. di alluminio; mentre con tubi SHS l'omogeneità si ottiene praticamente con un filtro di un mezzo millimetro di zinco.

Questi sono i dati che Seitz e Wintz consigliano con un apparecchio Symmetric, mentre col Reform è preferibile un filtro di 0.5 millimetri di zinco e 4 alluminio o, come consigliano Koenig e Friedrich, 1 mm. di rame (eguale a 26 mm. di alluminio, mentre il filtro di 0.5 mm. di zinco è uguale a 11 mm. di alluminio).

La diffusione infine è un fenomeno costante nella irradiazione e se noi calcolassimo la dose profonda in base alla legge della divergenza e a quella dell'assorbimento esponenziale, si avrebbero risultati erronei.

La quantità dei raggi diffusi è in stretta dipendenza col volume del corpo irradiato, ma allargando il fascio dei raggi che colpisce un determinato oggetto, l'energia totale assorbita dall'oggetto sarà tanto più grande quanto più grande è l'apertura del campo di entrata dei raggi in superficie: la dose aggiunta di diffusione viene a colmare le perdite della diffusione stessa.

La dose fisica è la differenza fra l'energia che cade sulla superficie del corpo e quella residua dopo avere attraversato il corpo stesso: l'unità della dose fisica è l'energia assorbita dall'unità di volume del corpo. Essa è dipendente dall'intensità e dalla penetrazione del fascio crescendo direttamente con la prima e variando inversamente con la seconda.

Dalla definizione della dose è chiaro che per conoscere la quantità di energia assorbita da un corpo dobbiamo determinare praticamente la quantità che arriva in superficie e la quantità di raggi che arriva alla profondità valendoci di uno di quei mezzi che abbiamo descritto fra i mezzi di misura quantitativi. Per un tumore della spalla sarà facile con la camera di ionizzazione misurare la quantità che cade anteriormente e la quantità che cade posteriormente dopo che i raggi hanno attraversato il tumore: ma non sempre è possibile questo modo di misura. Si è cercato di ovviare a tale ostacolo col sistema della misura mediante il fantoccio d'acqua (il cosiddetto Wasser-phantom), il quale in realtà non è che una cassetta d'acqua alta 5-10 cm. Si esegue con essa una prima misura in superficie e una seconda misura al di là dello spessore d'acqua (il cui equivalente di assorbimento si ritiene, di massima, equivalente a quello dei tessuti). Se la profondità del tumore è di 5 cm., ci sarà facile in tal modo sapere la dose assorbita.

Ma in genere, invece di praticare queste misure, assai spesso ci contentiamo di conoscere la *dose di profondità*, quale dose percentuale arriva cioè, ad es., a 10 cm. di profondità, se a questa profondità esiste il tumore. Il quoziente di profondità si ottiene dividendo la dose superficiale, considerata uguale a cento, per la dose profonda e basterà vedere il tempo di scarica dell'apparecchio (per es. in 10 secondi) in superficie, e, al di sotto dello spessore d'acqua o di un blocco di paraffina (ad es. 40 sec.) e dividere 1000 ( $10 \times 100$ ) per 40, cioè eguale, nel caso speciale, al 25 %.

Dal punto di vista fisico il quoziente di profondità dipende da tre fattori: dispersione, assorbimento, diffusione, onde esso può essere migliorato:

- a) aumentando la distanza focale;
- b) aumentando la penetrazione dei raggi crescendo il voltaggio e la filtrazione;
- c) aumentando il campo di entrata dei raggi.

L'aumento della distanza focale permette una migliore distribuzione dell'energia in profondità: infatti, aumentando la distanza focale da 23 a 50 cm., si ha un aumento in profondità del 50 %, ma naturalmente per ottenere la dose richiesta, occorrerà aumentare la durata della irradiazione tenendo conto della formula del quadrato delle distanze (se a 23 cm. la dose si ottiene in 35 minuti; a 50 cm. si otterrà:  $50$  al quadrato, moltiplicato 35 e il tutto diviso per 23 al quadrato). L'aumento di penetrazione dei raggi ed una adatta filtrazione, permette omogeneizzare il fascio, ottenendo una migliore distribuzione in profondità: infine, allargando il campo d'irradiazione, si aumenta il quoziente della dose per l'aggiunta della dose diffusa.

E' ovvio che tutti questi fattori vanno opportunamente combinati fra loro in modo di ottenere il massimo vantaggio colla migliore economia di tempo: così, ad es., secondo Seitz e Wintz, per una profondità di 10 cm. la distanza focale più adatta desunta dal rapporto fra dose



percentuale ed economia di tempo, è quella di 23 cm., con apertura del campo di 48 cmq. ( $6 \times 8$ ).

La ricerca pratica della dose, se può essere fatta dunque in modo diretto, può essere fatta anche indirettamente. Il dosaggio indiretto richiede un determinato filtro, una determinata distanza focale, una determinata grandezza del campo, ma più che altro una costanza perfetta di funzione dell'apparecchio e del tubo in modo che la qualità e l'intensità dell'irradiazione si mantengano costanti per tutto il tempo necessario, già in precedenza conosciuto, per ottenere la dose. Nel metodo indiretto è necessario la perfetta stazzatura dell'apparecchio e del tubo, in modo da conoscere la distribuzione dell'energia in profondità e la dose percentuale che cade sulla regione da irradiare e di cui abbiamo determinato approssimativamente la profondità.

Nell'uno o nell'altro caso noi possiamo con vari artifici aumentare la dose in profondità e nel caso più semplice o aumentando il numero dei campi o usando il sistema dei fuochi incrociati. Se la lesione è infatti a 10 cm. di profondità e deve ricevere ad es. il 36 % della HED e l'apparecchio dà come percentuale in profondità il 18 %, noi non possiamo dare la dose con un solo campo, ad es. anteriore, perchè non possiamo superare senza lesioni della pelle la HED, ma potremo con un altro campo posteriore raggiungere facilmente lo scopo.

Col sistema dei fuochi incrociati si cerca di colpire la lesione da varie direzioni in modo che i fasci si incontrino nel centro della lesione e la dose si sommi col punto della lesione stessa pure dando per ogni campo una dose eritema.

Il metodo dei fuochi incrociati presuppone la perfetta conoscenza anatomica della regione e la conoscenza del modo di distribuzione, della forma e della intensità del fascio radiante in modo da evitare la somministrazione di dosi dannose al di fuori del tumore. Holfelder ha cercato praticamente di risolvere la questione mediante un metodo grafico: un tavolo con un piano di vetro illuminato al disotto porta disegnate delle figure geometriche; quadrati, triangoli, punti, cerchi che rappresentano le marche testo: esse sono colorate e la forza di colorazione rappresenta il simbolo della diversità della dose profonda: così i cerchi sono più oscuri dei punti, i punti più oscuri dei quadrati e i più chiari sono i triangoli. Su questo tavolo di vetro si disegna con una matita il contorno del corpo umano nel cui interno vi è l'organo da irradiare, e nell'organo il tumore. Una serie di campioni di celluloidi variamente colorati rappresentano le dosi percentuali sotto diverse tensioni, diversi filtri, diverse distanze focali, e grandezze diverse del campo.

Questi campioni mostrano lo stesso colore dei simboli segnati sul vetro; i simboli triangolari ad es. scompaiono quando la somma dei vari campioni colorati porta ad una dose 30-40 % dell'eritema; i quadrati se 60-70 %, etc. E' chiaro allora che i vari campioni possono essere disposti in modo da dare il massimo della dose sul tumore da irradiare e schematicamente potremo a colpo d'occhio seguire il modo come si comportano i vari fasci nei tessuti, senza sovrapposizione cutanea, e i punti in cui vanno poste le porte d'entrata.

Più esatto per quanto tecnicamente più complesso è il calcolo delle curve di isodose. Se si misura, coll'ionometro ad es. o col metodo fotografico l'intensità dei vari punti del cono di sostanza irradiata, usando

il phantom o strati di paraffina e si collegano con linee i punti che presentano uguale intensità, queste linee rappresentano le cosiddette curve di isodose, linee curve perchè i raggi partono dal fuoco anticatodico, non puntiforme, in tutte le direzioni, quasi come se il centro anticatodico fosse il centro di una sfera.

Le curve trovate dal Dessauer risalgono verso l'esterno, e vanno sulla pelle oltre il cono d'irradiazione; la curva di isodose corrispondente ad es. al 50 %, raggiunge la superficie cutanea a 6 cm. di distanza dal bordo del limitatore. Ma l'estensione delle radiazioni diffuse oltre il cono di irradiazione è certamente errata nelle curve di Dessauer: essa è piccola come ha dimostrato Collier, specie per i piccoli campi. Senza ricorrere alle curve di isodose ci si può contentare delle tavole di dosaggio in cui è già stata calcolata la dose da somministrare, di Holzknecht, o delle tavole di Voltz, che danno direttamente la dose profonda sotto diverse condizioni.

In ogni modo dalle curve si vede che esiste una ineguale distribuzione di intensità al centro e alla periferia del cono. Se la larghezza del campo è uguale o inferiore alla distanza focale la caduta d'intensità ai bordi del campo è trascurabile (sul 6%); ma negli altri casi se la differenza di intensità fra centro e periferia dipendesse solo dalla legge del quadrato delle distanze, basterebbe fare un campo a grande distanza, secondo il sistema Dessauer-Warnekross. Ma in realtà è la diffusione che giuoca una parte importante sulla distribuzione della intensità in profondità e sul raggio centrale. Si possono utilizzare alcuni dispositivi, quali la cassetta porta ampolla, ideata dal Palmieri, lo Strahlensammmler di Chaoul o il sistema di Helfelder, irradiando contemporaneamente con due tubi, oppure usando (Palmieri 1923) un filtro lenticolare di alluminio con il minimo spessore alla periferia ed il massimo nel centro. Vespi gnani ha proposto l'uso di filtri lenticolari in paraffina poggiati direttamente sul campo di irradiazione. Collier propone due tipi di filtri ag giunti, uno di paraffina piano convesso da poggiare sulla cute; un secondo tipo consiste nell'uso di due filtri, uno piano concavo di rame o zinco da applicare come un filtro comune, l'altro piano convesso in paraffina da applicare sulla cute: il primo modifica il fascio lasciando passare ai bordi raggi più penetranti; l'altro ristabilisce l'intensità uguale su tutta la superficie perchè nel centro il fascio è meno omogeneo, ma presenta più intensità. Un terzo tipo, proposto dal Collier, è uguale a quello proposto dal Palmieri, è composto cioè da un filtro comune piano di rame o di zinco e un filtro di alluminio pianoconvesso. Con tale sistema si migliora la distribuzione, ma la irradiazione diffusa extra limitatore è notevole per quanto usando con tali filtri i grandi campi d'irradiazione non esista possibilità di sommazione di dose in superficie.

Esistono infine altri artifici per aumentare le dosi di profondità, quali ad es. quelle che fanno variare (mediante la compressione, mediante la desensibilizzazione coll'adrenalina, mediante la radiosensibilizzazione con la diatermia, ecc.), il coefficiente di sensibilità dei tessuti; la dose può essere aumentata mediante la Roentgen terapia e la Radium terapia associate o introducendo nella profondità dei tessuti, radiatori metallici secondari, come hanno praticato mediante la iono-foresi metallica Wintz e Ghilarducci o introducendo senz'altro, come ha praticato Huys, fili metallici nell'interno del tumore.

#### CAPITOLO IV.

##### Azione biologica dei raggi. - La dose biologica.

Nessuno dei dosimetri basati sull'azione fisica o chimica misura direttamente l'energia roentgen: è possibile, con essi, solo misurare alcune modificazioni fisiche o chimiche da cui giudichiamo della dose da misurare per il parallelismo che dovrebbe passare o che più o meno passa tra modificazioni fisico-chimiche ed azione biologica. L'introduzione del metodo ionimetrico ha portato maggiore esattezza a queste misure e fissando come unità di dose fisica l'unità « R » (ad es. tedesca), si è cercato di fissare una unità unica assoluta e il cui valore è ripetibile da altri, pur non essendo anche questa una unità di energia (da Grossmann).

Ma altri radiologi tendono invece a fissare un'unità di misura biologica: già del resto l'unità Sabouraud-Noiré, l'unità II di Holtzknecht erano basati sugli effetti cutanei. Wintz, più di recente, cercando in base all'azione biologica dei raggi X di determinare una unità di misura fisica, teneva conto dell'intensità della corrente passante nella camera dello iontoquantimetro e in base al tempo di scarica stabiliva l'unità di misura biologica HED (Haut Erythem Dosis) che ha acquistato rapido favore in terapia. Si chiama HED quella dose che dopo 8-10 giorni produce un lieve arrossamento della pelle e dopo 4 settimane una pigmentazione bruna e dopo 6 una pigmentazione distinta: tale dose era ottenuta da Seitz e Wintz con apparecchio Symmetrie - 2 M.A. - 38 - 40 S. E. 1/2 mm. di zinco - distanza focale 23 cm. e corrispondeva a 35 scariche del loro iontoquantimetro. Tuttavia la semplicità dell'unità auspicata da Wintz è tutt'altro che raggiunta e Grebe e Martius, con misure praticate in 14 istituti e su 27 installazioni, dimostravano che i valori ottenuti erano diversi da un posto all'altro e variazioni maggiori avrebbero ancora ottenute se invece di fare le ricerche a camera d'ionizzazione libera avessero fatte le misure col phantom, con cui può essere tenuto conto della diffusione. Da ciò appare nettamente che la reazione cutanea può essere presa come base della dosimetria quando essa (Grossman) è presa come misura standard, ma calcolata su una esatta unità fisica: Grebe e Martius calcolano la HED corrispondente a 600 unità « R » (Behnen): ma i valori secondo i vari A.A. sono ben altro che uniformi.

La dose biologica appare dunque qualche cosa di diverso dalla dose fisica, giacchè a questa va aggiunto quel coefficiente di sensibilità che ci esprime il diverso modo di reagire delle cellule rispetto ai raggi X assorbiti. Così facendo uguale ad 1 il coefficiente di sensibilità della pelle (Seitz e Wintz) il coefficiente di sensibilità dell'ovaio è eguale 2,5, delle cellule del sarcoma 1,4-1,6; del carcinoma 0,9-1; dell'intestino 0,74; dei muscoli 0,55, dei tessuti tubercolari 2. Prendendo come 100 la dose cutanea avremo che la dose di castrazione sarà eguale al 35% HED; la dose del sarcoma 60-70%; del carcinoma 100-110%; dell'intestino 135%; dei muscoli 180%; dei tessuti tubercolari 50%.

La definizione della dose eritema, secondo Seitz e Wintz, è del tutto personale, perchè non è la stessa per altri A.A. Secondo Kroenig e Friedrich, si tratta di un lieve arrossamento della pelle che compare dopo tre

settimane e scompare dopo altre tre settimane e corrisponde a 170 e: annotazioni queste più esatte di quelle di Seitz e Wintz, che parlano di 35 unità settoriali riferendosi al loro apparecchio. Secondo Voltz, con dose eritema s'intende quella quantità di raggi che dà lieve rossore dopo otto giorni e lieve annerimento dopo 4 settimane.

Seitz e Wintz ammettono variazioni per la pelle normale del 10-15% e variazioni ancora più grandi fino al 50% in nefritici, basedoviani, ecc. Kroenig e Friedrich ammettono variazioni di radio sensibilità della pelle ancora più grandi, del 200-300%; Miescher ha notato che molti sono i fattori individuali che entrano nell'intensità della reazione e nel tempo di latenza con variazioni fino del 50% e che la dose può variare da uno a sette se non si tiene conto dell'intensità della reazione. Secondo Solomon, con raggi duri e filtrati, (100-200 Kw., 10 mm. All. o 0,5 mm. Cu. o Zn) occorrono 3500 R per produrre un'eritema intenso seguito da pigmentazione e desquamazione furfuracea o a scaglie; se questa è la dose massima, tuttavia può essere sorpassata anche del 50% se la dose è somministrata in 6-12 settimane.

La dose di Seitz e Wintz verrebbe, secondo Gilbert, a corrispondere a 1800 R fissando, secondo l'A., la dose eritema a 2300 R: queste cifre minori dipendono appunto dal fatto della imperfetta definizione della dose cutanea. In unità R tedesche la dose eritema è di 400-500 R, ma anche in questo caso Grebe e Martius, come abbiamo detto, hanno trovato cifre diverse da 285 R e 1120 R, a seconda delle varie installazioni.

Anche la dose ovarica, cioè la quantità di raggi necessari per ottenere l'amenorrea sia temporanea sia definitiva (oonecrosi o exovulazione) è varia: 35% HED secondo Seitz e Wintz; (Kastrationdosisi); 20% Kroenig e Friedrich (ovarialdosisi). Secondo gli autori francesi la sensibilità ovarica è varia; secondo Solomon bastano 1500 R come dose profonda sull'ovaio (500 R per porta d'entrata), somministrate in 6,12 settimane. Anche per la dose del sarcoma non è giusto parlare di dose letale, perchè se alcuni sarcomi reagiscono con minor dose (30-25%), altri appaiono refrattari; così per il cancro in cui la dose letale indicata da Seitz e Wintz (uguale o superiore alla HED), e da Kroenig e Friedrich (150«e», cioè inferiore alla dose eritema di 170), rappresenta ben altro che la dose letale.

Si è parlato infine anche di dose eccitante dei tumori, dosi che risulterebbero fra il 30-40% dell'HED (fino 500-600 R tedesche, dosi in realtà usuali); ma le dosi eccitanti (per quanto la parola sia suscettibile, come vedremo, di altre interpretazioni), stanno alla dose distruttiva come 1:9 - 1:12 e la dose eccitante dell'ovaio oscillerebbe allora sul 3-4%.

L'azione biologica dei raggi X su cui si basano le dosi biologiche è nota fin dai primi tempi della scoperta dei raggi stessi. Prime ad essere studiate sono state le lesioni cutanee (Freund, 1896, nell'irradiazione di un neo peloso; 1897, Oudin e Barthelemy sulla pelle delle cavie): sotto i raggi X lo strato basale dell'epidermide è il primo ad essere alterato e i nuclei cellulari appaiono precocemente rigonfi, atrofici, picnotici.

Quando la dose supera certi limiti si verifica infatti quello che noi chiamiamo *radiodermite acuta*: talvolta poche ore dopo l'irradiazione si ha un'arrossamento temporaneo: la cosiddetta preerazione di Holzknecht.

La radiodermite acuta è di 1°-2°-3°-4° grado: aumento di calore, desquamazione, caduta temporanea dei peli, pigmentazione, restituito ad integrum nel primo grado; eritema, caduta temporanea di peli, desqua-

mazione, pigmentazione, restitutio ad integrum nel secondo; eritema grave, edema, flittene, atrofie, telangectasie e alopecie consecutive nel terzo; eritema grave e necrosi dolorosa cutanea e sottocutanea nel quarto con atrofia consecutiva, telangectasie, ecc. La latenza nei vari gradi è diversa: tre settimane, due settimane, dieci giorni, uno a otto giorni rispettivamente nel primo, secondo, terzo e quarto grado. Queste radiodermiti acute sono state studiate specialmente prima dell'epoca dell'irradiazione profonda intensiva per raggi poco o non filtrati e si stabilì l'unità H come la quinta parte della quantità di raggi compatibile con l'integrità della pelle (5 H=10 X). Le radiodermiti si possono distinguere anche in forme critematobollose, necrosanti, distrofiche. Nella prima forma si possono riunire le radiodermiti di I, II, III grado di Wetterer; nella forma distrofica vanno comprese le forme croniche.

Con la filtrazione e la durezza sempre maggiore anche gli accidenti di radiodermite si sono andati modificando: la tolleranza cutanea appare maggiore filtrando attraverso uno-due millimetri di Alluminio può aversi, dopo otto giorni, pigmentazione e desquamazione; filtrando attraverso 4, 5 mm. di All. eritema dopo 3 settimane con un massimo verso il 15°, 20° giorno e rapida riparazione; filtrando attraverso lo zinco la radiodermite può essere tardiva con vescicazione, ulcerazione, atrofia cutanea e telangectasie. Abbiamo già accennato del resto alla definizione della nuova dose eritema HED.

Accanto agli accidenti acuti dobbiamo tener conto delle radiodermiti croniche nei radiologi o nei lavoratori in tubi X: atrofie cutanee, telangectasie, ipercheratosi, ulcerazioni tardive.

Ma l'azione dei raggi è molteplice e diversa: mentre è pressochè assente l'azione sui batteri (su cui invece è nota l'azione delle radiazioni secondarie), i raggi X hanno notevole influenza sullo sviluppo delle piante, sugli animali inferiori (ascaridi); sui vertebrati (rane, ecc.) e nei riguardi dell'uomo notevole influenza sul sangue e organi ematopoietici (milza, Heinech, 1903: azione citolitica); sul timo (Régaud e Crémieux, sul gatto, 1912); sulle ghiandole genitali (Albers-Schoenberg, 1903, sul tessuto di cani e conigli; azoospermia nei lavoratori di tubi roentgen, secondo le ricerche di Brown e Osgood; Halberstaedter, 1905, azione sulle ovaie e successivamente Reifferscheid, 1915, ecc., sulle ghiandole a secrezione esterna (Greedel e Wachter: azione sulla ipercloridria), ed interna (1901, applicazione sul Basedow, ricerche di Mackenzie sulla tiroide, di Zimmermann e Cottenot, sui surreni, ecc.), sul sistema muscolare ed osseo, sul sistema nervoso (1904, Birch-Hirschfeld, azione sulla retina; 1906, applicazione alle siringomiclie, ecc.).

In complesso, da tutte queste ricerche risulta evidente l'azione citolitica dei raggi X, la quale però - anche con la stessa dose - è diversa da tessuto a tessuto. Ciò perchè la radiosensibilità dei tessuti è diversa. Una prima differenza è secondo l'età e l'evoluzione del tessuto e secondo l'attività riproduttrice: così il tessuto cartilagineo è più sensibile del tessuto osseo, un tumore a cellule giovani e in riproduzione (sarcoma a piccole cellule), più sensibile che un tumore ghiandolare, ecc.

Bergonié e Tribondeau hanno cercato nella loro legge di comprendere tutte queste variazioni: la sensibilità cellulare è tanto più grande quanto l'attività cellulare è maggiore, quanto il suo divenire cariocinetico è più lungo, quanto la morfologia cellulare è meno definitivamente fis-

ata: in una parola quanto più la cellula è giovane e quanto più vivace la sua riproduzione. Ma la legge di Bergonié e Tribondeau è tutt'altro che definitiva e molto sono le eccezioni che si sono andate man mano verificando. Pordes riporta piuttosto la radiosensibilità all'attività funzionale, onde non è vero che sia sempre il nucleo cellulare il punto di maggior sensibilità, perchè, ad es., nelle ghiandole a secrezione interna è invece il protoplasma che è in maggiore attività, e maggiormente sensibile come del resto è proprio delle cellule giovani in cui il ricambio è maggiore.

Pur tuttavia noi possiamo stabilire una scala di sensibilità dei tessuti normali e dei tessuti patologici per quanto questa scala sia suscettibile di variazioni: per i tessuti normali si va dal tessuto linfatico, testicolare, ovarico, alla pelle del viso del bambino, alla cartilagine infantile, alle mucose, alle papille del pelo, alla pelle del dorso nel fanciullo, alle pareti vasali, alle ghiandole sebacee e sudoripare, alla pelle della testa e del dorso nell'adulto, al fegato, rene, tessuti connettivi, cartilagini, ossa, (Solomon). Per i tessuti patologici (Kienboeck) si va dai tessuti leucemici e pseudoleucemici, ai sarcomi, ai linfomi tubercolari, al carcinoma, al lipoma, ecc.

Ma accanto a questa *azione locale* i raggi hanno anche un'azione generale: modificazioni di ordine generale si può dire che seguano sempre ad una irradiazione locale: basterà ricordare la leucocitosi, le variazioni dell'indice opsonico, le variazioni della viscosità e coagulabilità del sangue per irradiazione della milza (Stephan, Saelhof), ecc., e tra le teorie che cercano di spiegare il Roentgen kater (o male delle radiazioni penetranti), si hanno appunto quelle che sostengono il roentgenkater dovuto non all'azione dell'ozono e dei gaz nitrosi, ma almeno in parte all'acidosi (per distruzione cellulare), alla tossiemia, all'anafilassi per le alterazioni dei colloidi e dell'equilibrio del siero, alla irradiazione delle surrenali, ecc.

Ma fatta astrazione da queste reazioni umorali indirette appare certo che i raggi X, oltre un'azione locale, abbiano un'azione generale sull'organismo irradiato: se l'azione (Koch e Wollaender) anche su tratti di pelle non irradiati si può spiegare con le radiazioni diffuse, esiste il fatto che azioni generali si possono spiegare anche con azioni a distanza, sia attraverso il sangue circolante, sia attraverso il sistema endocrino.

Già sin dal 1914 il Bertolotti pensava che le reazioni a distanza, in seguito ad irradiazione limitata di alcuni distretti, fossero con ogni probabilità l'esponente di una azione biologica delle radiazioni stesse su qualche ghiandola endocrina, in quanto con un'azione locale su una parte di sistema si viene a disturbare l'equilibrio endocrino, così notoriamente complesso e delicato. Moltissime sono le osservazioni portate a sostegno di questo argomento, ma la prova sperimentale ci è stata data dai lavori di Balli e Fornero, che, irradiando l'utero, ottennero reazioni intense, non solo a carico del tessuto interstiziale endocrino dell'utero, ma a carico delle ovaie, dei surreni, della tiroide, delle paratiroidi, dell'ipofisi, del pancreas. Molte di queste azioni a distanza rientrano quindi nel capitolo delle correlazioni interghiandolari da un capo all'altro del sistema endocrino, così come molte altre azioni a distanza si spiegano con modificazioni del sistema emopoietico per irradiazione di una piccola sezione a distanza del sistema stesso (scomparsa di ghiandole cervicali pseudoleu-

cemiche per irradiazione della milza; alterazione delle cellule del midollo degli arti posteriori del coniglio per irradiazione di un arto anteriore, etc.): altre volte la spiegazione appare più complessa.

Caspari, partendo dalle teorie di Dessauer, della coagulazione puntiforme cellulare sotto i raggi X, pensa che questi punti di sostanza coagulata riassorbita funzionino da ormoni, sicchè l'azione generale delle radiazioni potrebbe essere paragonata quasi ad un'autovaccinoterapia aspecifica. Del resto, se l'accordo non è completo sul roentgenkater, sta di fatto che in seguito al riassorbimento delle proteine per l'azione citolitica dei raggi, si possono avere fenomeni tossici generali gravi, sia per una data irradiazione, sia, in certi individui, ad ogni irradiazione: tanto da far pensare a segni di anafilassi protetica (febbre, vomito, diarrea, qualche volta esantema, etc.). Del resto Loeper e Tonnet (1923), dopo irradiazioni di tumori, hanno potuto notare che il tasso di albumine del siero si eleva, ed il tasso degli amminoacidi aumenta; che lo zucchero del sangue può essere duplicato e triplicato e Pagnier, Coste e Solomon (1925) hanno potuto notare dopo le irradiazioni alterazioni dell'equilibrio acido basico del sangue, con alcalosi del sangue in prevalenza.

Con l'introduzione in questi ultimi tempi delle cosiddette *dosi eccitanti*, può sembrare ad alcuno che accanto all'azione citolitica dei raggi X possa esistere un'altra azione completamente opposta alla prima, di radioeccitamento cellulare.

Secondo la legge di Arndt-Schultz, gli agenti operanti sulle cellule sono sempre a piccole dosi eccitanti, a dosi medie paralizzanti, a dosi forti distruggenti l'attività cellulare. Ma Holznecht e la sua scuola, e con lui la maggior parte dei radiologi, ritengono che i raggi abbiano sempre un'azione distruttrice. In realtà nessun argomento probativo è stato portato in favore di una o l'altra delle teorie e ci si attarda a discutere sull'interpretazione dei fatti, poichè il radioeccitamento non risolto neppure nel caso più semplice dell'azione dei raggi X sull'organismo unicellulare, appare d'interpretazione assai complessa quando si parla di un tessuto, nel qual caso il radioeccitamento potrebbe essere interpretato sia come il risultato di correlazioni funzionali fra le varie parti del sistema endocrino o del sistema emopoietico, sia come il risultato di un'azione indiretta per il riassorbimento dei cosiddetti *necro-ormoni* di Caspari, in quanto per le piccole dosi potrebbe aversi solo una coagulazione puntiforme parziale delle cellule.

Ma a nostro avviso, se le alterazioni cellulari sono alterazioni in primo tempo essenzialmente di ricambio, e se il ricambio si attua con processi anabolici e catabolici con accumulo e svolgimento di energia, l'azione eccitante potrebbe esser un'azione solo apparente, in quanto se lo stimolo è energico e prolungato, la cellula muore, perchè i fatti di dissimilazione prendono il sopravvento, ma se lo stimolo è lieve, l'aumento della dissimilazione porta ogni volta ad un aumento della fase assimilativa con apparenti fenomeni di eccitamento cellulare. Ma in realtà queste ipotesi non sono che teorie che cercano di spiegare la costante proprietà dissimilatrice dei raggi e cercano spiegare quei fenomeni di eccitamento che sono stati notati, specie nelle piante, in cui si è veduto un maggiore accrescimento per irradiazione dei semi, tanto che nelle giovani foglie dei semi eccitati può notarsi lo sviluppo di un doppio strato di cellule a palizzata.

Ma in ogni modo, quando noi parliamo nell'uomo di azione eccitante, dobbiamo astrarci dalla interpretazione del fatto, solo constatando che a tecniche diverse possono corrispondere risultati diversi e darci effetti nell'organismo che noi, dal punto di *vista clinico*, consideriamo come fenomeni di eccitamento, sia per l'accrescimento rapido dei tessuti, sia per le modificazioni umorali prodotte.

L'irradiazione a tipo eccitante è in genere una irradiazione a tenue dose e la dose eccitante sta alla dose distruttiva come 1 : 8 — 1 : 12; pur tuttavia può capitare nella letteratura leggere di dosi eccitanti notevoli, specie a proposito dei tumori (in cui piuttosto dovrebbe parlarsi di dosi insufficienti), per i quali Haendly, Jüngling, Solomon, nell'uomo; Nather e Schintz, nel tumore del topo, hanno cercato invano dosi di eccitamento. Si è parlato così di dosi eccitanti del connettivo, che farebbe da barriera all'invasione neoplastica, ma questa questione, mentre da un lato si ricollega al fatto della possibilità di una azione eccitante indiretta per il riassorbimento dei necro-ormoni tipo Caspari, dall'altra si ricollega colla questione dell'attività biologica specifica delle radiazioni.

L'azione dei raggi va sotto il nome di azione citolitica; ma in realtà noi siamo ancora ben lontani dal conoscere il meccanismo intimo dell'azione dei raggi X.

L'azione dei raggi, che un tempo si credeva essenzialmente rivolta al nucleo, oggi (Pordes) appare, anche in rapporto al protoplasma, a seconda della funzione e le modificazioni, appaiono, almeno sotto certe dosi, (all'infuori di qualunque distruzione in massa brutale), essenzialmente, in primo tempo, di ricambio cellulare e forse più importante del protoplasma è, in questo caso, il mezzo ambiente in cui vive la cellula con le sue cariche elettriche.

Secondo alcuni il punto di attacco dei raggi X è la lecitina dei tessuti, con liberazione di colina, onde Werner pensò appunto d'introdurre nella cura dei tumori le iniezioni endovenose di colina boric (enzitolo), con risultati assai dubbi. Secondo Bordier, l'azione dei raggi X sui tessuti, che sono un complesso colloidale instabile, si riduce a una precipitazione dei colloidi liberati dalle loro cariche elettriche; secondo Dessauer, l'azione biologica dei raggi X è, in fondo, un'azione termica; giacchè le cellule colpite dai raggi, liberano ioni, e nella ricombinazione degli ioni l'energia cinetica si trasforma in calore, onde coagulazione cellulare, specie nel nucleo ricco di idrogenioni. Secondo Pordes, l'azione dei raggi X consiste in un fine insulto meccanico sull'atomo, con liberazione d'elettroni e in dipendenza dei disordine portato nella struttura cellulare, si rivela l'azione dei raggi X: le cellule possono avere una struttura labile o stabile (radiosensibilità) in dipendenza della funzione (il nucleo è il più sensibile negli elementi generatori, il protoplasma nelle ghiandole endocrine). La reazione precoce (secchezza precoce della bocca per irradiazione della faccia) è in dipendenza appunto di questa parte labile della cellula, mentre invece la reazione tardiva (secchezza della bocca tardiva), dalle alterazioni successive cellulari.

In complesso quattro sono le questioni che possiamo tenere presenti:

1) da che cosa è condizionata la radiosensibilità: secondo Dessauer, essa sarebbe condizionata dal punto d'ipertermia locale; secondo Pordes, dalla struttura stabile o instabile; secondo Bordier, dalla ionizzazione provocata; secondo Holthusen, dall'azione fotochimica, la quale diversi-



fica dalla comune reazione fotochimica, perchè si è in presenza di un sistema colloidale e che in ogni modo si produce quando una molecola ha assorbito una quantità di raggi « $H \cdot V^0$ » se « $V^0$ » è la frequenza della radiazione che la sostanza può assorbire. Questa diversa sensibilità condiziona l'elettività d'azione dei raggi X.

2) se l'azione biologica è in dipendenza dell'energia assorbita o di quella penetrata: secondo Küstner l'azione biologica è in dipendenza della sola energia assorbita; ma già il Maragliano, or sono molti anni, esponeva l'ipotesi che l'azione biologica non dipendesse solo dalla quantità dei raggi assorbiti dai tessuti, ma anche dalle radiazioni che li attraversano.

Certo oggi sappiamo, a proposito della questione della diffusione, che una radiazione può colpire l'atomo, il quale fa da risuonatore, o colpire elettroni liberi senza essere assorbita, ma con perdita solo di energia, che si rivela con diminuzione di velocità della radiazione (effetto Compton).

3) se la parte principale dell'azione biologica spetta ai raggi secondari: su questa questione la maggioranza degli AA., sono d'accordo e i raggi corpuscolari giocano la maggior parte dell'azione. Secondo le teorie di Dessauer, la maggior temperatura, la maggior azione, è in rapporto alla maggiore velocità degli elettroni, per quanto la teoria giustifichi fino ad un certo punto l'azione dei raggi, in quanto l'energia raccolta può essere minore per i raggi duri e il punto di calore risultante eguale o minore a quello ottenuto con raggi molli. D'altra parte, l'azione biologica è in rapporto non solo con l'assorbimento vero, ma anche colla diffusione (assorbimento da diffusione) e i raggi diffusi, secondo l'effetto Compton, divengono sempre più molli.

4) se esiste un rapporto tra azione biologica e qualità dei raggi: Guilleminot nega in modo assoluto una specificità d'azione dei « $\lambda$ »; Kroenig e Friedrich, sperimentando specialmente sulle larve di rana, affermano che l'intensità dell'azione biologica è indipendente dalla lunghezza d'onda dei raggi incidenti, sicchè in terapia profonda la qualità non sarebbe che un mezzo per fare raggiungere in profondità quantità maggiori. Ma la qualità, a nostro parere, non è un'ancella della quantità, ma compagna ad essa di eguale valore: colpire le cellule con la quantità massima di radiazioni adatte per quelle cellule, (qualità adatta), ecco il fondamentale problema.

D'altra parte, se le onde luminose che rappresentano solo un'ottava delle radiazioni note, sono le sole che possono essere ricevute dalla retina, che al di qua e al di là è cieca per esse; i raggi X rappresentano venti ottave delle radiazioni note, onde ci è lecito supporre che è possibile per le varie ottave un'azione biologica assolutamente diversa, non intrinseca ad esse, ma in rapporto a quello squisito reattivo biologico che è la cellula: è essa che assorbe solo alcune delle radiazioni ed altre radiazioni al di qua e aldilà di un certo limite lascia passare.

In Italia, fra i sostenitori più tenaci della specificità biologica delle radiazioni è stato il Ghilarducci, sia con lavori suoi personali, sia dei lavori della sua scuola tra cui, non ultimi, lavori miei personali: oggi la teoria (una decina d'anni fa quasi isolata), ha trovata larga eco all'estero e ci ritorna dall'estero stesso.

Solomon, fra altri, propende verso la teoria della diversa azione biologica delle radiazioni, già sostenuta da anni (1913) anche da Bégaud e

Nogier, i quali, sperimentando con radiazioni di diversa lunghezza d'onda sulla pelle, potevano concludere che nei riguardi della stessa specie cellulare (pelle) i raggi X sono inegualmente cito-caustici, poichè la pelle sana sopporta una quantità maggiore di raggi filtrati. Esperimentando sullo stomaco del coniglio, il Ghilarducci poteva dimostrare tutta una gamma di alterazioni a seconda delle radiazioni usate (azione elettiva, azione distruttiva, flogogena, sclerogena) e introducendo il sistema dell'ionoforesi per ottenere radiatori secondarii nei tessuti, egli aveva di mira non la possibilità di un'azione quantitativa, ma di un'azione qualitativa, a seconda del radiatore usato. L'avvenire è aperto per noi: la mente vola alle più audaci ipotesi quando pensiamo, data la diversità dello spettro roentgen a seconda del metallo anticatodico usato, quale parte possa giuocare la qualità del metallo anticatodico impiegato.

## CAPITOLO V.

### Azione dei raggi X sul sangue e nelle malattie degli organi emopoietici.

E' necessario premettere al capitolo dell'azione dei raggi nelle malattie del sangue e del sistema emopoietico, qualche cenno sull'azione biologica dei raggi X sul sangue normale e sugli organi emopoietici normali.

Sulla *milza*, come Heinecke poteva dimostrare, i raggi determinano alterazioni degenerative nei follicoli linfatici, così come determinano alterazioni dello stesso tipo nei tessuti linfatici di altre regioni (per es., follicoli intestinali). Già dopo poche ore dalla irradiazione cominciano alterazioni nucleari e i follicoli appaiono ben presto ridotti di dimensioni e di numero, tanto che dopo ventiquattro ore da una irradiazione di una certa intensità, tutto il tessuto linfoide è scomparso, e corrispondentemente a ciò si verifica una diminuzione anche del volume dell'organo. Ma già nella prima settimana dopo l'irradiazione, i fenomeni di rigenerazione sono evidenti e in 4-6 settimane la rigenerazione appare completa. Anche con dosi, che vanno sotto il nome di eccitanti, le alterazioni dei follicoli linfatici appaiono sempre evidenti, per quanto minori, e, come nel caso precedente, anche per le piccole dosi parallelamente alla distruzione del tessuto linfatico si ha una proliferazione di cellule epiteliodi, che oggi vanno sotto il nome di cellule reticulo-endoteliali.

Le *ghiandole linfatiche* sotto l'irradiazione presentano, come per la milza, distruzione rapida delle cellule linfoidee e già dopo 3 ore dalla irradiazione appaiono evidenti le alterazioni nucleari, sicchè il follicolo linfatico va scomparendo, mentre cellule fagocitarie vanno a prendere il loro posto.

Nel *midollo*, come poteva dimostrare Heinecke, sono le cellule linfatiche quelle che presentano le prime alterazioni, ma dopo poche ore cominciano alterazioni anche delle cellule della serie mieloide e solo più tardi si alterano le cellule più resistenti, polimorfe. Gli elementi della serie rossa appaiono più resistenti, ma, dopo irradiazioni intensive, anche essi finiscono per essere, almeno in parte, alterati.

Il *timo*, sotto l'irradiazione, presenta una distruzione rapida del tessuto parenchimale, con rimpicciolimento dell'organo: a tale alterazione

segue anche una degenerazione delle cellule del reticolo: i corpuscoli di Hassal, per quanto più resistenti, finiscono anche essi per essere alterati sotto irradiazioni energiche. E' caratteristico nel timo il fatto della precoce rigenerazione.

Sul *sangue in vitro*: i risultati sono scarsi e le modificazioni riscontrate di poco o nessun valore (ricerche di Jolly, Lacassagne, Lavédan, 1924, in contrasto con quelle di Ollino, 1914): è da ritenere che le modificazioni che si riscontrano nel sangue circolante dopo una irradiazione, vadano attribuite essenzialmente ad alterazione dei centri produttori del sangue e, secondo alcuni, almeno in linea secondaria, ad alterazioni indirette per la produzione nel sangue di una leucotossina che porta ad alterazioni leucocitarie nel sangue circolante stesso.

Dalle ricerche di Heinecke (1904), di Milchner e Mosse (1904), di Krause e Ziegler (1906), risulta in modo indiscutibile che il tessuto linfoide e il tessuto mieloido appartengono ai tessuti più sensibili dell'organismo, mentre il tessuto eritroblastico (Milchner e Mosse) appare più resistente.

Studiando il sangue periferico, già Heinecke poteva notare che negli animali irradiati si verifica una leucopenia per distruzione dei linfociti: a questa leucopenia, che sarebbe in relazione alla alterazione degli organi ematopoietici e poteva durare fin 6-7 giorni, precedeva una leucocitosi di breve durata (Aubertin e Beaujard), con aumento dei polinucleati e diminuzione dei linfociti. Durante la leucopenia, progressivamente aumentava il numero dei linfociti e contemporaneamente comparivano in circolo grosse cellule linfoidei che, secondo Mottram, rappresentano una vera reazione di fronte alla irradiazione.

Sulla spiegazione della polinucleosi iniziale e della successiva leucopenia, sono importanti i lavori di Benjamin, von Reuss, Shuka, etc. Con irradiazioni circoscritte ad un orecchio d'un coniglio, anche intensive ma limitate, si verificava solo la leucocitosi con linfopenia e ritorno al normale dopo 24 ore, ma non leucopenia.

Gli AA. pertanto concludevano che, mentre le irradiazioni del sangue portavano sempre a leucocitosi, la leucopenia era l'indice di alterazioni delle cellule degli organi emopoietici: ma irradiando l'orecchio del coniglio, non si teneva conto delle alterazioni sugli endoteli vasali e la leucopenia, come appare da alcune mie ricerche, segue costante. Anche Alessandri (1927), irradiando l'orecchio del coniglio, ha riscontrato leucocitosi e leucopenia; legando l'orecchio e slegandolo subito dopo l'irradiazione le alterazioni sono identiche e certamente non dovute a distruzione di leucociti nella massa del sangue circolante, ma come effetto a distanza umorale sui centri emopoietici da sostanze prodotte nella irradiazione.

A spiegare appunto la leucocitosi, si pensò ad azioni chemiotattiche che richiamavano in circolo i polinucleati dal midollo: nel caso di irradiazioni sugli organi emopoietici, Tatarasaky pensava che, mentre i linfociti venivano distrutti, il midollo rimanesse in stato di iperfunzione, mentre secondo Aubertin e Beaujeard, una differente sensibilità del tessuto linfoide e mieloido spiegava la distruzione linfocitaria e l'iperplasia del midollo il quale, protetto dal suo astuccio osseo, non riceveva che minor quantità di raggi. Poichè alla leucopenia precede la leucocitosi, Helber e Linser pensavano come possibile la produzione di una leucotossina

proveniente dalla distruzione dei globuli bianchi, con distruzione nel sangue circolante. Ma inoculando in altri animali il siero di animali irradiati, Heinecke non confermava la distruzione leucocitaria, supposta da Helber e Linser; Klieneberger, nelle leucemie in cui sotto i raggi la distruzione leucocitaria è enorme, giungeva ad analoghi risultati. Non hanno trovato successiva conferma le ricerche di Gurschmann e Gauss, i quali avevano notato differenze di azione col siero di leucemici prima o dopo l'irradiazione: però Upson, con polpa di milza irradiata, riusciva a provocare leucopenia e con milza non irradiata leucocitosi e Behne una distruzione leucocitaria con iniezione intraperitoneale di sangue di cavia irradiata, mostrando inoltre, a conferma della possibilità di una azione indiretta, che irradiando una delle cavia riunite in parabiosi, l'azione sui due animali era la stessa (leucopenia) con la differenza che, mentre nell'animale irradiato la leucopenia si accentua fino alla morte (5°-6° giorno), nell'animale non irradiato le condizioni tornano alla norma.

Gli AA. più recenti (es. Lacassagne e Lavedan - Jolly e Lacassagne, Dazzi, etc.), escludono sia un'azione diretta, sia un'azione indiretta dei raggi X sul sangue circolante, perchè mancano differenze di resistenza fra esperienze in vitro e in vivo, e la conservazione in ghiacciaia dei globuli provenienti dagli animali irradiati non differisce da quella dei globuli bianchi normali.

Tutte le modificazioni che si riscontrano allora dopo una irradiazione (leucocitosi - leucopenia con caduta dei linfociti) andrebbero più semplicemente riferite a modificazioni di distribuzione del sangue, tanto più che l'eosinofilia che si riscontra ricorda quella dello choc emoclasico. Anzi, subito dopo una lieve irradiazione o durante una irradiazione prolungata degli organi emopoietici, può aversi una fase leucopenica breve, che era sfuggita a molti AA.; essa va riferita a squilibrio umorale e solo in piccola parte a distruzione sanguigna nell'organismo. La fase leucocitaria va riferita a emigrazione dei polinucleati dal midollo, mentre la linfopenia va sempre riferita a distruzione dei linfociti nel tessuto linfoide; le leucopenia terminale, infine, andrebbe riferita non a una distruzione, ma emigrazione del sangue, con arresto di produzione negli organi emopoietici. I globuli rossi, tranne la lieve iperglobulia post-irradiazione che accompagna l'emigrazione dal midollo non appaiono ridotti appunto perchè la fuoriuscita del sangue è eccezionale.

Irradiando con piccole dosi, è possibile avere una leucocitosi intensa e prolungata senza la successiva fase leucopenica: tuttavia, non mancherebbe la fase leucopenica iniziale (Gortan), la quale può sfuggire, perchè breve e transitoria, e presentarsi talvolta solo durante l'irradiazione. Sotto le piccole dosi ripetute può aversi anzi una linfocitosi persistente, così Vianello poteva notare che mentre  $1/3$  di H determina una leucopenia netta,  $1/6-1/12$  di H sulla milza dà netta leucocitosi con neutrofilia intensa e linfopenia modica, a cui segue linfocitosi quando, dopo le prime sei ore, i polinucleati tendono a diminuire e qualche volta l'aumento dei linfociti è così intenso da determinare un ulteriore aumento nel numero dei leucociti stessi.

Le piccole irradiazioni giornaliere (radiologi) portano a una inversione della formula leucocitaria con o senza acidofilia: accanto alle variazioni per distruzione avrebbero valore maggiore le alterazioni di distri-

buzione (Caffaratti), per uno stato permanente di squilibrio vago simpatico. Secondo altri, queste variazioni di distribuzione potrebbero essere legate a crisi emoclastiche, all'infuori di qualsiasi azione distruttrice.

Il comportamento delle piastrine nelle modificazioni leucocitarie consecutive alla irradiazione consiste, in genere, in una trombopenia con modificazioni della coagulabilità del sangue.

La radioterapia nelle forme leucemiche comincia da Senn (1903).

Le leucemie acute non trovano, in genere, successo colla radioterapia: anzi, secondo alcuni AA., la malattia che decorre, in genere, in modo tumultuoso come una forma settica, può, sotto la radioterapia, accelerare il suo decorso in genere di 3-6 settimane.

L'azione dei raggi X nelle leucemie croniche è indiscussa, tuttavia essa non rappresenta che una cura sintomatica.

In genere, le differenze di durata fra individui irradiati e non irradiati, è scarsa, salvo naturalmente eccezioni, specialmente pubblicate in questi ultimi tempi: invece è netto il miglioramento e la remissione dei sintomi, sia su altre manifestazioni, con un 50 % netto di remissione della malattia e ritorno della capacità lavorativa, mentre nei non irradiati la cifra si riduce a un 6 %. Il miglioramento è più netto nelle forme mieloidi (90 %), che nelle linfatiche (70 %): è permessa una sopravvivenza maggiore quando la percentuale dei neutrofili è alta. In un mio caso la malattia dura da 9 anni e le condizioni sono a tutt'oggi buone. I casi refrattari ai raggi sono eccezionali: tuttavia i casi inveterati con alto numero di leucociti, con anemia e manifestazioni leucemiche rispondono meno bene alla radioterapia.

In genere, noi irradiamo la milza nelle forme leucemiche, ma alcuni AA. irradiano anche le ossa, almeno nelle forme mieloidi: Upson, irradia solo le ossa, trovo una riduzione anche della milza, ma in genere l'irradiazione delle ossa e del fegato si associa quando la milza è stata più volte irradiata o il risultato colla sola irradiazione della milza è scarso.

Nelle forme linfatiche in genere si irradiano prima le ghiandole e poi la milza, se ingrossata.

Quale delle due forme reagisca meglio alla X terapia, è questione difficile e discussa: in genere, nella forma midollare la riduzione della milza è completa e le condizioni del sangue si mantengono per lungo tempo in buone condizioni: anzi nel sangue si assiste a un rapido miglioramento nel senso qualitativo con riduzione o scomparsa delle forme giovani, mentre il numero totale va progressivamente diminuendo sotto le successive irradiazioni.

Nelle forme linfatiche questa rapidità e progressione di azione è certamente meno evidente, mentre teoricamente — data la grande sensibilità dei linfociti — la forma dovrebbe rispondere rapidamente all'azione dei raggi. Certo è che le forme di linfociti patologici persistono a lungo (radioresistenti: Hirschfeld) nel sangue e la riduzione degli impacchi ghiandolari non è mai totale o completa, se pure è vero che, mentre nella forma mieloidi noi irradiamo e battiamo sempre la milza, nella forma linfatica irradiamo gli impacchi ghiandolari uno per volta.

La radioterapia nelle leucemie deve essere sempre sorretta da esami di sangue ripetuti: può essere utile anche la ricerca dell'azoto urinario.

Ma l'esame di sangue guiderà il radiologo nella dose da somministrare e nella ripetizione delle dosi. Subito dopo l'irradiazione esiste un periodo oscillante, al quale costantemente segue — se la dose somministrata è stata giusta — una diminuzione leucocitaria, con ritorno del sangue verso la norma. Nelle forme mieloidi, riduzione dei mielociti e mieloblasti: aumento percentuale dei neutrofili; gli eosinofili e le mastzellen diminuiscono lentamente, ma le ultime rimangono sempre aumentate: i linfociti diminuiscono in primo tempo coi leucociti, per poi tornare lentamente ad aumentare.

Nella forma linfoida, diminuzione dei linfociti, ma rimane sempre uno stato subleucemico: una diminuzione grave dei linfociti e uno stato aleucemico del sangue può anzi, molte volte, denotare una condizione grave degli organi emopoietici. Successivamente si ritorna man mano al tipo leucemico del sangue con aumento progressivo del numero dei mielociti neutrofili e poi dei mieloblasti.

Anche le condizioni generali sono buone indicatrici per il modo di condurre la cura: la febbre, la cefalea, la debolezza, vanno man mano scomparendo: talvolta, subito dopo l'irradiazione, può aversi febbre e nausea e vomito, disturbi questi ultimi da roentgenkater, e frequenti specialmente nei leucemici inveterati.

Se invece di un successivo miglioramento le condizioni generali vanno peggiorando, è preferibile sospendere le irradiazioni, perchè sotto la cura il quadro ematologico mostra un successivo peggioramento e spesso esiste distruzione grave dei globuli rossi con urobilinuria o ematuria.

E' inutile spingere la cura fino a una riduzione completa dei globuli bianchi: è preferibile fermarsi quando la cifra oscilla sui 20.000 e attendere, sorvegliando il sangue ogni 30-40 giorni. E' inutile procedere con grandi dosi anche perchè, se sotto dosi piccole la riduzione è lenta, è pure progressivamente costante, mentre a una distruzione rapida segue anche un ritorno alle condizioni precedenti più rapido. Certo è che con le successive irradiazioni la forma diviene sempre meno influenzabile e occorre aumentare la dose stando accorti che questa nell'ultimo periodo non finisca di accelerare l'esito. In ogni modo, fra recidive e remissioni, esistono casi, bene curati e bene seguiti, che hanno avuto una durata di molti anni (Gortan, Schlecht, Rieder etc.) come ad es. un mio caso in cura da 9 anni. Anche in casi con un certo grado di cachessia, i raggi roentgen possono portare un miglioramento, purchè la cura vada bene controllata con esami di sangue e tenendo d'occhio le condizioni generali.

Per quel che riguarda la dose, noi siamo contro e con noi la maggioranza oggi dei radiologi è contro il metodo intensivo introdotto da Rosenthal: irradiazione in una sola seduta filtrando attraverso ottone e con raggi duri la milza con tre campi. E' preferibile usare le vecchie tecniche, che sono quelle che danno i risultati migliori, adattando la tecnica al malato: filtrazione modica (3-4 mm. all), raggi di media durezza (25-35 cm. S.E.), non più di un campo al giorno, aumentando successivamente, se necessario, e cominciando sempre con dosi minori. Iniziare una seconda serie di irradiazioni solo quando le variazioni del sangue sono l'indice della recidiva.

Nella *Pseudoleucemia* (intendendo con questo nome le forme di linfadenosi aleucemica e di mielosi aleucemica) le differenze non esistono

che nel sangue, in quanto mancano le modificazioni quantitative mentre le qualitative sono spesso presenti (linfocitosi relativa). E' la forma linfadenica quella meglio conosciuta. La tecnica della radioterapia è analoga a quella della leucemia: sono preferibili le piccole dosi e una filtrazione modica: sotto la radioterapia, sia della milza, sia delle ghiandole, la linfocitosi diminuisce e i polinucleati aumentano: non di rado migliorano anche le manifestazioni cutanee quando sono presenti.

Nella letteratura sono note le statistiche di Hochgürtel (1914), Blumenthal (1920), Haenisch, etc., le quali concordano sui buoni risultati che si ottengono con la radioterapia.

Anche nella *linfogranulomatosi* la radioterapia trova la sua indicazione: la cura va fatta specialmente sulle ghiandole, giacchè solo in piccolo numero di casi si ha tumore di milza notevole e in genere secondario alla comparsa delle ghiandole e la malattia si presenta in una forma localizzata alle ghiandole del mediastino o mesenteriche e tale rimanere per tutta la durata della malattia; o, localizzata in un primo stadio ad alcune ghiandole del collo, essa si diffonde a numerosi gruppi ghiandolari, mentre la febbre, l'anemia e il dimagrimento etc., vanno sempre più aggravandosi. L'opinione più corrente è quella, che se la roentgenterapia può portare sollievo alle condizioni del malato, solo eccezionalmente determina un prolungamento della vita. Ma, secondo ricerche recenti di Voorhoeve, se il granuloma è una malattia che conduce a morte in media dopo due anni dalla comparsa dei primi sintomi, la radioterapia (purchè sia stato fatto un trattamento completo e non insufficiente), può dare dei risultati più durevoli di quanto non si pensi, tanto che la durata della vita, dalla comparsa della malattia, può, in base ai suoi casi, essere ritenuta oltre 4 anni, mentre la durata della vita dopo l'inizio della radioterapia si aggira circa sui tre anni in media.

Sotto la radioterapia si modifica la leucocitosi e l'eosinofilia e il sangue tende a ritornare alla norma: la curva dell'emoglobina può essere presa come buona indicatrice sull'efficacia della cura, mentre la conta dei globuli bianchi ripetuta fa evitare di cadere nella leucopenia.

L'efficacia della cura, la dose da somministrare, variano assai a seconda della radiosensibilità del granuloma, a sua volta dipendente dalla struttura del granuloma in cui prevale la proliferazione del reticolo endoteliale, dallo stadio e dalla sede del granuloma stesso: certo le forme localizzate reagiscono meglio delle forme generalizzate, e in alcune sedi il granuloma reagisce meglio che in altre. Le localizzazioni ossee, ad es., possono essere favorevolmente influenzate, mentre ad es. una localizzazione mediastinica può essere influenzata solo sotto forti dosi.

E' perciò che mentre alcuni parlano di dosi del 20 %, altri parlano di dosi del 70 %: tuttavia occorre sempre saggiare la sensibilità del malato, perchè in un caso citato da Czepa, dopo una dose del 75 % HED, per una localizzazione mediastinica, si ebbe l'esito letale dopo poche ore, per edema tracheale e forte reazione generale. In genere nella linfogranulomatosi si preferisce una filtrazione maggiore che nel caso delle forme leucemiche: 5 mm. alluminio — 0,5. zinco, secondo altri —  $1/2$  -  $1/3$  -  $3/4$  di HED, secondo i vari A.A. Un campo di irradiazione ogni 2-3 giorni: riprendere la cura con la comparsa di nuove manifestazioni senza fare trattamenti continuati preventivi.

Anche nel *linfosarcoma di Kunderat*, la radioterapia trova una delle

sue più importanti indicazioni: i noduli linfo-sarcomatosi mostrano la struttura linfo-citaria, ma con caratteri clinici e anatomici di un tumore maligno: in genere rispetto ai raggi X la sensibilità è notevole, pur essendoci variazioni da caso a caso giacchè sotto il nome di linfo-sarcoma si comprendono tumori a strutture diverse (linfo-citomi, linfo-blastomi e reticulomi) e il tempo di latenza della reazione è breve. Sotto la radioterapia si verifica distruzione rapida dei noduli linfo-sarcomatosi e seppure la radioterapia non porta a una guarigione definitiva, sta il fatto che sotto la radioterapia non solo migliorano le condizioni del malato, ma la durata della vita può essere prolungata di qualche anno prescindendo da quei casi in cui la scomparsa del tumore e le condizioni generali sono migliorate a tal punto da far ritenere il paziente come guarito.

Il linfo-sarcoma appartiene in realtà a quei tumori per cui si citano anche guarigioni spontanee e si è veduto, sia sotto preparati arsenicali, sia durante il decorso di malattie infettive, scomparire il tumore stesso: Beck cita casi di linfo-sarcomi tonsillari guariti sotto la X terapia e Lambadarides, su 26 casi trattati, parla di 5 guarigioni.

La radioterapia va diretta a seconda della sede del tumore: si distinguono una forma cervicale, una forma mediastinica, una forma tonsillare, una forma retroperitoneale. Le metastasi avvengono per via linfatica.

In ogni caso va saggiata la sensibilità del tumore e del malato, poichè nella irradiazione di tumori mediastinici oltre a forti reazioni generali e di febbre per riassorbimento di tossanze tossiche, può aversi aumento del tumore con segni gravi di compressione per edema del tumore stesso. E' perciò che alcuni AA. preferiscono le piccole dosi, almeno come irradiazione di prova: la maggior parte degli AA. somministrano dosi di 30-50-70% HED. Non è senza pericoli la tecnica di Schlecht, di filtrare attraverso lo zinco, somministrando una piena dose con 4 campi nello stesso giorno e praticando dopo 4-6 settimane una seconda serie di irradiazioni.

Nella malattia di Mikulicz la radioterapia è il trattamento di scelta: Fittig, nel 1904, fu il primo a trattare tale malattia e successivamente Ranzi, van Doysen, nel 1905, Freund, nel 1907, Barjon, nel 1909, ecc. Poichè la malattia di M. è una particolare localizzazione (ghiandole salivari-orbitali) di una malattia sistematica dell'apparato linfatico delle linfoadenosi aleucemiche (e secondo alcuni anche del tipo granulomatoso), la tecnica della radioterapia è quella delle malattie già descritte.

La riduzione della milza che si ottiene nella radioterapia delle forme di leucemia mieloide ha suggerito la X terapia anche in altre forme di ingrossamento della milza dipendente da altre cause.

Così, ad es., come vedremo, la radioterapia ha trovato la sua indicazione nella policitemia, nella anemia pseudoleucemica infantum, nelle forme di iperplasia infiammatoria della milza tipo Hodgkin, nelle anemie emolitiche, nelle milze malariche, nel morbo di Banti, ecc.

Nelle anemie emolitiche, mentre Hirschfeld ha ottenuto risultati temporanei, altri AA. non sono riusciti a influenzare la milza.

Nella malaria, mentre la radioterapia della milza non trova indicazioni nelle forme acute, poichè si è veduto che la curva termica della malattia nelle dosi eccitanti, volute dal Pais, non trova che scarse variazioni, la radioterapia può entrare nella lotta contro la malaria se impie-



gata in dosi medie terapeutiche e specialmente nella malaria cronica: può essere però utile, come ha dimostrato il Rossi, nelle forme recidivanti e nelle forme chinino resistenti, specie se associata alla cura chininica: è controindicata nella maggior parte dei casi nei quali la malaria cronica si associa a cachessia. La tecnica da impiegare è quella suggerita dal Rossi: la milza va divisa in campi  $6 \times 8.9 \times 12$ ;  $1/3$  HED-filtrazione 5-10 all. o  $1/3$  zinco; 25-30 S.E., spaziando le sedute a seconda del comportamento del malato e a seconda dell'esame del sangue.

Nelle forme recidivanti e chinino resistenti la radioterapia non è guidata da una possibile azione sui parassiti, ma dal fatto che per tali forme il miglior mezzo di cura (cessata l'azione benefica del chinino-Rossi) è quella di ridestare l'infezione latente: nella malaria cronica invece la radioterapia è volta a modificare quella iperplasia connettivale che si verifica nella milza, seguita da addensamento e riduzione del tessuto proprio dell'organo.

Nel primo caso, irradiare per 4-5 giorni con una seduta al giorno: intervallo di 4-5 giorni e quindi riprendere con due sedute settimanali: verso il 5°-7° giorno dalla prima seduta, accesso febbrile con parassiti in circolo: in 8-15 giorni dopo l'accesso, in genere la riduzione della milza è completa. Coll'associazione chininica si ha il 50 % di guarigioni; il 25 % con la sola radioterapia.

Nelle forme croniche, 3-4 sedute settimanali, fino a riduzione del tumore di milza.

Nel morbo di Banti, la radioterapia non può far concorrenza alla splenectomia, per quanto Klieneberger e David abbiano pubblicato casi di notevole miglioramento.

Anche nell'asma bronchiale, nella tubercolosi polmonare, nel cancro (Stephan) è stata applicata la radioterapia della milza, partendo da diversi ordini di idee: mobilitazione di sostanze immunizzanti, azione sull'apparato reticoloendoteliale, eccitamento aspecifico per le sostanze distrutte, ecc. Sotto il nome di radioterapia alla Manoukhine passa appunto la radioterapia della milza nella tubercolosi polmonare.

Un gruppo tutto speciale di indicazioni alla radioterapia della milza è formato: dalla irradiazione nella emofilia, dalla irradiazione nelle diatesi emorragiche (morbus maculosus), dalla irradiazione della milza nelle emorragie, dalla irradiazione profilattica della milza prima delle operazioni che causano emorragie più o meno gravi.

Stephan è stato il primo ad impiegare l'irradiazione della milza nelle emorragie: ne consegue un aumento della coagulabilità del sangue. Le dosi impiegate da Stephan sono di  $1/4-1/3$  di HED. Neuffert ha impiegato per primo la irradiazione della milza nella emofilia: anche qui per dosi di  $1/4$  HED, misurate sotto filtro di 0,5 zinco, si ottiene un aumento della capacità di coagulazione del sangue fino a raggiungere valori molto vicini al normale per il tempo di coagulazione in vitro.

Nelle diatesi emorragiche Franck, Stephan, Triboulet, Weil, ecc., hanno introdotto l'irradiazione della milza: tuttavia i risultati sono discordi, sia per le modificazioni della trombopenia, sia sui risultati clinici: in genere le dosi somministrate oscillano su di  $1/4-1/5$  di HED. Stephan, nel morbo di Werlhoff, irradiando il midollo, ottenne, per quanto per breve tempo, un aumento del numero dei trombociti, un aumento della emoglobina; in un caso di porpora fulminante poté ottenere, irradiando

la milza, un arresto delle emorragie renali. Nelle forme di porpora emorragica sia di Werlhoff, sia reumatica, Stephan ottenne pure buoni risultati irradiando la milza.

Come profilassi delle emorragie nelle operazioni, la radioterapia della milza ha trovato numerosi seguaci e recentemente Bianchini ha pubblicato un contributo notevole a questo riguardo: la dose somministrata è, in genere, di 1/4-1/3 HED.

A seconda dei vari AA., il meccanismo invocato in aiuto della azione favorevole della irradiazione della milza nelle diatesi è diverso: secondo Stephan, l'irradiazione influenza le cellule reticuloendoteliali sede della funzione coagulante; secondo altri, per distruzione cellulare si libera della trombochinasi e Feissly, irradiando il sangue in vitro citratato e con o senza cellule, ritiene che l'irradiazione terapeutica della milza sia legata alla distruzione cellulare stessa, per quanto altri AA. ritengano che l'azione favorevole si possa esplicare all'infuori della milza, come da ricerche di Wolisch su splenectomizzati (irradiazione dell'intestino, delle ghiandole, ecc.).

L'indicazione della radioterapia nella *policitemia* riguarda naturalmente le forme primarie con iperplasia della parte eritroblastica del midollo e non le forme secondarie (per stasi: malattie di cuore e polmonari). La forma classica di *policitemia rubra* decorre con tumore di milza e cianosi (m. di Vaquez): ma il tumore di milza può mancare e può mancare la cianosi e aversi invece urobilinuria, o ipertonìa (m. di Geisböck: ipertonìa e *policitemia*).

Le prime irradiazioni sono state fatte quando ancora non si conoscevano l'essenza della *policitemia* e pertanto si irradiava la milza ingrossata per analogia con altre malattie. Il tumore di milza è spesso un tumore spodogeno e dopo che Lüdin, nel 1917, dimostrava che la *policitemia* non era che una malattia sistematica della parte eritroblastica del midollo si cominciò ad irradiare le ossa. Ma Lüdin, in realtà, non fu il primo, giacchè Autori francesi avevano già, con risultato negativo, irradiato le ossa e in ogni modo indipendentemente da lui, Trancrè, nel 1917, poteva, dopo irradiazioni delle ossa, ottenere una riduzione dei globuli rossi. In questi ultimi tempi molti Autori preferiscono una terapia combinata midollo-milza in quanto non si dovrebbe diminuire solo la formazione di globuli rossi nel midollo, ma si dovrebbe cercare d'aumentare la funzione della milza con piccole dosi. Il dosaggio è, in genere, vario e da 1/2-2/3 HED si arriva a 3/4 HED e a piene dosi. Si è rimproverato alla radioterapia di danneggiare il tessuto emopoietico e si citano casi, che dopo essere migliorati e tali da rimanere in buone condizioni per cinque anni, hanno presentato reperto di leucemia midollare, ma in realtà casi di *policitemia* che passano in leucemie o casi di leucemie lievi che possono presentare all'inizio segni di *policitemia* sono stati pubblicati anche all'infuori di irradiazione.

Hynck, nel 1906 e Plehn, nel 1907, trattarono fra i primi con la radioterapia alcune anemie, fra cui l'*anemia perniciosa di Biermer*. I risultati però, irradiando sia la milza, sia le ossa, sono contrastanti: in genere si usano dosi piccole di 1/4-1/5 HED: dosi maggiori possono portare a peggioramenti e ad emolisi. Anche nelle anemie secondarie è stata introdotta la radioterapia, irradiando con piccole dosi specialmente le ossa lunghe e le ossa piatte.

## CAPITOLO VI.

### **Radioterapia delle ghiandole a secrezione interna (morbo di Basedow, acromegalia - diabete - ipertrofia del timo, ecc.).**

Il morbo di Basedow rappresenta una delle indicazioni più importanti per la radioterapia. Come ho riferito al XXXI Congresso di Medicina Interna, nell'ottobre 1925, per incarico ufficiale della Società di Radiologia, una prima questione d'ordine generale è quella ripetuta da molti medici, riaffermata più recentemente da Klieneberger e Lick, se la roentgenterapia non sia in fondo una psicoterapia. Sono state, da parte radiologica, portate in campo statistiche numerose sul miglioramento delle recidive postoperatorie, sul confronto dei miglioramenti ottenuti con le sole cure igieno-dietetiche e la cura radiologica, ma oggi tutte queste statistiche appaiono sorpassate, poichè non è possibile disconoscere le modificazioni che i raggi X sono capaci di portare nella profondità dei tessuti e sulla tiroide in specie.

Una seconda questione di interesse chirurgico è omai anche essa sorpassata: le affermazioni di Eiselsberg che la radiologia determini adenenze le quali possono rendere difficile un successivo intervento, sono smentite dalla maggioranza dei chirurghi moderni e Dane, su 321 casi di gozzo semplice o esoftalmico irradiato e operato, non ha trovato mai formazioni di adenenze.

Una terza questione è quella del timore e della preoccupazione di molti medici per le possibili alterazioni cutanee dopo la radioterapia nel Basedow; ma la radioterapia del Basedow, iniziata da Williams nel 1902 e continuata dal Pusey nel 1903, conta omai l'esperienza di un quarto di secolo. Il radiologo conosce bene la radiosensibilità tutta speciale della pelle dei basedowiani e il radiologo, padrone del suo apparecchio, sa bene il modo di evitare possibili lesioni. Esclusa la possibilità da parte di un radiologo provetto di lesioni cutanee, rimane solo il fatto che dal punto di vista estetico la radioterapia non rappresenta sempre un mezzo ideale perfetto: la persistenza di un certo grado di struma, una pigmentazione bruna qualche volta insistente e in certi casi - a distanza di tempo - la possibilità di numerose telangectasie, possono essere rimproverate alla cura.

Una quarta ed ultima questione è quella che riguarda i pericoli della radioterapia: la radioterapia in sè non offre speciali pericoli: la mortalità è, si può dire, nulla, poichè su migliaia di malati trattati si possono annoverare 5-6 casi di morte, tutti risalenti a molti anni addietro quando non era stata ancora fissata la tecnica della cura e non si era insistito abbastanza sul fatto che bisogna sempre saggiare la sensibilità del paziente per timore di complicazioni per sostanza tiroidea cacciata in circolo sotto l'irradiazione. Per le stesse ragioni di controindicazione alla cura ha poco valore il caso di Cordua, di passaggio dal Basedow al mixedema: ma nelle forme in cui si associano segni di deficit e di iperfunzione è legge per il radiologo la prudenza, se non l'astensione.

Lo spoglio delle statistiche è interessante non per mettere un metodo contro l'altro, ma per fissare le indicazioni dei singoli metodi: le statistiche si equivalgono infatti quando andiamo a confrontare le cifre sia

rispetto alle guarigioni, sia rispetto al miglioramento, sia rispetto alle recidive, sia rispetto alla persistenza della guarigione o della capacità lavorativa.

Le statistiche da noi più importanti e recenti sono quelle del Gavazzeni (65 casi, 1921) e del Bertolotti (51 casi, dal 1916 al 1923); e le più importanti all'estero sono quelle di Lars Edling (30 casi, 1923); di Fischer (490 casi, 1923); di Holmes e Merrill (116 casi, 1924); di Sielmann (328 casi, 1923).

Prendendo in blocco questi 1080 casi le guarigioni oscillano dal 38% (Gavazzeni) al 35% (Bertolotti); al 30% (Lars Edling e Holmes e Merrill), al 50% (Sielmann).

E se nelle statistiche di Gavazzeni e Bertolotti si tien conto delle sole forme genuine le cifre raggiungono quelle di Sielmann.

Per quel che riguarda i miglioramenti, questi oscillano dal 38% (Gavazzeni) al 45% (Bertolotti); al 58% (Holmes), al 44% (Sielmann). Gli insuccessi si aggirano sul 16% (Gavazzeni, compresi i risultati scarsi), sul 20% (Bertolotti, Lars-Edling); sul 5% (Sielmann). Le recidive appaiono rare (Gavazzeni, dopo 1-2 anni); oscillano sul 7%, secondo Lars-Edling.

Bisogna tuttavia intendersi sulla parola guarigione, che se figura nelle statistiche di Gavazzeni, Bertolotti, Sielmann, non figura che sotto la parola molto migliorati nelle statistiche di Lars-Edling e di Holmes e Merrill.

In realtà, se dovessimo tener conto della scomparsa di *tutti* i sintomi, non si può negare che un certo grado di esoftalmo e i concomitanti sintomi di Graefe, Moebius e Stelwag spesso persistono, sia pure attenuati e d'altra parte la riduzione dello struma è spesso lenta e incompleta.

Ma anche nel campo chirurgico manca l'accordo su questo argomento e la parola guarigione è diversamente interpretata. Tuttavia ciò è ben diverso di quando parliamo di miglioramento con la quale parola intendiamo una attenuazione della sindrome, che può riaggravarsi e che può tuttavia migliorare nuovamente sotto la cura: in questo senso appunto il Perussia parla della terapia Roentgen come di una cura sintomatica in quanto i malati, apparentemente guariti, sono degli ipertiroidi molte volte allo stato latente.

Il chirurgo vuole per sè affidati i casi che vanno assumendo o hanno carattere di gravità, o quelli che facilmente recidivano dopo avere tentate altre cure, specie poi se la condizione locale non permette l'attesa; i casi più gravi, dopo un certo periodo di cura medica, mentre i casi di modesta gravità e le forme imprecise possono essere lasciate alla cura medica. La radioterapia può trovare nettamente il suo posto. Le forme che più si giovano della radioterapia sono le forme genuine e recenti: i risultati sono spesso mediocri e temporanei nelle forme non genuine, benchè le guarigioni e i miglioramenti hanno anche qui una buona percentuale. Con prudenza e riserbo vanno trattate le forme con sintomi tossici e specialmente con disturbi cardiaci, in quanto va specialmente saggiata la reazione individuale per timore di reazioni non desiderabili per sovrastanza tiroidea cacciata in circolo. Non vanno trattate le forme con compressione tracheale o le forme di strumi irregolari di antica data. Una piccola percentuale di insuccessi esiste anche nelle forme genuine e molte

ragioni sono state portate a sostegno del fatto; ma a parte la durata della malattia, la possibile associazione di alterazione di altre ghiandole endocrine o l'associazione di alterazioni del simpatico cervicale, ecc., va tenuta presente l'etiologia, poichè è inutile, in una forma di origine luetica, insistere con la radioterapia.

I sintomi del Basedow che sotto la radioterapia si modificano e per ordine di tempo e per relativa rapidità sono non i sintomi della triade classica, ma i sintomi nervosi (agitazione, insonnia, irritabilità, ecc.); i sintomi vasomotori e secretori (rossore, dermografismo, iperidrosi, diarree, ecc.), e i sintomi a carico del ricambio e del sangue: si può assistere perciò al ritorno delle mestruazioni, mentre le condizioni generali rifioriscono e aumenta il peso del corpo.

Dei sintomi cardinali del Basedow il tremore è quello che si va attenuando e si fa meno molesto: la tachicardia, per quanto più lentamente, anche essa migliora; lo struma e l'esoftalmo sono i segni più ribelli e lo struma forse più dell'esoftalmo. Naturalmente il miglioramento ha bisogno di un certo periodo di tempo per verificarsi: ma già dopo 2-3 settimane possono aversi modificazioni della tachicardia, delle condizioni generali e del peso. In genere è preferibile praticare 3-4 irradiazioni a giorni alterni, con pause di 20 giorni: in genere sono necessarie 2-6 riprese: altri preferiscono fare sedute ebdomadarie e pause di 2-3 mesi almeno per la prima volta, ma in un mondo o nell'altro, già dopo la terza-quarta irradiazione, si possono avere i primi segni di miglioramento, tenendo presente però che per un trattamento completo occorrono da 2-3 mesi fino a 8-10 mesi.

Il collo, sede della irradiazione, viene diviso in tre campi (uno mediano e due laterali): a questi tre può aggiungersi e sommarsi col terzo un campo timico.

Nordentoft e Blume anzi preconizzarono la sola radioterapia timica per analogia alla timestomia chirurgica nel Basedow: ma se le loro statistiche appaiono assai favorevoli, sta di fatto che la terapia associata è dubbia per efficacia, salvo forse in quei casi che rientrano nelle forme di Basedow timogeno (ipertrofia timica, ghiandolare, splenomegalia, linfocitosi, ecc.). Altri AA. hanno proposto (dati i rapporti della tiroide con altre ghiandole endocrine) anche altre terapie associate: tiroidea surrenale; tiroidea pancreatica; tiroidea ipofisaria; tiroidea ovarica. In considerazione pratica vanno prese solo le terapie combinate tiroidea ovarica e tiroide pancreatica, agendo sul pancreas (di cui è netto l'antagonismo funzionale) e sull'ovaio con irradiazioni a tipo di eccitamento o per lo meno sull'ovaio con dosi maggiori, ma tali da determinare una castrazione temporanea e non definitiva.

La radioterapia del Basedow è una terapia moderatrice: vanno escluse perciò, a parere della maggioranza dei radiologi, tutte quelle tecniche sostenute specialmente in Germania, delle dosi piene massive (Voll-dosis), nonchè le così dette Thyreoidaldosis e le Basedow-dosis di Seitz e Wintz (50% HED). Le dosi piene e massive possono portare a conseguenze non indifferenti e in coloro che presentano specialmente fenomeni cardiaci possono dare fenomeni gravi per quantità enorme di sostanza tiroidea (o prodotti di disfacimento cellulare in rapporto alla teoria dell'autolisi del Pende?) cacciata in circolo, come anche recentemente ha potuto osservare Franco, in un caso di Basedow nel quale tutti i fenomeni si riacutizzavano ad ogni irradiazione.

In ogni modo vanno preferite le filtrazioni medie (3-5 mm.), con scintilla equivalente di 28-35 e 3-4-6 unità H per campo, saggiando la reazione individuale.

Le modificazioni che si verificano nella tiroide Basedoviana dopo la radioterapia sono state studiate in quei casi in cui, in secondo tempo, si è proceduto alla estirpazione. Il parenchima tiroideo è, in realtà, molto meno sensibile che il tessuto timico e il tessuto ovarico e le ricerche praticate da Krause e Ziegler, Pfeiffer e Rave hanno dimostrato modificazioni scarse del parenchima anche dopo irradiazioni intensive. Ma queste ricerche non sono molto recenti mentre quelle praticate di recente, dimostrano che sotto la radioterapia si ha proliferazione del tessuto connettivo che strozza gli isolotti cellulari con diminuzione netta del parenchima funzionante.

Un criterio ottimo per seguire l'andamento della cura è il seguire le modificazioni del metabolismo basale: non privo di interesse è seguire le modificazioni del sangue e, secondo Tarnaceanu, di importanza prognostica potrebbe essere lo studio delle modificazioni di Goetsch sotto la radioterapia.

Le modificazioni del sangue possono essere in realtà un buon criterio circa l'andamento della cura; la linfo e la monocitosi si modificano parallelamente al miglioramento dei sintomi stessi e l'assenza o la scarsità delle modificazioni qualitative, specie dei monucleati (nel senso di un ritorno verso la norma), possono essere un buon indice della resistenza o meno della forma alla radioterapia. Le modificazioni invece della reazione di Goetsch sotto la cura non credo possono essere prese come base per l'andamento della cura stessa: il valore della reazione di G. è, del resto, discusso e sembra di minor valore della iperglicemia provocata e delle variazioni del metabolismo basale. Secondo Tarnaceanu, se la reazione di G. è positiva, la cura andrebbe continuata fino alla scomparsa della reazione stessa, ripetendo l'irradiazione dopo due mesi; se in questo caso è positiva, essa prelude alla recidiva. Oltrehè prevenire la recidiva, la prova di Goetsch costituirebbe una prova biologica su cui il radiologo potrebbe basarsi non solo per la cura, ma anche per scegliere i casi; infatti quelli con reazione inizialmente negativa non sarebbero suscettibili di miglioramento.

Il criterio delle variazioni del metabolismo basale appare invece senz'altro accettabile e le variazioni del metabolismo appaiono come una delle modificazioni più importanti sotto la radioterapia e possono rappresentare un buon criterio sulla ripresa o non dei cicli di irradiazione, specie nei casi in cui l'esoftalmo e lo struma siano poco modificati.

Col miglioramento clinico vanno pari passi le modificazioni del metabolismo basale e sono specialmente A.A. americani (Means, Aub, Holmes, ecc.), e più recentemente francesi (Sézary, Beaulieu, Delherm, ecc.) che hanno dimostrata l'importanza di queste variazioni sotto la radioterapia.

La radioterapia dell'acromegalia e dei tumori ipofisari in genere costituisce un capitolo di notevole importanza.

Le affezioni dell'ipofisi possono essere riunite in tre grandi gruppi:

- a) tumori ipofisari uniti ad acromegalia o a gigantismo acromegalico;
- b) tumori pituitari senza sindrome ipofisaria;

c) tumore con segni di ipofunzione e con segni di nanismo ipofisario e di distrofia adiposo genitale.

Se nei tumori della pars intermedia o del lobo posteriore la radioterapia può essere utile per ottenere una riduzione del tumore, essa in realtà trova le sue più preziose indicazioni (come mi esprimevo nella relazione sulla radioterapia delle ghiandole endocrine, tenuta al VI Congresso Italiano di Radiologia Medica, nel 1925) nell'acromegalia, riducendo l'iperfunzione ipofisaria e il volume del tumore che fa da compressione sull'ottico. I vantaggi della radioterapia appaiono tanto più evidenti quando si consideri la gravità dell'intervento operatorio, anche se eseguito per via transnasale, come appare confrontando le varie statistiche chirurgiche che presentano un'alta mortalità, se si eccettui la statistica di Cushing (sei morti su 53 interventi).

Sotto la radioterapia, a parte la regressione dei sintomi oculari, scompaiono le cefalee (Bertolotti, Gavazzeni), si può avere il ripristino delle funzioni sessuali e della forza muscolare e quel che più è importante non solo si può modificare l'aspetto somatico, come nel caso riferito dal Bertolotti e seguito per molti anni, ma si può perfino assistere alla ricostruzione del pavimento sellare e del profilo sellare per una recalcificazione dell'osso, come appare dalle documentazioni del Bertolotti, che è stato fra i primi, in Italia, a occuparsi largamente e profondamente dell'argomento: fu nell'Istituto da lui diretto che, nel 1908, il Gramegna iniziava la cura delle forme acromegaliche. Le modificazioni più interessanti sotto la radioterapia sono quelle che riguardano le alterazioni oculari: emianopsia, diminuzione della acuità visiva; modificazioni oftalmoscopiche dovute alla degenerazione discendente delle fibre ottiche: disturbi tutti che vanno sotto il nome di sindrome chiasmatica, studiata largamente dal Di Marzio e dal Bertolotti da noi. Le pubblicazioni recenti del Bertolotti son tanto più interessanti perchè riguardano casi seguiti per un lungo periodo di anni (da 4-6 anni) e quindi le modificazioni ottenute non possono rientrare in quelle regressioni spontanee che nell'acromegalia, sono già state notate sia nei riguardi delle alterazioni oculari, sia nei riguardi delle funzioni sessuali: regressioni, in ogni modo, di breve durata.

Non v'è dubbio che esistano casi refrattari alla radioterapia: bisogna tenere conto della natura e della sede del tumore e anche della etiologia: un tumore che non sia del lobo anteriore ipofisario a cellule cromofile e a tipo iperfunzionante non può rispondere alla radioterapia in modo adeguato.

Nella sindrome chiasmatica la forma classica è l'emianopsia eteronima bitemporale: ma può aversi anche emianopsia eteronima unilaterale con o senza ambliopia del lato opposto; con o senza lesione del fascio maculare; può aversi emianopsia nasale, emianopsia retrochiasmatica, qualche volta con sindrome della parete esterna del seno cavernoso tipo Foix e infine anche restringimento concentrico del capo visivo e scotoma centrale. Le lesioni del nervo ottico vanno di pari passo con le alterazioni del campo: mentre è eccezionale la papilla da stasi, che può aversi nei tumori pituitari senza sindrome acromegalia, nell'acromegalia si ha in genere atrofia ottica discendente senza segni di nevrite ottica, mentre contemporaneamente si hanno lesioni dell'acuità visiva. Orbene, nei casi riportati dal Bertolotti, non solo si assiste al miglioramento del visus,

che da 1/10 può portarsi fino alla reintegrazione quasi completa; non solo si assiste a un ampliamento del campo visivo con sostituzione dello scotoma assoluto temporale in scotoma relativo e con reintegrazione quasi completa della sensibilità luminosa, ma queste modificazioni persistono da anni, tanto che i pazienti sono ritornati perfino alle loro occupazioni. Del resto le statistiche di coloro che, fuori d'Italia, si sono occupati dell'argomento (Béclère, Biro, Schaefer e Chotzen, Müller e Czepa, Gunsett, Küpferle, Flateau, ecc., e recentemente Birch-Hirschfeld (54 casi 45 miglioramenti), confermano il miglioramento che sotto la radioterapia può verificarsi nell'acromegalia non solo nei sintomi generali, ma anche nei sintomi oculari e confermano altresì la persistenza del miglioramento a distanza di anni (Terrier, 4 anni; Biro, 1-2 anni, ecc.).

Il criterio fondamentale per la cura è, in ogni modo, la sintomatologia oftalmica e la cura è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata: ma anche nei casi gravi talvolta possono aversi dei miglioramenti e pertanto la controindicazione voluta da Béclère e Jaugas quando esistono segni di cachessia (diminuzione del peso corporeo, caduta dei peli, torpore, ecc), va preso in senso non assoluto.

Naturalmente la terapia è inefficace nelle forme cistiche.

Anche nei tumori ipofisari senza sindrome acromegalica la radioterapia può trovare indicazione anche quando esistono segni di deficit funzionale, giacchè l'insufficienza ghiandolare può essere secondaria alla compressione del tumore. Naturalmente va tenuto conto della etiologia nei casi di sindrome di Froelich, perchè essa si può avere non solo per tumori propri della base del cervello o dell'infundibolo o dell'ipofisi invadenti la base, ma anche per idrocefalo e meningite sierosa, encefalite epidemica, traumi della sella, ecc.

Nel morbo di Froelich si possono avere segni di localizzazione infundibolo ipofisaria (disturbi visivi con papilla da stasi, alterazioni selari, convulsioni a tipo epilettico, ecc.), per i quali possono esistere indicazioni per la radioterapia.

La tecnica della radioterapia va considerata a seconda dei casi: la tecnica del Gramegan nell'acromegalia consisteva ad irradiare l'ipofisi attraverso la bocca; successivamente Béclère proponeva 4 campi di irradiazione, due temporali e due frontali; si può dire che 4 sia il minimo dei campi da irradiare, giacchè altri preferiscono un numero maggiore; Salzmann, 5 campi, da un orecchio all'altro; Gunsett suddivide la testa in piccoli campi in modo da irradiare concentricamente l'ipofisi, aggiungendo un campo sul tetto: occorre naturalmente centrare il tubo sull'ipofisi, e a questo scopo Kriser ha introdotto recentemente il suo Schädel-quadrant, che facilita la centratura.

Oggi, in presenza di forme ribelli, si tende ad irradiare oltre che l'ipofisi anche altre ghiandole e specialmente l'ovaio (Nemenow, a dose eccitante).

E' difficile stabilire il numero delle serie: le pause devono essere almeno di un mese (Lenk). Allo scopo di evitare le cefalee post-irradiazione e l'epilazione non è necessario fare arrivare sull'ipofisi quelle dosi che si danno in casi di tumore cerebrale senza segni di acromegalia: così alcuni parlano di una dose profonda del 60-70%, mentre altri 90-100%: in ogni modo occorrono raggi duri e filtrati e procedendo con prudenza in modo da tener conto della radiosensibilità dell'ipofisi, ripe-



tendo, se necessario, più serie di irradiazioni. Per i tumori senza segni di acromegalia la maggioranza degli AA. preferisce dosi maggiori e trattandosi in genere anche nel morbo di Froelich di epitelioi e di sarcomi, gli AA. tedeschi somministrano sotto filtro la dose del carcinoma o del sarcoma e ripetendo l'irradiazione ogni due giorni fino a dare sul tumore il 170% (Salzmänn).

Le ricerche sull'influenza della radioterapia nel *diabete mellito* sono del tutto recenti: la radioterapia sul pancreas è una terapia del tipo di eccitamento, nella speranza di modificare, sotto la irradiazione, non solo i valori della glicemia, ma anche, analogamente a quanto accade talvolta nella terapia insulinica, di ottenere degli effetti a scadenza più o meno lunga, mettendo il pancreas in condizione di riprendere la sua funzione.

La dose da applicare è un 5-8% della HED somministrando sulla pelle un 30% nel tratto compreso fra arcata costale, ombellico e ombelicale trasversa. La dose può essere applicata in una sola volta, ma in genere è utile saggiare lo stato del pancreas suddividendo la dose stessa in due giorni, seguendo successivamente la curva glicemica (la curva della glicosuria è meno importante e legata a troppi fattori): è bene attendere almeno sette giorni prima di applicare una seconda e analogamente al più una terza irradiazione, in modo da non dover danneggiare la funzione del pancreas. I casi di radio-eccitamento pubblicati sono scarsi: Salzmänn, in 9 casi, ha ottenuto abbassamenti dei valori della glicosuria, ma in genere transitori, salvo in un caso per la durata di nove mesi; Stephan invece non ha avuto che insuccessi; irradiando il fegato allo scopo di eccitare le cellule di Kupfer, altri AA., tracci Simon, Menetrier e Touraine, hanno ottenuto diminuzione della glicosuria; diminuzioni transitorie della glicemia e della glicosuria hanno pure ottenuto Dresel, Beumer, ecc., irradiando ad alta dose i surreni antagonisti della funzione pancreatica.

Come ho riferito al VI Congresso Italiano di Radiologia, unitamente al prof. Marino (per la parte analitica), io ho praticato una larga serie di ricerche su diabetici, irradiando il pancreas, l'ipofisi, i surreni, l'ovaio o la tiroide; e studiando il comportamento della curva glicemica. Dall'insieme delle nostre ricerche appare che se si tiene conto della glicosuria, si ha in realtà, molte volte, un abbassamento con modificazione della soglia di eliminazione dello zucchero e aumento della tolleranza degli idrati; ma tenendo conto della curva glicemica solo in alcuni casi si ha una diminuzione dei valori della glicemia, ma transitoria per sette-otto giorni, per quanto dopo una seconda applicazione si possano avere oscillazioni analoghe, per quanto sempre meno evidenti; ma in altri casi, dopo un transitorio abbassamento, i valori superano quelli iniziali come se il pancreas fosse depresso nella sua funzione.

Pertanto, dal punto di vista terapeutico, le modificazioni apportate nella glicemia per la irradiazione pancreatica, hanno poco o nessun valore pratico. Variazioni nella curva glicemica si ottengono anche irradiando, invece del pancreas, i surreni; l'ipofisi e la tiroide (con dosi depressanti), ma le variazioni hanno poco valore dal punto di vista pratico.

Anche il *diabete insipido* può giovare della roentgenterapia almeno in quei casi in cui esiste un tumore del lobo medio o posteriore o dei pressi dell'ipofisi.

Le ricerche sperimentali (Leone, Milani, Epifanio), sono dubbie: mentre irradiando cani adulti Leone ha potuto notare, in qualche caso, poliuria transitoria con fenomeni di ingrassamento e in quattro casi poliuria permanente rispetto ai controlli, le ricerche mie e di Epifanio non hanno dimostrato variazioni nette di concentrazione urinaria nè segni evidenti e netti di poliuria.

L'*ipertrofia del timo* trova nella radioterapia un mezzo veramente efficace: Friedländer, in America, fu il primo ad applicarla, e nel 1907 egli già riportava una statistica di 100 casi irradiati e si può dire che la radioterapia ha oggi sostituito completamente il trattamento chirurgico, che dava una larga mortalità, fino del 38-40 %. Non esistono casi di morte imputabili direttamente alla radioterapia e se esistono casi di morte improvvisa, questi si verificano nell'*ipertrofia timica*, che fa parte dello stato timico linfatico, e cioè non è allora un fatto isolato, ma l'*ipertrofia del timo* partecipa a quell'*iperplasia* che colpisce tutto il sistema linfatico. Indicazione netta della radioterapia sono i casi di *ipertrofia timica* che si presenta come condizione isolata preesistente alla nascita e che, comprimendo la trachea, si rivela con una serie di segni clinicamente caratteristici.

La tecnica consiste nell'irradiare con un campo anteriore a cui alcuni aggiungono due campi dorsali: filtro 2-4 mm. all.; 28-32 cm. scintilla; non oltre 5 H per seduta. Nei casi gravi Cremieux e Régard preferiscono intubare e dare una forte quantità di raggi: filtrazione per 4 mm. di alluminio; dose corrispondente alla tinta B del cromoradiometro di Bordier; dopo 20 giorni un'altra seduta con una dose corrispondente alla tinta I (nei casi comuni 4-5 sedute, una per settimana, dose corrispondente alla tinta zero di Bordier).

Gli effetti della radioterapia sono rapidi e già dopo 24-48 ore si ha un miglioramento. Secondo Solomon la tecnica è la seguente: forme acute: 2000 R sulla regione timica anteriormente e 1000-1500 posteriormente; nelle forme a evoluzione lenta 4-5 sedute settimanali con 500 R per campo.

Nella *adiposi* la radioterapia può trovare alcune indicazioni: ma occorre ricordare che se le *adiposi* sono state divise in forme esogene da iperalimentazione e endogene da alterazione endocrina, in realtà, accanto al fattore esogeno, vi è sempre il fattore endogeno che influenzano insieme il disturbo dell'obeso, il quale consiste non in una aumentata assunzione di cibo, ma in una sproporzione fra consumo e introito. Nel morbo di Froelich, l'indicazione non è costituita dall'*adiposi*, ma dai segni di aumentata pressione intracranica e nei disturbi oculari: tuttavia l'*adiposi* può anche migliorare. Nelle altre forme di obesità, le applicazioni di radioterapia sono ancora allo stato di esperimento: in genere nei tipi di obesità più noti, l'origine è un ipotiroidismo, ipogonitismo, ipotuitarismo: esistono casi di obesità in amenorriche, in cui pure una irradiazione, sempre a tipo di eccitamento, potrebbe giovare. Così Ascoli e Fagioli hanno ottenuto miglioramento dell'*adiposi*, sviluppo di peluria e degli organi sessuali in un caso di distrofia adiposa genitale, con il radioeccitamento dell'*ipofisi*; altri AA. hanno ottenuto il miglioramento della *adiposi* colla radioterapia in casi di tumori surrenali (a sindrome genito-surrenale o *irsutismo*); altri, miglioramento della *adiposi* colla irradiazione dei surreni, in quanto ricerche recenti hanno dimostrato l'im-

portanza della porzione cortico-surrenale, che agisce in senso anabolico sul ricambio e specialmente sulla formazione del grasso e sulla formazione di speciali lipoidi. Sperimentando sui cani, unitamente al prof. Marino, io ho pressochè costantemente riscontrato con irradiazioni moderatrici dei surreni, una diminuzione del peso corporeo e anche in due individui obesi la radioterapia surrenale ha portato a modificazioni del peso e a modificazioni notevoli della colesterina.

Nell'*addison* e nei *tumori surrenali*, la radioterapia può trovare utili indicazioni, specie nei tumori surrenali e specie in quelli come gli iper-nefroidi a sindrome di iperfunzione (caso ad es. del Bertolotti).

Qualche osservazione esiste nella letteratura di radioterapia dell'*Addison*, ma il miglioramento non è stato in genere che temporaneo e non tanto sul colorito bronzino, quanto sulle condizioni generali e sulle forze. Certo la radioterapia nell'*Addison* è, nella maggioranza dei casi, assai discutibile, e le dosi preconizzate da alcuni AA. (Hessmann: filtrazione 10 mm. all. due campi anteriori e due posteriori: 2-3 S.N. per campo) sono tali che possono finire per alterare anche le parti sane di parenchima e d'altra parte occorre tener presente anche l'etiologia non sempre tuberculare.

La radioterapia surrenale nella *ipertensione*, è stata per la prima volta applicata da Zimmern e Cottenot, i quali, in casi di ipertensione senza lesioni renali o vascolari, hanno ottenuto un abbassamento della pressione sanguigna (4 mm. all., 8-10 H per lato).

Groedel, Stephan non hanno confermato queste ricerche, mentre altri AA. hanno riscontrato variazioni di un certo valore: Weinstein, invece, ha ottenuto aumento di pressione dopo irradiazione surrenale e Franco risultati diversi, a seconda dello stato funzionale dei surreni. Variazioni costanti hanno invece ottenuto Groedel, ma irradinando l'ovaio nel climaterio; Fraenkel e Geller irradinando l'ipofisi. Da alcune esperienze su cui ho riferito nella mia relazione sulla radioterapia dell'e ghiandole endocrine, a me sembra di poter concludere che l'irradiazione sui surreni in condizioni normali sia nell'uomo sia negli animali, tende a portare un aumento della pressione, con un ritorno alla norma, o con caduta di pressione, che prelude alla morte dell'animale quando l'irradiazione abbia superato un certo limite. Negli individui ipertesi si ottengono variazioni di pressione, ma sono contenute in limiti tali da lasciare assai in dubbio sull'efficacia terapeutica.

Anche per irradiazione del testicolo (Bellucci), si possono ottenere nei vecchi variazioni di pressione nel senso di una diminuzione sia della pressione massima sia anche, benchè in modo meno sensibile, nella pressione minima.

La radioterapia delle ghiandole endocrine, all'infuori di queste indicazioni, costituisce un capitolo del più grande interesse: sperimentalmente è possibile dimostrare alterazioni dello sviluppo, irradinando l'ipofisi (ricerche di Nuvoli, Geller, Epifanio, Milani: le alterazioni non ricordano in genere però il tipo rachitico riscontrato da Nuvoli); così pure, irradinando il timo (Milani), i testicoli (Lapenna). Sotto la radioterapia delle ghiandole endocrine, si possono riscontrare modificazioni qualitative e quantitative del sangue, ed oggi che le modificazioni del sangue dopo la radioterapia in genere vengono riferite a condizione di distribuzione sanguigna, le ghiandole endocrine per i rapporti che passano

fra esse e il reperto sanguigno, vengono ad acquistare una notevole importanza.

Ricerche, su cui io ho già riferito al 6° Congresso di Radiologia, dimostrano che, se irradiando, ad esempio, l'ipofisi, l'irradiazione contemporanea del midollo nel tavolato ci dà nel sangue periferico le modificazioni caratteristiche quantitative; s'impiantano però sulle curve ottenute modificazioni qualitative tali, le quali ci dimostrano che esiste uno stretto rapporto tra alcune, almeno, delle ghiandole a secrezione interna e il reperto morfologico del sangue. Anche i rapporti tra radioterapia endocrina e metabolismo, sono stati in questi ultimi tempi largamente studiati: ho già accennato alla influenza della radioterapia pancreaticica sul ricambio dei carboidrati; e sulle modificazioni del metabolismo basale sotto la irradiazione della tiroide.

Maselli, Broesamben, Fogelberg, con lo studio della glicemia del sangue, hanno constatato l'aumento della glicemia sotto la irradiazione della tiroide a tenue dosi; Agazzotti e Balli hanno riferito sull'equilibrio dello zucchero nel sangue dopo irradiazione degli organi parenchimatosi; unitamente al prof. Marino, io ho studiato il comportamento dei grassi, dei lipoidi, dell'adrenalina per irradiazione dei surreni; Fornero e Balli hanno potuto constatare, sotto l'irradiazione endocrina (ghiandola miometrale), uno spostamento zonale delle secrezioni metaplasmatiche specifiche e nei surreni constatavano non solo un aumento di tutti i prodotti di secrezione, ma anche la comparsa di lipoidi della serie dei fosfatidi, fra la zona reticolata e midollare, mentre normalmente solo la zona fascicolata ha una fascia luteinica.

Non mancano infine sia ricerche sul metabolismo dei sali o dell'azoto, sia studi intesi a determinare per ogni singola ghiandola endocrina le modificazioni relative al metabolismo (ad esempio tra castrazione e metabolismo).

## CAPITOLO VII.

### **La radioterapia della tubercolosi polmonare e delle varie affezioni tubercolari.**

La radioterapia della *tubercolosi polmonare* può essere distinta in una terapia indiretta e in una terapia diretta. La indiretta si ricollega alle ricerche di Manoukhine (1913), il quale, irradiando la milza a piccole dosi, cercava di mettere in libertà anticorpi e alessine, allo scopo di favorire la fagocitosi e distruggere gli agenti infettivi. Esperimentando su 7000 tubercolosi, ottenne guarigione in 1462 malati, irradiando la milza con 1 H sotto filtro di 1 mm. all., con una media di 8-10 sedute, per ottenere già una modificazione evidente dei sintomi (tosse, diminuzione della febbre dopo iniziale aumento termico, aumento del peso, scomparsa delle emottisi per aumento della coagulabilità del sangue etc.). Fiorini e Zironi (1913-14), negano la possibilità di modificazioni umorali provocate dalla radioterapia della milza e, insieme al Coleschi, negano i miglioramenti nella tubercolosi con la radioterapia della milza; Serena (1914) conferma i risultati di M. e analogamente Fraenkel, Bèclère, Va-

quez (1922), Donat (1922), Portmann (1922). Trèmolieres e Colombier, analogamente a Fiorini e Zironi, ritengono che nel decorso della malattia infettiva abbia valore l'iperleucocitosi e non la leucolisi: tuttavia, irradiando la milza, anche essi confermano il miglioramento che si può ottenere, sia nello stato generale sia nelle condizioni ematologiche dei tubercolosi. Réchou, con le irradiazioni sulla milza, ottenne aumento dei globuli rossi, variazioni leucocitarie e miglioramento nelle condizioni generali nel 50 % dei casi. D'Arman e Casonato (1923), usando la tecnica di M., ottennero miglioramenti nelle forme febbrili; Musante (1922), usando la terapia combinata polmoni-milza, ottenne miglioramento in forme tubercolari tendenti alla sclerosi e contemporaneamente modificazioni del sangue, non solo morfologiche (globuli bianchi), ma umorali (aumento delle alessine, agglutinine, anticorpi). Maragliano, di recente (1924), ha cercato di imitare con la radioterapia ciò che si fa con la elio e la fototerapia, evitando di portare l'azione dei raggi X sugli organi interni e cercando di fermare l'azione ai tegumenti esterni (1/10 H ogni giorno - 15 S.E. - 1 mm. all. per 10 giorni - 15 giorni di riposo - 4-5 cicli). Quale sia il meccanismo di azione di questo metodo, è certo che un miglioramento delle condizioni generali, dello stato del sangue, della tosse e dell'espettorato etc., è possibile ottenere: in Germania Fraenkel è stato fra i primi sostenitori (1914) della tecnica di Manoukhine e le ricerche più recenti concordano con questi risultati: la tecnica è quella delle piccole dosi (0,9-1 H; 1-3 mm. all.).

La terapia diretta sul *polmone*, è di data più recente e, si può dire, comincia con le ricerche di Bacmeister e Küpferle, i quali hanno cercato di dare basi a questa terapia con ricerche sperimentali, del resto già iniziate da AA. francesi, quali Bergoniè e Teissier. In ogni modo, avendo per via sanguigna o per le vie respiratorie, infettato conigli di tubercolosi, servendosi del bacillo della tubercolosi umana, Bacmeister e Küpferle hanno veduto che gli animali irradiati fortemente dopo l'inoculazione presentavano lesioni scarse rispetto ai controlli: gli animali irradiati, dopo 4 settimane dalla inoculazione, presentavano scarse lesioni con fenomeni di proliferazione connettivale. Ma sta di fatto che il coniglio è assai resistente al tipo di bacillo umano, mentre è sensibile al tipo bovino, onde le esperienze eseguite con questo tipo possono del tutto apparire negative (Schröder).

In genere le forti dosi non danno buoni risultati: Bacmeister usa la tecnica seguente: il polmone va diviso in tre campi a destra e in due campi a sinistra, sia anteriormente che posteriormente; la larghezza del campo è  $10 \times 10$ ; distanza focale 30-35 cm.; filtrazione 1 mm. rame; 1/12 HED, aumentando fino a 1/3 HED con 1-3 irradiazioni alla settimana. In genere, la durata delle irradiazioni è di 2-3 mesi, ma occorre tener conto per la dose e per le pause delle condizioni della temperatura, della tosse etc. Le dosi forti sono bandite da Menzer, Meyer, Roepcke, Schroeder, Holzknecht etc. Stephan e Fraenkel, partendo dal concetto che i raggi X devono determinare un aumento della funzione cellulare, onde fagocitare il bacillo, somministrano dosi anche minori: Köhler 1/20-1/30 H.

In ogni modo, è importante la scelta dei casi da trattare: l'indicazione sussiste solo per le forme lentamente progredienti e stazionarie, cioè le forme produttive, cirrotiche; vanno completamente escluse le forme miliari, le forme essudative e le forme miste, giacchè la virulenza batte-

rica è superiore alle forze di resistenza dell'organismo. Le piccole caverne non rappresenterebbero, secondo Strauss, una controindicazione: anzi, secondo Kaestle, anche le caverne maggiori (1922), sono suscettibili di guarigione per un processo di proliferazione connettivale. Il pneumotorace contemporaneo è, secondo De La Camp, motivo di controindicazione, per la facilità di produzione di un versamento. Può riuscire del resto utile anche un trattamento contemporaneo di fototerapia ultravioletta o meglio un trattamento pre e post la cura coi raggi.

Per quel che riguarda il meccanismo di azione dei raggi sul processo tubercolare, molti degli A.A. ritengono che i raggi abbiano azione sulle granulazioni tubercolari; molti altri sono d'accordo nel ritenere l'azione dei raggi rivolta essenzialmente sui tessuti che ospitano il bacillo. Bacmeister, Küpferle, De La Camp ritengono che una certa azione si abbia sul tessuto tubercolare stesso: dei componenti il tubercolo, il primo posto spetta alle cellule epiteliodi, che sono capaci di fagocitare i bacilli per formare poi, dopo la loro morte, il centro caseoso del tubercolo. La grande sensibilit  di queste cellule, ha indotto Stephan a promuovere una terapia eccitante per aumentarne la funzione: ma Hilpert, De La Camp, Bacmeister negano questa grande sensibilit  delle cellule epiteliodi rispetto al tessuto di granulazione tubercolare e ritengono che il processo di guarigione tubercolare avvenga piuttosto per la produzione e trasformazione in tessuto connettivo delle granulazioni tubercolari e incapsulamento del focolaio, forse per una azione citolitica, liberazione di necro-ormoni e proliferazione connettivale locale.

Tuttavia non mancano ricerche intese a dimostrare una azione dei raggi X sul bacillo tubercolare: mentre da un lato abbiamo le ricerche negative (1898) di Teissier e Bergoni  e le ricerche pi  recenti di Haberland e Klein (1921) pur negative; dall'altro abbiamo le ricerche positive di Lortet e Genoud, di Luraschi e Fiorentini, di Villard, Rieder, Muhlam, Ghilarducci e Milani, fino alle pi  recenti di Fraenkel (1922), che con irradiazione su culture vecchie di qualche settimana, ottenne una maggior sopravvivenza degli animali inoculati. Il Ghilarducci, inoculando bacilli tubercolari nelle articolazioni delle caviglie e irradiando l'articolazione stessa, poteva, gi  fin dal 1910, dimostrare le modificazioni nei tessuti che ospitano il bacillo, riscontrando una produzione connettivale a spese delle regioni non invase dal processo tubercolare e inglobante il tubercolo stesso: mentre da un lato questa era la dimostrazione del processo di guarigione tubercolare, l'A. pensava anche ad una attenuazione del bacillo, poich  frammenti di articolazione irradiata, inoculata nel peritoneo di caviglie, davano luogo a processi attenuati. Viceversa la grande sensibilit  del tessuto tubercolare appariva assai dubbia, poich  in mezzo al tessuto connettivale si potevano riscontrare tubercoli immutati. Il tessuto di granulazione (Ghilarducci) appare poco sensibile e sotto l'irradiazione si crea per la formazione di tessuto connettivale un ambiente non adatto allo sviluppo del tubercolo. Esperimentando col radium (Ghilarducci e Milani, 1913), noi potevamo d'altra parte ottenere non solo una maggior sopravvivenza degli animali irradiati con cultura irradiata, ma anche lesioni di tipo diverso a seconda della irradiazione eseguita.

In ogni modo quello che   certo, che la radiosensibilit  della tubercolosi   assai variabile e lontana dal 50 % della HED ammessa da Seitz e Wintz come fissa dose e d'altra parte questa dose somministrata in una

sola seduta non porta sen'altro alla guarigione: spesso occorrono dosi superiori, ma frazionati in più sedute. Del resto, fin dai primi tempi della applicazione della X terapia nella tubercolosi si ottenevano guarigioni di spine ventose con piccole dosi e 10-12 cm. di scintilla: oggi stesso si preferiscono raggi di media durezza senza raggiungere quelle durezza che sono state per un certo periodo di moda applicare per tutte le lesioni.

La *tubercolosi laringea* è, in genere, una lesione secondaria: recentemente Kleinschmidt ha ottenuto buoni risultati irradiando attraverso due campi cervicali laterali (6 Benoist-Walther; 4 mm. All, 10 X per campo, ripetendo questa dose 10 volte, con una nuova serie dopo tre mesi): in ogni modo sono preferibili dosi non elevate e può giovare una cura contemporanea di irradiazioni sulla milza, secondo il sistema di Manoukhine. Altri preferiscono tre campi al collo col sistema dei fuochi incrociati (due campi laterali, uno anteriore).

Le *adenopatie tubercolari*. Sono state trattate con la radioterapia fin dal 1902 per opera di Williams e Pusey: tuttavia la cura fu applicata largamente solo nel 1905 da Holzknecht, da Bergonié, Barjon, Bécclère, etc. Tutte le varie forme di linfomi tubercolari, cioè i linfomi iperplastici semplici, le forme caseificate e fluidificate, le forme fistolizzate sono suscettibili di miglioramento sotto i raggi X, ma naturalmente più favorevolmente sono influenzate le forme iperplastiche (purchè primitive senza lesioni polmonari tubercolari dello stesso lato). Dopo la prima applicazione si può avere un aumento della tumefazione, ma ben presto il volume della ghiandola tende a diminuire e dopo la seconda e terza seduta l'impacco ghiandolare appare dissociato nelle singole ghiandole già fuse per invasione della capsula fino a che non residua che un piccolo nodulo duro connettivale. Le forme caseificate e fluidificate possono anche esse ridursi senza apertura all'esterno, ma naturalmente quando la capsula è aderente alla pelle, sotto la radioterapia il materiale diviene più fluido e conviene allora aspirare il contenuto onde evitare la fistolizzazione. Le forme fistolizzate spontaneamente o ad arte sono più resistenti alla radioterapia: occorre filtrare fortemente i raggi, somministrare dosi non elevate e se nel caso unire anche la fototerapia, che giova in tutte queste forme. Del resto le cicatrici che residuano nei casi trattati con la radioterapia sono piane e poco deformanti. La tecnica è la seguente: uno o più campi secondo l'estensione del processo; 5-7 H sotto filtro di 3-4 mm. alluminio e con pause di 3-4 settimane; scintilla equivalente 30-35 cm. Se devono essere fatti più campi di irradiazione occorre praticare la seconda applicazione dopo 1-2 giorni, giacchè nelle forme recenti la sensibilità è notevole e può aversi febbre. Nelle forme che tendono già al rammollimento tenersi alquanto sotto la dose: la radioterapia in ogni modo non determina fluidificazioni di per sè. Secondo Solomon la tecnica da usarsi è la seguente: dose totale per campo 5000-6000 R, somministrata in tre mesi, con 400-500 R per settimana; distanza focale 30 cm., durezza 100-200 kw.; filtrazione con 10 mm. di alluminio, o 0,5 di rame più un millimetro di alluminio. La tecnica da noi preferita è quella di una filtrazione modica con raggi di media durezza, 30-35 S.E., 3-5 mm. all.

La *radioterapia nella tubercolosi peritoneale* ha avuto inizio fin dal 1899 (Ausset e Bédard): successivamente i risultati furono confermati da Urbino (1905), Belley (1908), Wetterer (1910), Fraenckel (1911), Weil

(1917), Iselin (1920), etc. Nelle varie forme di peritonite tubercolare, cioè forme ascitiche, ulcero-caseose e fibro-ascitiche sono le forme ascitiche (previa in genere evacuazione di liquido, se abbondante), quelle che rispondono meglio alla radioterapia. L'ascite scompare durante il trattamento e il liquido non si riforma. Nelle forme ulcero-caseose il trattamento è più lungo, ma tuttavia può essere definitivo. Bircher, su 102 casi di peritonite tubercolare trattati con la roentgenterapia, ottenne i seguenti risultati: forma fibro adesive 57, guarigioni 52 %, miglioramenti 42 %, morti 5 %. Forme ascitiche 45, guarigioni 60 %, miglioramenti 37 %, morti 2 %. Per quel che riguarda la tecnica va diviso l'addome in parecchi campi (Weil 4 quadranti), magari aggiungendo anche dei campi dal lato dorsale. Come tecnica Solomon indica la tecnica precedente: in genere si filtra però per 3-5 mm. di alluminio, somministrando 5-7 H con raggi di media durezza. Secondo Klewiz, somministra un terzo di HED sotto filtro di rame, più alluminio (18 % a 10 cm. di profondità).

Anche in casi tubercolosi intestinale la tecnica può essere analoga e Barmeister somministra il 20-40 % di HED sotto filtro di alluminio.

*Nella tubercolosi ossea e articolare* la radioterapia è stata largamente impiegata ed è stato nel 1898 che Kirmisson pubblicò la prima osservazione di tubercolosi ossea trattata con la radioterapia. Successivamente, nel 1912, Weil pubblicò oltre 50 casi di tubercolosi ossea trattati con la radioterapia di cui gran parte forme di spina ventosa. In Germania, Koehler, Holfelder, Moll, Jüngling etc. hanno riferito largamente sui buoni risultati che si possono ottenere con la radioterapia. E' da ricordare che la tubercolosi ossea articolare è specialmente retaggio dell'età infantile e dà di per sé una prognosi migliore che non nelle forme dell'adulto. Pertanto senza riguardo alla sede è specialmente l'età giovane l'indicazione migliore per la radioterapia: tuttavia è da ricordarsi che la radioterapia è una parte della cura generale e che molte volte può essere necessaria un'amputazione o una resezione, quasi sempre l'immobilizzazione. La fototerapia e la elioterapia sono cure complementari largamente usate: piccoli sequestri possono essere assorbiti anche spontaneamente, come hanno potuto notare Iselin, Holfelder etc. In ogni modo, nel 60 % dei casi si ottiene una guarigione spesso, se la lesione non era grave, con conservazione della funzionalità; le forme più favorevoli sono quelle della articolazione scapolo-omeroale, del gomito, del ginocchio, meno quelle della colonna vertebrale e dell'anca. Più focali, eventuale concomitante tubercolosi polmonare, infezioni miste nelle forme fistolizzate, rendono meno buona la prognosi. Sotto la cura, dopo un rialzo termico, si ha attenuazione dei dolori, del gonfiore, della secrezione, etc. Per quel che riguarda il meccanismo d'azione rimandiamo alla parte generale, ma per queste forme osteo articolari è stata invocata la possibilità di una germinazione e anastomosi dei vasi in quanto nell'età giovane le arterie hanno funzione di terminali. La tecnica è analoga a quelle già precedentemente accennate; la dose della tubercolosi stabilita come 50 % della HED non è stata in genere superata che da Chaoul; mentre Holfelder dà il 30-40 % e Walther il 25-40 % HED. Così ad es. nella tubercolosi della spalla 20-30 % e tre campi; del gomito 20-30 % e due campi a distanza; dita 20-30 % e due campi a distanza; ginocchio 40 % e tre campi, colonna vertebrale dal 10 al 40 % a seconda che si snodi la colonna cervicale o la lombare.



*Nella tubercolosi del rene e della vescica*, Step e Wirth (1918) hanno applicato largamente, con buon risultato, la radioterapia nelle forme renali bilaterali e in casi di ulcerazione vescicolare dopo la nefrectomia. Wetter, in casi di tubercolosi vescicale, ha ottenuto su 15 malati 8 miglioramenti e 7 guarigioni.

*Nelle tubercolosi genitale femminile e maschile* la radioterapia ha dato buoni risultati tanto che nella tubercolosi della tuba e dell'ovaio la percentuale di guarigioni si eleva secondo alcune statistiche fino all'80 % e nella tubercolosi del testicolo i risultati sono tali che alcuni preferiscono la radioterapia all'intervento chirurgico. In genere l'indicazione della radioterapia è data da forme bilaterali o assai estese o di lesioni del testicolo dopo emicastrazione: le cure coi raggi ultravioletti appare buon coadiuvante sia con irradiazioni generali che locali.

## CAPITOLO VIII.

### La radioterapia dell'asma bronchiale.

La radioterapia dell'asma bronchiale è stata praticata in triplice modo: con la irradiazione diretta del torace, con l'irradiazione della milza o delle ghiandole endocrine allo scopo di influenzare indirettamente la malattia. L'irradiazione diretta del torace è stata praticata fra i primi da Schilling nel 1906: successivamente numerosi autori hanno riferito sui risultati di tale terapia e recentemente Marum ha riferito su 40 casi di asma bronchiale, così trattati con il 32 % di guarigione e il 27 % di miglioramento notevole. Gli accessi di tosse, la dispnea, etc., scompaiono dopo le prime sedute: nel giorno dell'irradiazione non di rado si ha invece una espettorazione mucosa abbondante. La tecnica è in genere la seguente: quattro campi posteriori e tre anteriori secondo Klewitz, lasciando libero il distretto cardiaco; campi di 10 per 15 cm.; un terzo di dose eritema per campo: un campo al giorno, 20 giorni di pausa. Secondo Marum sono preferibili due campi anteriori e due posteriori, centrando sulla regione degli ili e filtrando per tre mm. di alluminio e somministrando un quinto di dose eritema. L'irradiazione va ripetuta dopo tre settimane e in genere occorrono da 4 a 5 serie. In realtà è difficile dire del meccanismo d'azione dei raggi in questi casi: si è pensato a una azione diretta sulle ghiandole dell'ilo con diminuita stimolazione vagale, mentre altri A., basandosi sugli effetti analgesici della radioterapia nervosa, non sono completamente scettici sulla possibilità dell'influenza dei raggi sulle fibre nervose sensitive.

L'irradiazione della milza nell'asma bronchiale è stata sostenuta da Groedel e dopo lui da moltissimi altri A.A., tutti hanno registrato dei miglioramenti, se non delle guarigioni: la radioterapia determinerebbe la entrata in circolo di sostanze diverse che potrebbero agire come anticorpi o determinare la distruzione di sostanze, le quali agiscono da momenti scatenanti l'attacco (campi  $12 \times 12$ , da  $1/3$  HED a 1 HED). La irradiazione stimolante dell'ipofisi nell'asma sembra abbia dato qualche vantaggio analogamente all'uso della pituitrina: Epifanio tuttavia ritiene che più che per un'azione stimolante diretta, la radioterapia sia efficace in quanto viene ad

eliminare elementi cellulari ad azione asmogena. Secondo Lenk vanno praticati 2-4 campi di irradiazione con pause di 5-10 giorni e 3,4 Il con filtro di 6 mm., con pause di 60 giorni (al più una ripresa del ciclo); secondo Epifanio irradiazioni di 12 minuti con 2 MA., 20-22 S.E. e 7 Wehnelt come durezza.

Si è tentata anche la radioterapia tiroidea, partendo dal concetto della influenza del terreno distiroideo nello sviluppo delle forme di asma e dai rapporti tra choc e anafilattico e tiroide; e Widal e Abrami in tre malati affetti da asma con ogni probabilità legato a un Basedow hanno ottenuto una completa guarigione (1924, *Presse Méd.*).

Anche l'influenza dei surreni, data l'azione broncodilatatrice della adrenalina, è stata invocata in questi ultimi tempi e ricerche in questo senso sono state praticate da me e Sabatini (terapia eccitante dei surreni).

Il meccanismo di azione di questa terapia endocrina è legato alla ipotesi che nell'asma essenziale la maggior importanza viene data alla disposizione, che può essere identificata colle modificazioni delle secrezioni interne a cui va incontro l'organismo: negli individui in cui esiste un turbato equilibrio fra i due sistemi autonomo e simpatico e in cui il tono vagale appare aumentato, bastano stimoli minimi per provocare l'attacco di asma.

Anche nella bronchite cronica la radioterapia ha determinato giovamenti, forse per una azione inibitrice della secrezione mucipara o per regressione del turgore della mucosa.

## CAPITOLO XI.

### La radioterapia dei tumori del mediastino.

I tumori del mediastino formano un gruppo tutto particolare in cui la radioterapia trova utili indicazioni. I tumori del mediastino possono essere primitivi o secondari: questi ultimi, metastasi in genere di tumori intratoracici o lontani, non rientrano in questo capitolo. I tumori primitivi possono originarsi dalle ghiandole linfatiche, dalle ossa, dal timo, dalla trachea, dai bronchi, dall'esofago, dalla pleura, dal polmone, dal tessuto cellulare, etc. Essi possono svilupparsi su un solo lato del mediastino o su i due lati, simmetricamente o no. Dal punto di vista anatomico possiamo distinguere tumori benigni o maligni: fra i primi i fibromi, i lipomi, i condromi, i mixomi; fra i secondi il linfo-sarcoma, il granuloma, il linfoblastoma, le varie forme di linfadenosi, il carcinoma e il sarcoma. Il grado e la rapidità di azione della radioterapia dipende dalla qualità del tumore e dalla sede più o meno profonda e dalle condizioni generali. Di questi caratteri il meno importante per noi è la sede, perchè ci è facile raggiungere il tumore in qualsiasi sede mediastinica si trovi; di grande importanza appaiono invece gli altri due caratteri e cioè la qualità del tumore stesso e le condizioni generali del paziente; infatti i malati deperiti, febbricitanti, anemici reagiscono poco alla radioterapia. I tumori più sensibili sono quelli del tipo dei sarcomi, linfosarcomi, granulomi, linfadenosi, ed i tumori in genere che provengono dalle ghiandole del mediastino o dal timo; il linfosarcoma presenta

una sensibilità talvolta assai variabile, così come del resto il granuloma, almeno nel primo stadio: è certo però che anche in casi di linfosarcoma con trasudato o essudato pleurico e pericardico, con metastasi regionali, con ulcerazioni tracheali ed esofagee si assiste ad un rapido miglioramento delle condizioni generali e locali. Meno bene reagiscono i carcinomi, i mixomi, i fibromi, i lipomi e gli strumi benigni; quasi affatto reagiscono i condromi, affatto le cisti. Poca influenza ha la radioterapia sui tumori secondarii (sarcomi e cancri); nessuna influenza sul decorso successivo. Come nel linfosarcoma è eccezionale la guarigione radicale, così la guarigione del cancro non è stata mai confermata; gli strumi invece possono rimpicciolirsi se esiste iperplasia diffusa senza fibrosi e calcificazione. La prognosi invece degli strumi maligni è infausta. La radioterapia nei tumori del mediastino agisce in un triplice senso: per quel che riguarda l'azione locale si ha in genere sotto la radioterapia un rimpicciolimento del tumore con attenuazione del segni di compressione, con riassorbimento dei versamenti, con diminuzione dei dolori, degli edemi, delle parestesie, etc.

Oltre un'azione locale può aversi un'azione regionale sulle vicinanze del tumore; infine può verificarsi un'azione a distanza con miglioramento delle condizioni generali, delle forze, del sonno, dell'appetito, della sanguificazione, etc.

Subito dopo la radioterapia può verificarsi un peggioramento delle condizioni sia locali che generali (compressione, febbre) per l'edema e la distruzione cellulare provocata; però il peggioramento è transitorio, salvo in alcuni casi in cui le condizioni del malato, già cattive, vanno mano aggravandosi fino alla morte. Ma nella maggior parte dei casi si ha un miglioramento progressivo che può persistere più o meno tempo; altre volte a lunga distanza può aversi una recidiva che può cedere, e ciò per più volte sotto la radioterapia (forma leucemica); altre volte infine la guarigione radicale sembra raggiunta e invece a distanza di tempo può aversi una recidiva per una nuova diffusione o generalizzazione. Da quanto abbiamo detto risulta che i tumori poco sensibili vanno irradiati energicamente; i tumori sensibili vanno irradiati con frazioni di H, specialmente se il malato è deperito e se esistono segni gravi di compressione. Per le successive irradiazioni va naturalmente tenuto conto dello stato del sangue nelle forme leucemiche e delle condizioni generali e locali.

In genere si praticano due campi mediastinici anteriori e due campi mediastinici posteriori: se il tumore è molto radiosensibile è preferibile un'irradiazione di prova, in ogni modo irradiare con  $1/4$ ,  $1/10$  della HED, con 30-40 cm. d.f.; quando occorre una irradiazione intensiva occorre filtrare per  $1/2$  mm. di zinco e aumentare il numero dei campi fino a sei, aggiungendo cioè anche un campo laterale ai due campi mediastinici già accennati: distanza focale 40-50 cm., dose massima 10 H, 2 S.N.

## CAPITOLO X.

### La radioterapia nelle malattie del cuore e dei vasi.

Una azione dei raggi X sul muscolo cardiaco ancora è stata poco studiata: secondo le misure di Seitz e Wintz la dose per i muscoli è del

180 % facendo 100 la dose cutanea: una azione dunque nelle malattie organiche del cuore non può essere accennata che come ipotesi di lavoro. Numerose sono le ricerche sull'efficacia dei raggi nelle manifestazioni subiettive cardiache quali quelle che si verificano nell'angina di petto.

Beeck e Hirsch (1916) hanno trattato con la radioterapia 10 casi di malattie cardiache: un caso di insufficienza aortica con dilatazione aortica; tre casi di ectasia aortica da vecchia lues; quattro casi di sclerosi aortica ed ectasia aortica, un caso di miocardite con ectasia aortica: sotto la radioterapia nella maggior parte dei casi l'ombra aortica è apparsa diminuita: in tre casi si è avuto un miglioramento dei segni subiettivi e obbiettivi.

Si è cercato di spiegare questi miglioramenti dei segni dell'angina in svariati modi: si è pensato ad una azione sui nervi onde una modificazione dei riflessi viscerosensitivi; si è pensato a liberazione di sostanze capaci di produrre vasodilatazione o a distruzione di sostanze che nello anginoso determinano una vasocostrizione. Ma d'altra parte non tutti gli A.A. sono d'accordo su questi miglioramenti, mentre ammettono una influenza favorevole dei raggi nelle pseudoangine, specie nella forma vasomotoria. Che del resto i raggi possano avere efficacia nelle nevriti e nelle nevralgie è cosa nota da tempo: si può pensare che i raggi X agiscano in parte sui nervi sensitivi della regione irradiata, in parte per azione riflessa sulla regione sede del dolore, così come del resto agiscono altri mezzi di cura compresa la diatermia, la quale nelle forme anginose non agisce tanto perchè sia possibile portare il calore in profondità, quanto perchè essa agisce perifericamente, costituendo uno dei tanti mezzi sintomatici di cura delle angine (Groedel).

Una applicazione della radioterapia è possibile anche del resto in tutte quelle malattie di cuore in cui la causa non risiede nel cuore stesso, ma altrove: ad esempio in quelle malattie di cuore in cui la malattia è di alcune ghiandole a secrezione interna (tiroide, tiroide e timo, ovaio): è chiaro che in questi casi il miglioramento è per una azione indiretta.

Abbiamo già accennato alle ricerche di Zimmern e Cottenot a proposito della ipertensione nella radioterapia surrenale e abbiamo già accennato ai miglioramenti ottenuti da Groedel sui disturbi del climaterio e della ipertensione climaterica con l'irradiazione ovarica (dose di castrazione).

## CAPITOLO XI.

### La radioterapia nelle malattie del tratto digerente.

All'infuori della questione dei tumori maligni la radioterapia delle affezioni del tratto digerente può trovare utili indicazioni specialmente dopo alcuni studi di data più recente. Del resto l'effetto dei raggi X sulle nevralgie, noto da tempo, ha permesso di trattare colla radioterapia quelle forme di nevrosi sensitive conosciute per il tratto digerente, mentre la conoscenza dell'azione dei raggi X sulle ghiandole ha portato l'indicazione della radioterapia verso il gruppo delle nevrosi da secrezione.

Ricerche sperimentali sul tratto digerente hanno messo in evidenza che è la mucosa lo strato più sensibile rispetto alla muscolare e alla sie-

rosa. Nella mucosa hanno sede le ghiandole, e, con esperimenti sugli animali, Régaud, Nogier e Lacassagne, riscontrarono alterazioni nelle ghiandole gastriche, così come Ghilarducci nello stomaco del coniglio riusciva a dimostrare alterazioni delle ghiandole gastriche. Anche nell'uomo si è potuto notare una diminuzione dei valori di acidità per quanto le ricerche nell'individuo normale e nel patologico debbano essere necessariamente diverse.

Sulle ghiandole intestinali mancano completamente ricerche. Sulle cellule muscolari l'azione dei raggi X non si verifica che dopo dosi le quali superano molto le dosi terapeutiche. Tuttavia il fatto che anche sperimentalmente alcuni spasmi della muscolatura recedono sotto l'azione dei raggi X sta a dimostrare la possibilità non di una azione diretta, ma indiretta a distanza.

Sui tessuti connettivi della sottomucosa e della sierosa i raggi X non hanno un'azione, almeno finora dimostrata: invece il tessuto linfatico che compone i follicoli solitari e le placche di Peyer è suscettibile di una azione diretta dei raggi X, così come i vasi linfatici e sanguigni, specialmente nei riguardi del loro endotelio, poichè sono dimostrate sperimentalmente lesioni dell'intima con necrosi, telangettasi vasali per perdita della elasticità e contrattilità anche in altri distretti ove è nota la cosiddetta reazione precoce con iperemia, edema, etc. (pelle).

Anche le fibre nervose che compongono il plesso di Meissner e di Auerbach potrebbero essere influenzate dalla radioterapia per quanto le ricerche su quest'argomento siano tutt'altro che in perfetto accordo ed alcuni autori interpretano pertanto gli effetti sulle fibre sensitive, come effetti indiretti.

Nelle irradiazioni dell'addome va tenuto conto anche dell'irradiazione degli organi parenchimatosi e accanto ad una azione locale va tenuto conto anche dei fenomeni d'ordine generale (male delle irradiazioni) che si producono con maggiore frequenza proprio nelle irradiazioni addominali.

In ogni modo in base alle ricerche sul tratto digerente noi possiamo concludere che le modificazioni anatomiche nell'uomo in condizioni normali non sono state dimostrate: sotto l'irradiazione sono state dimostrate alterazioni invece dei tessuti linfatici, dei capillari sanguigni, delle cellule delle ghiandole secretive, mentre per quanto il meccanismo è incerto sotto la radioterapia possono recedere gli spasmi e verificarsi modificazioni funzionali dei nervi.

Nella *periodontite*, Robinsohn e Kraus hanno per primi applicata la radioterapia e successivamente Kneschauer e Posch la hanno impiegata sistematicamente. L'azione dei raggi X si spiega facilmente tenendo presente il carattere anatomico patologico della malattia, che consiste in un processo infiammatorio detto periodontite plastica da Pordes, granuloma radicolare da altri.

La tecnica consiste in piccoli campi, somministrando da 3 a 5 H con tre mm. All., 25 cm. S.E.

Nella *tonsillite cronica e nella ipertrofia della tonsilla*, Nogier e Régaud furono i primi, nel 1913, ad applicare la radioterapia e il metodo è entrato ormai nella pratica medica, specialmente dopo le statistiche di Witherbee (500 casi). Sotto la radioterapia l'ipertrofia tonsillare si riduce pressochè costantemente tanto che la guarigione clinica oscilla sul 90 %.

Occorre fare due campi  $4 \times 6$ , centrando sull'angolo della mandibola a paziente bocconi: filtrazione per 3 mm. All. o 0,1 mm. Zn. con 25 D.F., 28 S.E. (1/4 HED., 2-3 H) le due applicazioni possono esser fatte in una sola seduta, dopo due o tre settimane una nuova irradiazione fino a tre quattro serie.

La radioterapia nell'*iperacidità dello stomaco* è stata per la prima volta applicata da Bruegel nel 1916: l'azione dei raggi in queste forme di nevrosi secretoria dovrebbe consistere in una azione diretta sulle cellule secernenti con una azione analoga a quella che si ottiene nella iperidrosi. La tecnica consiste in genere in un campo anteriore gastrico e in un campo posteriore somministrando 1/3-1/4 di HED.

Se le ricerche hanno dimostrato in questi casi una diminuzione dei valori dell'acidità, sta di fatto che bisogna distinguere da caso a caso, poichè sulla patogenesi di queste forme d'iperacidità l'accordo non è completo: alcune forme sono certamente di origine riflessa da malattie di altri organi; altre forme invece appaiono come modificazioni primitive delle cellule secernenti, per quanto non esista un accordo completo neppure sul fatto se in questi casi si tratti di una variazione qualitativa o non piuttosto, come appare più probabile, di un aumento di una secrezione qualitativamente non modificata.

Sugli *spasmi intestinali* poche sono le ricerche; Wilms, partendo da alcune ricerche sull'ipertrofia prostatica sottoposta alla irradiazione, volle applicare la radioterapia negli spasmi del piloro partendo dal concetto che nella radioterapia prostatica più che a una riduzione della prostata, gli effetti benefici erano imputabili al rilasciamento dello spasmo dello sfintere vescicale. La tecnica dell'irradiazione è uguale alla precedente: si è preconizzata la radioterapia nello spasmo pilorico dei lattanti, mentre mancano ricerche sugli effetti della radioterapia negli spasmi esofagei. I risultati ottenuti da Wilms e da Bruegel nelle forme di spasmo pilorico e iperacidità con spasmo possono essere anche interpretati come risultati della radioterapia su una forma ulcerativa concomitante.

Infatti anche sull'*ulcera gastrica e duodenale* è stata tentata la radioterapia; nel 1913 Kodon, successivamente Menzer, Strauss e più recentemente Lenk, Holzknecht e Sielmann: del resto Bruegel, nelle sue ricerche sulle modificazioni dell'acidità, aveva preso in considerazione anche l'ulcera.

La radio terapia determina come primo risultato una riduzione subbiettiva dei dolori, secondo alcuni, perchè si ottiene una riduzione dell'infiltrato infiammatorio; essa determina pure una riduzione dell'acidità e potrebbe contemporaneamente ridurre uno spasmo pilorico coesistente, ma non è escluso che la radioterapia oltre che avere un effetto sintomatico possa, provocando formazione di tessuto connettivale, determinare una guarigione. Le modificazioni che la radioterapia può portare sui capillari vasali potrebbero spiegare anche un'azione causale sulla formazione dell'ulcera, almeno per coloro che ammettono accanto all'acidità e allo spasmo un terzo fattore etiologico nella cosiddetta disposizione locale per l'ulcera. D'altra parte la distruzione cellulare che si produce sotto la radioterapia, specialmente a carico degli elementi più sensibili, quali i linfociti, potrebbe spiegare il miglioramento dell'ulcera stessa in quanto il riassorbimento dei prodotti di distruzione verrebbe a costituire una vera terapia protecnica: sono noti infatti alcuni favorevoli risultati che

varii autori hanno ottenuto con questo mezzo di terapia. La tecnica delle irradiazioni consiste nel somministrare due, tre H ( $1/3$   $1/4$  di HED) sulla regione gastrica con pause di tre quattro settimane: si possono fare due campi ad intervallo di un giorno, uno anteriormente ed uno posteriormente. In caso di emorragie, occulte o manifeste può essere utile la radioterapia sulla milza.

Su 140 malati irradiati, Schulze-Berge e il suo assistente Matoni, hanno ottenuto il 77 % di guarigioni cliniche, il 13,5 % di notevole miglioramento e solo nel 9,5 % risultò di risultati scarsi o insuccessi.

In ogni modo dei vari sintomi i dolori spontanei o alla pressione appaiono costantemente migliorati sotto la radioterapia, si osserva ritorno dell'appetito, aumento del peso corporeo, diminuzione dei valori di acidità e riduzione o scomparsa delle emorragie, probabilmente questo in rapporto con l'irradiazione diretta o di vicinanza della milza. Radiologicamente è stato constatato una modificazione nelle alterazioni della motilità, mentre lo spasmo a livello dell'ulcera appare in genere persistente: ma sta il fatto che studiando radiologicamente la nicchia si sono verificati casi di rimpicciolimento di essa (cessazione dello spasmo come può succedere in casi di remissione spontanea) fino a scomparsa di essa, come in due casi descritti da Lenk.

In ogni modo la radioterapia non pretende di sostituire la cura chirurgica, ma può in qualche caso certamente trovare utili indicazioni. Anche nelle gastro-enterostomie mal funzionanti, Matoni e Lenk hanno sperimentato la radioterapia e su 22 casi irradiati da Lenk 15 volte si è ottenuto non solo la scomparsa dei dolori, ma anche un ritorno ad una normale funzione della anastomosi. Il meccanismo della azione dei raggi in questi casi appare essenzialmente rivolto contro lo spasmo, il quale può essere la causa di un circolo vizioso nel vuotamento, come ha potuto osservare Matoni in 5 casi irradiati e subiettivamente guariti dopo una sola irradiazione.

Benchè manchino ricerche nella letteratura, Lenk riporta alcuni casi di malattia della cistifellea ch'egli ha irradiato con buon risultato: la radioterapia, che naturalmente non è che una cura sintomatica, agisce sia sugli infiltrati infiammatorii sia, come pensa Lenk, anche sugli spasmi delle vie biliari.

## CAPITOLO XII.

### **La radioterapia nelle malattie del sistema nervoso.**

Si ritiene dalla maggioranza degli A.A. che la sensibilità del sistema nervoso rispetto ai raggi X sia scarsa, poichè è difficile dimostrare lesioni sotto la radioterapia negli elementi fissi normali, quale le cellule gangliari, le fibre nervose, la glia. Specialmente questa ultima è stata presa in considerazione, poichè in casi di tumori gliomatosi i risultati clinici ottenuti sotto la radioterapia sono stati tali da far supporre una azione sicura sulla glia almeno in condizioni patologiche. Ma quando se ne vuol dare la dimostrazione le prove vengono a mancare e Brunner, studiando i processi rigenerativi e riparativi sul cervello di conigli e di giovani cani, non ha potuto notare variazioni nel comportamento della glia e del

tessuto connettivale con o senza la radioterapia, mentre ha trovato variazioni notevoli nella presenza e nel comportamento dei leucociti polinucleati. Le uniche ricerche positive sarebbero quelle di Ricker, per quanto sul loro valore si possono fare delle riserve: sotto lo stimolo elettrico i nervi dilatatori rispondono per deboli eccitamenti più dei costrittori, per i quali occorrono eccitamenti più forti: l'azione dei raggi X non solo consi sterebbe in un eccitamento dei fasci nervosi, ma anche in una modificazione dell'eccitabilità.

Mentre l'eccitabilità dei dilatatori diminuisce lentamente, quella dei costrittori diminuisce fortemente e si annulla, onde la constatazione dell'iperemia dimostrabile istologicamente: in conseguenza di questa eccitazione nervosa avvengono dunque, in via secondaria, modificazioni del circolo e alterazioni dei tessuti per quanto una alterazione sugli endoteli vasali in via primitiva non possa essere esclusa senz'altro.

Le ricerche istologiche sul tessuto nervoso irradiato hanno preso specialmente in considerazione il comportamento della cromatina nucleare: appaiono interessanti a questo proposito alcune ricerche di Balli, il quale nelle cellule nervose del midollo spinale di animali irradiati (1915) trovò modificazioni della rete neurofibrillare endocellulare con filamenti ispessiti e maglie ristrette, specie nel tratto perinucleare. Le difficoltà di trovare e dimostrare lesioni del nucleo e del nucleolo ha fatto classificare il tessuto nervoso come un tessuto radioresistente; ma in realtà noi sappiamo che, a seconda la funzione, può essere il protoplasma la parte più labile della cellula. Nei riguardi del sistema nervoso non è possibile non tener conto oggi del comportamento delle sostanze lipoidee: sono tanto labili i lipoidi che si è pensato alla lecitina (Schwartz) come il punto d'attacco dei raggi con trasformazione in colina (Werner) tanto da impiegare l'iniezione di colina in associazione con la radioterapia. Ma se la lecitina è stata quella prima studiata esistono altri lipoidi che oggi appaiono sempre più importanti: i cerebrosidi ad es. e i lipoidi della serie aromatica, tra cui la colesterina. Sotto forti irradiazioni la colesterina del sangue diminuisce, sotto piccole irradiazioni aumenta: lecitina e colesterina si comportano in maniera antagonista nell'organismo.

In ogni modo il tessuto nervoso è ricco di lecitine: quando sotto l'irradiazione il sangue si fa povero di colesterina la perdita non può essere colmata che dalle cellule lipoidee, tra cui le cellule nervose. La azione dei raggi presenta analogie col cloroformio o con l'alcool che determinano una liberazione dalle cellule di sostanze lipoidee. Queste modificazioni nel comportamento dei lipoidi non può essere senza influenza d'altra parte sulle cellule stesse, la cui membrana è costituita di sostanze lipoidee. E poichè la membrana cellulare è composta anche di colesterina e lecitina e poichè la permeabilità della membrana è tanto minore quanto minore è il contenuto di lecitina, quando la colesterina passa nel sangue e la lecitina resta in eccesso la permeabilità della membrana cellulare sarà pure in eccesso.

Se poi consideriamo che tutti gli scambi cellulari avvengono per differenze di concentrazione ionica e che Kraus identifica i fenomeni nervosi coi fenomeni di azione ionica dobbiamo concludere che l'azione dei raggi è una azione complessa e fine e non grossolana solo sul nucleo: sotto l'irradiazione si ha un aumento degli ioni calcio ed è noto ormai l'antagonismo tra ioni calcio e potassio e tra vago e simpatico tanto che



si può concludere che sotto l'irradiazione si deve avere, in via indiretta, un aumento del tono simpatico.

*Nei tumori del cervello e del midollo* la radioterapia è stata applicata con successo, specialmente in questi ultimi tempi: tuttavia le critiche ai successi ottenuti non sono mancate per il fatto che i tumori hanno spesso remissioni spontanee tanto da dare l'illusione di una guarigione, mentre d'altra parte sono note le difficoltà di diagnosi dei tumori cerebrali. Dal punto di vista radiologico si sono voluti distinguere tumori sensibili e tumori refrattari, ma il glioma il quale, secondo la legge di Tribondeau e Bergonié, dovrebbe appartenere ai tumori poco sensibili, presenta invece per alcuni casi pubblicati una sensibilità variabile e spesso notevole. Sono specialmente i casi di gliomi retinici ridotti sotto la radioterapia quelli che appaiono oltre modo interessanti: Axenfeld, in un caso di glioma retinico doppio confermato colla enucleazione dell'occhio, ottenne, con la radioterapia, una completa riduzione del glioma nell'altro occhio. Casi analoghi sono stati successivamente pubblicati: una maggior sensibilità presentano del resto i gliosarcomi e i sarcomi del cervello, questi ultimi relativamente benigni perchè si accrescono lentamente e non danno metastasi.

Su 18 casi irradiati da Nordentoft 9 volte il risultato è stato buono; Parrisus, in un caso di tumore cerebrale, ottenne la scomparsa di tutti i sintomi subiettivi, miglioramento dell'emiparesi e della papilla da stasi: dopo un caso di gliosarcoma inoperabile situato (come apparve alla trapanazione) presso la circonvoluzione centrale, ottenne coll'irradiazione una scomparsa dei fenomeni subiettivi e obbiettivi, fra cui un'afasia sensoriale e una paresi spastica destra, tanto che il paziente si poté più in là considerare capace di tornare al lavoro. Riduzione dei segni clinici fino alla latenza clinica hanno ottenuto Gotthard, Holfelder, Saenger, Pancoas: in un caso di Beck il paziente ottenne una lunga remissione per circa due anni e durante questo tempo, se pure l'esito finale non fu potuto influenzare, il paziente fu capace di lavorare, camminare e perfino comprendere nuovamente la musica.

Anche Jüngling, su 16 casi di tumore cerebrale irradiato ottenne in qualche caso buoni risultati e con dosi neppure elevate; Alessandrini, in un caso di neuro fibroma dell'acustico ottenne un notevole miglioramento, mentre in un secondo caso (che fu riconosciuto trattarsi di cisti da echinococco) il risultato era stato negativo.

Anche i tumori maligni dello scheletro cranico sono suscettibili di un miglioramento sotto la radioterapia: Steiger parla perfino di un sarcoma della base cranica guarito.

La tecnica delle irradiazioni è varia secondo i vari A.A., mentre alcuni hanno impiegato dosi elevate, altri hanno ottenuto successi anche con dosi relativamente piccole: la maggior parte degli autori, localizzato il tumore, danno la dose eritema con campo a distanza.

*Anche sui tumori del midollo* la radioterapia conta dei successi, per quanto il numero dei casi sia piccolo (Saenger, Eiselsberg).

*La radioterapia nelle nevralgie* è stata applicata da tempo e la letteratura sull'argomento è vastissima: la storia di questo capitolo si può dire che cominci con Gocht, che nel 1899 irradiò un caso di nevralgia del trigemino. In genere la radioterapia dà un miglioramento dei dolori, ma non in tutti i casi e ciò si comprende facilmente, perchè la nevralgia

del trigemino può essere data da una grande quantità di cause, così come la nevralgia sciatica, la quale molte volte ha come causa la lues, l'artrite, la spina bifida, etc.

Nella sciatica i primi successi si devono a Freund (1907) e a Schmidt: in ogni modo, se la radioterapia è una cura sintomatica, non mancano autori i quali ritengono la radioterapia come una cura causale su queste forme primarie di nevralgia. La radioterapia, a parte le teorie su la distruzione delle sostanze tossiche, potrebbe agire sugli essudati infiammatorii sia attraverso al nervo sia nei forami nervosi, contribuendo a diminuire la compressione; sia nelle forme arteriosclerotiche, provocando un'iperemia dei capillari: del resto queste teorie si confondono colle teorie sull'azione analgesica dei raggi. In ogni modo anche nella sacralizzazione della V lombare moltissimi A.A., anche italiani, hanno potuto registrare successi con la radioterapia e successi sono stati registrati non solo nella sciatica e nella nevralgia del trigemino, come abbiamo accennato, ma anche nelle nevralgie occipitali, nelle nevralgie intercostali, nella talalgia, nella lombaggine, etc. In genere si usa una S.E. 30-32 cm.; 3-5 mm. alluminio; 2-3 applicazioni.

La tecnica delle irradiazioni per le nevralgie del trigemino consiste nell'irradiare specialmente il ganglio di Gasser con metà,  $3/4$  HED; nella sciatica occorre irradiare tutto il tratto lombosacrale.

Raymond fu il primo, nel 1905, ad impiegare la radioterapia nella *siringomielia*, nell'ipotesi di un'azione sulla proliferazione gliomatosa o, secondo altri, sulle neoformazioni vasali a cui seguirebbe la produzione connettivale. I successi che sono stati registrati da molti A.A. non sono immuni da critiche, giacchè la malattia di diagnosi difficile talvolta può presentare spontaneamente delle lunghe remissioni. Tuttavia si citano risultati interessanti quali la scomparsa subiettiva dei dolori: poco si modificano le alterazioni della sensibilità e le amiotrofie, mentre gli spasmi e le alterazioni trofiche subiscono un notevole miglioramento. Lhermitte ha dato la prova anatomo-patologica dell'azione dei raggi, poichè in un caso irradiato, mentre riscontrava formazioni di cavità nel restante midollo, queste mancavano nel tratto irradiato.

Anche nella *sclerosi multipla*, nella *paraplegia spastica*, nel morbo di *Friedreich*, nella *pachimeningite tubercolare*, nella *tube* (pei dolori lancinanti), la radioterapia sulle radici e sui nervi conta dei successi (Daniel, 1904; Zimmern, 1905; D'Arman 1924; Podestà, etc.) e perfino nell'*epilessia* (Pesci, Strauss). Una malattia in cui recentemente è stata impiegata la radioterapia è la *poliomielite* dei bambini; la cura è del tutto recente, perchè solo da qualche anno è stata introdotta dal Bordier, ma i successi sono stati confermati da molte parti e da molti ricercatori. I risultati migliori si ottengono non oltre uno o due mesi dall'attacco, poichè l'azione della radioterapia è diretta essenzialmente contro gli essudati che si hanno nel punto della lesione. Le critiche mosse al metodo non disconoscono l'efficacia dei risultati, solo ne menomano il valore in quanto talvolta forme che iniziano gravi possono risolvere pressochè completamente.

La tecnica consiste nell'irradiare il tratto colpito del midollo (estendendo i campi largamente in alto ed in basso) con dosi non eccessivamente forti: 40-50% HED o filtrare per tre mm. All. 28 35 S.E.  $1/3$  della dose normale ogni giorno per 3 giorni, con intervallo fra le serie di 15-20 giorni. Buoni risultati hanno ottenuto da noi Serena, Lupo, D'Istria, Sabatucci, etc.

Anche nella *poliomielite degli adulti* i risultati non sono mancati; la radioterapia può portare giovamento nel periodo acuto dell'*encefalite* (Nuvoli), mentre sui postumi di questa affezione i risultati sono pressochè nulli. (Podestà, Besta, Maragliano). La radioterapia è stata sperimentata infine da Marinesco nella paralisi progressiva, ma i suoi risultati non sono stati confermati.

### CAPITOLO XIII.

#### La radioterapia delle malattie ossee e articolari non tubercolari.

La radioterapia nelle malattie ossee e articolari è stata applicata partendo dal fatto dell'azione risolvente sui dolori dei raggi X e nelle malattie quali la gotta, l'artrite blenorragica, etc.; in cui caratteristico è il dolore l'azione benefica dei raggi X non tarda a manifestarsi. Quale sia il meccanismo intimo di azione dei raggi X in queste malattie osteoarticolari è difficile dire: certamente l'azione dei raggi X sugli essudati giuoca buona parte del successo sia allontanando gli essudati infiammatori e con essi la compressione, sia mobilitando sostanze che possono agire quale una proteinoterapia, sia per una azione sulle terminazioni nervose, sia provocando una iperemia reattiva, sia favorendo in modo indiretto delle granulazioni, come appare nella radioterapia nell'osteomielite dopo l'operazione, sia portando modificazioni sulle membrane articolari per varie azioni osmotiche cellulari.

I primi ad applicare la radioterapia nelle malattie osteo-articolari sono stati Sokolow (1897), Albers-Schönberg (1900), Stenbeck (1899), Moser (1904), i quali riferirono sui buoni risultati della Roentgenterapia nella gotta e nel reumatismo; Anders, Dahland, Pfahler (1906) applicavano la radioterapia nelle artriti deformanti e successivamente Winckler (1921), Freund (1921), Kleinschmidt (1921), Stembo riferirono su buoni risultati ottenuti con la radioterapia nelle malattie ossee e Jaugeas (1911), Lazarus (1913), Menzer (1919), Wetterer (1921) etc. su quelle articolari.

Nell'*osteomielite acuta* la radioterapia trova la sua indicazione dopo l'operazione sia nei riguardi del dolore, sia nel provocare una più rapida granulazione della ferita: nelle *forme croniche* la radioterapia d'altra parte facilita l'eliminazione di piccoli sequestri e la chiusura dei seni fistolosi. Holfelder, nelle forme acute, somministra otto giorni dopo la operazione il 40% di HED in una sola volta; nelle forme croniche il 60% dell'HED con irradiazioni ripetute.

Il paterocchio osseo, ch'è in fondo una forma speciale di osteomielite, è stato trattato con la radioterapia la prima volta da Freund, nel 1921, somministrando il 30, 40% HED, ottenendo una rapida demarcazione del processo, una eliminazione dei sequestri e la rapida granulazione della ferita.

Altri autori hanno confermato i risultati, fra cui Brunetti in Italia.

Anche nel rachitismo, Winckler (1921) ha ottenuto buoni risultati irradiando direttamente il cranio e le ossa e Fraenckel, associando l'irradiazione ossea coll'irradiazione del timo e dell'ipofisi. Anche nel *mal perforante* Kleinschmidt ha potuto ottenere in due casi guarigione.

Tra le malattie articolari l'artrite urica è stata trattata per la prima volta da Albers-Schoenberg, nel 1900: l'articolazione colpita dalla gotta reagisce prontamente e più rapidamente che nel reumatismo articolare e il gonfiore, il rossore, la tumefazione scompaiono rapidamente. Nelle urine si riscontra una eliminazione di azoto 10, 20 volte più del normale, come ha potuto riscontrare Heile nel 1907 e Kehr nel 1915, associando quest'ultimo la Roentgenterapia con la cura Atophanica. Nelle forme acute basta somministrare il 30, 40 % HED; nelle forme croniche il 50, 80%. Nel reumatismo articolare acuto e cronico la roentgenterapia può portare giovamento e se pure appare meno efficace che non nella gotta, il suo impiego può trovare non inutile uso.

Nell'artrite *gonococcica* la radioterapia (Wetterer, 1921; e in precedenza Jaugeas, 1911) rappresenta una cura elettiva per i dolori analogamente alla diatermia, ma il trattamento locale porta miglioramento anche sulla tumefazione, sul riassorbimento degli essudati e sul ritorno funzionale (30-40 % HED nelle forme acute, 60-70 % nelle forme croniche con più campi d'irradiazione). Anche nelle *artriti metastatiche* da tifo, scarlattina, cresipela, etc., la radioterapia, dopo le ricerche di Moser nel 1904 e specialmente di Menzer nel 1918, può trovare larga applicazione (40-60 % HED).

Anche l'artrite *luetica* è stata sottoposta da Moser alla radioterapia, così pure le forme di artriti *siringomieliche* irradiando però il midollo. Nell'artrite deformante la Roentgenterapia è stata sperimentata da Anders, Dahland, Pfahler (1906), con miglioramento non solo della funzione, ma miglioramento delle usure ossee. Jaugeas, irradiando casi di spondilite rizomelica, ha osservato miglioramenti (40-70 % HED localmente). Staunig, che ha irradiato più di 400 casi di artriti croniche, consiglia sedute settimanali con campi anteroposteriori e posteroanteriori con 7 H per campo, impiegando raggi di 0,10 A. e filtrazione attraverso 0,36 zinco più due mm. all. Nelle prime ore dopo l'irradiazione il paziente avverte un senso di pressione dolorosa, ma le modificazioni nella articolazione (maggiore libertà dei movimenti) si verificano solo verso la terza-quarta settimana e se anche le alterazioni ossee appaiono sulla lastra poco modificate è certo che altre non se ne aggiungono, anzi spesso si hanno modificazioni della struttura ossea, specialmente nei riguardi dell'aspetto opaco omogeneo dell'osso. Staunig riporta pure casi di artriti della colonna vertebrale, della mano (forme deformanti, forme anchilopoietiche) le quali sono migliorate sotto la radioterapia, così come appaiono migliorati casi di artrite del ginocchio, dell'anca e del piede.

Nell'artrite *tubica* l'irradiazione locale è inutile: i tentativi di irradiazione midollare sono stati rivolti più al miglioramento delle crisi gastiche e dei dolori lancinanti che al miglioramento delle lesioni articolari.

#### CAPITOLO XIV.

##### La radioterapia in dermatologia.

Numerose sono le malattie della pelle che si giovano della radioterapia.

Nell'*eczema* subacuto e cronico la radioterapia ha trovato largo im-

piego: il primo tentativo risale a Hahn, che nel 1898 pubblicò la prima osservazione e nello stesso anno Albers-Schoenberg pubblicava i risultati ottenuti negli eczemi impetiginosi dei lattanti. Nel periodo acuto la radioterapia appare meno indicata (Belot), tuttavia sono stati riportati anche qui successi e sia con dosi minime (1/4 H: Wetterer), sia con dosi forti (6-8 H; 10 mm. all.: Albert-Weil).

La tecnica per le altre forme è la seguente: in genere la pelle è assai sensibile e i raggi vanno filtrati; 2-3 H sotto filtro, 0,5 zinco e 1 mm. all. con 20-25 S.E. (Holzknecht); secondo Lenk, 3-4 H sotto filtro di zinco, pause di 14 giorni: metà dose nelle forme subacute, un terzo in quelle acute.

Nelle forme ipercheratosiche infiltrate tutti gli AA. sono d'accordo nel somministrare 4-6-8 H in una volta sotto 4-5 mm. all.

Negli eczemi è stato praticato anche un trattamento indiretto: dati i rapporti tra malattie della pelle e secrezione ovarica e i rapporti tra eczemi e mestruazioni alcuni hanno irradiato l'ovaio (Serena, Wintz e Seitz; scomparsa d'eczemi in questi ultimi casi dopo castrazione); Brock e Hessmann hanno irradiato il timo; Guarini ha sperimentato il radioeccitamento della tiroide con buon successo.

Nella *psoriasi* la radioterapia è stata introdotta da Albers-Schoenberg, Kienboeck, Holzknecht: già dopo 8-10 giorni dalla prima irradiazione le placche risolvono, specie se essa è recente: nelle forme di antica data occorre ripetere ancora 1-2 volte l'irradiazione. Nelle forme infiltrate il prurito e la desquamazione si arrestano però rapidamente; talvolta all'inizio aumento dell'ipercheratosi e caduta successiva completa delle squame con pigmentazione residua. Secondo Lenk, la tecnica è la seguente: 3 H sotto 1/2 mm. zinco; pause di 20 giorni e 1-3 cicli: nelle forme ribelli 5 H sotto 3 mm. all. Secondo Holzknecht, sia nella *psoriasi*, sia nell'*intertrigo*, sia nel *lichen ruber planus*, sia nel *lichen cronicus* di Vidal, sia nella *pitiriasi rosea*, sia nel *prurito* occorre somministrare 2-3 H; 0,5 mm. zinco, più 1 mm. all., durezza 20-25 S.E. Le dosi sono maggiori (4-6 H sotto 1-2 mm. all.) nella *alopecia areata*, nell'*eritema indurato*, nella *iperidrosi continua* che è assai resistente, nel *rinoscleroma*; mentre nelle *verruche* raggi di 27 cm. di scintilla 6-8 H sotto 3-4 mm. all.

Da questa numerazione moltissime sono le malattie che si giovano della radioterapia: anche nella *psoriasi* è stata sperimentata la radioterapia indiretta da Brock (1920), colla irradiazione del timo a dose non intensiva (1-1 e mezzo S. N., 20 % HED; 1 campo, 10 mm. all.).

Nei casi di prurito anale e vaginale la radioterapia può portare nell'80 % dei casi miglioramenti e guarigioni là dove altri mezzi hanno fallito; tuttavia la cura va ripetuta dopo 2-3 settimane se il prurito, che diminuisce dopo la prima irradiazione, torna nuovamente, come succede nelle forme un po' inveterate. Dopo qualche mese in genere si ha recidiva, ma che cede prontamente alla cura. Nelle forme ribelli sono preferibili radiazioni più filtrate. Ma nelle dermatosi (ad es. *lichen plasma*, *prurigo*, etc.) è stata introdotta di recente la *radioterapia del simpatico* e Ganiér (1927) l'ha largamente sperimentata su 150 casi.

Anche nell'*acne volgare* e *rosacea*, nel *rinofima*, nella *ittiosi*, nella *sclerodermia* è stata tentata con successo la radioterapia: nella *sclerodermia* è stata sperimentata anche la cura indiretta colla irradiazione della

ipofisi (Ascoli e Fagioli); e della tiroide, del timo o con cure associate (ipofisi, pancreas, surreni) (Attili).

Nel *rinoscleroma* la radioterapia è stata applicata per la prima volta da Gottstein, con buoni risultati: occorre irradiare con 8 H, filtrando attraverso 10 mm. all. o 6-8 H; nelle *verruche* la radioterapia porta alla scomparsa, ma la cura va ripetuta (8-15 H sotto filtro 3-4 mm. all., e secondo Lenk: 6 H sotto 3 mm. all., uno-tre cicli).

I *cheloidi* delle cicatrici reagiscono bene alla radioterapia se recenti: la cura va prolungata per 1-5 mesi con 3-6 cicli di irradiazione e somministrazione, 6-8 H sotto filtro, 4 mm. all. Le forme antiche spesso sono refrattarie.

Gli *angiomi*, sia nel tipo piano, sia nel tipo cavernoso, trovano vantaggio dalla radioterapia: i raggi, ledendo l'endotelio vasale, determinano l'occlusione del lume: il trattamento dura tre-quattro mesi: irradiare con 6 H e tre mm. all., con pause di un mese e 4-6 cicli.

Nella *sicosi della barba*, nelle *tricotizie*, nelle *follicoliti*, nella *tigna favosa* la radioterapia è stata largamente applicata: nella *sicosi* il risultato della cura è l'epilazione transitoria: è sufficiente in genere una applicazione, dopo la quale talvolta, come in genere per le applicazioni sulla faccia, si ha ingorgo delle ghiandole salivari e secchezza orale: se la *sicosi* è estesa a tutta la faccia fare 4 campi, con intervallo di due giorni o senza intervalli, somministrando 7 H sotto filtro, 2 mm. all. Nelle *follicoliti* il trattamento è analogo per quanto le forme siano spesso più resistenti.

Nella *tigna favosa* e nella *tricotizie* il trattamento è analogo in quanto si ha la epilazione temporanea con effetto dopo 2-3 settimane. Già verso il 15° giorno i capelli cominciano a cadere e non ricresceranno che dopo 6 settimane dalla loro caduta. In genere basta somministrare 6 H per campo con 2 mm. alluminio, con 5-7 campi o facendo 4 campi, dividendo la testa in 4 quadranti. Nei bambini si può limitare l'irradiazione a piccoli campi, specie se molto piccoli per età. (Durezza 20-25 S.E., secondo Holzknecht: 1-2 mm. all.). Bellucci (1927) ha proposto l'associazione tallio e raggi X: somministrazione di 4 mmgr. di acetato di tallio per chilo di peso - metà dose di raggi per l'epilazione - due soli grandi campi laterali.

Anche nelle forme *tubercolari* della cute la radioterapia è stata largamente impiegata: il lupus vulgare reagisce bene, specialmente nelle forme esulcerate e ipertrofiche, meno bene le forme piane nodulari, pure per le quali è più adatta la finsenterapia. Il trattamento dura in genere tre-quattro mesi: irradiare con 20-25 S.E., 4-6 H, con 1-2 mm. alluminio. Nelle forme di *scrofuloderma*, nella *tuberculosis cutis propria*, nella *tuberculosis verrucosa* la radioterapia è il trattamento di elezione: in genere si ottiene guarigione (6 H con 2 mm. all.). Delle forme di *lupus crernatosus* si prestano bene per la cura le forme discoidi inveterate e ribelli: la radioterapia può essere utilmente associata alla fototerapia (10 H, 3 mm. all., pause di 1 mese, 2-3 cicli): nelle forme disseminate la radioterapia da sola è in genere inefficace.

Nella *ipertricosi* la radioterapia va presa in considerazione solo nel caso di vera barba muliebre: per le forme di *ipertricosi* del mento con peli radi è preferibile l'elettrolisi. I raggi X distruggono il follicolo pilifero, la guaina radicolare e la papilla del pelo: come risultato si ottiene

la depilazione definitiva, ma la cura deve durare da 9 mesi a 18 mesi con lunghi intervalli (3 mesi). Basta praticare 2-6 campi a seconda della estensione della barba, a giorni alterni, o nello stesso giorno, somministrando 8 H sotto 4 mm. all., 3-6 cicli (secchezza orale dopo la cura). Se con una tecnica adatta, non residuano quelle lesioni di un tempo, tuttavia va ricordato che può seguire specialmente in persone con pelle delicata, atrofia cutanea e telangectasie a lunga scadenza. Infatti tutti i metodi di epilazione con raggi X si basarono dapprima sulla dose eritema, la quale coincideva colla caduta dei peli, ma temporanea: la dose per la depilazione definitiva in una volta portava con sè gravi lesioni cutanee. Frazionando la dose e allungando il trattamento gli inconvenienti non si modificarono se non quando si introdusse l'uso dei raggi più duri. Per la ipertrosi delle braccia nelle donne la tecnica è analoga e i risultati migliori, data la minor sensibilità della pelle. (8 H., 4 mm. 3 mm., 27-32 S.E.). In questi ultimi tempi nella ipertricosi giovanile si è cercata di fare anche una terapia indiretta: eccitante sull'ovaio, frenatrice sulla tiroide e i surreni.

## CAPITOLO XV.

### La radioterapia delle malattie infettive.

La radioterapia delle malattie infettive non è una terapia diretta contro l'agente causale, cioè una terapia anti-bacillare, ma una terapia indiretta, rivolta sia ad ottenere modificazioni ematologiche ed umorali di ordine generale, che del resto s'accompagnano ad ogni applicazione di radioterapia e che possono rappresentare un fattore nell'aumento dei poteri di difesa, sia ad ottenere una riduzione degli essudati infiammatorii. La leucocitosi, l'aumento del potere coagulante del sangue, le modificazioni della viscosità, le variazioni nella velocità di sedimentazione dei globuli rossi, le modificazioni dell'indice opsonico (Milani, Piccaluga, etc.) costituiscono modificazioni il cui valore è intuitivo.

La radioterapia è stata sperimentata *nel tifo*: le prime ricerche sistematiche si devono a Milani (1922), a cui hanno seguito altre ricerche, fra cui quelle di Montanari, nel 1923. La radioterapia del tifo non va intesa come uno specifico della malattia, ma come una terapia atta a migliorare le difese dell'organismo, specie se la forma tende già spontaneamente a migliorare: essa può costituire anche un buon criterio prognostico.

La radioterapia nel tifo ha preso le sue mosse da un triplice ordine di considerazioni: dal fatto che la leucopenia tifosa è l'indice di un'altezzazione funzionale del midollo, che è possibile ottenere modificazioni umorali e cellulari con la vaccino-terapia e la siero-terapia antitifose e che infine, mediante la radioterapia a tenui dosi è possibile provocare una modificazione nel numero dei globuli bianchi e modificazioni umorali interessanti. Occorre irradiare le epifisi delle ossa lunghe con una metà un quinto di milliamperè, con 18-30 cm. S.E., 3-5 mm. All. e due-tre minuti d'irradiazione, ripetendo l'irradiazione su un'altro campo, a giorni alterni, a seconda della risposta leucocitaria. Infatti condizione necessaria al successo della cura è il perfetto adattamento della tecnica all'individuo in

modo da scegliere per la cura il momento più adatto, quando cominciano le difese dell'organismo, sorvegliando che la risposta venga mantenuta nei limiti necessari al successo. E' inutile insistere se non si ottiene la leucocitosi. Quando si pratica la irradiazione del tifo la risposta è diversa a seconda dell'individuo e a seconda del periodo della malattia: se si riesce a far persistere la leucocitosi per alcuni giorni il miglioramento è rivelato dall'aumento progressivo dei linfociti che raggiungono e sorpassano la cifra dei mononucleati che tendono a risalire progressivamente e con aumento spiccato degli eosinofili.

La formula di Arneith tende a deviare verso sinistra, mentre in coincidenza con la leucocitosi si assiste ad una diminuzione della febbre, ad un miglioramento delle condizioni generali con modificazioni nel decorso e nella durata della malattia, nelle condizioni generali, nella curva febbrile, analogamente a quanto succede nella siero-vaccino terapia.

Nella malaria vanno distinti i casi di forme acute e i casi di forme croniche: in queste ultime la radioterapia è rivolta alla riduzione della splenomegalia e al miglioramento delle condizioni generali. I primi sperimentatori applicarono dosi medie: il Pais (1917-1919) provava le minime dosi sulla milza nella infezione acuta allo scopo di ottenere una radio eccitazione diretta sugli organi emopoietici per raggiungere un esaltamento dei poteri di difesa e di resistenza dell'organismo. Le dosi di Pais sono state fissate dal Ceresole tra 1/100 e 1/25 di H., ma Dazzi ritiene che le dosi fissate dal Pais non siano capaci di dare modificazioni ematologiche, per quanto Vianello abbia dimostrato che con 1/16 di H. applicato sulla milza si possa provocare una netta leucocitosi.

Rossi, riprendendo le ricerche di Pais, afferma che la radioterapia in cosiddette dosi eccitanti non apporta alcun beneficio. Essa può entrare nella lotta contro la malaria se impiegata in dosi medie terapeutiche. La sua indicazione è netta è nei casi di malaria cronica; è utile nelle forme recidivanti e chinino-resistenti, specie associata alla cura chininica; è controindicata nella maggior parte dei casi nei quali la malaria cronica si associa a cachessia.

La radioterapia dei malarici non deve essere guidata, secondo l'A., dall'azione che i raggi possono avere sul parassita, ma dalla osservazione clinica, la quale per le forme recidivanti e chinino-resistenti ha dimostrato che il miglior mezzo di cura (cessata l'azione del chinino) è di ridestare l'infezione latente. Secondo l'A., la tecnica è la seguente: 1/3 dose eritema per campo sulla milza: 25-30 cm. S.E., 5-10 mm. All. o 1/3 Zn., spaziando le sedute sulla guida dell'osservazione del malato e del comportamento del reperto ematologico. Nelle forme recidivanti e chinino-resistenti una seduta al giorno, per 3-4 giorni, intervallo di 4-5 giorni e quindi due sedute settimanali: fra il V-VII giorno dalla prima seduta accesso febbrile. Nelle forme croniche 3-4 sedute settimanali a seconda del volume della milza e del reperto ematologico fino, o quasi, alla scomparsa del tumore splenico. I risultati ottenuti con le dosi medie terapeutiche impiegate dall'A. sono le seguenti: nelle forme recidivanti o chinino resistenti guarigione clinica definitiva (cessazione degli accessi febbrili, e scomparsa del tumore splenico) nel 50 % dei casi trattati con l'associazione di chinino; nel 25 % se il trattamento era stato solo radioterapico; guarigione definitiva nel 70 % delle forme croniche con riduzione e scomparsa della splenomegalia, ritorno alla norma del reperto ematologico e



delle condizioni generali. Nessun vantaggio nelle forme croniche con cachessia. Il metodo Rossi coincide, salvo qualche piccola variazione, col metodo terapeutico descritto da Holzknecht e Lenk (1921).

Secondo Lenk la radioterapia è controindicata nelle forme acute e va presa in considerazione nello stato latente, onde provocare gli accessi, sia a scopo diagnostico che terapeutico, sia nel trattamento delle forme croniche, sia nella splenomegalia post malarica (tre campi con pausa o no di un giorno, 6 H, con tre mm. All., dopo 21 giorni altra serie).

Numerose malattie infettive sono state sottoposte alle radioterapia: tra queste la *polmonite lobare*, in cui Fraenkel ha ottenuto buoni effetti somministrando 1/3 di HED. con tre campi anteriore, posteriore, laterale: la crisi si verificherebbe dopo due o tre giorni: analoghi risultati sono stati ottenuti nelle broncopolmoniti post-operatorie.

L'*eresipela* è stata sottoposta fin dal 1916 alla radioterapia da Magalhaes il quale, su 75 casi irradiati, ottenne 59 guarigioni senza recidiva, 5 casi con recidiva, 11 casi sono sfuggiti all'osservazione. Schmidt, 1917, Hesse, 1918, Lüdin, 1921, hanno riferito su casi analoghi. Occorre irradiare la faccia con due campi o con tre o quattro a seconda dell'estensione del processo, 35 cm. S. E. tubo a gaz Müller (Lüdin), 2 mm. All., 2 p. A., piena dose Sabouraud misurata sotto il filtro: eventualmente si può ripetere l'irradiazione il giorno appresso. L'azione dei raggi è di difficile interpretazione, poichè sulle colonie in vitro di streptococchi i raggi mostrano poca azione anche con dosi molto superiori a quelle che si somministrano; però nella *eresipela* sperimentale sull'orecchio del coniglio è certo che l'influenza dei raggi è manifesta e forse a differenza delle esperienze in vitro si può pensare che a contatto della pelle e delle mucose i microrganismi possono perdere parte della loro virulenza.

Nelle *osteomieliti subacute da malattie infettive*, nelle *artriti gonococciche*, o *metastasiche da tifo*, nei *paterocchi* (Brunetti), nei *flemmoni* (Pordes), nelle *mastoiditi* (Holzknecht), nelle *adeniti veneree*, nelle *mastiti*, nelle *epididimiti*, nelle *amigdaliti*, nella *foruncolosi* (Holzknecht, Brunetti etc.), nelle *piorree alveolari*, nelle *flogosi ginecologiche* etc. la radioterapia conta indubbi successi. Nel congresso tenuto a Düsseldorf, nel settembre del 1926, dalla società tedesca tra Naturalisti e Medici, l'argomento è stato l'oggetto di una relazione di Heidenhain, Wagner, Pordes. Secondo Pordes l'essudato infiammatorio irradiato in vitro mostra una distruzione selettiva dei leucociti e certamente questi prodotti di distruzione riassorbiti, devono giuocare buona parte nel meccanismo d'azione: le affezioni infiammatorie delle radici dentarie sono suscettibili di guarigione con la radioterapia, usando piccoli campi e dosi minime (2 H; 50 R.; 15 % HED): quanto è più acuto il processo tanto migliore è la prognosi.

Nelle *mastiti* la radioterapia è stata applicata tra i primi da Heidenhain e Fried: sotto la cura non solo migliorano i dolori, ma si ha caduta della febbre: è sufficiente il 20% di HED con tre mm. di filtro d'alluminio o 0,5 mm. di rame, con distanza focale di 30-50 cm. Quanto più recente è il caso tanto migliori sono i risultati. Wintz ha somministrato anche il 40%; Heidenhain, su parecchie centinaia di casi, non solo di mastiti, ma anche di altre forme infiammatorie irradiate ha ottenuto, a seconda delle malattie riunite per gruppi l'84, il 72, e il 45 % di buoni risultati.

Nelle *malattie infiammatorie degli annessi* la radioterapia trova mol-

tissime applicazioni: in genere le dosi sono piccole, dal 4 al 9 % in profondità della dose eritema (HED): così sono state trattate *peritoniti diffuse d'origine genitale, essudati nel Douglas, pelvipertoniti gonococciche acute, parametriti, infiammazioni degli annessi, sia gonococciche, sia puerperali, etc., bartoliniti, vulvite ulcerosa, condilomi acuminati, etc.* Sotto l'irradiazione si ha un miglioramento dei dolori e diminuzione della temperatura, mentre spesso rapidamente si modificano le condizioni locali. L'azione della radioterapia è forse complessa: secondo Wagner non si tratta di una vera proteino terapia, poichè manca assolutamente quel comportamento tipico della temperatura e del sangue, che si verifica nella prima fase della terapia protecnica. L'aumento del potere battericida del siero riscontrato da Heidenhain non è stato da tutti confermato. Nella *foruncolosi dell'ascella* Fried dà 160 R (20 % HED); anche nei foruncoli della faccia, sotto la radioterapia, si ha spesso come risultato un'abortire della forma: in genere quanto più grave è il caso, tanto più piccola deve essere la quantità di raggi somministrata.

Concludendo, la radioterapia nelle forme infiammatorie si mostra promettente di successi e larga per applicazioni: dopo un modico aggravamento dei sintomi, non oltre le 24 ore si ha un miglioramento dei sintomi locali e generali. Attilj nella sua relazione all'VIII Congresso di Radiologia (1928) ha portato un notevole contributo sull'argomento e il Cardinale ne ha discusso il meccanismo d'azione.

Gli studi in corso potranno dire la parola definitiva sul meccanismo di azione dei raggi: ma l'iperemia provocata dall'irradiazione, la distruzione degli essudati e la liberazione dei linfatici bloccati, le modificazioni fisico e chimiche che ne risultano, un'eccitamento sul sistema reticolo endoteliale, l'eccitamento, forse, dell'ovaio in casi di infiammazione annessiale con conseguenti modificazioni di altre ghiandole endocrine, etc., sono fattori tutti che devono essere tenuti presenti nella spiegazione del meccanismo di azione dei raggi.

## CAPITOLO XVI

### La radioterapia nelle malattie utero-ovariche.

La secrezione interna ovarica appare, secondo il parere della maggioranza degli osservatori, legata:

a) all'apparato follicolare: la sua secrezione interna avrebbe una azione frenatrice del tono simpatico o una azione regolatrice della nutrizione dell'utero;

b) al corpo luteo sia mestruale sia gravidico: il corpo luteo si sviluppa dagli elementi di un follicolo maturo: la maturazione avviene 8-10 giorni prima della mestruazione; si involge 1-2 giorni prima e perde pertanto ogni funzione (a meno che non intervenga la gravidanza) quando 8 giorni dopo il periodo mestruale comincia a comparire un altro corpo luteo.

c) alla ghiandola interstiziale, specialmente sviluppata nella pubertà, nel premenstruo, nella gravidanza.

Mentre dunque la secrezione esterna ovarica viene a corrispondere alla ovulazione, la secrezione interna dirige i fenomeni mestruali, prepara

il nido all'ovulo fecondato, dirige i fenomeni periodici mestruali, mentre regola lo sviluppo e i caratteri sessuali della donna e ne favorisce lo sviluppo somatico.

L'apparato follicolare e precisamente i follicoli di Graaf maturi o in maturazione, è il tessuto ovarico più radiosensibile: l'uovo e le cellule del follicolo sono rapidamente alterate, onde sospensione del processo di ovulazione e amenorrea. Le cellule del corpo luteo appaiono più resistenti e inalterate. Il tessuto interstiziale è danneggiato solo per forti dosi, mentre per piccole dosi appare inmodificato per alcuni (Halberstaedter), per altri in aumento (Bouin, Steiger, Ancel etc.). Su questo argomento le prime ricerche si devono ad Halberstaedter (1905) sulle coniglie, e successivamente Bergonié, Tribondeau, Récamier, pure sulle ovaie di coniglie; Vera Rosen (1907), Faber (1910), Reifferscheid, Meyer (1922) invece praticarono le prime ricerche sull'ovaio di donna; le ricerche più recenti si devono a Seitz e Wintz (1914).

Secondo Seitz e Wintz la dose capace di distruggere tutti i follicoli e di dare una sospensione completa e definitiva della funzione ovarica è la dose corrispondente a un terzo della dose eritema (34%); questa dose può dare con sicurezza la castrazione nella donna. E' da ricordare che l'ovarialdosia di Krönig e Friedreich corrisponde a 1/5 della loro dose eritema: essa, in ogni modo, è minore della precedente e si deve arrivare al 30-40% se la si vuole paragonare con quella. Per ottenere la castrazione nella donna la tecnica di Erhangen (Seitz e Wintz) è la seguente: quattro porte di entrata, due anteriori e due posteriori; 1/2 mm. di zinco; 23 cm. di distanza focale; localizzatore compressore 6x8; 38-40 cm. di scintilla equivalente; mezz'ora in media di irradiazione per campo con tubi SHS quando l'apparecchio e i tubi siano stati campionati in modo da dare sulle ovaie il 34%. L'ovaio destro sta a 5 cm. dalla linea mediana, il sinistro a 4 e mezzo; la distanza ovaio-pelle è di 6 e mezzo cm. a destra, sei a sinistra. L'effetto della radioterapia è dipendente però non solo dal tempo in cui è stata ripartita la dose di castrazione, ma anche nel periodo in cui è stata fatta, poichè si ammette che la rottura del follicolo avvenga a metà circa del periodo intermestruale, e il follicolo maturo e il corpo luteo che ne consegue è il punto di partenza delle modificazioni della mucosa uterina che portano alla mestruazione.

L'arresto delle mestruazioni è immediato (con uno scarto del 5% e con ripetizione del mestruo per una volta) se la dose è stata somministrata in una sola seduta nella prima metà dell'intermestruo; se è stata data in due, tre giorni le mestruazioni compaiono in genere 1-2 volte. Se la dose è stata data in una seduta nella seconda metà dell'intermestruo l'arresto è eccezionale e le mestruazioni compaiono una volta e spesso 2-3 volte; se poi la dose fu data in 2-3 giorni, le mestruazioni, di regola, compaiono 2-3 volte ancora. Se la dose oscilla sul 28% la castrazione è temporanea in quanto si distruggono solo i follicoli più maturi.

Si può con due soli grandi campi, uno anteriore e l'altro posteriore, ridurre il tempo totale della castrazione (1/2 HED per campo), a 32 minuti, (distanza focale 30 cm.; campo 20x12-20x16, diffusore di Chaoul, 0,70 mm. zinco; 3 MA. 40 S.E.; la HED si ottiene in 32 minuti); in genere con questa tecnica le mestruazioni compaiono 1-2 volte ancora, ma sono minori i disturbi della menopausa provocata e la leucorrea post-castrazione.

Le amenorree da pochi anni sono state trattate e con successo con la radioterapia: le ricerche sperimentali di Balli e Fornero, nel 1920, sono state il preludio alla applicazione clinica già intraveduta e intrapresa dagli A.A. sin dai primi risultati dei loro esperimenti: in 4 casi di amenorrea costituzionale primaria gli A.A. ebbero il ritorno regolare dei mestruî irradiando la regione uterina. Nel 1922, Thaler e Flatau, irradiando l'ovaio, riferirono i successi riportati: su 38 casi Flatau ebbe 32 successi; su 55 casi irradiati da Thaler 36 successi; Pestalozza, nel 1922, in due casi (uno di amenorrea primitiva e un'altro di amenorrea secondaria) due successi etc.

Le prime dosi riferite da Thaler e Flatau di 3-4 dell'ovarial-dosis (Groedel anche  $3/4$  della kastration-dosis) sono troppo alte: occorre prudenza e operare prima su un solo ovaio. Balli e Fornero sono anzi discesi a  $1/6-1/10$  HED. Pestalozza a  $1/3$  della dose di castrazione (11 % HED) e più recentemente Flatau a  $1/4-1/5$  dell'ovarialdosis 5-4 % HED, poichè l'ovarialdosis è il 20 % HED. Le irradiazioni vanno distanziate per non sommare le dosi (due settimane di pausa) con 2-4-6 irradiazioni in tutto. Poichè le amenorree si ritengono segni di insufficienza ovarica (siano esse primitive, sia secondarie dopo un certo periodo normale di funzione genitale) si parla di radioterapia eccitante, lasciando però impregiudicata la questione se non si tratti, piuttosto, di una distruzione parziale follicolare per cui si ripristina il ciclo mestruale.

Anche nelle *dismenorree* il trattamento può essere analogo: si è proposta recentemente la terapia ipofisaria (Holzknecht) a cui può essere aggiunta la irradiazione della milza se si tratta di ipermenorragie.

Le *metrorragie con o senza dismenorrea* sono suscettibili di una cura radioterapica: naturalmente vanno escluse in questo capitolo le forme dipendenti da tumori, comprendendovi invece quelle forme in cui il ciclo mestruale è alterato per funzione patologica dell'ovaio (castrazione temporanea a dose unica o frazionata, 10 minuti a giorni alterni, pe 6-8-10 volte). Holzknecht, nei disturbi ovarici della menopausa, irradia anche l'ipofisi (4 H, 5 mm. All.); e in 5 % dei casi anche la tiroide. Nelle dismenorree oltre all'irradiazione della ipofisi, irradiazione della milza se v'è ipermenorragia: analogamente nei miomi, irradiazione dell'ovaio della ipofisi. Contrariamente alla irradiazione a media dose di Holzknecht sulla ipofisi, altri hanno sperimentato però, sia nei miomi, sia nelle emorragie, la castrazione ipofisaria (ad es. Schönof) con qualche buon risultato, specialmente sulle emorragie: ma i risultati appaiono più completi irradiando anche l'ovaio. Del resto, talvolta può bastare la sola irradiazione della milza, specie nelle forme secondarie a flogosi, mentre quando esistono fattori endocrini con incapacità dell'utero a contrarsi, è preferibile la emicastrazione o la castrazione a dose economica ( $9/10$  HED).

La radioterapia eccitante ipofisaria (Döderlein) allo scopo di provocare le contrazioni dell'utero anche nei casi in cui i dolori del parto sono deboli, è discussa per la sua utilità ed efficacia.

La radioterapia nei *fibromiomi* ha avuto tale successo che oggi è largamente impiegata senza discussioni, purchè naturalmente si rispettino certe determinate condizioni.

L'età più indicata alla cura è quella più vicina alla menopausa: nelle giovani la dose necessaria è maggiore e spesso si hanno emorragie du-

rante la cura: la questione dei danni che la radioterapia può portare sulle ovaie è secondaria, e secondo i più risolta nel senso che se il chirurgo ha la possibilità di conservare le ovaie in una giovane, la radioterapia appare meno indicata, per quanto la ghiandola interstiziale venga nella radioterapia, secondo alcuni, conservata.

La grandezza del tumore è criterio relativo, per quanto la massima indicazione si abbia per i tumori di grandezza media e per i piccoli tumori non giustiziabili con la miomectomia; tuttavia anche in casi di tumori assai grandi che coprono l'ovaio, la radioterapia diretta sul tumore può portare alla scomparsa di esso. Il numero dei fibromi non ha importanza è importante invece la sede, poichè i fibromi pedunculati, i fibromi sottomucosi e sottosierosi trovano la loro indicazione nella cura chirurgica così come gli infraligamentosi, mentre i fibromi interstiziali sono giustiziabili con la roentgenterapia. I tumori giovani sono più influenzati che quelli di vecchia data: quando il tumore appare incarcerato nel piccolo bacino e determina per lo sviluppo compressioni notevoli e disturbi nello stato generale è più indicata la cura chirurgica. Questa è pure indicata nei tumori calcificati o settici; quanto alla trasformazione maligna, l'indicazione della cura chirurgica o radiologica rientra nell'argomento dei sarcomi e degli epitelioni: in ogni modo la questione della possibilità della trasformazione di un fibroma irradiato in tumore maligno è stata risolta in senso negativo: su 700 casi operati, Pestalozza trovò 16 volte una degenerazione epiteliomatosa insospettata e latente.

In ogni modo il successo della radioterapia è la regola: Bertolotti, su 370 casi, ottenne l'85 % di guarigioni, cifra che si avvicina a quella delle statistiche del Beclère, che sono in genere citate come modello. La radioterapia, secondo alcuni, va rivolta prevalentemente sull'ovaio, partendo sia da presupposti teorici (influenza formativa del tessuto follicolare o secondo altri dell'interstiziale) sia da osservazioni cliniche, in quanto la menopausa ha influenza sullo sviluppo del fibroma. La tecnica della radioterapia è allora quella della castrazione roentgen. Ma oggi si tende a riconoscere che il sistema delle dosi moderate e refratte, sostenute specialmente dal Beclère, rimane il metodo di elezione nelle metropatie emorragiche e dei fibromi dell'utero, tra i 40-50 anni. L'azione della radioterapia è rivolta specialmente sull'utero (Beclère, Bordier, Bertolotti etc.) in quanto i raggi avrebbero una azione elettiva sulle fibre muscolari e, secondo altri, anche sui vasi del tumore. Seguendo tale concetto, la tecnica consiste nel praticare 12-14 sedute (ebdomadarie) di 10-12 minuti; per la cura completa occorrono due-tre mesi; due porte di entrata anteriori, a cui in genere si aggiunge una terza porta posteriore, irradiando insieme utero e ovaio con 3 H-3 1/2 H per campo. Holzknecht somministra 5-7 H in superficie con 0,2 mm. di zinco, più 1 mm. di all.; 1-5 serie di irradiazioni, con pause di 5-7 settimane.

Con tale tecnica la riduzione del tumore, secondo tali A.A., avviene più rapidamente e completamente e senza quei disturbi funzionali che caratterizzano il Roentgenkater e senza pericoli di lesioni delle anse intestinali e senza neppure quei fenomeni di enterocolite che assai spesso accompagnano le applicazioni intensive. La questione della indicazione o non della radioterapia sui fibromi in casi di gravidanza concomitante si ricollega con una questione più ampia sull'azione cioè dei raggi X sul prodotto del concepimento. La radioterapia non ostacola l'evoluzione

della gravidanza con utero già fibromatoso; durante la gravidanza invece la radioterapia è controindicata, giacchè se nel periodo iniziale la gravidanza è poco disturbata, successivamente essa può essere interrotta. Perazzi ha dimostrato che con una dose di castrazione temporanea la gravidanza può essere interrotta nei primi due mesi e aversi l'espulsione entro i 30 giorni. Driessen, e con lui altri autori, hanno dimostrato che nelle coniglie, ad esempio, i raggi X agiscono come vero veleno del germe, tanto che si possono riscontrare alterazioni della placenta fetale e alterazioni di sviluppo del feto, come del resto è stato riscontrato nella donna. Le ricerche di Schintz han dimostrato che per irradiazione dell'ovaio il feto non nasce deforme, come altri hanno riscontrato, ma morto e negli organi genitali si trova un abbondantissimo tessuto interstiziale.

L'argomento è stato ampiamente discusso nel congresso fra i medici e naturalisti tedeschi, nel settembre 1926 ed ha formato oggetto di relazione da parte di Martius, Nürnberger, Wintz e Flaskamp.

Molte altre malattie ginecologiche sono suscettibili di migliorare con la radioterapia: ricordo le emorragie per *flogosi degli annessi*, (castrazione temporanea), le alterazioni *ovariche in climaterio* (irradiazione ipofisaria e tiroidea, secondo Holzknecht); la *clorosi* (radioterapia eccitante sull'ovaio); la *osteomalacia*; la *pubertà precoce* (castrazione temporanea); l'*ipcremesi gravidica*, l'*infantilismo*, etc.

Un capitolo del tutto speciale forma la radioterapia del *cancre* e del *sarcoma* dell'utero: il cancro dell'utero è essenzialmente il cancro del collo, poichè il cancro del corpo non costituisce che un decimo dei casi di cancro uterino. Istologicamente il cancro del collo appartiene o al gruppo dei cancri spinocellulari o dei basocellulari o agli adenocarcinomi: l'invasione gangliare (gangli ipogastrici, sacrali, lombari etc.) è tardiva e in genere segue alla infiltrazione dei parametri. Quando il cancro è operabile (e in realtà non è facile dire fino dove giunge in molti casi il criterio di operabilità) la cura chirurgica è, secondo i chirurghi, l'unica doverosa: la difficoltà del criterio di operabilità è tale che, secondo alcuni A.A., la cifra delle operabili è solo del 15 % e per gli altri dell'80%. La mortalità operatoria in ogni modo è sul 18% e le guarigioni oscillano sul 25 %. Le statistiche dei casi curati con la roentgenterapia (statistiche non molte numerose, perchè i casi operabili appartengono piuttosto al chirurgo) danno come percentuale di guarigioni il 30 % secondo Döderlein, col 73 % di guarigioni nei casi operabili e il 41 % nel gruppo in cui si era al limite dell'operabilità; anche Adler cita una cifra del 31 % di guarigioni, però la durata del periodo di osservazione è più corta che quella di Döderlein (5 anni). Secondo Regaud, nei casi operabili si avrebbe il 45,8 % di guarigioni, mentre nei casi al limite di operabilità il 35,8 %. In ogni modo tutti gli A.A. sono d'accordo che i risultati migliorano col miglioramento della tecnica.

Secondo le statistiche di Seitz e Wintz le guarigioni, usando la così detta Roentgen-Wertheim, potevano arrivare al 97 %, ma le statistiche più recenti degli A.A., basate su un tempo maggiore di osservazione, hanno ridotto le cifre al 18 % con la radioterapia sola e al 24-34 % con la terapia  $\lambda$  associata alla ionoforesi cuprica. Ma, secondo la maggioranza degli A.A., nei casi operabili la cura chirurgica dà una percentuale maggiore di guarigione: tuttavia può essere consigliato il metodo della radiumterapia profilattica, exeresi chirurgica e radioterapia post-operatoria.

Nelle forme di cancro inoperabile l'unica terapia è quella roentgen: le guarigioni durevoli sono scarse: 6,7 % secondo Döderlein, 16 % secondo Muhlmann che però ha scelto casi più favorevoli; 24 % secondo Wintz (osservazione 2-3 anni).

L'associazione radium-raggi sembra dare migliori risultati: la radioterapia si fa seguire dopo 2-3 settimane. Nei casi di recidiva post-operatoria la radium terapia è la sola applicabile se non è possibile associarla con la X terapia.

Il metodo dei grandi campi (uno anteriore, uno posteriore, due laterali) specialmente consigliato da Warnekros e Dessauer, appare meno utile del sistema dei piccoli campi, secondo il metodo della Roentgen-Wertheim di Wintz (1916).

Poichè, secondo Wintz, non è possibile somministrare la dose cancericida con una sola grande porta di entrata, si irradia successivamente l'utero; il parametrio destro e il parametrio sinistro. La prima seduta prende il collo e il corpo dell'utero e la porzione dei due parametri più vicini all'utero (6 porte di irradiazione, tre anteriori e tre posteriori, convergendo i raggi sul collo, dando il 100-110 % in profondità della dose cutanea; campo  $6 \times 8$ ; distanza focale 23 cm.). Dopo sei settimane si pratica una seconda seduta, con irradiazione convergente sul parametrio di destra, con tre campi anteriori e tre posteriori; dopo altre sei settimane una terza seduta, convergendo sul parametrio sinistro. Nelle donne molto grosse si può aggiungere nella prima serie un settimo campo vulvare. A queste sedute si accompagna il male delle irradiazioni penetranti con astenia, nausea, diarrea e vomiti, il quale, del resto, spesso insorge durante la cura stessa. Si uniscono inoltre alterazioni del sangue, con distruzione dei globuli bianchi e specialmente di linfociti, che rapidamente si riparano; esiste distruzione di globuli rossi di  $1/4$  circa della totalità in media; la loro riparazione avviene lentamente in 8 settimane, quindi la seconda serie di irradiazioni non può essere praticata prima di sei settimane.

Del resto col sistema dei grandi campi le alterazioni del sangue per la grande massa dei tessuti irradiati non è davvero indifferente; col sistema dei grandi campi la distribuzione è più uniforme, ma la dose globale per insufficiente concentrazione dei raggi può essere poco elevata (Solomon); col sistema dei piccoli campi, la dose profonda può colpire solo parte del tumore ed essere scarsa ed anche se è corretta col sistema dei fuochi incrociati occorre stare attenti a non superare la dose nei punti d'incrocio e produrre necrosi gravi. Si può usare un sistema misto, come pratica Solomon: 4 porte di entrata, due ventrali e due lombosacrali, di 15 cm. di lato, distanza focale 40 cm., 0,5 di rame, più 1-2 mm. all.; 200.000 Kw.; sulla pelle un filtro di paraffina o cuoio: il tasso in profondità è circa del 35 %; 3500 R. per campo; 400-4500 R. sul tumore. La dose totale può essere somministrata in 10-15 giorni, dando 1000 R. per campo e al giorno. Dopo due mesi nuova serie di irradiazioni.

Per quanto riguarda il cancro del corpo la tecnica è analoga: l'indicazione è per le forme inoperabili, perchè finora la cura chirurgica è superiore per i risultati (5 % di guarigioni).

Per i sarcomi dell'utero la tecnica è analoga, salvo che ammessa la dose del sarcoma come il 60-70% HED, non è necessario raggiungere le cifre del 100-110% HED. Solomon raccomanda invece la stessa tecnica

e le stesse dosi che per il cancro. E' certo che la roentgenterapia dà buoni risultati e secondo alcuni superiori a quelli della exeresi chirurgica.

Nei casi inoperabili o come complemento della cura operatoria la radioterapia trova la sua indicazione anche nei tumori dell'ovaio (sarcoma, epiteloma etc.): la tecnica è uguale a quella del cancro uterino.

## CAPITOLO XVII.

### La radioterapia nei tumori maligni.

Se noi ignoriamo ancora l'etiologia dei tumori maligni è certo tuttavia che molti fatti importanti sono stati acquisiti in questi ultimi tempi e specialmente la parte che giuoca nella insorgenza dei tumori il traumatismo e l'irritazione locale: cause diverse se non specifiche possono dare origine a forme varie di tumori, tra cui il cancro da catrame, il sarcoma dei polli, il cancro spiropterico, etc. Il tumore maligno appare in primo tempo una malattia *locale* onde la base per una cura precoce è anche una diagnosi precoce verso cui si rivolgono oggi gli sforzi dei ricercatori.

Subito dopo la scoperta di Roentgen (1895) la radioterapia apparve un mezzo di lotta promettente contro i tumori: Sjögren e Stenbeck, nel 1899, negli epitelomi cutanei; Despeignes, nel 1896, contro il carcinoma; Ricketts, nel 1900, contro i sarcomi, furono i primi ad applicare la radioterapia e le osservazioni si sono andate man mano moltiplicando, mentre si moltiplicavano man mano anche i successi con le nuove tecniche introdotte nella terapia.

L'idea che mosse i primi ricercatori ad applicare la radioterapia nei tumori fu senza dubbio la conoscenza dell'azione citolitica dei raggi, dimostrata fra i primi da Heinecke con le sue ricerche sugli organi linfatici: la legge di Tribondeau e Bergonié apparve avere nella lotta contro i tumori la sua miglior dimostrazione, poichè tanto più la cellula era giovane, quanto più lungo il suo divenire cariocinetico, quanto più la sua struttura era indifferenziata tanto più sensibile era il tumore. Le teorie sul meccanismo di azione dei raggi parvero fermarsi con predilezione sul nucleo, come la parte più sensibile della cellula: oggi (Pordes) si ammette che anche il protoplasma può rappresentare la parte più sensibile della cellula a seconda della funzione cellulare stessa, come ad es. nelle cellule delle ghiandole endocrine in cui il protoplasma è attivamente funzionante. Una stessa cellula può presentare del resto fluttuazioni della sua radiosensibilità in rapporto alla sua funzione: così le cellule del testicolo presentano una fase di massima sensibilità nel periodo della mitosi, mentre appaiono più resistenti nel periodo di riposo.

La legge di Tribondeau e Bergonié va dunque integrata col concetto della funzione e poichè le prime modificazioni cellulari devono essere essenzialmente di ricambio, come ho sostenuto nella mia relazione sulla radioterapia delle ghiandole endocrine (1925), così è lecito aggiungere ai postulati della legge suddetta la proposizione che la radiosensibilità di un tessuto è tanto maggiore quanto (come si esprime il Cappelli) è più attivo il suo fervore vitale.



Ma fin qui si è presa in considerazione solo la cellula, mentre il mezzo ambiente in cui si svolge la vita cellulare per gli scambi necessari e indispensabili non deve essere senza importanza: è il ricambio cellulare quello che viene a essere compromesso e turbato fino all'arresto dell'accrescimento, della riproduzione e della vita cellulare, sotto lo strappamento di elettroni dall'atomo cellulare colpito, sotto il fine insulto meccanico sulla struttura cellulare. Tutto il sistema elettrochimico cellulare, che attraverso un sistema di membrane permette scambi regolari, viene ad essere così turbato e perciò balza come importanza in primo piano nei riguardi del meccanismo dell'azione dei raggi stessi.

Le cellule dei tumori presentano condizioni di attività funzionali e di riproduzione tali da doversi ritenere, per le leggi suddette, estremamente radiosensibili e certamente più radiosensibili dei tessuti che li ospitano, onde la possibilità di colpire i tumori coi raggi senza offendere il tessuto ambiente il quale, dopo la distruzione del tumore, dovrà provvedere alla riparazione. Non mancano esempi nella letteratura più recente di casi di così detti tumori fissi (Bertolotti, Busi, 1920, Milano, 1921) in cui, pur apparendo completa anche istologicamente la distruzione del tumore, la ulcerazione non tende a colmarsi, perchè i tessuti sani circumambienti alterati dai raggi hanno perduto la capacità riparatrice.

Alcune ricerche recenti tendono però a prendere un'altra direzione nella terapia dei tumori, all'infuori della terapia *classica distruttrice locale*: le ghiandole endocrine infatti avrebbero grande importanza sullo equilibrio morfogenetico e alcune ghiandole sembrano favorire lo sviluppo del tumore e altre ostacolarlo. Opitz non esita a dire che il tumore è l'espressione locale di una alterazione generale, onde i raggi possono portare modificazioni sul tumore senza irradiazioni locali. Noi topi portatori di tumori è possibile la guarigione irradiando l'intero animale e con dosi di molto inferiori a quelle usate nella terapia dei tumori; Hirsch sostiene l'utilità della castrazione ipofisaria per ottenere una riduzione dei fibromi senza irradiare l'ovaio; Hofbauer ha veduto, irradiando l'ipofisi, modificarsi lo sviluppo di cancri; Foveau de Courmelles ha ottenuto miglioramenti del cancro della mammella irradiando l'ovaio.

Altre ricerche infine tendono a stabilire modificazioni umorali capaci di influire indirettamente sul tumore o capaci di creare un certo grado di immunità: così l'inoculazione preventiva di tessuto canceroso irradiato può influire sull'innesto successivo: così la pelle irradiata può apparire resistente all'innesto; così infine si è ottenuta regressione di tumori inoculando poltiglia di tumori irradiati; così (Murphy) la linfocitosi provocata rende difficile nel topo l'attecchimento del tumore.

Lo studio istologico delle modificazioni che si verificano nei tumori dopo irradiazioni locali mostra, accanto ad alterazioni delle cellule del tumore, fenomeni proliferativi del tessuto connettivale: è questa associazione dei due fatti che sembra avere grande importanza, come già abbiamo accennato. Le cellule irradiate mostrano i nuclei, con mitosi atipiche o nuclei non colorabili, o i nuclei alterati in pignosi, carioressi etc., con vacuoli nel nucleo e nel protoplasma fino a una necrosi da coagulazione totale. E' perciò che un tumore irradiato non si presta all'innesto. Ma come appare dalle ricerche di Kock e Vorlaender (1923) sui tumori dei topi, dopo 1-2 giorni dall'irradiazione si nota un aumento delle cellule connettivali, specialmente degli istiociti: verso il IV-VI giorno

invasione del tessuto connettivale nel tumore verso il VII-XIV giorno degenerazione degli elementi cellulari e produzione abbondante connettivale fino a che, verso il XX giorno, non si riscontra più traccia di tumore e un tessuto adiposo ha sostituito il tessuto connettivale a sua volta degenerato. Questa importanza del tessuto connettivale e del terreno su cui si sviluppa il tumore è riconosciuto oggi dalla maggioranza dei radiologi e questa questione si ricollega con tutte le ricerche del Murphy sulla importanza del terreno nello sviluppo di un neoplasma (l'irradiazione della zona in cui va praticato l'innesto impedisce lo sviluppo dell'innesto - esperienze non confermate da Lacassagne).

Tutta una altra serie di ricerche riguarda l'optimum di dose necessaria per distruggere le cellule del tumore: le ricerche di Wintz, le quali sembravano indicare come dose letale del carcinoma il 100-110 % della dose eritema e come dose letale del sarcoma il 60-70% HED appaiono oggi ben superate dai fatti. E' pur vero che esiste una scala di radiosensibilità dei vari tumori e che i sarcomi appaiono più sensibili del cancro: sensibilità la quale non va confusa con la guarigione, perchè anzi spesso i tumori a cellule giovani, come ad es. i linfosarcomi che sono sensibilissimi ai raggi X, mostrano una spiccata tendenza a metastatizzarsi, mentre il tumore localmente scompare. Su queste metastasi nessuna colpa è da dare ai raggi X, come hanno dimostrato Wertheimer, Roussy e Leroux, da statistiche di casi irradiati e non irradiati in rapporto alla presenza di metastasi.

La radiosensibilità dei tumori maligni appare legata, in ogni modo, alla giovinezza cellulare, al potere proliferativo, al tipo istologico, più o meno lontano dal tipo normale: nei cancri stessi la scala di sensibilità è legata a questi fattori, come ha dimostrato il Piergrossi il quale distingue nei cancri tre gradi diversi di sensibilità.

In un primo grado vanno inclusi quei cancri ad alto potere proliferativo con cariocinesi numerose atipiche e abortive; seguono i cancri pure ad alto potere proliferativo e con cariocinesi numerose, ma meno atipiche e senza mostruosità cellulari; seguono infine i cancri con scarso potere proliferativo e scarse cariocinesi.

Ma quando si voglia, come dicevamo, stabilire l'optimum della dose, i risultati appaiono ben diversi dalle cifre di Seitz e Wintz: Wood e Prime hanno veduto che l'innesto riesce ugualmente irradiando i tumori anche con 5 volte la dose eritema e Opitz anche con 10 volte la dose eritema e cancericida stessa. E' chiaro che non potendosi raggiungere con una sola dose la distruzione delle cellule tumorali si è cercato di ovviare alle difficoltà, frazionando le dosi nel tempo, col quale sistema oltre a poter raggiungere dosi elevate, è possibile colpire le cellule cancerose durante la loro riproduzione. E si è introdotto allora l'indice cariocinetico, in base al quale andrebbe fissata la durata della irradiazione e la dose da somministrare, dose in ogni modo sempre elevata, perchè le piccole dosi, le quali secondo Theilaber dovrebbero eccitare il connettivo, non possono impedire lo sviluppo del tumore, seppure, secondo alcuni tali dosi non siano anche, oltre che insufficienti, eccitanti il neoplasma. Abbiamo così da un lato i partigiani della dose unica massima, secondo la tecnica tedesca, e dall'altra i partigiani delle dosi frazionate e ripetute nel tempo. Tuttavia difficile è lo stabilire in quanto tempo va suddivisa la dose, poichè l'indice cariocinetico di Nabias e Forestier (1923) ha un valore molto

relativo: se l'indice cariocinetico è 1/50, 1/100, la durata della cura dovrebbe essere di 6 giorni: con un indice di 1/100-150, quindici giorni; con un indice al di sotto di 150, da 25 a 40 giorni. Ma in realtà tumori malpighiani con mitosi rare possono guarire anche con irradiazioni brevi e ciò spiega come per la durata di irradiazione si scelga una media da 8-15 giorni, magari con la tecnica introdotta da Neumann e Sluys, cioè invece di irradiare in casi di campi multipli una campo al giorno con la dose totale, irradiare tutti i campi nella stessa seduta con 1/10 della dose totale del campo, ripetendo dopo qualche ora le irradiazioni in modo che ogni campo riceve 1/5 della dose totale al giorno.

Così Solomon è partigiano delle dosi frazionate, in serie successive, nel trattamento dei neoplasmi e specialmente nella radioterapia profilattica post-operatoria del cancro della mammella: dose totale (3500 R), frazionata in 8,15 giorni: dopo 8 settimane una seconda serie; dopo 2-3 mesi una terza.

Con questo sistema anche il male delle radiazioni penetranti è minore e minori sono le alterazioni del sangue (leucopenia, diminuzione dei globuli rossi, aumento delle proteine e dello zucchero, diminuzione di cloruro sodico etc.).

Allo scopo di aumentare le dosi, oltre alla associazione della roentgenterapia alla radioterapia, la quale, oltre a una azione più circoscritta, presenta il vantaggio di una distribuzione lenta e continua della dose con onde assai brevi, è stata in questi tempi (Ghilarducci, Wintz) introdotta l'associazione della ionoforesi con la radioterapia, introducendo cioè nei tessuti per via elettrolitica dei metalli i quali possano servire da radiatori secondari (vedi ultimo capitolo).

Facendo il confronto dei risultati ottenuti con le vecchie tecniche e con le tecniche recenti, si vede che la guarigione di tumori si otteneva anche con i vecchi sistemi, ma che la percentuale di guarigioni è senza dubbio aumentata, perchè noi possiamo oggi ottenere una distribuzione migliore in profondità e somministrare dosi maggiori: tuttavia rimane una buona metà dei casi, nelle statistiche di Jüngling sui sarcomi, completamente refrattari. Il che significa che anche con *quantità* di raggi notevoli l'effetto raggiunto non è completo. L'impiego delle radiazioni penetranti rappresenta per il più il mezzo per ottenere una distribuzione maggiore in profondità; ma accanto al fattore quantitativo non può essere trascurato il fattore *qualitativo*, perchè le cellule reagiscono in modo vario ai raggi e ognuna deve avere evidentemente un assorbimento selettivo in una certa zona spettrale, così come le cellule retiniche non sono sensibili che a una determinata zona dello spettro luminoso e sono cieche per le radiazioni al di qua e al di là di detta zona. L'azione biologica specifica della radiazioni va interpretata pertanto in questo senso non come azione biologica diversa insita alle varie lunghezze d'onda, ma come assorbimento diverso elettivo cellulare rispetto a onde di lunghezza diversa: nel dare a ogni cellula le radiazioni adatte nella quantità necessaria sta forse buona parte del problema. Il sistema della filtrazione variabile, introdotta dal Ghilarducci nella cura degli epitelomi ulcerati cutanei, si ispira appunto al fatto di sottoporre il neoplasma a gruppi di radiazioni di qualità diverse onde utilizzare le proprietà biologiche di ciascun gruppo (1922). La pelle sana va protetta accuratamente con pasta al bario e irradiando successivamente con ampolla dura (SHS; 34 cm. IMA) attra-

verso 1 mm. all. (10-20 minuti); 5 mm. (30-40 minuti); 1/2 mm. zinco più 1 mm. all. (1-2 ore) facendo precedere alla irradiazione filtrata 10-20 minuti di irradiazione senza filtro. Con la filtrazione attraverso lo zinco si può togliere la pasta di bario per irradiare anche i tessuti apparentemente sani. Alla irradiazione può essere fatta precedere la ionoforesi per parecchie ore al protargolo o al glicolato di rame (protargolo al polo positivo): rimandiamo per particolarità all'ultimo capitolo.

Fra i tumori maligni che più si giovano della radioterapia sono gli *epiteliomi cutanei*: specialmente quelli a tipo base cellulare, mentre quelli a tipo spino cellulare appaiono più resistenti. Questi epiteliomi hanno sede specialmente sulla pelle e sulle mucose: quelli base cellulari specialmente nei vecchi e sulla faccia e hanno decorso lento; quelli a tipo malpighiano sul viso, le labbra, la lingua, le guancie, la laringe etc. ed hanno evoluzione rapida e invasione gangliare precoce. Gli epiteliomi base cellulari guariscono facilmente con i raggi X; quelli spino cellulari si giovano più spesso della radiumterapia.

Miescher, nelle sue statistiche, ha ottenuto nelle forme base cellulari o *ulcus rodens* il 92 % di guarigione con 7 Sabouraud, sia con raggi filtrati e duri, sia con raggi poco filtrati e poco penetranti. Secondo lo stesso autore gli epiteliomi spino cellulari non mostrerebbero grandi differenze di radio-sensibilità, il che invece è contraddetto da altri radiologi, tra cui ad esempio Belot. In ogni modo Miescher, su 19 casi di epitelioma spino cellulare, ha ottenuto il 75 % di guarigione con 7 Sabouraud; dose che, secondo Miescher, sarebbe il doppio della dose eritema. Belot, su 5500 casi di epitelioma cutanei, ha ottenuto dall'80 all'85 % di guarigioni, ma i casi riguardano specialmente gli epiteliomi base cellulare (200 Kw., 10-12 mm. All.; distanza focale 30 cm.; 4000-6000 R. in tre-quattro giorni). Régaud preferisce la radiumterapia alla roentgenterapia, specie nelle forme spino cellulari: usa per la radioterapia raggi penetranti e filtrazioni per 5-6 mm. di alluminio; in caso di insuccesso ricorrere al radium per quanto in questo caso il tumore già trattato con i raggi X offre una certa radio resistenza, come del resto succede spesso nelle radiazioni successive (distruzione del connettivo e nuovo sviluppo dei nuclei cellulari rimasti latenti?).

Solomon somministra 4000 R in uno-tre giorni, con raggi penetranti e filtrazione attraverso 0,5 mm. di rame, più uno-due mm. di alluminio. In complesso, negli epiteliomi cutanei sono stati osservati successi con tecniche varie e con raggi diversamente penetranti. Coste, fin dal 1919, irradia gli epiteliomi cutanei e cutaneo-mucosi con una irradiazione senza filtro e con raggi molli (5 cm. S.E.), con una seduta unica fino a 40 minuti. L'A. dichiara di avere ottenuto il 92 % di guarigioni (previa protezione delle parti sane nella irradiazione), ma la tecnica in realtà è tutt'altro che nuova, poichè anche con i vecchi sistemi la filtrazione era scarsa e le radiazioni molli; Holtzknecht somministra 8-15 H filtrando per 3-4 mm. all. e 27 cm. S.E.

*Il cancro delle labbra e della cavità boccale e i cancri della lingua* si giovano della radioterapia, ma naturalmente il numero delle guarigioni è scarso e incostante, poichè i malati vengono al trattamento radiologico in condizioni gravi. Nel carcinoma del labbro, per i casi operabili, è più indicata la cura chirurgica o la radiumterapia, mentre la radioterapia è più indicata come cura complementare di quella chirur-

gica. Nel cancro delle guancie la radiumterapia sembra da preferirsi: nel cancro della lingua la prognosi è cattiva nelle forme ulcerative e infiltranti, specialmente verso il pavimento e se qualche risultato è stato ottenuto nelle forme vegetanti e anteriori, i migliori risultati sono stati ottenuti con la radiumterapia.

Anche per le metastasi cervicali la roentgenterapia dà risultati scarsi ed è preferibile il radio, mentre i raggi X possono costituire una cura profilattica dopo l'operazione.

*Il cancro della laringe* invece, sia con i raggi X, sia con la radiumterapia, è suscettibile di guarigione, come è stato dimostrato da numerose guarigioni avvalorate anche da reperti istologici (Cottenot, Gunzzet, Coleschi); la tecnica della irradiazione è stata varia a seconda dei casi e talvolta anche con dosi sufficienti appena per produrre una radioepidermite e frazionata per 8-15 giorni.

Il cancro delle vie digerenti non offre risultati favorevoli alla roentgenterapia e per i cancri esofagei qualche risultato può essere dato dalla radiumterapia. I cancri della vescica, del retto, della prostata hanno scarso vantaggio dalla terapia con i raggi X: invece i tumori maligni del testicolo, che vanno sotto il nome di seminomi, presentano una radiosensibilità straordinaria, come poteva dimostrare per la prima volta Béchère nel 1905. Sotto la radioterapia anche a dosi tenui non solo può scomparire il tumore primitivo, ma anche tutte le metastasi, così frequenti e così diffuse addominali. Anzi la radioterapia deve costituire la terapia di scelta anche in quei casi in cui l'intervento è stato precoce e non si apprezzano metastasi retroperitoneali. Nel caso di Béchère solo dopo molti anni si ebbe una recidiva ma anche nei casi pubblicati da altri autori la recidiva è facile, seppure a distanza di tempo. Pur bastando tenui dosi, Solomon consiglia, data la sede profonda delle metastasi, radiazioni filtrate penetranti, con 3000-3500 R per porta d'entrata, frazionando la dose per 8-10 giorni in ragione di 1000 R per seduta.

*Nel carcinoma della mammella* la cura chirurgica è nelle forme operabili la cura di elezione: la radioterapia che pure può dare nelle forme operabili casi di guarigione (seppure le statistiche di Wintz, che danno il 77 % di guarigioni sembrano errate) è più indicata come cura profilattica post-operatoria. Questo sistema di cura post-operatoria, il quale in mano a chirurghi come Perthes e Tichyha ha dato cattivi risultati, appare invece, usando non una dose unica, ma dosi moderate e frazionate in più serie, come un sistema ottimo di cura post-operatoria. Lo dimostrano le statistiche della maggioranza dei radiologi. Discussa è invece l'utilità della irradiazione preoperatoria. La maggioranza delle forme di cancro della mammella che occorrono al radiologo sono in genere inoperabili: le forme scirroso poco risentono dei raggi X; invece i cancri giovani, specie midollari, le forme ulcerate e specialmente la forma tipo Paget, si giovano moltissimo della roentgenterapia tanto che alcune forme inoperabili possono rientrare nella operabilità. Anche le recidive postoperatorie sono suscettibili di miglioramento sotto la radioterapia, o per lo meno contenute dalla radioterapia sono anche i casi di metastasi profonde mediastiniche.

Data la grande superficie da irradiare e la superficialità del tumore è preferita la tecnica dei grandi campi di irradiazione (50 cm. fino a 1 metro di distanza focale, praticamente 50-60 cm.; campi 16×16, uno

anteriore, uno posteriore e uno clavare: il braccio resta accollato, sicchè l'irradiazione del cavo ascellare viene facilitato e beneficiato dalla tecnica dei fuochi incrociati). Secondo Holzknecht 8-12H; 40 S.E.; 0,5 zinco, 1 mm. zinco più 1 mm. alluminio.

Secondo Solomon occorrono raggi penetranti (40 S.E.) e filtrati (0,5 mm. CU più 1-2 mm. all.) con distanza focale di 40 cm. e campi 16 x 16: 3500 R. per campo in due-quattro sedute. La dose totale sarà somministrata dunque in 15 giorni circa e tenendo conto della dose aggiunta proveniente dal lato opposto (circa il 20 %) la dose totale in superficie supera di parecchio la dose teorica. Questo frazionamento della dose dà risultati migliori che non il metodo intensivo in una unica seduta: dà inoltre scarsi disturbi e non provoca quelle alterazioni polmonari (induramento); che talvolta sono state descritte col metodo intensivo. Dopo due-tre mesi è utile una seconda serie: dopo tre mesi, se specialmente esistono metastasi, una terza serie, abbassando la dose a 3000 R. in caso di reazione troppo vivace. I metodi intensivi e massivi, pur non provocando la distruzione totale delle cellule neoplastiche, determinano alterazioni connettivali; d'altra parte subito dopo l'operazione le cellule neoplastiche possono trovarsi in uno stato latente poco sensibile, onde è logico ripetere l'irradiazione a un certo intervallo, tanto più che alcune esperienze di Jüngling sembrano dimostrare che, mentre le cellule in stato di attività latente accumulano le dosi ripetute, tale accumulo non si verifica per le cellule in attività, per cui la dose unica, seppure massiva, è inferiore alla somma delle dosi ripetute.

Per il cancro e il sarcoma dell'utero rimandiamo al relativo capitolo. Ma per quel che riguarda i sarcomi in genere la tecnica non differisce da quella dei cancri, perchè le cifre riportate dal Wintz sulla dose capace di uccidere le cellule sarcomatose non sono condivise dai più.

Sensibilissimi appaiono i linfosarcomi e i sarcomi a piccole cellule rotonde e talvolta i condrosarcomi: ma distruzione del tumore in loco non significa guarigione, perchè non solo il risultato è transitorio, ma spesso la riduzione del tumore primitivo sembra che dia la spinta allo sviluppo di altri focolai, oppure, nonostante la distruzione del tumore, le condizioni del malato continuano a peggiorare sempre più. I sarcomi fusocellulari, quelli a mielopiassi sono discretamente sensibili: quasi affatto lo sono i fibrosarcomi, i mixosarcomi, gli osteosarcomi, fra cui le forme mielogene sono più sensibili che quelle di origine periostale. I sarcomi melanotici sono abbastanza sensibili, ma la recidiva è la regola e regola sono le metastasi.

Le dosi che sono capaci di ridurre il sarcoma sono pertanto assai variabili e variabili anche per uno stesso tumore a seconda della localizzazione. Con le modificazioni della tecnica la percentuale dei sarcomi guariti è certamente aumentata: Kienböck, pur con una tecnica imperfetta, poteva ottenere (1902-1905) il 17 % di guarigioni, il 57 % di miglioramenti; il 24 % di insuccessi; Müller (1912) su 35 casi, il 31 % di guarigioni, il 45 % di miglioramenti, il 22 % di insuccessi; Wintz (1919) su 35 casi il 31 % di guarigioni, il 48 % di miglioramenti, il 20 % di insuccessi. Da queste statistiche risulta che se la percentuale del primo gruppo è aumentata a spese delle seconda, il terzo gruppo è rimasto immutato. D'altra parte, se vogliamo considerare le guarigioni durature (non è possibile dire definitive) la cifra è ancora meno elevata e in ogni modo gli

insuccessi fondendo le cifre del secondo e del terzo gruppo, sommano al 70 %.

## CAPITOLO XVIII.

### La radioterapia con le radiazioni secondarie

I primi tentativi di radioterapia colle radiazioni secondarie risalgono ad Albers-Schömborg (1910), che utilizzava capsule di alluminio introdotte in vagina, irradiando dall'esterno. Hermann-Johnson sostituì all'alluminio l'argento, introducendo argento polverizzato nell'intestino; Stewart (1920) sonde d'argento; Salzmann (1913) pomate al collargolo; Harris pomate all'ossido di zinco (1920); Beck paste al bismuto (1920); Serena (1919) argento colloidale; Ghilarducci (1919), Milani e Attili (1921) riferivano infine i buoni risultati ottenuti nel lupus usando lamine, polveri metalliche. L'iniezione di sostanze colloidali permette una distribuzione migliore del radiatore e le prime ricerche su questo argomento risalgono a Gauss e Lembke (1912), a Pagenstecker (1913), a Spiess (1918); Werner, nel 1914-1915, praticava iniezioni di argento e selenio colloidale nei tumori; Walther-Müller, nel 1920, iniezioni endovenose e peritoneali di ferro colloidale, etc. Sluys, recentemente (1923), allo scopo di ottenere una migliore distribuzione in profondità delle radiazioni secondarie, ha introdotto l'uso di aghi metallici nel tumore, incrociati a guisa di fine reticolo nel tessuto stesso. Si è cercato anche con iniezioni endovenose di saturare i tessuti sede del tumore: ma le ricerche di Werner (1914-15) con l'iniezioni endovenose di enzitol non hanno trovato conferma successiva (Ghilarducci, 1914), mentre l'iniezione di sostanze ad azione verosimilmente elettiva (nitrito di torio; Rapp, 1923) etc., non ha trovato miglior fortuna. Oggi si può dire che il mezzo migliore per introdurre radiatori secondari metallici nei tessuti è quello della ionoforesi, introdotta quasi contemporaneamente e indipendentemente (1921) da Wintz e Ghilarducci.

Ma il Ghilarducci e la sua scuola, col sistema della ionoforesi, cercarono non l'aumento puro e semplice della dose percentuale profonda, ma una azione biologica specifica qualitativa, usando radiatori diversi. Col sistema della ionoforesi la scuola di Ghilarducci ha dimostrato che intere regioni dell'organismo vengono invase dal metallo introdotto che si presenta a tipo granulare; e in maggior quantità la sostanza introdotta si ritrova nel tratto che unisce i due elettrodi, decrescendo dal punto di applicazione del polo d'ingresso della sostanza verso l'altro. Come è noto i metalli si portano verso il polo positivo (cationi). Il metallo può rimanere in sito (Meldolesi) anche 10 giorni, però la distribuzione si fa man mano saltuaria ed inadatta ad una terapia radiologica. Fra i metalli largamente usati è il rame, tantopiù che il metallo introdotto nell'organismo sotto forma di ione conserva le sue proprietà terapeutiche e tossiche, onde occorre procedere cauti nell'uso, ad es., del mercurio.

Per le varie malattie che si giovano della terapia delle radiazioni secondarie, ricordiamo le seguenti:

1) *i tumori*: le radiazioni secondarie hanno un'azione favorevole sui tumori maligni ed in modo speciale su quelli ulcerati ed infetti per

il loro potere antibatterico. Wintz ha ottenuto buoni risultati nei cancri ulcerati del collo dell'utero associando l'ionoforesi rameica per via vaginale colla tecnica d'irradiazione del cancro dell'utero. Anche nei cancri ulcerati cutanei il metodo è utile, specialmente se la ionoforesi è associata al metodo della filtrazione variabile secondo la tecnica del Ghilarducci. Anche nei papillomi laringei, poichè dopo la ionoforesi il metallo si riscontra abbondantissimo negli strati più superficiali dell'epitelio laringeo e all'apice dei papillomi, la ionoforesi col rame per 4-5 ore con irradiazione contemporanea con tre campi crociati porta rapidamente al disfacimento del tumore e alla guarigione. (HED per campo, filtro 1/2 Zn. più 4 All., 40 S.E.).

2) *Tubercolosi*: il lupus nodulare è beneficamente influenzato dalla ionoforesi mercurica per 1 1/2-2 ore ed 1-3 M.A., con irradiazione contemporanea negli ultimi minuti, sotto filtro 3 mm. All., 35 S.E., 1/3 dose eritema. La dose può essere ripetuta dopo 12 giorni, associando anche la fototerapia. Anche nelle linfo adeniti latero cervicali, nelle spine ventose, etc. la cura associata ionoforesi mercurica e radioterapia può dare ottimi risultati. Così pure nelle epididimiti (Nuvoli: mercurio ionidosuccinico al 1/2 per mille).

3) *Malattie cutanee*: nelle sicosi semplici da streptococco (Meldolesi) la ionoforesi col rame e coll'argento per 30 minuti ed irradiazione subito dopo con tre mm. All., 35 cm. S.E., può dare la guarigione, così come il metodo ha efficacia nei foruncoli e nei favi. Più resistente è la sicosi tricotifica.

4) *Malattie oculari*: specialmente il tracoma è stato studiato dalla scuola di Ghilarducci, usando la ionoforesi col rame: citrato di rame ad esempio al mezzo per cento, e irradiazione con tubo SHS, 1 MA., 3-5 mm. All., 30-32 cm. S.E.). Anche nelle ulcere settiche corneali, nelle blefariti e congiuntiviti il metodo ha dato buoni risultati.

5) *Malattie dell'orecchio e del laringe*: l'otite media cronica purulenta si giova della ionoterapia endoauricolare con elettrodo per 1/2 ora ed irradiazione contemporanea, filtrando per 5 mm. All. Anche le forme acute del vestibolo hanno vantaggio da questo metodo di cura, mentre l'ozena e la piorrea alveolare appaiono più resistenti e trovano scarso vantaggio. Buoni risultati nei papillomi laringei (glicolato di rame al 0,5%) e nella tubercolosi laringea (transitori - ionoforesi al citrato di rame al 0,5 %).

6) *Artriti acute gonococciche*: (ionoforesi argenticco mercurica per due ore, irradiazione contemporanea con 1/2 mm. Zn, 40 cm. S.E.).

7) *Emorroidi*: (Piccaluga, Meldolesi): ionoforesi mercurica per 8-10 MA., per due ore e irradiazione contemporanea, filtrando per 5 mm. All., somministrando 50 % HED, 40 cm. S.E.

Tutte queste applicazioni terapeutiche hanno avuto una larga base sperimentale e le ricerche sono state rivolte sia sui microrganismi e sulle piante, sia su tessuti animali ed umani. Dopo che Barkla, fin dal 1910, aveva accennato la possibilità d'introdurre nel corpo umano sostanze pesanti finemente distribuite che servissero da radiatori e dopo le ricerche di Albers Schönmberg sulla introduzione di sostanze metalliche nelle cavità naturali, Ghilarducci e Milani, nel 1912, associando le sostanze fluorescenti ai raggi X, potevano dimostrare che tale associazione in confronto dei soli raggi X, appariva ad azione biologica assai più intensa (espe-



rienze sugli infusorii, sui bacterii, sul lupus, sui tumori, etc.). Baldwin, nel 1920 confermava le esperienze, lavorando sui parameci lasciati in soluzioni vitali di bleuizarina, bleu tripan, ecc. Schwartz, nel 1913, irradiando semi in presenza di collargolo, riscontrò alterazioni nello sviluppo di essi; Ceresole confermò le esperienze, pur interpretandole diversamente; Ghilarducci, nel 1914, irradiando culture di carbonchio in presenza di elettargolo riscontrò un'attenuazione dei bacilli; e usando (1919) lamine e polveri metalliche, portate a tutta vicinanza di culture di bacillo Prodigioso e di piocianico, ottenne un arresto di sviluppo tanto più energica quanto più elevato è il peso atomico del metallo. Milani, 1919-1920, coi metalli colloidali e Milani e Donati, nel 1921, con lamine metalliche, confermavano l'azione antibatterica delle radiazioni secondarie; Ghilarducci e Voza, Ghilarducci e Calef (1922) confermavano l'azione antibatterica delle radiazioni secondarie su moltissimi germi etc. Cluzet e Koffman (1922) confermavano il rapporto tra azione battericida, peso atomico del radiatore e lunghezza d'onda dei raggi primari.

Halberstaedter e Meyer (1922), sperimentando sul bacillo prodigioso, confermavano le esperienze di Milani e Donati, pur attribuendo l'azione battericida essenzialmente ai raggi beta. Ghilarducci (1922) dimostrava usando la ionoforesi per introdurre il metallo nella cultura, l'azione antibatterica delle radiazioni secondarie.

Bolaffio (1923), studiando l'effetto biologico sui semi germogliati di vicia faba con radiazioni primarie e secondarie di diversa lunghezza di onda, ha portato un notevole contributo al problema della azione biologica delle radiazioni; Ponzio (1921-24) ha studiato l'azione delle radiazioni secondarie su larga scala e sperimentando sui bacilli, poteva notare che l'azione antibatterica è scarsa per il ferro e per il rame e cresce coll'argento, il bismuto, il piombo e che sulle uova di rana esistono nette differenze per lo sviluppo fra l'argento e il piombo, a favore di quest'ultimo. Se il fenomeno biologico appare in rapporto all'assorbimento è certo che a seconda della lunghezza d'onda che colpisce la cellula l'assorbimento avviene in modo diverso, onde deve esistere una zona spettrale che agisce più intensamente: e come l'effetto biologico appare più energico per le radiazioni primarie penetranti, così le maggiori differenze si ottengono (Ponzio) per le radiazioni secondarie di minor lunghezza di onda. Il dosaggio biologico iniziato da Russ (1920), mediante la scissione del fascio radiante nei suoi componenti e le ricerche in questo senso di Ponzio, Bolaffio, Holtusen etc. tendono a dare una base fisica impeccabile alle ricerche fino ad ora eseguite.



