



MONOGRAFIE MEDICO-CHIRURGICHE D'ATTUALITÀ

COLLEZIONE DEL "POLICLINICO"

68

Prof. Dott. LUIGI CARDELLI

*Professore di Radiologia Medica e di Oncologia
e di Radioterapia al Policlinico di Roma
e alla Università di Roma*

DALLA RADIO- ALLA CHEMIOTERAPIA DEL CANCRO

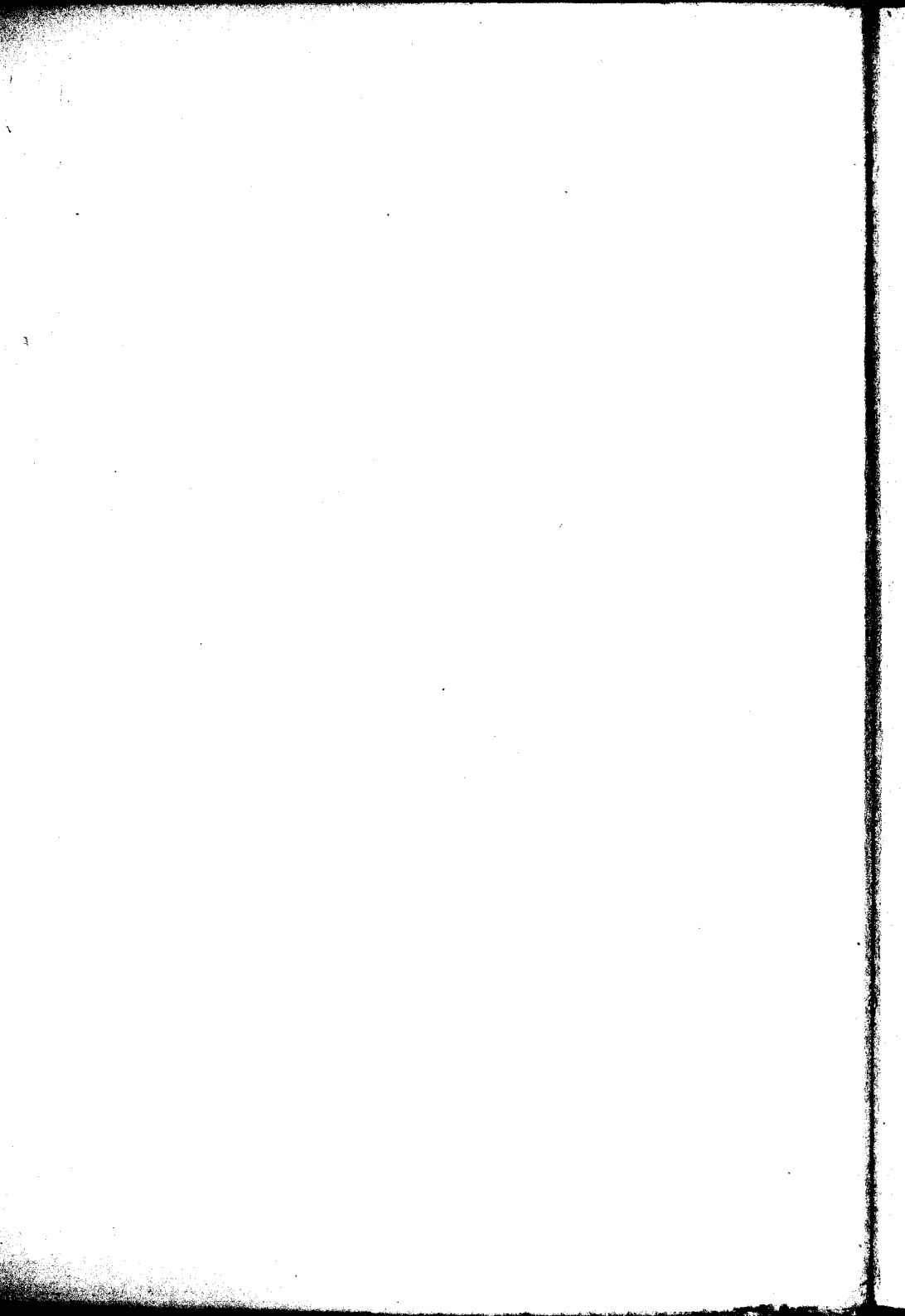
Nuovi orientamenti etiopatogenetici e curativi



... ROMA ...

LUIGI POZZI, Editore

... ROMA ...



Prof. Dott. LUIGI CAPPELLI

Docente di Radiologia Medica nella R. Università
Capo del Servizio di Radiumterapia nel R. Istituto Regina Elena
per lo studio e la cura dei tumori - Roma

DALLA RADIO- ALLA CHEMIOTERAPIA DEL CANCRO

Nuovi orientamenti etiopatogenetici e curativi



ROMA
Editore: **LUIGI POZZI**
N. 14 - Via Sistina - N. 14

—
1937



PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma. 1937 - Stabilimento Tipografico Ditta E. Armani di M. Courier.

Prof. Dott. LUIGI CAPPELLI

Docente di Radiologia Medica nella R. Università
Capo del Servizio di Radiumterapia nel R. Istituto « Regina Elena »
per lo Studio e la Cura dei Tumori - Roma

Dalla radio- alla chemioterapia del cancro

Nuovi orientamenti etiopatogenetici e curativi

I.

PREMESSA

Delle due branche della Radiologia medica: la radiodiagnostica e la radioterapia, mentre la prima è semeiologia radiologica, la seconda è applicazione a scopi terapeutici della radiobiologia. La radiobiologia, a sua volta, è da ritenersi come l'insieme delle conoscenze ricavate e ricavabili dalla indagine biologica, eseguita mediante lo stimolo delle radiazioni. Tutto il vastissimo campo della biologia generale può essere sondato da questo fine stimolo dell'energia radiante. Non è, quindi, a meravigliare se il radioterapista-radiobiologo, spaziando nell'immenso orizzonte biologico, si trovi, ad un dato momento e per forza di cose, costretto a sostituire, mediante altri mezzi di indagine, lo stimolo talora inadatto delle radiazioni.

Questo, appunto, è accaduto durante lo svolgimento delle seguenti ricerche. Le quali, avendo occupato un lasso di tempo di circa sei anni, rappresentano migliaia di esperienze, di cui soltanto una parte verrà però qui riprodotta: quella, cioè, che, positiva o negativa, sarà ritenuta necessaria e sufficiente a sostenere l'asse fondamentale e il nesso logico del ragionamento, vero filo conduttore dell'intera esposizione.

Nella presente opera, quindi, potrà il Lettore seguire per quali alterne vicende e per quali trafile il pensiero informatore, non che la conseguente attività sperimentale siano dovuti passare, sospinti incessantemente dall'assillo di evadere dall'attuale impossibilità radioterapica nella lotta contro i tumori maligni. In questo diuturno e dolorosissimo disagio, pur altamente apprezzando la immensità del lavoro finora da infiniti Studiosi accumulato, io ritenni alfine necessario tornare alla fonte del mistero: la clinica, dove ogni malato ha in sè il segreto dell'origine e dell'indirizzo curativo del cancro e dove tanti piccoli indizi analogici o differenziali, offerti da innumerevoli infermi, potevano costituire altrettanti spunti a riprendere così faticosa investigazione. Se anche io avessi imboccato un affluente, abbandonando per errore il corso fondamentale, nella ricerca delle vere sorgenti del morbo, penso che mi sarà sempre compenso a tanto lavoro l'aver posto altri dopo di me, nella impossibilità di commettere il medesimo errore e di perdersi nei labirinti d'una analisi, utile sempre, ma il più spesso collaterale e troppo remota dalla reale essenza del problema.

II.

LA "RADIOAMITOSI,"

È ormai a tutti noto che, nella radioterapia del cancro, si tende ad utilizzare la maggiore radiovulnerabilità delle cellule tumorali nei rispetti di quelle dei tessuti sani. Quando questa differenza esiste in modo netto e totalitario, l'effetto radioterapico raggiunge la completa guarigione. In tal caso la così detta *dose cancericida* coincide con quella efficace, somministrabile in ogni simile eventualità. Ma non sempre è così. Spesso accade, invece, che la dose necessaria e sufficiente a vincere la resistenza di un dato tumore (dose cancericida assoluta) non sia applicabile, perchè non esiste differenza di vulnerabilità fra questo e tessuti sani: la dose di radiazioni, perciò, necessaria e sufficiente a distruggere il primo, coinvolgerebbe anche i secondi in una simultanea distruzione. In tal caso, allora, noi siamo purtroppo costretti a lasciare da parte la dose cancericida assoluta, la vera e sempre esistente dose curativa efficace, e ad attenerci ad una quantità di radiazioni soltanto *relativa*, sopportata, senza grave danno, dai tessuti normali. Ma, evi-

dentemente, essa sarà inferiore alla dose cancericida reale e, perciò proprio, nei riguardi di una completa guarigione, inefficace.

Questo scoglio, ancora non superato, costituisce appunto l'attuale impossibilità radioterapica nella cura di buona parte dei tumori maligni.

Non essendo, dunque, consentito di somministrare la dose cancericida, quella cioè adatta a provocare la distruzione completa del tumore, il *criterio distruttivo* posto a base di un tale indirizzo terapeutico, se consente aggiustamenti di tecnica, non riesce più una buona guida, un criterio biologico razionale ed efficiente per ulteriori tentativi rivolti ad attaccare a fondo il problema.

Tuttavia, anche nei casi di radioresistenza, noi sappiamo che una massa neoplastica irradiata, stenta successivamente alcun tempo, avanti di riprendere la sua marcia evolutiva. Gli elementi cellulari del tumore, anche se resistenti alle massime dosi di radiazioni, somministrabili in relazione alla tolleranza dei tessuti normali da rispettare, restano tuttavia biologicamente menomati e, per un lasso più o meno lungo, *non si moltiplicano*. Una tregua, quindi, in favore del malato.

Da quanto sopra ho succintamente ricordato, due considerazioni a me parve dovessero in via di studio scaturire: che il criterio direttamente distruttivo, era da abbandonare; che un nuovo indirizzo facesse capolino dalla possibilità di arresto, sia pur temporaneo, nello sviluppo del tumore.

Infatti, di fronte a questa constatazione, si presentava ben legittima la domanda: visto che il tumore non si lascia bruscamente distruggere, ma soltanto temporaneamente arrestare, non è il caso di tramutare l'assalto in un assedio? Che avverrebbe di una cellula neoplastica, a ritmo vitale tanto celere, se a lungo impedita di moltiplicarsi?

Naturalmente, per effettuare le condizioni del tentativo, occorreva anzitutto desistere dall'applicare le intense dosi comportate dal criterio direttamente citocida, poichè in breve tempo non più tollerate dai tessuti normali. Dovetti perciò abbassare dapprima progressivamente la intensità dei raggi, con l'obiettivo di ricercare la *quantità minima necessaria e sufficiente ad ottenere la sola paralisi dell'attività proliferatrice* degli elementi tumorali. In secondo luogo mi risultò necessario evitare la medicatura, escogitando apparecchi *a ponte* in celluloidi, e proteggere la parte dai raggi secondari del platino, per-

chè interferenze contrarie non inceppassero il libero svolgimento e l'osservazione dei fenomeni. In tal modo, come a suo tempo resi noto, giunsi a praticare irradiazioni ininterrotte di oltre 80 giorni, con la perfetta *tolleranza* non soltanto anatomica, ma *funzionale* da parte dei tessuti normali. Da questi studi mi fu dato così, infine, stabilire che:

1) esiste una intensità minima di radiazioni, necessaria e sufficiente a sopprimere indefinitivamente in un tumore la moltiplicazione cellulare;

2) ad un dato momento, cellule neoplastiche così a lungo frenate, per una mirabile *inversione di lotta*, divengono preda delle difese istiocitarie e si ha, in definitiva, la scomparsa del tumore, non che la sua conseguente cicatrizzazione, sempre sotto l'efficacia delle radiazioni;

3) se, però, i tessuti sani sono stati preventivamente menomati nella loro vitalità, a causa di altri processi locali cronici o di ripetuti e inefficienti tentativi terapeutici, il tumore resta, durante l'irradiazione, impossibilitato ad accrescersi, ma non avviene la sua scomparsa per il mancato assalto da parte delle risorse organiche locali.

L'ulteriore sviluppo di questo principio, mi portò ad adottarlo come metodo clinico e a contraddistinguerlo col nome di «*radioamitosi*», per differenziarlo dal criterio corrente direttamente citocida o distruttivo. Per radioamitosi, così, dovrà intendersi: *sola e prolungata assenza di cariocinesi o mitosi, ottenuta per mezzo delle radiazioni*.

L'uso razionale del metodo ci ha consentito di ottenere brillanti risultati clinici e guarigioni radicali, talora veramente prodigiose, dove ogni altro sistema aveva fallito o era a prevedersi inefficace. Tuttavia esso resta limitato ai tumori esterni cutanei o cutaneo-mucosi.

Alcune difficoltà tecniche per estenderlo in profondità o, eventualmente, in collaborazione col chirurgo, furono da me superate: apparecchi radiferi a forma di sferine, tre quarti speciali, ecc., ma la pur sempre cospicua quantità del platino degli apparecchi rispetto alla carica, fa sì che i raggi secondari emessi da questo metallo, molto meno selettivi dei primari, prendano infine il sopravvento, limitando il tempo ed annullando quella differenza di sensibilità fra tessuti normali e neoplastici, quale è in altissimo grado richiesta dal principio radioamitotico. Nè, per ovviare a questo inconveniente, sono riu-

scito ad ottenere l'interessamento dei tecnici per lo studio dell'alluminatura chimica o meccanica delle sferine.

Imbottigliato, adunque, da questa materiale impossibilità, io volli per altre vie trarre ugualmente tesoro delle nozioni biologiche scaturite dallo studio dei tentativi esperiti. A questo fermo intendimento, appunto, si debbono le seguenti ipotesi di lavoro, che, sebbene con alterne vicende di risultati, costituiscono talora dei fatti acquisiti, tal'altra ispirazioni a successive ricerche.

III.

IL CIANURO DI POTASSIO

Lo studio sperimentale del principio, nonchè la pratica clinica del metodo radioamitotico, mi avevano ripetutamente insegnato che *la semplice inibizione unifunzionale era già di per sè sufficiente a minorare così l'aggressività della cellula neoplastica, da renderla a sua volta preda del risveglio difensivo ed offensivo da parte dei tessuti normali*. Bastava, infatti, mettere l'oncocita in lievi condizioni di sofferenza, per paralizzarne l'esponente massimo della malignità: riproduzione e conseguente invasione, perchè s'invertisse la lotta fra tessuti neoplastici e tessuti normali, col sopravvento salutare di questi.

Mi proposi, quindi, di mettere a profitto un tale indirizzo, che, sebbene per diverse vie, ha formato sempre il vero *principio informatore di tutte le seguenti ricerche: inibire una qualsiasi funzione cellulare*, evitando, nel caso del radium, gl'inconvenienti meccanici degli apparecchi radiferi.

Le funzioni della vita cellulare sono molteplici oltre la riproduzione: note alcune, molte sconosciute. Ora, le prime sulle quali si appuntò la mia attenzione, specialmente dopo gli studi di Warburg, furono quelle fornitrici di energia chimica alla cellula neoplastica: respirazione, glicolisi. Vero è che Warburg afferma essere inefficace la soppressione di una sola di queste sorgenti vitali energetiche, potendo l'oncocita ben sopravvivere mediante la risorsa dell'altra, ma, dopo quanto la radioamitosi mi aveva chiarito, io mi ritenni a mia volta autorizzato a considerare un secondo fattore importante, oltre la pura sopravvivenza biologica dell'elemento neoplastico *in vitro: i rapporti, cioè, fra questo e i tessuti normali*. Come l'ar-

resto della moltiplicazione cellulare nella radioamitosi è ottenuto mediante un lieve stato di sofferenza da parte dell'oncocita, stato indifferente a tutte le manifestazioni vitali della cellula sana, ma ben sufficiente a far sì che esso da aggressore divenga aggredito; così mi era consentito supporre che la soppressione di una delle due funzioni energetiche di cui sopra, pur concedendo la sopravvivenza cellulare, mettesse del pari l'oncocita in condizioni di spiccata inferiorità, di fronte alla ripresa offensiva dei tessuti normali. Si trattava di considerare, adunque, *non già una sopravvivenza assoluta, ma in relazione all'eventuale contegno delle unità istologiche sane*. Anche nella radioamitosi può vedersi la cellula neoplastica sopravvivere, ma mentre questa sopravvivenza è di per sé sufficiente ad assicurare la continuità vitale del cancro in presenza di tessuti normali menomati, quando questi siano in pieno efficienti e rispettati detta continuità resta invariabilmente compromessa.

Ora, quale delle due funzioni tentar di sopprimere?

Circostanze obbligate mi costrinsero a concentrare la mia attenzione unicamente sulla respirazione e, per essa, di conseguenza, sopra una sostanza chimica, ritenuta quasi uno specifico paralizzatore del processo respiratorio: l'acido cianidrico. Infatti Warburg, tra gli altri, ottiene con una soluzione diluissima di cianuro di potassio e di acido monobromo o monoiodoacetico, rispettivamente ed a piacere, di sospendere la respirazione ovvero la glicolisi.

Tenuto conto, adunque, dell'imprevedibile contegno assunto dai tessuti normali in seguito ad un inceppo unifunzionale, o dell'assunzione di ossigeno o della scissione del glucosio, ritenni che valesse la pena ritentare col cianuro di potassio uno studio in questo senso in animali portatori di tumore. Ho scritto con intenzione ritentare poichè io non ignoravo che già altri Autori si erano cimentati con questo genere di ricerche.

Anche Rondoni, da noi, pur confessando di non esser riuscito a studiare l'effetto locale dell'acido cianidrico sulle masse neoplastiche, per la più rapida azione generale di esso sull'animale portatore, conclude col ritenere questi studi meritevoli di essere tuttavia approfonditi e proseguiti.

Circa la modalità di sperimentazione, io prescelsi sospensioni di quantità infinitesimali di cianuro di potassio in olio di vasellina iniettabile, sterile. Orbene, dopo numerosi tentativi sui conigli, dovetti, come Rondoni, arrendermi, di fronte alla

preponderante e rapidissima attività generale di così potente veleno.

Fu da me, allora, scartato il cianuro di potassio; ma la mia attenzione, sempre rivolta all'acido cianidrico, mi indusse a ritentare la prova, mediante sostanze rispondenti ad alcuni requisiti, dalle presenti esperienze suggeriti.

IV.

GLUCOSIDI CIANOGENICI

L'AMIGDALINA

Volendo, adunque, insistere nel mio studio mediante l'acido cianidrico, occorreva anzitutto trovare *una sostanza, la quale, pur contenendo tale veleno, eliminasse nel contempo l'inconveniente gravissimo della così sollecita azione generale, per liberare il tossico soltanto in un luogo prescelto e determinato*, dove la sua attività potesse svolgersi, essere studiata e per la massima parte esaurirsi quasi al completo, senza ripercussioni apprezzabili a carico dell'intera economia.

Guidato da questi due intendimenti, a me parve che i *glucosidi cianogenici* offrissero le suddette possibilità.

Per sommi capi ricorderò, a tale proposito, che per glucosidi debbono intendersi dei prodotti naturali, risultanti di uno zucchero in combinazione con una o più sostanze di svariata natura. Cianogenico, poi, è quel glucoside nella cui composizione entra a far parte l'acido cianidrico (HCN). In presenza di acidi diluiti, i glucosidi assumono acqua e si scindono nei loro componenti.

Tra i glucosidi, la mia scelta cadde sull'amigdalina. Questa è appunto un glucoside cianogenico, risultante dalla combinazione di zucchero, aldeide benzoica, acido cianidrico. La sua formula bruta è la seguente:



Si presenta sotto forme di pagliette bianche, inodore, di sapore amarognolo, ben solubili in acqua (1:10 a temperatura ambiente), e, per azione degli acidi, si scompone, appunto, in

glucosio, aldeide benzoica e acido cianidrico, in presenza di acqua:



Oltre che con gli acidi, l'amigdalina si scinde agevolmente anche in virtù di un fermento: l'*emulsina* (amigdalasi). Tanto l'amigdalina che il suo fermento catalizzatore sono contenuti nelle mandorle amare e, quest'ultimo, anche nelle dolci (prive del glucoside), dalle quali è facile estrarlo.

Se noi mettiamo in una provetta una soluzione di amigdalina più una piccola quantità di emulsina, soltanto dopo 1-2 minuti si ha scomposizione del glucoside e liberazione di acido cianidrico, ben riconoscibile anche al semplice olfatto per il suo caratteristico odore di mandorle amare.

Buon mezzo per rilevare la presenza di acido cianidrico è una strisciolina di carta da filtro, imbevuta in tintura di resina di guaiaco fresca (5 %) e successivamente bagnata, dopo evaporazione dell'acool e prima dell'uso, in una soluzione di solfato di rame (1:1.000). Se v'è acido cianidrico, la cartina vira in un bell'azzurro, più o meno rapido e carico a seconda della quantità. Di questo mezzo mi sono, appunto, servito nelle seguenti ricerche.

Una soluzione di amigdalina in acqua distillata si presenta incolore, del tutto limpida e può essere impunemente sterilizzata in autoclave per 30' a 125°.

Trattandosi di una sostanza da introdurre in un organismo vivente, così ricco in fermenti, essa fu da me anzitutto cimentata con siero di sangue, con plasma di sangue citratato, con sangue totale di soggetti sani, sarcomatosi, epiteliomatosi. Due centimetri cubici di una soluzione d'amigdalina 1:15 in acqua salata (9:1000), vennero rispettivamente addizionati con 1 cc. dei liquidi suddetti, in altrettante provette ben chiuse mediante tappi di gomma. Naturalmente il tutto nella massima sterilità. Esaminati più volte i miscugli, tenuti per 24 ore a temperatura ambiente (media 15°), mediante la cartina guaiaco-cuprica, tanto essi che i loro controlli (soluzione di amigdalina semplice, gli stessi liquidi organici senza aggiunta di altro), furono riscontrati costantemente negativi. Addizionato, allora, il contenuto delle provette in esame con una piccola quantità di emulsina, in breve esse divennero tutte positive (presenza di HCN). Dunque l'amigdalina vi si era conservata, ma non decomposta.

Superfluo aggiungere, ora e in seguito, che ogni esperienza venne eseguita più volte, come l'esattezza richiede.

Questo assodato, passai a ripetere il saggio precedente aggiungendo in provette separate, contenenti ciascuna 5 cc. di una soluzione di amigdalina, poltiglie dei seguenti organi di cavia recentissimamente sacrificata: fegato, pancreas, muscolo, colon, organismo totale di embrione, non che pancreas di gatto, come animale carnivoro. Il tutto, sterile, in termostato a 37°, 5. Provetta, come al solito, ben chiusa con tappi di gomma per evitare la diffusione dell'acido cianidrico. Saggi ripetuti più volte, mediante la cartina guaiaco-cuprina, introdotta a semplice contatto dell'aria contenuta nel lume della provetta e soprastante alle singole miscele, dettero per 10 ore risultato negativo. Negativi del pari i controlli di sola soluzione di amigdalina e degli stessi tessuti in un corrispondente volume di acqua salata.

Dunque, nè i liquidi presi in esame, nè gli organi freschi rivelano proprietà di decomporre l'amigdalina.

Passaggio all'esperimento *in vivo*. Tre cavie adulte e sane vennero giornalmente iniettate sotto cute, per otto volte di seguito, mediante 1 cc. di soluzione fisiologica sterile, contenente amigdalina 1:15. Nessuna reazione apprezzabile, nè locale, nè generale. Si ripete questa esperienza in conigli, iniettati per via endovenosa con un grammo di amigdalina ogni volta. Reperto identico.

Dopo un mese circa si sacrificano gli animali e si sottopongono ad autopsia. Tanto questa, come i prelevamenti biotici dei vari organi, rivelano che solo il fegato mostra di aver risentito della sostanza iniettata. Esso, infatti, appare all'ispezione volumetricamente invariato, ma alquanto pallido e, al tatto, meno elastico che di norma. All'esame microscopico si riscontra scomparsa quasi assoluta del glicogene e del grasso, oltre a piccole modificazioni istologiche dall'apparenza funzionali.

Ora, questo rilievo mi richiamò alla memoria le esperienze di Gigon e di Borghi ricordate da Rondoni, che uguale reperto riscontrarono in seguito ad iniezioni ripetute di alte dosi di glucosio. L'amigdalina sembra, quindi, assumere nell'organismo vivente, l'atteggiamento di tale zucchero. Infatti, essa contiene l'87 % di glucosio ed è, al polarimetro, otticamente attiva (levogira). L'amigdalina riduce anche il Fehling.

Trassi da queste esperienze che iniezioni di amigdalina nell'uomo sarebbero state ben tollerate, se convenientemente ri-

dotte di quantità, come ben tollerate gli riescono iniezioni di modiche dosi di glucosio. Basti fare il calcolo dei relativi pesi, per rendersi conto di quali enormi quantità di sostanza fossero stati inoculati i conigli. Inoltre, se il fegato, grande manipolatore di zuccheri, rivelava una particolare predilezione per l'amigdalina, io ero autorizzato a supporre, *come base sperimentale*, che anche il cancro, divoratore di zuccheri, potesse dimostrare analogo comportamento. Impregnato poi ch'esso fosse del glucoside cianogenico elettivamente immagazzinato, si presentava interessante studiare *che cosa sarebbe avvenuto se la massa neoplastica fosse stata successivamente imbibita di una soluzione di emulsina*. Avrebbe questo fermento provocato la decomposizione del glucoside e procurato la liberazione dell' HCN in esso contenuto? Quali ne sarebbero state le conseguenze sulla biologia del tumore?

Questo, adunque, il tema delle seguenti ricerche.

Ad una cavia si pratica una piccola soluzione di continuo sulla cute del capo, fra le orecchie, e si cosparge abbondantemente di emulsina. Successivamente s'iniettano 2 cc. sotto cute della consueta soluzione di amigdalina. La ferita non rivela particolari reazioni e rimargina con le consuete modalità.

Per spiegare questo fenomeno, in contraddizione col presupposto teorico, si prende sangue normale citratato e si aggiunge simultaneamente con soluzione di emulsina e di amigdalina: reazione positiva.

S'iniettano, allora, separatamente due cavie, di cui una con soluzione di emulsina e l'altra di amigdalina. Dopo 15' si salassano e si mescolano i rispettivi sangui in provetta: reazione costantemente negativa.

Ad uno stesso coniglio s'inietta per via endovenosa mezzo grammo di amigdalina in soluzione fisiologica (5 cc.), successivamente, a 5' di distanza, s'inoculano 2 cc. di una soluzione di emulsina. Il coniglio ha subito dopo alcuni minuti di depressione, orecchie fredde, accelerazione del ritmo respiratorio: contegno però non diverso da quello del controllo, iniettato con sola soluzione di fermento. Poi si rimette e torna stabilmente in salute.

Ad una cavia, dopo 1,30' dalla iniezione sottocutanea di 2 cc. di una soluzione di amigdalina 1:10, si prelevano alcuni cc. di sangue mediante puntura del cuore e si cimentano *in vitro* con una soluzione di emulsina: reazione negativa.

Come interpretare questa costante negatività? Mi esimo

dall'emettere ipotesi. Comunque, era da ritenere che anche sull'uomo il nostro presupposto teorico non avrebbe trovato differente risposta. L'esperimento venne, tuttavia, ugualmente tentato.

Secondo questi saggi, iniziatisi con l'inoculazione sottocutanea di 1 cc. della solita soluzione di amigdalina 1:10, l'uomo sopporta perfettamente iniezioni ipodermiche ed endovenose di 1-2 grammi di amigdalina, nè l'osservazione più accurata per qualche mese, nè gli ordinari esami di laboratorio hanno mai rivelato indizi di sofferenze qualsiasi. Anzi, le condizioni generali sembrano avvantaggiarsene, analogamente a quanto accade per le iniezioni di semplice glucosio, e solo si nota lieve e temporanea tendenza ad una diminuita coagulabilità del sangue dopo l'iniezione. Questo assodato, procedetti nonostante per gradi: incominciai, cioè, la prova clinica mediante applicazione delle due sostanze dall'esterno.

Epitelioma limitato, ulcerato del viso. Impacchi di soluzione sterile di amigdalina, ripetuti per più giorni. Nessun effetto apprezzabile. Applicazione successiva allo stesso d'impacchi ripetuti di una soluzione d'emulsina. Lieve miglioramento, non diverso, però, da quello ottenuto su altro malato mediante impacchi di emulsina sola. Detti impacchi venivano eseguiti mediante cotone idrofilo imbevuto della sua soluzione, applicati su foglio di garza e ricoperto il tutto da lamina di gutta-perca per evitare il rapido prosciugamento. Gli impacchi stessi venivano rinnovati ogni 24 ore.

Constatato esaurientemente l'effetto, detti malati vennero sottoposti a trattamento col Radium, con esito in guarigione.

S'istituì, allora, la seguente esperienza. Opportuna quantità di amigdalina e di emulsina in polvere vennero simultaneamente mescolate in pomata con la stessa quantità di lanolina anidra. Divisa questa in due parti uguali, si distribuirono in due provette, in una delle quali fu aggiunta, senza agitare, congrua quantità di acqua distillata. Chiuse le provette, esse vennero periodicamente saggiate con la consueta cartina guaiaco-cuprica e, dopo alcune ore, si trovò che soltanto la provetta contenente pomata addizionata con acqua rivelava presenza di acido cianidrico libero. Era, quindi, a presumersi che una siffatta miscela, come in presenza dell'acqua, così a contatto delle secrezioni di un epitelioma ulcerato, potesse dar luogo a lenta e costante decomposizione dell'amigdalina. La prova clinica, tuttavia, ripetuta in due casi, successivamente



guariti col Radium, non dette luogo ad effetti praticamente apprezzabili.

Questi risultati del complesso amigdalina-emulsina adoperato come topico, dimostrarono, per lo meno, che effetti temibili di una scissione del glucoside, poichè una scissione, sia pur minima, specie nel caso della pomata, era da ammettersi, non si sarebbero verificati e, di conseguenza, decisi di adire la via parenterale. Ho escluso somministrazioni per bocca, onde evitare, come da qualche Autore fu ammesso, scomposizioni amigdaliniche provocabili dai processi putrefattivi batterici del grosso intestino, sebbene della crusca, abbondantemente impastata con una soluzione di amigdalina, fatta ingerire per più giorni ad un coniglio, non abbia rivelato effetti evidenti.

Fu scelto, allora, un malato portatore di vasto epiteloma ulcerato esterno, al di fuori di ogni attuale risorsa terapeutica e s'inoculò, per via sottocutanea, mediante una soluzione sterile di 2 grammi di amigdalina, ripetuta per cinque giorni. Successivamente si praticarono dapprima impacchi, poi iniezioni intraparenchimali sul neoplasma, di una soluzione di emulsina. Effetti clinici del tutto trascurabili.

Un grosso frammento di tumore, su altro malato precedentemente inoculato con soluzione amigdalinica, venne asportato e, ridotto a poltiglia in acqua salata, fu cimentato *in vitro* con una soluzione di emulsina. La prova della cartina guaiaco-cuprica, tentata in più tempi, dette esito invariabilmente negativo.

Dopo questi saggi, senza perdermi in più minuziose indagini, molte delle quali fuori delle mie possibilità, decisi di non insistere, tanto più che un fenomeno nuovo aveva richiamato la mia attenzione e mi offriva di tentare una ricerca promettente migliori orizzonti.

Dissi già che poltiglie di organi freschi mescolate con una soluzione di amigdalina, dopo 10 ore di termostato non avevano rivelato alcun accenno di scomposizione del glucoside. Ma non avviene così nei tempi successivi. Dopo 24-48 ore, invero, tanto il fegato, che il pancreas, l'intestino, il muscolo, provocano il netto viraggio in azzurro della cartina guaiaco-cuprica. Nè più nè meno di quel che avverrebbe se, invece delle poltiglie di organi, si fosse aggiunta emulsina alla soluzione amigdalinica. Se, però, appena preparata l'esperienza, si mettono alcuni minuti le provette a bagnomaria in acqua a 70°-80°, la suddetta scissione non ha più luogo e l'esperimento, anche a distanza di

dieci giorni dal suo inizio, riesce costantemente negativo. Si può interpretare questo reperto con un eventuale inquinamento del materiale in esame, nonostante tutte le precauzioni d'asepsi adottate? È difficile ammetterlo, considerando che anche un campione di sangue, nelle stesse condizioni sperimentali ed eliminato il tempo maggiormente sospetto del poltigliamento, dà luogo anch'esso alla scissione dell'amigdalina.

Ora, la spiegazione di questo fenomeno non è davvero difficile a trovarsi. Finchè le cellule dei tessuti in esame si mantengono più o meno integre, la decomposizione del glucoside manca; ma, non appena entrano in giuoco i fermenti autolitici, tendenti a scomporre il substrato organico del materiale cimentato, essi travolgono anche l'amigdalina, la cui base fondamentale, come vedemmo, è, appunto, un idrocarbonato: il glucosio. Non v'è, quindi, bisogno di ammettere tra i fermenti provocatori dell'autolisi un enzima emulsinoide, poichè basta, comunque, infrangere la molecola del glucoside, per ottenere la liberazione di acido cianidrico. Nel caso dell'emulsina conseguiranno alla scissione i tre prodotti dell'amigdalina a molecole integre; nel caso dei fermenti autolitici, invece, tanto lo zucchero che, probabilmente, l'aldeide benzoica, verranno in pari tempo intaccati e demoliti, ma risultato costante in ambo i casi sarà la distruzione della molecola del glucoside e la risultanza di acido cianidrico libero.

Dato tale reperto e nonostante la mancata reazione del cancro in seguito ad iniezioni generali di amigdalina e successiva inoculazione intraparenchimale locale di emulsina, il problema venne da me sotto questo nuovo aspetto ripreso in esame. Nel dubbio, invero, che il fermento emulsinico resti preda nei tessuti a fenomeni di protezione colloidale, io pensai che se il neoplasma fosse stato davvero impregnato dal glucoside, questo non sarebbe sfuggito all'azione disagregatrice degli enzimi autolitici. Fu prelevato, quindi, un grosso frammento da vasto neoplasma vegetante, in soggetto previamente amigdalinnizzato, e posto ad autolizzare in soluzione fisiologica. Ora, numerosi saggi, fino a completa decomposizione del preparato in esame, invariabilmente riuscirono negativi. Non restava, quindi, che ammettere la fissazione dell'amigdalina nell'organismo vivente verificarsi soltanto nel fegato, eliminandosi per via renale ogni residuo circolante non fissato.

Con quest'ultimo saggio l'obbiettivo di provocare un'impregnazione, più o meno elettiva, di amigdalina da parte della

massa neoplastica e la successiva scomposizione del glucoside mediante l'emulsina o i fermenti autolitici sembrava venisse definitivamente a cadere. Tuttavia la prospettiva di un'ulteriore possibilità non era del tutto esclusa. È vero che a cellule integre la molecola amigdalinica resta inassorbita e intatta, poichè, a prescindere dal saggio *in vitro*, se scissione vi fosse non sopravviverebbe il coniglio inoculato d'un grammo d'amigdalina, quantità contenente già in sè la dose di acido cianidrico letale per un uomo; ma che avverrebbe se il glucoside circolante incontrasse nel suo cammino un territorio tissulare già alterato?

Ora, questa domanda mi parve trovare una plausibile risposta in quanto si sa avvenire nel mondo vegetale. La pianta produttrice di amigdalina contiene in pari tempo il suo fermento scindente in pacifica convivenza, finchè la sua integrità vitale è rispettata. Ma se la pianta muore o *se una sua parte viene gravemente contusa*, consegue a questo fatto l'immediato attacco del glucoside da parte dell'enzima, con liberazione conseguente e dimostrata di acido cianidrico. Anche i tessuti animali, quindi, dopo immissione in circolo di una congrua quantità di amigdalina, si può supporre venissero a risultare nelle condizioni di quelli vegetali, con la sola differenza che, in luogo dell'emulsina, il glucoside cianogenico si troverebbe qui infine a contatto con i fermenti autolitici. Questi, si sa, nella cellula vivente, esistono preformati, ma anche legati in modo da restare inattivi, finchè l'integrità della struttura citoplasmatica permane rispettata. Non era, quindi, assurdo pensare che un agente perturbatore di questa normale armonia strutturale, potesse labilizzare i fermenti autolitici e cimentarli in pari tempo con l'eventuale presenza dell'amigdalina circolante, provocando la ricercata scissione locale del glucoside nei suoi componenti costitutivi.

Nel domandarmi quale agente perturbatore della integrità cellulare mi si offrisse allo scopo, il mio pensiero ricorse ai raggi X o gamma. Sotto la loro azione, la struttura colloidale citoplasmatica non permane infine immutata, a giudicare dai loro più o meno intensi effetti biologici. Era, quindi, da sospettarsi a un certo momento la labilizzazione dei legami enzimatici, conducenti alla lisi parziale o totale cellulare. Poteva darsi, perciò, che l'amigdalina presente non si fosse sottratta all'efficacia di questi fermenti autolitici e che, in definitiva, la liberazione dell'acido cianidrico si sarebbe effettuata. Con questi van-

taggi: che io non avrei avuto più bisogno di introdurre l'enzima dall'esterno, presenti come essi sono in ogni corpo cellulare, e che i raggi X o gamma, in virtù della loro penetrazione, mi offrivano la possibilità di alterare anche i tumori profondi o internamente situati.

Si poteva obiettare a questa ipotesi di lavoro che, contuse od offese le cellule del neoplasma, sia pure mediante le radiazioni, la loro vita sarebbe stata del pari compromessa, senza bisogno di ricorrere al successivo intervento di un tossico così potente, quale l'acido cianidrico. Io potevo, però, rispondere a questa legittima obiezione che, se non tutte le cellule del tumore fossero state ugualmente vulnerabili da parte dell'agente, in termine generico, contusivo o alterante, ma soltanto una parte disseminata nella massa neoplastica, come suole avvenire nei tumori cosiddetti radioresistenti da me presi appunto di mira, in ogni cellula offesa io avrei trovato una riserva di fermenti autolitici i quali, intaccando il glucoside, potevano, con l'intossicazione dell'ambiente cellulare circostante, completare l'efficacia dei raggi e render così totalitario l'effetto curativo.

Se al lettore, cui questo fuoco d'ipotesi potesse suscitare diffidenza, io dicessi in anticipo che i risultati furono appunto quali erano stati supposti, egli troverebbe naturalissimo il ragionamento suesposto, ed, anzi, in ogni supposizione riconoscerebbe altrettante spiegazioni dei fatti acquisiti. Ciò dimostra che esse non potevano essere *a priori* giudicate illogiche ed improbabili: considerazione la quale, congiunta al reperto dell'autolisi, non che all'analogia dei fatti riscontrati in patologia vegetale, mi confortò ad affidare al vaglio dell'esperimento il vero giudizio attendibile: quello della natura.

Il primo tentativo clinico fu quello di una donna, che, da un neo verrucoso di piccole dimensioni, dalla nascita ereditato sulla cute della regione mammaria, per successiva trasformazione in tumore maligno, aveva finito con l'essere preda di un vasto epitelioma melanotico, esteso a tutta la plica mammaria in un ligneo e spesso piastrone, qua e là fissurato, col corredo di una voluminosa metastasi glandolare sottoascellare, comprimente i vasi ed edemizzante tutto l'arto superiore omonimo, non che causa di feroci nevralgie. Su questo piastrone umettato in continuità di secrezioni siero-sanguinolente, si spolverò con un pennellino e per più giorni della polvere di amigdalina. Allorchè ci parve che l'impregnazione dei tessuti neoplastici da parte del glucoside potesse essersi verificata in modo

sufficiente, si sovrappose un apparecchio radifero modellato, con l'intendimento di tenervelo, in assenza di ogni fatto nuovo, per circa venti giorni. In terza giornata, invece, dopo sole 48 ore compiute d'irradiazione, la malata venne colta da febbre alta, di carattere spiccatamente tossico, protrattasi per circa una settimana, durante la quale tutta la massa neoplastica cadde violentemente in sfacelo. Persino la metastasi ascellare scomparve, col perfetto ripristino circolatorio e con la cessazione assoluta dei fenomeni nevralgici. Poi la febbre cedette, la perdita di sostanza si deterse e cicatrizzò e la malata, dimessa ormai in buone condizioni, sopravvisse oltre due anni al trattamento subito.

Questa sindrome clinica, concomitante il nuovo tentativo terapeutico, sebbene un po' troppo temporalesca, mi indusse con aumentata cautela a saggiare altri casi, con la speranza di poterla disciplinare e graduare, qualora costantemente si fosse ripresentata. Furono scelti a tale scopo un cancro dell'esofago, con stenosi quasi assoluta; un cancro della vescica inoperabile, nel quale difficile era l'emissione dell'urina, costituita da un liquame denso, sanioso, commisto di detriti tissulari e di sangue alterato; un vasto cancro della mucosa della gota con metastasi; un epiteloma della cute del viso. In questi casi l'amigdalina venne usata, dove possibile, come topico in polvere, ovvero in soluzione iniettabile. Dirò subito che non si ripeté in alcuna di queste localizzazioni, la fenomenologia riscontrata nel caso della prima malata.

Tranne un modico e transitorio rialzo febbrile serotino di circa 38°, protrattosi di qualche giorno, altro non mi riuscì di ottenere. Nessun beneficio sulla canalizzazione e sullo stato generale del cancro dell'esofago; invece, alle semplici iniezioni sottocutanee di amigdalina, la malata di cancro della vescica beneficiò delle condizioni generali e locali. L'urina si fece quasi limpida del tutto e la sua periodica emissione divenne quasi completamente normale. Ma, come dissi, la ripetizione del primitivo complesso sintomatico venne in ogni modo a mancare, nè mai più, come in questo così in tutte le successive e numerose esperienze cliniche, mi riuscì di ottenerlo, talchè finora è rimasto per me inesPLICabile. Tanto è vero che un supposto teorico, messo a base di un lavoro di ricerca, non deve essere per lo più considerato quale spiegazione preventiva e forzosa dei fenomeni che seguiranno, ma soltanto un incentivo alla inda-

gine, restando alla natura, somma maestra, ed unicamente ad essa il giudizio inappellabile sulla sua reale consistenza.

Tuttavia, come sempre, l'ipotesi di partenza aveva dato luogo ad una serie di ricerche e, con la sua caduta, non fu tutto perduto. Io potetti, invero, assistere ad un fenomeno, la cui costanza mi sembrò di grande interesse.

Il malato di cancro della superficie interna della gota fu trattato mediante irradiazione, praticata ininterrottamente con apparecchio modellato esterno della carica di soli 35 milligrammi di Radium-elemento, distribuiti in sette tubi da cinque milligrammi ciascuno, filtrati da un millimetro di platino, su zoccoli di tre centimetri di altezza. Ebbene, dopo appena cinque giorni d'irradiazione, a sole 10-12 ore da una iniezione sottocutanea di un grammo di amigdalina, si ebbe rialzo termico a 38°, edema ed arrossamento della faccia esterna della gota, della palpebra, fino a chiusura dell'occhio. Questo complesso sintomatico, trascorso qualche giorno, si era dileguato. Il tumore, però, nè clinicamente, nè al microscopio, sembrò riuscire modificato.

Dato l'interesse di questa sindrome provocata, io la ripetetti in diversi altri casi, del cui studio io riferirò, per brevità, soltanto le conclusioni. Il cancro della faccia interna della gota mi è risultato quasi sempre positivo, rispetto al verificarsi della reazione sopra descritta. Meno evidenti, ma positive reazioni, si ebbero nel cancro della mucosa del labbro, del prepuzio, delle grandi labbra. Negative o non apprezzabili le reazioni della lingua, del pavimento buccale, negative in modo assoluto negli epitelioni cutanei.

Di modo che veniva a verificarsi il caso strano, per cui, mentre reagiva vivacemente il cancro interno, del tutto indifferente restò sempre quello esterno della gota. La saliva, commista alle secrezioni, raccolta da malati di epitelionoma ulcerato della faccia mucosa della guancia, cimentata *in vitro* con una soluzione di amigdalina, e più volte saggiata, non dette mai luogo a viraggio della cartina guaiaco-cuprica. Era, quindi, da escludere l'interferenza di azioni presenti nell'un caso e assenti nell'altro.

A che, dunque, era da attribuirsi questa strana reazione?

Quando essa fu da me la prima volta constatata, nei saggi effettuati solo a carico dei cancri impiantati su mucose più o meno reagenti, io sospettai in primo tempo la, sia pure par-

ziale, realizzazione della ipotesi di lavoro: labilizzazione preventiva dei fermenti autolitici per opera delle radiazioni, ciementazione locale di essi con l'amigdalina circolante e scissione conseguente del glucoside. Ma l'indifferenza del neoplasma vero e proprio della mucosa della guancia alla reazione stessa e la mancanza della sindrome nel tumore cutaneo della gota, pur essendo entrambi dello stesso tipo istologico, m'indussero a scartare la possibilità della scissione amigdalinica, non che la conseguente attività dell'acido cianidrico così eventualmente liberato.

Tutto induceva a credere che i fenomeni si svolgessero soltanto a carico dei tessuti circostanti al tumore, in una reazione o esaltazione infiammatoria acuta non implicante se non indirettamente il neoplasma.

Ma perchè tale fenomeno non si verificava ugualmente a carico del tumore esterno della gota?

Il primo gruppo di esperienze, quello sulle mucose, e il secondo, sulla pelle, essendo stati eseguiti, per esaurimento di quantità, mediante due diversi campioni di amigdalina, io pensai dapprima alla possibilità che il glucoside fosse per caso di due diverse provenienze: estratto, cioè, dalla mandorla amara l'uno, dalla mandorla del nocciolo di pesca l'altro. La Casa Merck cortesemente mi fornì, su richiesta, le due amigdaline, che di nuovo sperimentai: senza risultati.

Scartato tale sospetto, supposi ancora che l'amigdalina, risultando composta di zucchero beta (beta-glucoside), questo beta-glucosio non avesse biologicamente una diversa affinità istologica rispetto, per esempio, all'alfa glucosio. Ma questa era già una ipotesi di enorme delicatezza, poichè implicava il concetto di un particolare tropismo da parte dei due isomeri zuccherini o, quel che equivale, di una specifica elettività di selezione, da parte di alcune mucose e, forse, della cute, rispetto alle due note varietà del glucosio.

Una nuova serie di ricerche sperimentali fu, tuttavia, da me istituita. La chimica ammette che il glucosio anidro sia alfa-glucosio, a potere rotatorio $+119^\circ$ e che solo in soluzione divenga, per il fenomeno della mutirotazione, beta-glucosio ($+19^\circ$) dopo circa 24 ore e, più rapidamente ancora, se la soluzione sia lievemente alcalinizzata, ad esempio, mediante carbonato sodico, per raggiungere un equilibrio stabile con rotazione definitiva a $+52^\circ.5$, equivalente ad un probabile equilibrio di mescolanza delle due varietà. L'amigdalina, quindi,

beta-glucoside, se fisiologicamente si fosse comportata come uno zucchero beta, poteva dimostrare una diversa affinità nei confronti, ad esempio, dell'isomero alfa.

Visto che l'alcalinità accelera il fenomeno della mutirota-zione, io studiai allora una soluzione fisiologica di cloruro sodico a pH il più basso possibile, cioè quanto più lontana dalla alcalinità, la quale, aggiunta a due grammi di glucosio anidro sterile al momento dell'uso, offrì un certo margine di tempo, necessario alla sua iniezione endovenosa (10'), entro il quale le ricerche polarimetriche lasciavano ritenere di inoculare una soluzione zuccherina quasi esclusivamente composta di glucosio alfa. Tuttavia, mancando l'assoluta certezza che detta soluzione fosse scevra in modo assoluto di zucchero beta e che tale restasse durante il passaggio in circolo dopo l'iniezione, tanto più se a contatto di liquidi alcalini e alla temperatura interna del corpo, io scartai la controprova dell'esperimento sulle mucose e mi limitai a vedere se, nelle identiche condizioni amigdalinaraggi, nelle quali avevo visto reagire alcune mucose e non la cute, questa mostrasse, invece, un risentimento apprezzabile al nuovo complesso alfa-glucosio-raggi. Ora, l'esperimento, condotto con irradiazione di quattro giorni e successiva iniezione della detta soluzione di glucosio a potere rotatorio intorno al $+119^\circ$, su cancri cutanei, insensibili all'amigdalina, manifestò effettivamente una reazione, ma così diversa da quella caratteristica del glucoside, che io stentai a persuadermi di paragonarle. Mentre nella esaltazione infiammatoria provocata dall'amigdalina sembra di trovarci, invero, di fronte ad un puro e semplice edema di origine chimica, nelle reazioni cutanee mi parve, invece, di notare soltanto esaltazione di virulenza o labilizzazione locale dei tessuti rispetto ai germi, abituali ospiti di queste piaghe cancerose ulcerate. Si poteva, infatti, osservare la secrezione di tali piaghe divenire prevalentemente purulenta, con formazione di piccole e isolate suppurazioni follicolari a carico della cute circostante il tumore. Ora, questo reperto malfido per un sicuro esame comparativo, congiunto al fatto che l'amigdalina non è un semplice zucchero beta, come l'alfa da noi adoperato, ma una combinazione molto più complessa e, quindi, con propria fisionomia, non riportabile teoricamente in modo sicuro alle più semplici proprietà del suo solo componente: il glucosio beta; questo reperto malfido, ripeto, congiunto alla profonda incertezza ancor dominante in chimica sulla spinosa questione della stereoisomeria del glucosio, fecero

sì che un tale indirizzo di ricerche, offuscate da troppo profonda atmosfera di dubbio, fosse da me alla fine abbandonato.

Restava, tuttavia, acquisito e non discutibile il fatto che l'amigdalina, *zucchero combinato*, offriva la spiccata specificità di esaltare una caratteristica reazione infiammatoria a carico di alcune mucose, come quella della gota, e non a carico della cute. Ora, questo reperto, in apparenza così limitato, veniva, invece, a sollevare una questione molto più vasta.

Se, cioè, *tessuti cronicamente irritati*, come quelli circostanti un tumore ulcerato, e di diversa struttura istologica, non possedessero specifica elettività per determinate e caratteristiche combinazioni di glucosio. Questa ipotesi, certo ardita, ma tutt'altro che assurda in tema di specificità biologiche, la quale involontariamente veniva proprio a ricongiungersi ad un profondo e ben maturato sospetto clinico, come ora dirò, formatosi in me con ostinazione durante non breve e diuturna assiduità con i cancerosi, fu stimata meritevole di formare la trama per ulteriori ricerche.

V.

DISGLICEMIA

A chi, medico o non, abbia avuto lunga familiarità con malati di cancro, non può essere sfuggito di osservare che questa malattia suole in gran parte *prediligere* persone di tipo perfettamente regolare, ben nutrite, spesso ipernutrite, ben sanguificate, rubiconde. A prescindere dal tumore, si direbbe che questi soggetti « scoppino di salute ». Qualche Autore, infatti, ha affermato che il cancro colpisce i più robusti, i veri campioni della specie; che l'organismo del canceroso è da ritenersi di tipo perfettamente normale, anzi un organismo normale.

Di due soggetti, quindi, del pari a costituzione regolare, ben nutriti, di cui l'uno affetto da cancro limitato della cute, l'altro no, si dovrebbe pensare che, astraendo dal tumore, affezione locale provocata da causa del tutto locale, noi si sia di fronte a due organismi del pari fisiologici. Orbene, a me sembra che la clinica non consenta, malgrado le apparenze, di condividere una tale opinione.

Da tempo noi sappiamo, infatti che in seguito all'esistenza di alcune condizioni locali bene accertate, siano esse agenti

fisici, chimici, infiammatori, siano ectopie tissulari traumatiche od ontogenetiche, ecc., si può avere l'insorgenza di un cancro. Ma se consideriamo:

che di cento soggetti sotto l'azione di queste cause soltanto, fortunatamente, una piccola percentuale ammalia di cancro;

che ad una anamnesi accurata universale ben pochi, oltre una certa età, sfuggirebbero al reperto di qualche così detta irritazione locale cronica, sia pur banale, trascinata spesso per decenni fino alla più tarda longevità;

che, altri, invece, colpiti da modesto trauma o affezione acuta (ferita da rasoio al labbro, erpete febbrile, puntura di spina o scarificazione meccanica qualsiasi, pustola di acne, ecc.), anzichè come di consueto guarire, si vedono tramutare il locale incidente in un cancro: e il fatto ci viene accusato con troppa frequenza perchè possa esser da noi trascurato;

che di due cancri istologicamente e clinicamente al massimo identici per ubicazione ed estensione, l'uno guarisce col medesimo trattamento radiologico locale e l'altro no; l'uno non dà metastasi e l'altro si diffonde con inaudita rapidità;

che ogni previsione sull'efficacia delle nostre risorse terapeutiche resta sempre malfida perchè invariabilmente subordinata ad *incognite, le quali oltrepassano il rilievo dei dati puramente locali*;

che, più volte, guarito un cancro esterno, il soggetto è colpito da altro tumore maligno a sede viscerale, istologicamente del tutto diverso;

che la coesistenza di una sifilide rende quasi sempre più aleatorio il nostro intervento curativo, per solito efficace in altri consimili casi;

che un'ectopia tissulare *presente fin dalla nascita* debba proprio attendere, come di consueto, l'età matura per dar luogo ad un tumore maligno;

che il cancro per lo più non insorge se non nella seconda metà della vita;

che fattori locali di così detta irritazione cronica si riscontrano molto frequenti anche nell'età giovanile, eppure rarissimamente sono seguiti dall'insorgenza del cancro;

che, talora, un trauma psichico violento può esser seguito a breve distanza dall'inizio d'un tumore maligno (1);

che nelle gravide il cancro assume un decorso di estrema severità; se noi, ripeto, facciamo queste considerazioni ed altre ancora possibili, non ci è più consentito di ritenere senz'altro per sano l'organismo in procinto di divenir canceroso. Resterebbe, ad esempio, impossibile pensare che un'emozione violenta o prolungata possa di per sè sola direttamente far proliferare un determinato gruppo di cellule, nella compagine ordinata della nostra normale economia. *Anche nel cancro, quindi, come del resto, per quasi tutta la patologia, oltre l'agente locale, noi dobbiamo prendere in considerazione il terreno.* Io non scorgo argomenti validi in contrario di questo concetto, mentre ve ne sono molti in favore e tali da non potersi in alcun modo ignorare. Moltissimi Autori lo hanno prima di me già sostenuto.

Ora, forte di questa convinzione, e ricercando a quale paradigma costituzionale possa assimilarsi il tipo del canceroso, rispetto a soggetti colpiti da altri quadri nosologici noti, il mio pensiero ricorreva sempre ostinatamente e per involontaria associazione di rilievi all'organismo del diabetico. In linea generale in entrambi si riscontra in apparenza il così detto « prototipo della salute ». Soggetti dall'aspetto sano, regolare, di più che media statura, quasi sempre ben nutriti, ben sanguificati. In molti cancerosi io ho dovuto stentare, dopo ripetuti reperti normoglicemici, a non considerarli diabetici, tanto il loro esteriore traeva in inganno.

Tuttavia nel canceroso il tasso dello zucchero sanguigno non si trova aumentato. L'affermazione di qualche Autore¹ che i cancerosi siano anche iperglicemici, non è esatta. Ma l'iperglicemia diabetica, glicosurica o non, rappresenta per noi soltanto il particolare risalto di un'alterazione più profonda e remota, caratterizzata da un vizio di ricambio diaframato agli idrati di carbonio. Dunque, se l'aspetto di floridezza del diabetico tragga la sua ragion d'essere in un'alterazione

(1) Tra i tanti, riferisco questo caso tipico a me del tutto recentemente capitato. Una signora è bruscamente informata dell'avvenuta morte del suo unico figlio nella grande guerra. Dopo 4 mesi, cancro della mammella. Operata e guarita. A distanza di 18 anni, le riportano in casa il marito, fulminato da emorragia cerebrale. Dopo 4-5 mesi, cancro all'altra mammella. Quante volte, del resto, i nostri malati ci domandano, quasi ispirati da una logica di causa ad effetto, se i dispiaceri possano avere influito sull'insorgenza della loro infermità?

del metabolismo idrocarbonato, bisogna convenire che, di fronte a tanti cancerosi di medesimo aspetto, si è, per logica associazione, fortemente portati a rievocare la sagoma clinica dei diabetici, quale espressione esteriore del medesimo vizio di ricambio. Tanto più che la massima frequenza del diabete incide, presso a poco, nella medesima epoca della vita flagellata dal cancro: oltre l'età matura.

Altri autori hanno subodorato nel terreno canceroso un vizio del ricambio idrocarbonato (che, del resto, non si è detto e scritto sul cancro?), ma, visto che i cancerosi non sono iperglicemici, nessuno, ch'io mi sappia, ha tentato di dare ad una supposizione così vaga e generica, un indirizzo più concreto e definito, se non altro *per fornire una base e confini possibili ad ulteriori investigazioni.*

Sia accettata, adunque, come ipotesi di lavoro, questa assimilazione fondamentale fra due entità morbose in apparenza così disparate, quale il cancro e il diabete sulla comune base di un'alterazione del metabolismo idrocarbonato. Ma, acquisito che l'iperglicemia rappresenta ora per noi la vera manifestazione tangibile del diabete, se un consimile vizio del metabolismo idrocarbonato costituisse in via generica anche il terreno del canceroso, quale potrebbe ritenersi la sua particolare consistenza?

Qui m'è necessario riprendere, per sommi capi, la questione dello zucchero nell'organismo umano.

È assodato che nel nostro sangue normalmente circola, in proporzione all'incirca dell'1‰ e di provenienza epatica, uno zucchero, definito come glucosio, zucchero d'uva, destrosio, a formola bruta: $C_6H_{12}O_6$. Ma parlare di uno zucchero, e in specie del glucosio, significa accennare ad un carboidrato dei più instabili. Sembra che la molecola del glucosio muti con estrema facilità la sua interna configurazione. Da assetti a catena di atomi di carbonio aperta, essa può assumere anche forme cicliche, tipo pirano o furano, con veri e propri anelli d'atomi di carbonio. Quindi abbiamo stereoisomeri e varietà numerosi, già in parte noti, in parte ancor chimicamente da elucidare.

A noi interessa soltanto, però, parlare in tesi generale, sul paradigma delle due varietà meglio conosciute, considerando il nostro ragionamento estensibile a tutte le forme concrete del glucosio, già in scienza definite o ancor da definire.

Così, siccome sappiamo che il glucosio anidro è da rite-

nere glucosio alfa, a potere rotatorio $+ 119^\circ$ e che, in soluzione acquosa, varia il suo assetto molecolare, dando luogo dapprima ad una varietà a potere rotatorio $+ 19^\circ$, detto zucchero beta, e, infine, ad una mescolanza stabile dei due, caratterizzata da un potere rotante di $+ 52^\circ,5$, noi fonderemo su questo fatto accertato il nostro ragionamento generico, valendo, ripeto, le conclusioni che ne derivano per quanto in argomento la chimica possa ancora acquisire.

La prima domanda, adunque, che si presenta logicamente al nostro pensiero è di sapere se lo zucchero alfa o il beta o, infine, la loro miscela, costituisca la varietà di glucosio propria del sangue. Vi sono Autori che propendono per il primo, altri per il secondo, altri, infine, per la mescolanza. Il disaccordo, come vedesi, dimostra che i loro argomenti non sono in fondo apodittici, se la questione resta ancor controversa.

Ci è necessario, quindi, sostituire per il momento l'analisi della logica, dove l'analisi della chimica si è rivelata finora deficiente. E lasciamo provvisoriamente da parte il glucosio alfa o beta, per prendere in considerazione dapprima la varietà a potere rotatorio $+ 52^\circ,5$, vale a dire la così detta miscela.

È possibile che il glucosio del sangue sia una miscela a parti uguali di alfa e di beta? Se sì, l'organismo avrebbe il potere di utilizzare indifferentemente l'una e l'altra varietà di questo vero carbone biologico per i suoi bisogni energetici. Ma poichè la biologia è da considerare unitaria, vediamo quel che abbiamo assodato verificarsi nel mondo vegetale. In questo riscontriamo, invero, un altissimo potere discriminante da parte della cellula, tanto vero che le combinazioni glicosidiche note del glucosio sono tutte costituite da zucchero beta. L'amigdalina stessa è un beta-glucoside. Ora, di fronte a questo, è ammissibile che la cellula animale, di ben più alta dignità biologica, a discriminazioni specifiche, cioè, più elevate, accetti indifferentemente l'una o l'altra delle due varietà zuccherine? È possibile che le richieste energetiche dell'organismo, nel caso, invece, che una sola varietà sia la fisiologica, le quali possono assumere imponenti ed improvvise esigenze, come in seguito ad uno intenso sforzo muscolare, debbano sottoporsi al fenomeno bruto della mutirotazione, attendendo che dalla miscela si riformi la varietà di glucosio esaurita e necessaria ai loro impellenti bisogni? Eppoi, come avverrebbe la mutirotazione, così semplice in acqua, in un complesso di complessi colloidali,

quale il plasma sanguigno, dove l'affinità dello zucchero è posta a cimento con le più svariate affinità delle sostanze circolanti?

Il paradigma della biologia vegetale e queste poche considerazioni, adunque, rendono assai più logico e verisimile supporre che una sola delle due varietà debba esser ritenuta come fisiologica e che, in esclusione della miscela, essa soltanto sia quella elaborata e fornita dall'organo epatico.

A noi interessa meno sapere se sia l'alfa o la beta o, eventualmente, ancora un'altra varietà da scoprire. In un caso o nell'altro, noi sappiamo, invero, che si tratta di varietà zuccherine instabili e non ci è possibile ammettere che l'economia organica debba rischiare di perdere, per mancanza di pronta utilizzazione, quella quantità che possa a causa di questo ritardo essersi trasformata. La natura è troppo logica e conseguenziale per poter noi sostenere questa eventualità. Invece, come la cellula vegetale per assicurare la varietà di sua elezione la fissa in una combinazione glicosidica, vien naturale il ritenere che la mutabile varietà di glucosio fisiologica sia del pari nel sangue circolante stabilizzata e, cioè, combinata.

Altri Autori, del resto, hanno sostenuto, anche sperimentalmente, questa logica tesi (Lépine, Bierry e Rathery. V. Roncioni: *Biochimica*). Naturalmente la combinazione o le combinazioni fisiologiche, in tal caso, non potrebbero essere che ben definite, costanti e invariabili.

Giunti ora a considerare come più verisimile una sola varietà di glucosio in fisiologia normale e, per la sua instabilità, combinata, vien fatto di domandarsi: può un disturbo nel ricambio degli idrati di carbonio, anzichè da una semplice alterazione quantitativa (disglicemia quantitativa) come nel diabete, esser sostenuto da una alterazione qualitativa (disglicemia qualitativa) sia pure di combinazione? Noi già conosciamo altre, per quanto diverse, disglicemie qualitative. Ci è noto, infatti, che l'organismo, per una deviazione del suo normale metabolismo carboidrato, può fabbricare e lanciare in circolo altri zuccheri, diversi dal glucosio. Abbiamo così sindromi cliniche denominate levulosuria, lactosuria, glicuronuria, pentosuria, maltosuria, ecc.

Poichè, allora, l'aspetto clinico del canceroso, come dissi, fa molto pensare al diabetico, e poichè, come questo, non ci accusa una alterazione quantitativa del tasso glicemico, a me parve che nessun grave peccato di logica e di possibilità com-

mettessi, nel supporre i due soggetti minati entrambi da un vizio di ricambio degli idrati di carbonio: quantitativo nel diabetico, qualitativo o di combinazione nel canceroso.

Questa ipotesi di lavoro, appunto, io posi a base delle seguenti ricerche, ad essa poi più che mai reso incline, per aver veduto, come dissi, la speciale predilezione dimostrata dal composto amigdalino nei riguardi di alcune mucose.

Ammesso, invero, questo fatto, noi non possiamo più ritenere che una combinazione o l'altra della stessa varietà di glucosio incontrino la più perfetta indifferenza nel nostro organismo. Ma quale la varietà normale e, di quest'unica, una o più combinazioni? Certamente il caso, che fa capolino dove le nostre certezze sono in difetto, non può esser qui, come altrove, invocato. La natura tutta è soggetta a disciplina immutabile: una legge, quindi, deve esercitare il suo imperio definendo confini, oltre i quali la fisiologia resta infranta. Combinazioni, adunque, normali e patologiche, sulle quali, appunto, era necessario indagare.

VI.

MALTASI ED EMULSINA

Anzitutto, supposto, per fissare le idee, che il glucosio unicamente fisiologico presente nel sangue sia la varietà alfa, si può avere una disglicemia qualitativa in due eventualità: o che l'organismo (fegato?) produca e metta in circolo simultaneamente anche il beta, o lo stesso alfa in combinazioni diverse dal normale.

Nel primo caso noi avremmo coesistenti nel sangue due combinazioni tipo glicosidico: alfa e beta. Ora è da supporre, in tale evenienza, che la cellula del tutto fisiologica, non accetti che la prima e, solo in carenza di essa e, quindi, «*in stato di sofferenza*», intacchi anche l'altra. Ma in questo secondo caso essa dovrà compiere un lavoro abnorme, che rappresenterà per lei un vero aumento di attrito, traducentesi in ritardo apprezzabile nel consumo del glucosio.

Questo primo punto era, adunque, anzitutto da verificare. Come vedesi si trattava di una analisi indiretta ma, in fondo, di una vera e propria analisi.

Io pensai allora che il sangue stesso, come tessuto normale

dell'organismo, più facilmente prelevabile senza gravi traumatismi, costituente nel suo insieme ed in un primo tempo una coltura completa nell'*habitat* naturale, potesse rappresentare un ottimo mezzo per questa fine bisogna, contenendo esso il terreno da analizzare, e, per analizzatori, gli stessi emociti.

La determinazione del tasso glicemico venne sempre eseguita, salvo qualche controllo particolarmente importante, mediante il micrometodo di Folin-Wu, modificato da Fontès e Thivolle (V. Appendice).

Criteri fondamentali furono: la massima rapidità compatibile con l'esattezza, non che la più scrupolosa asepsi. Vetrie, quindi, neutre, volta per volta lavate con soda, con acidi, con acqua distillata e passate tutte per autoclave. Termostato costantemente a 37°,5 con atmosfera interna mantenuta al massimo grado di umidità, mediante ampia capsula di porcellana ricolma di acqua distillata, per evitare al possibile il prosciugamento dei campioni da analizzare. Le misurazioni, da me presenziate, vennero sempre eseguite dalla stessa mano: dal mio assistente dottore Gaetano Jerace. Ogni possibile causa d'errore, anche la più insignificante, fu da noi accuratamente ponderata ed eliminata. Le soluzioni richieste dal metodo, vennero ugualmente e sempre preparate dallo stesso dottor Jerace e con frequenza rinnovate.

Le prime misurazioni furono eseguite saggiando sullo stesso malato e nel medesimo prelevamento diversi campioni di sangue, volumetricamente differenti, per renderci conto se la quantità, ogni altra condizione: tempo compreso, costante, influisse sul reperto finale. Infatti, osservammo che il tasso glicemico si abbassa di più, quanto il volume di sangue è minore. Così ha efficacia la forma del recipiente, di modo che i campioni vennero sempre distribuiti in provette di uguale forma e capacità.

Anche la citratazione del sangue ha notevole importanza. Se il citrato di sodio è poco, si corre rischio che il campione di sangue, naturalmente, coaguli; se è troppo, v'è pericolo di ottenere, nell'esecuzione del metodo, una emolisi incompleta e, per conseguenza, dati inferiori ed erronei. In genere abbiamo seguito la norma di 1 centigrammo per centimetro cubico di sangue, quantità rivelatasi necessaria e sufficiente. I campioni sono stati sempre, salvo casi particolari, di 1 centimetro cubico, esattamente dosato. Il sangue venne ogni volta prelevato nelle ore antimeridiane.

Eseguimmo, anzitutto, numerosi saggi di aggiustamento,

avendo in considerazione il caso di soggetti digiuni da 20 ore, ad ingestione del pasto mattutino appena effettuato, a due ore di distanza da questo. Essendo, invero, nella nostra aspirazione di giungere ad una vera e propria analisi qualitativa, nessuno avrebbe potuto dirci quale efficacia poteva sui risultati esercitare la presenza o meno dell'assorbimento intestinale nei suoi diretti rapporti col circolo sanguigno, al di fuori, cioè, della stazione epatica; non che di eventuali riflessi provocabili dalla presenza di alimenti nella cavità gastrica.

Si è poi tenuto conto di misurazioni praticate ogni ora, con lo stesso campione di sangue distribuito in 24 provette, da sole e in campioni doppi, di cui uno praticamente in completa asfissia, mediante sovrapposizione di uno strato d'olio di vasellina, l'altro rapidamente deposto e accuratamente (!) disteso per intero sul fondo piatto di un palloncino da 50 cc.

La tecnica da noi definitivamente adottata e seguita è stata quella di *prelevare il campione di sangue, avanti la refezione del mattino, su soggetto che abbia ingerito, come pasto serale, una semplice tazza di brodo; di distribuire i singoli campioni di 1 cc. nel fondo dei palloncini, procedendo alle valutazioni del tasso glicemico dopo due ore di termostato.*

Vero è che, in tal caso, non è scrupolosamente discriminabile se la quantità di glucosio utilizzato dagli emociti, dipenda solo da un processo anaerobico di glicolisi o da scissioni ulteriori, conseguenti a possibilità respiratorie, per essere i campioni ad ampia superficie e in diretto contatto con l'aria atmosferica. Ma misurazioni nei due casi ci hanno edotto che il divario si presenta assai piccolo e insignificante.

Se, invero, si pensa che nel liquido ematico, così posto in assoluto riposo, gli emociti rapidamente sedimentano, affondandosi immobili ben lungi dal pelo del plasma soprastante, *praticamente*, quindi, in asfissia, si può ritenere il consumo del glucosio, in queste condizioni, come dovuto quasi esclusivamente alla glicolisi. Infatti, il colorito dei campioni così trattati, dopo due ore di termostato, si presenta caratteristicamente *ardesiaco* e solo torna rutilante dopo opportuna aerazione per rimescolamento.

Ci siamo, infine, preoccupati del pH, risultato, dopo due ore come sopra, mai inferiore al 6,5; nè l'aggiunta di una sostanza tampone a concentrazioni varie ci ha rivelato valori glicemici diversi, da quelli riscontrati nei rispettivi controlli.

Questo preliminare lavoro considerato, riprendiamo il filo logico delle ricerche.

Ammessa una disglicemia qualitativa o di combinazione, come substrato generale organico del canceroso, si offriva, adunque, il destro di tentare un saggio biologico, nella impossibilità in cui siamo di procedere ad una vera e propria analisi chimica. Se in realtà alterazione di tale natura vi sia, essa non potrà che riscontrarsi nel sangue, e, più precisamente, nel plasma. Non vi sarebbe ragione per ritenere che gli elementi corpuscolati si presentino, nel malato di cancro, diversi dal normale, a prescindere dalle ripercussioni che essi possano subire da ultimo, in seguito agli effetti tossici derivanti dalla presenza di un vasto neoplasma. Considerando, però, il caso di tumori iniziali e non inceppanti funzioni, nel solo sangue noi verremmo ad avere cellule fisiologiche: gli emociti, e un liquido naturale, il plasma, contenente la *materia peccans*, effetto ed espressione circolante dello squilibrio metabolico generale. Non restava allora che mettere di fronte due campioni di sangue, di cui uno canceroso, presuntivamente normale l'altro, e lasciare che consumassero la propria riserva di zucchero, per vedere se il primo, esaurita la scorta fisiologica, non incontrasse un certo ostacolo nell'utilizzare anche quello anomalo, rivelando nel consumo, in confronto dell'altro, un ritardo di tempo all'esame comparativo, facilmente rilevabile dalla misurazione delle due quantità di glucosio residue.

Dovendosi, però, questa ricerca espletare con misurazioni orarie, per renderla possibile, noi si ricorse all'espedito del frigorifero. Ogni ora, infatti, veniva tolto un campione opportunamente numerato, dal termostato, e passato in ghiacciaia a $+ 4^{\circ}$ per il tempo residuo, fino al momento del saggio.

Per eliminare, anzitutto, eventuali cause d'errore, fu posto in termostato un campione di puro plasma sterile, ottenuto da sangue canceroso citratato e centrifugato. Dopo 1-6 ore il reperto in glucosio non si rivelò diverso da quello iniziale. Potevamo, quindi, ritenere ogni variazione riscontrabile, come dovuta unicamente alla presenza degli emociti.

Debbo qui subito confessare che una trentina di campioni di sangue, appartenenti a soggetti presuntivamente normali, in confronto con un centinaio di campioni, prelevati da infermi di cancro, sebbene in molti casi abbiano forniti reperti assai seducenti, pure non mi apparvero ai nostri scopi, ineccepibilmente probativi.

Molteplici difficoltà rendevano, inoltre, ardua e infida una simile ricerca. Non era agevole, invero, persuadere, soggetti sani a recarsi in un Istituto, notorio per ospitare cancerosi. Non potevamo, poi, per trovarci nelle stesse condizioni, essere matematicamente sicuri che questi volenterosi avessero con certezza ottemperato alle norme dietetiche loro suggerite, norme cui restavano, invece, sicuramente sottoposti i malati degenti sotto la nostra vigile e costante sorveglianza.

In due campioni dello stesso sangue, di cui uno tarato subito, l'altro dopo 24 ore di frigorifero, poi constatammo un apprezzabile divario, a documentazione che, nonostante la bassa temperatura, il consumo di zucchero da parte degli emociti era da ritenersi non del tutto soppresso, per lo meno durante il tempo necessario a raggiungere il definitivo raffreddamento.

Nessuno poteva dirci, infine, quanto l'accumulo dei prodotti metabolici: basti pensare all'acido lattico della glicolisi, influisse sulla stabilità di eventuali combinazioni zuccherine, che, per quanto anomale, dovevano necessariamente sopprimersi poco meno labili di quelle normali, destinate ad essere continuamente risolte per gl'incessanti bisogni energetici dell'intera economia. In questo caso la liberazione del glucosio non avrebbe rappresentato più un lavoro effettuato soltanto dagli emociti.

Ora, appunto, queste difficoltà ed incertezze fecero sì che io non dessi valore ai reperti talora molto suggestivi, ma non sempre costanti, da noi riscontrati nel corso di tale ricerca.

Il problema, allora, venne ripreso procedendo con altre direttive.

Supposto che lo squilibrio disglicemico consista in una combinazione alfa o beta anomala, ovvero con diverse combinazioni della stessa varietà zuccherina, noi possediamo due fermenti di provenienza vegetale, che possono ritenersi catalizzatori caratteristici di queste combinazioni. Infatti, com'è noto, la *maltasi* scinde le combinazioni glicosidiche alfa e l'*emulsina* le beta. Un sangue canceroso, quindi, che abbia consumato dapprima la varietà o combinazione fisiologica, dovrà utilizzare più rapidamente la riserva anormale residua, se questa venga dalla presenza del fermento opportuno risolta, nei confronti del campione controllo. Come al solito, la quantità del glucosio residuo, sottratta al titolo iniziale, avrebbe indirettamente fornito la prova dell'eventuale ritardo verificatosi.

Il primo fermento preso in esame fu l'*emulsina*, da noi pre-

cedentemente già usata nelle esperienze con l'amigdalina, e più volte da noi stessi ricavato dalle mandorle dolci.

Ebbene, i numerosissimi saggi tentati con l'emulsina furono costantemente negativi. Con o senza tale fermento il sangue del canceroso, come del resto quello del sano, utilizzano, a parità di tempo e di ogni altra condizione, la stessa quantità di glucosio, che i rispettivi controlli. Era, quindi, da non potersi sperimentalmente prendere in considerazione l'ipotesi di una combinazione beta; tanto più, poi, che se anche una sola ve ne fosse stata: la fisiologica, il concorso risolutore dell'enzima, risparmiando agli emociti un lavoro, sia pure normale, doveva sempre rivelarsi con una accelerazione di consumo, vale a dire con una maggiore quantità utilizzata. Nè era da ritenersi inattivo l'enzima, poichè la sua efficacia era stata da noi preventivamente saggiata e constatata su una soluzione di amigdalina.

Ci rivolgemmo, allora, alla maltasi. Com'è noto, glucosidi alfa non ne esistono in natura. Tuttavia il maltosio, zucchero risultante dalla combinazione di due molecole di glucosio, viene considerato in chimica un glucoside del glucosio, e, più precisamente, un glucoside alfa. La maltasi scinde, infatti, il maltosio, fenomeno che da noi venne, appunto, utilizzato per controllare l'attività di questo fermento, dell'emulsina assai più labile e delicato. Debbo la maltasi alla cortesia della dottoressa Alessandrini, dei Laboratori chimici della Sanità Pubblica, che gentilmente si prestò a prepararla fresca tutte le volte che dall'esperimentazione fu reso necessario.

Al contrario dell'emulsina, una piccola quantità di *maltasi*, sia in polvere che in una goccia di soluzione acquosa, aggiunta ad un centimetro cubico di sangue nel fondo di un palloncino, con le modalità sopra dette, dopo due ore di termostato *accelerò in modo evidentissimo il consumo del glucosio nei confronti del controllo*. Ritengo inutile riportare con precisione la quantità di maltasi in queste esperienze da noi adoperata (qualche milligrammo), essendo essa relativa all'attività del fermento, al materiale da cui venne estratta, alla tecnica di preparazione e alla sua maggiore o minore freschezza.

Questo reperto di accelerazione, nei numerosissimi saggi da noi con varie modalità sperimentati, fu sempre costante e s'impose, perciò, alla nostra considerazione. In base ad esso noi dovevamo supporre di aver colpito nel segno: vale a dire di avere confermato il sospetto generico della presenza di una combinazione zuccherina anormale nel sangue del canceroso,

non solo, ma di avere eseguito per di più una vera e propria analisi qualitativa, individuando nella varietà anomala lo zucchero alfa. Ma *questa particolare attività della maltasi non si rivelava esclusiva per il sangue del canceroso*. Anche nel sangue di soggetti normali noi potemmo, invero, riscontrare un analogo effetto accelerante. Quale la spiegazione, non nociva alla ipotesi fondamentale della disglucemia, poteva, adunque, offrirsi per interpretare questo universale fenomeno?

In primo tempo fui portato a supporre che in entrambi i casi noi si avesse a che fare con sole combinazioni alfa: di cui alcune fisiologiche, patologiche le altre, tutte e due simultaneamente presenti nel sangue del canceroso, solo le prime in quello del soggetto sano. Era, quindi, ammissibile che l'enzima maltasico, catalizzando nel sangue normale sia pure la sola combinazione fisiologica, risparmiasse sempre all'emocita un lavoro: quello di liberare il glucosio dalla labile sostanza con esso combinata, accelerando nel contempo la velocità del consumo.

Tanto più, poi, mi confermai in questo supposto, allorché potemmo riscontrare in una serie di esperienze che l'accelerazione nei due casi non procedeva con pari intensità. Nel sangue del canceroso essa si presentava notevolmente più spiccata, che in quello normale. Ora, siffatto reperto poteva ben conciliarsi ammettendo che in tal caso l'enzima favorisse non solo il consumo della riserva di zucchero in combinazione fisiologica, ma anche di quella in combinazione anormale; consumo che, in questo secondo caso, doveva costituire un ostacolo, un lavoro più difficile a superarsi dagli emociti e solo effettuabile allorché questi, esaurita la scorta fisiologica e *in carenza*, si accingessero in virtù delle proprie risorse vitali, a compiere uno *sforzo abnorme*.

Ma lo strano si era che l'azione della maltasi si rivelò a noi strettamente proporzionale alla quantità. Noi riuscimmo a dosare la maltasi in guisa da ottenere quasi nullo l'effetto accelerante nel sangue normale, bene evidente, invece, in quello canceroso. Tanto vero che c'illudemmo, in seguito ad una prima serie di saggi favorevoli, di aver trovato nella conferma della ipotesi disglucemica, la possibilità di una vera e propria prova diagnostica, utilizzabile a scopi pratici, per distinguere un sangue disglucemico da uno perfettamente normale.

Tuttavia, nella prima serie di reperti positivi assai lusinghieri, qualche reperto in contraddizione con i dati irrefutabili forniti dalla clinica, non che la strana alternanza in serie, oltre

che alla spicciolata, di dati assolutamente favorevoli avvicinati con altri incerti o negativi, ci costrinsero a tornare sulle nostre posizioni. Non è a dire con quale accanimento ci siamo preoccupati di rivedere perfino le minuzie più insignificanti della tecnica di ricerca, per eliminare anche le cause d'errore maggiormente remote, proponendoci le variazioni e le correzioni più scrupolose dei particolari. Ogni nostro tentativo restò ostinatamente frustraneo.

Come spiegare, però, il fatto che la maltasi, semplice catalizzatore, rivelasse una efficacia accelerante in così stretta dipendenza con la sua quantità? Questo rilievo, in modo indubbio infinite volte riconfermato, ci riportava troppo alla legge delle proporzioni definite, per essere logicamente applicabile ad un fenomeno di catalisi enzimatica, cioè ad un vero e proprio fermento.

A dirimere un tale sospetto, una certa quantità di maltasi attiva venne chiusa in autoclave e sottoposta per 40' a 170° di calore. Ne fu ritratta imbrunita. Saggiata, allora, con una soluzione di maltosio e riscontrata inattiva, venne ugualmente e nel modo consueto, cimentata col sangue. Con meraviglia potemmo riscontrare che l'effetto accelerante non era stato affatto distrutto, non solo, ma, si presentava con pari intensità di quello rivelato dalla maltasi fresca. Ulteriori saggi con maltasi bollita in acqua confermarono il precedente risultato. Pregai allora la dottoressa Alessandrini di prepararmi un campione di maltasi con metodo diverso da quello finora usato: ottemperando, cioè, all'esigenza che nessuno dei reagenti impiegati nella manipolazione del primo campione dovesse entrare nella seconda tecnica di preparazione. Saggi eseguiti sul sangue con questa nuova maltasi, maggiormente mi confermarono che l'attività accelerante nel consumo del glucosio fosse dovuta all'efficacia di una sostanza estranea al fermento adoperato.

Dunque, il maggior consumo di glucosio, riscontrato nei campioni di sangue con maltasi nei confronti dei controlli, non doveva più ritenersi una catalisi enzimatica. Effetto fisico di massa, dovuto alla maltasi come semplice polvere estranea al liquido sanguigno? Ma come spiegare allora l'assenza di pari fenomeno nelle esperienze eseguite con l'emulsina?

Successive prove con polveri inerti (talco e carbone sterili, ecc.) ben presto mi convinsero che una tale possibilità non era ammessa. Non restava, infine, che supporre nella maltasi la presenza di un composto chimico inorganico, termostabile.

dotato della facoltà di provocare nel sangue una reale e costante maggiore utilizzazione del glucosio. Con tale ammissione *la possibilità di un'analisi qualitativa fra varietà zuccherine alfa e beta, o fra composti della stessa varietà, veniva, insieme con l'attività caratteristica dei relativi fermenti, a cadere*; ma il fenomeno si presentava non meno interessante, e, in compenso più generico, cioè quanto dire a prospettiva d'efficacia universale. In fondo io potevo rammaricarmi di aver perduto due chiavi, ma il mio disappunto restava lenito dalla speranza di aver trovato nel contempo un grosso fascio di buoni grimaldelli, atti, cioè, a disserrare infinite altre toppe, oltre le sole due corrispondenti alle chiavi smarrite.

VII.

FOSFATI

Quale poteva essere questa sostanza, capace di affrettare in una coltura di tessuto, come è da considerarsi il sangue nelle condizioni dei nostri esperimenti, l'utilizzazione del glucosio? Mio primo pensiero, per cominciare dalla più semplice supposizione, fu quello di domandare alla dottoressa Alessandrini se, nel metodo da lei usato per preparare la maltasi, fosse stato adoperato qualche preparato chimico, una piccola quantità del quale fosse potuta residuare nel fermento fornitomi. La risposta si fu che la tecnica da lei prescelta nella manipolazione del malto, richiedeva l'impiego del fosfato diammonico, di cui non poteva escludere fossero restate tracce più o meno apprezzabili nell'enzima estratto. Mi feci fornire, allora, una soluzione 5 % dello stesso fosfato e, con essa, fu ripresa l'esperienza.

Più campioni di sangue canceroso citratato vennero da noi cimentati, un centimetro cubico per palloncino, rispettivamente con due gocce di soluzione fisiologica (già riconosciuta indifferente) come controllo, due gocce di una soluzione o sospensione di maltasi in soluzione fisiologica e due gocce, infine, della soluzione di fosfato 5 %. Dopo due ore e mezza, la misurazione del glucosio residuo ci rivelò che il consumo era stato notevolmente più forte proprio nei campioni addizionati del fosfato. Riconfermato più volte questo reperto, e, saggiate diverse concentrazioni dello stesso sale, noi constatammo che per essere nei limiti di accelerazione provocatici finora dalla mal-

tasi, che abbandonammo, era sufficiente una goccia della soluzione di fosfato diammonico al 0,5 % in acqua distillata. Questo titolo venne in seguito da noi mantenuto in tutte le successive esperienze.

Così, noi, per esempio, potemmo vedere che se più campioni dello stesso sangue di canceroso a tasso glicemico iniziale di 1,55 ‰, determinato immediatamente dopo l'estrazione, vengono addizionati rispettivamente con una goccia di soluzione di fosfato diammonico alle seguenti titolazioni: 0,5-1-2,5-5 %, essi danno, dopo due ore di termostato e con la tecnica consueta, i seguenti valori: 0,38-0,32-0,30-0,24 ‰, rispetto al controllo di semplice sangue che, nelle stesse condizioni sperimentali, fornisce un tasso finale di 0,60 ‰. Mentre un contemporaneo campione di sangue normale, appartenente, invece, ad un sano, con una determinazione iniziale di 1,45 ‰, nelle identiche contingenze di esperimento, fornisce i seguenti titoli: 0,90-0,70-0,54-0,50 ‰ e, nel sangue solo: 0,95 ‰. Come vedesi, l'accelerazione conferita dal fosfato è nettamente evidente, ma in luogo di una differenza di 0,22 ‰, quale si riscontra, dopo due ore, nel canceroso fra il sangue semplice e quello addizionato con una goccia della soluzione fosfatica 0,5 %; nel sano, invece, nelle stesse condizioni, non si ha che una differenza di 0,05 ‰, vale a dire rientrante nei limiti di errore, cioè praticamente anche 0 ‰. Disgraziatamente, come dissi, questa differenza di congegno tra sangue canceroso e normale non è sempre costante. Non ha dimostrato importanza il tasso glicemico iniziale.

Si trattava ora piuttosto di spiegarci per quale meccanismo si manifestasse un fenomeno così importante. Era una stimolazione cellulare a maggior consumo, ovvero una modificazione del terreno zuccherino quella provocata dal fosfato diammonico?

Tra le due ipotesi a me parve e con ragione, come vedremo meglio in seguito, più verisimile la seconda, sembrandomi per le meno arduo il pensare che gli emociti, cellule viventi, potessero essere stimolati, nelle condizioni dell'esperimento, a consumare maggiore quantità di glucosio, di quella necessaria al loro fabbisogno.

Nei trattati si legge spesso che l'insulina ha facoltà di *suscitare una maggiore utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti*. Questa espressione esplicativa, circa l'azione insulinica, è divenuta ormai quasi classica: essa mi offriva, quindi, l'op-

portunità di cimentarla, in parallelo col fosfato, in una nuova serie sperimentale. Infatti, se vero quanto molti trattatisti sostengono, il sangue essendo pur esso uno dei tessuti organici, l'impiego dell'insulina avrebbe dovuto rivelarci questa stimolazione, al pari del fosfato, ad un maggior consumo di glucosio. Invece l'esperimento rivelò che i campioni di sangue con insulina, di qualità già da noi clinicamente e per lungo tempo assodata, consumano nè più nè meno dei controlli, mentre permanece costante, matematica l'accelerazione determinata dal fosfato. Dunque l'azione di questo differisce, a me sembra, sostanzialmente da quella dell'insulina. Ma, se quanto detti Autori affermano per rendersi ragione dell'attività insulinica, poteva convenire al fosfato, come conciliarlo con la negatività di azione dall'insulina manifestata?

Tale quesito, scaturito *per incidens* dai miei esperimenti, io lascio, comunque, agli interessati: a me bastò sapere che l'azione dell'insulina non è paragonabile a quella del fosfato. La questione era ora di indagare come quest'ultima si sarebbe potuta spiegare.

Il fosfato diammonico è fortemente alcalino: doveva ritenersi in giuoco una questione di alcalinità?

Se noi sciogliamo una quantità di questo sale in acqua, esso dà luogo a sviluppo di ammoniac, rilevabile già all'olfatto: furono allora istituite esperienze con sangue semplice, con sangue + soluzioni di ammoniac a varia concentrazione, con soluzioni di soda e, infine, con bicarbonato, che è un carbonato acido come il diammonico è un fosfato acido. Ne risultò che l'ammoniac e, molto meno, la soda, una certa tendenza ad accelerare l'utilizzazione del glucosio ematico da parte degli emociti la rivelano, mentre negativo si mostrò sempre il bicarbonato, ma questa attività è di gran lunga inferiore a quella del fosfato.

Per saggiare il secondo componente del fosfato, l'acido fosforico, furono anche cimentate diverse titolazioni di una soluzione più o meno diluita di questo acido: risultato completamente negativo.

Sicchè trattavasi di una spiccata e peculiare attività del fosfato diammonico, come composto in sè e per sè, manifestantesi quale virtù di accelerare il consumo del glucosio, se addizionato ad un campione di sangue, posto nelle condizioni e con le modalità del nostro esperimento.

Era logico, allora, che io fossi indotto a saggiare altri fo-

sfati, oltre l'ammonico, ma sempre comparativamente con questo, ad attività ormai meglio conosciuta.

Dirò subito che i fosfati sono in genere insolubili, tranne quelli di ammonio, potassio, sodio, litio, calcio.

Le esperienze, adunque, furono continuate con i fosfati di ammonio, sodio e potassio, adoperando, per ciascuno di essi, tutte e tre le sostituzioni o soltanto quelle solubili, come nel caso del litio e del calcio. Noi sappiamo, infatti, che i tre atomi di idrogeno dell'acido fosforico (H_3PO_4) possono essere tutti o in parte sostituiti dal rispettivo radicale basico o alcalino, di modo che ognuno di questi può fornire tre sali, a seconda che uno, due ovvero tutti e tre gli atomi di idrogeno vengano sostituiti. Nel fosfato diammonico, infatti, due atomi di idrogeno dell'acido fosforico sono stati sostituiti dal gruppo NH_4 .

Così, se ogni radicale basico o alcalino può dar luogo a tre diversi sali, con cinque di essi, quali quelli del sodio, del potassio, dell'ammonio, del litio, del calcio, noi possiamo avere ben 15 composti salini. Da notare, però, subito che nel caso del litio e del calcio soltanto i sali monosostituiti si presentano solubili: detto numero di 15 resta, perciò, necessariamente ridotto ad 11.

È da ricordare, inoltre, che i fosfati monosostituiti (fosfati primari) hanno reazione notevolmente acida, come può vedersi con la semplice cartina di tornasole, mentre i disostituiti e trisostituiti (fosfati secondari e fosfati terziari) risultano allo stesso saggio prontamente e spiccatamente alcalini.

Questi 11 sali vennero cimentati col sangue nella consueta esperienza e riscontrati tutti ugualmente attivi, nel provocare accelerazione di consumo del glucosio. Fui, però, costretto ad eliminare anche il fosfato monocalceico, perchè determina *in vitro* la formazione di coaguli, infirmanti la perfetta uguaglianza delle condizioni sperimentali e, di conseguenza, l'attendibilità dei relativi risultati. Tuttavia, questa attività poteva dirsi nei dieci casi di pari grado?

Preparammo, allora, dieci soluzioni equimolecolari e ripetemmo più volte l'esperienza: ebbene, non ci fu possibile, nel saggio di laboratorio, rilevare una diversa intensità d'azione se non per il litio, che *parve* alquanto meno efficace. Concludemmo, quindi, che, quanto ad efficacia accelerante, nelle nostre condizioni, non vi fosse differenza apprezzabile fra di essi.

Ho accennato di sfuggita ad un particolare importante, sul quale mi è necessario tornare. I fosfati monosostituiti hanno reazione spiccatamente acida, ma poichè essi si rivelano ugualmente attivi al pari degli altri sei alcalini, viene con questo, oltre al resto, a cadere il sospetto che l'attività di questi fosfati in genere possa attribuirsi alla grossolana qualità della loro reazione. Inutile dire che *le stesse soluzioni fosfatiche, aggiunte a soluzioni di glucosio o a semplice plasma, si sono rivelate nelle stesse condizioni di modalità e di tempo, del tutto indifferenti.*

Dunque io ero in possesso per lo meno di nove fosfati, forniti tutti e in pari grado della particolare facoltà di accelerare, in una coltura di tessuto, il consumo del glucosio.

Ammesso ora che essi liberino questo zucchero dalle sue varie combinazioni biologiche, siano esse fisiologiche od anormi, restava a vedersi se il glucosio liberato restasse così libero, ovvero dagli stessi sali captato in combinazioni più generiche e, quindi, *indifferentemente più assimilabili.*

A tentar di dirimere questa incertezza, venne da noi istituita la seguente esperienza. Un campione di sangue citratato fu privato del suo plasma e, per due volte, lavato con soluzione fisiologica sterile al 9 per mille. Indi, centrifugato ancora, fu di nuovo riportato a volume con la stessa, addizionata di glucosio 1%. Questo eseguito, vennero ripetuti i consueti saggi con i nove fosfati. Ne risultò uguale ed intensa accelerazione, rispetto ai controlli senza aggiunta di fosfati. Era, quindi, verisimile ammettere che, liberato il glucosio dalle rispettive supposte combinazioni per opera dei fosfati, questi lo legassero a sè esponendolo così ad un immediato consumo, chè, altrimenti, esso tornerebbe di bel nuovo a ricostituire le vecchie o delle nuove combinazioni in un complesso di complessi colloidali, quale il plasma sanguigno, dove le affinità in giuoco debbono ammettersi molto numerose.

Ho da aggiungere che la soluzione di glucosio venne da noi preparata 48 ore prima, quindi a equilibrio mutirotoratorio ormai definitivamente raggiunto. Esclusa, perciò, ogni variazione autonoma negli assetti interni molecolari da parte di questo zucchero, con possibili errori di apprezzamento inerenti a diversi gradi di affinità da essa provocabili.

Utile, adunque, ai nostri scopi, ci riesce il pensare che il fosfato leghi a sè gli zuccheri circolanti nel sangue e risolva ad un tempo sia le combinazioni fisiologiche, che quelle anor-

mali (disglicemiche), costituendo forse composti meglio usufruiti dagli elementi ordinari dell'organismo, come gli emociti nella prova *in vitro*, ma simultaneamente denaturando le combinazioni abnormi, sole preferite dalla moltiplicazione maligna. E che, all'infuori dell'ordinario ricambio di un organismo adulto, in speciali contingenze proliferative siano in giuoco particolari combinazioni zuccherine, noi possiamo desumerlo dalla grande severità di decorso rilevata nel cancro delle gravide. Al che io aggiungerò la seguente osservazione clinica. Se, per mala ventura, praticando la somministrazione sottocutanea dei fosfati s'incappa in un ascesso chimico, eventualità comune a qualsiasi altra iniezione, noi potremo constatare una immediata ripresa dell'evoluzione neoplastica estrinsecantesi, ad esempio, nel caso dell'esofago, con un rapidissimo annullamento della restaurata canalizzazione, già ottenuta per opera dei fosfati.

Ora, questo netto antagonismo biologico nei rispetti del cancro, fra le modificazioni del *pabulum* sanguigno nello stato gravidico e nei processi rigenerativi conseguenti all'ascesso chimico da un canto, e l'efficacia dei fosfati dall'altro, conoscendo noi la particolare attività di questi sul terreno zuccherino, rende assai verisimile il considerare che in entrambi i casi abbia sempre e ugualmente a trattarsi dello stesso substrato, vale a dire di speciali combinazioni del glucosio, utilizzabili dal tumore maligno in prò della sua sfrenata attività proliferativa.

Tirate ora le somme, l'ipotesi disglicemica con le vicende sperimentali da essa derivate, mi aveva messo in possesso di un gruppo di sostanze, semplici sali chimici, di natura inorganica, dotati di una nuova proprietà, ad essi particolare, che alla disglicemia suggestivamente mi ricongiungeva. Quale sarebbe stata la loro efficacia biologica se, invece che *in vitro*, essi fossero stati cimentati nel vivo?

Una soluzione di fosfato diammonico sterile, prima al 5. al 10 % poi, venne da me, allora, saggiata per iniezioni ipodermiche ed endovenose più volte nel coniglio. Accertatomi della perfetta tolleranza locale e generale di essa, non restava che trasferire l'esperienza all'uomo. Ma con quale indicazione?

Sulla scorta del ragionamento noi abbiamo dovuto riconoscere che il glucosio nel sangue, anzichè libero, sia più logico considerarlo legato a labili combinazioni (proteine? ami-

noacidi?), facilmente risolubili dalle cellule viventi, per i bisogni energetici, inerenti alle manifestazioni della loro vitale attività. Se queste combinazioni siano una o molteplici, discriminabili dalle varie affinità istologiche od organiche per opportunità di razionamento o di equa distribuzione, noi ora non vogliamo nè possiamo indagare. Sta di fatto, però, che, se combinazioni vi siano, queste non possano costituirsi a casaccio, ma secondo norme prestabilite, le quali anche per questo caso non debbono fare difetto in una unità così imperiosamente definita ed armonica, quale noi riconosciamo all'organismo vivente. Dunque, combinazioni determinate e inderogabili nell'unità organica regolare e fisiologica. Ma anche questo ordinamento normale, come sempre, può alterarsi e non è, quindi, affatto assurdo supporre che, per deviazione dalle leggi della pura fisiologia, qualsiasi possa essere l'organo o il sistema sede, segua un'alterazione metabolica, con esito in combinazioni zuccherine anomale e circolanti. Se queste, come dissi, consistano in composti alfa o beta, se, invece, diversa sia la sostanza alla stessa varietà di glucosio combinata, per ora non è dato discutere. L'essenziale è per noi, invece, considerare ammissibile la presenza di uno zucchero a veste anormale, determinante uno stato patologico, che, comprensivamente per intenderci, io definii *disglicemia qualitativa*, anche per distinguerla dall'ortoglicemia fisiologica, non che dall'ipoc e dall'iperglicemia, note quali variazioni abnormi, *soprattutto* quantitative.

Posto ora l'*habitus* disglicemico, quale substrato condizionale per il canceroso, una sostanza capace di modificare, come fu visto per i fosfati, il substrato zuccherino del sangue, offriva la possibilità di un saggio sperimentale d'estremo interesse, circa le sue eventuali ripercussioni sulla biologia del neoplasma.

Il cancro, com'è noto, utilizza molto glucosio, anzi il consumo di questo deve ritenersi strettamente legato alle caratteristiche della sua malignità. La costanza dei fenomeni: moltiplicazione cellulare e glicolisi, indusse Warburg, infatti, ad esprimere la norma universale: *nessun accrescimento senza glicolisi*. Ma questa espressione perentoria sta non soltanto ad indicare la inscindibilità dei due processi biologici, essa denota ancora la loro stretta interdipendenza. La glicolisi ci si rivela in tal modo un apporto energetico indispensabile al compiersi dell'accrescimento numerico, apporto la cui soppres-

sione equivarrebbe per il tumore maligno alla perdita della sua malignità. Ora, se il cancro trova nel terreno disglicemico il *pabulum* necessario alla sua glicolisi, sostanze capaci di modificarlo era lecito sospettare non sarebbero restate senza eco sullo sviluppo del tumore. *O l'accelerazione del consumo di glucosio, provocata dai fosfati sulla coltura del tessuto sanguigno «in vitro», era da ritenersi fenomeno di stimolazione cellulare generica ed universale, e allora il tumore avrebbe ricevuto una frustata rivolta ad affrettarne la crescita; ovvero essa era la conseguenza di una modificazione apportata direttamente sul terreno disglicemico, e allora, col rallentamento o l'arresto del proprio sviluppo, il tumore avrebbe dovuto attestare la diminuzione o la perdita della materia peccans, indispensabile alla sua particolare glicolisi e, quindi, al suo accrescimento.*

Tali le due prospettive da sottoporre al giudizio dell'esperimento. Questo venne dapprima condotto, per opportunità d'osservazione, su tumori maligni esterni di natura epiteliale e, nella previsione che la prima delle due suddette ipotesi potesse avverarsi (acceleramento), su tumori iniziali, per esser pronti ad intervenire con la radiumterapia e non pregiudicare il malato. In seguito vennero scelti casi più avanzati, con metastasi e, infine, tumori interni.

Trattandosi di considerar questi saggi *quali puri esperimenti biologici*, sebbene espletati in tumori spontanei nel loro ospite naturale: l'uomo, non è qui il caso di statistiche cliniche. A noi importa, per il momento, l'effetto generico quale primo passo per dirimere una questione d'interesse in primo luogo teorica.

Risulta già che i fosfati sono stati somministrati per bocca, in altre contingenze morbose, alla dose di più grammi al giorno con perfetta tolleranza. Fui, quindi, autorizzato ad adire tranquillamente questa via. Scelsi allo scopo capsule gelatinose, contenenti ciascuna grammi 0,30 di sale, perchè questo non venisse intaccato dall'acido cloridrico dello stomaco, ma giungesse inalterato nell'intestino, vale a dire in sede della massima assimilazione. Sei capsule al giorno, prese in tre volte due ore dopo i comuni pasti, riescono perfettamente e per lungo tempo tollerate dai malati.

Passai in seguito alle iniezioni sottocutanee e, infine, alle endovenose, adoperando una soluzione sterile del sale in acqua distillata alla concentrazione del 20 % e del 30 %.

La sterilizzazione venne da noi effettuata facendo bollire la soluzione, previamente passata per doppio filtro due volte, a bagnomaria per 15 minuti primi. Durante questa operazione si nota che i sali d'ammonio sviluppano notevole quantità d'ammoniaca, la quale, alla temperatura dell'ebollizione e per la sua attività caustica, completa l'effetto sterilizzante. Ne risulta un liquido perfettamente limpido ed incolore, come appunto l'acqua distillata, che va raffreddato immediatamente, immergendo il palloncino in acqua corrente, per arrestare ogni ulteriore ed inutile decomposizione del sale determinata dalla temperatura.

Dopo numerosi saggi biologici, tenuto conto che i sali tri e disostituiti risultano fortemente alcalini e, quindi, alquanto dolorosi per la loro causticità, io prescelsi, infine, una mescolanza di fosfato diammonico e monoammonico, che ha reazione acida, nella proporzione di 2 ad 1. Dopo l'ebollizione, invero, la miscela risulta neutra o, tutt'al più, lievemente alcalina, poichè, secondo la durata del riscaldamento, si ha maggiore o minore liberazione d'ammoniaca.

Noi oggi usiamo preparare palloncini in cui, a grammi 30 di fosfato diammonico e grammi 15 di fosfato monoammonico, venga aggiunta tanta acqua distillata da portare il volume definitivo a 150 cc. Una soluzione, quindi, al 30 %.

Tuttavia, essendo talora la quantità di liquido da iniettare considerevole: 10-15 cc., nel caso delle iniezioni sottocutanee, ad evitare del tutto ogni reazione dolorosa, aspiriamo nella stessa siringa una fiala di un cc. di novocaina al 5 %.. *purissima e recentissimamente preparata!*

Le soluzioni dei sali trisostituiti, come quelle dei monosostituiti, precipitano la novocaina, mentre questo più non accade se ad essi si aggiunge una congrua quantità di sale disostituito. Nella mescolanza, quindi, del fosfato diammonico col monoammonico alla proporzione di 2 a 1, come noi abbiamo detto di preferire, oltre al vantaggio di una reazione quasi neutra, noi aggiungiamo la possibilità dell'uso, scevro da precipitazioni, dell'anestetico in parola.

La via di somministrazione, infine, prescelta fu la sottocutanea, perchè, se è vero che la sostanza introdotta deve essere prontamente e integralmente utilizzata, non è men vero che la sua azione debba tender di preferenza a riuscire ininterrottamente correttiva e, quindi, lunga, lenta, costante. Ora, mentre per bocca è da ritenersi che una gran parte del sale vada perduta, per iniezione endovenosa l'effetto non può es-

sere che tanto rapido quanto fugace. Non escludo, tuttavia, affatto la somministrazione orale, che potrebbe essere impiegata in luogo di quella ipodermica, quando il caso lo conceda (stenosi esofagee, piloriche!), dopo le prime serie di iniezioni o negli intervalli fra queste.

Debbo necessariamente premettere che tutti i dieci sali (trisostituiti e disostituiti di ammonio, di potassio e di sodio, non che i monosostituiti di ammonio, potassio, sodio e litio) furono da noi sperimentati da soli e nelle più svariate combinazioni fra loro, *senza che ci rivelassero divario apprezzabile quanto agli effetti biologici da essi provocati.*

Due conseguenze, intanto, da questo fatto appaiono scaturire: l'indifferenza nella scelta di essi e, rilievo molto più importante, *la perfetta concordanza fra l'esperimento di laboratorio e la clinica.* Vale a dire fra l'attività accelerante il consumo di glucosio, nei riguardi del sangue in laboratorio, e gli effetti sul malato, come ora dirò. Questa concordanza, ripeto, io tengo in primo luogo a rilevare, poichè essa dimostra una identità indubitabile del meccanismo d'azione nei due casi.

Nei rispetti della scelta aggiungerò che, siccome nella bollitura della soluzione si ha sempre sviluppo di ammoniac, alcali volatile, e quindi in gran parte eliminabile, io ho escluso i fosfati di sodio e di potassio, per evitare nella soluzione stessa eventuali accumuli di queste basi, altamente caustiche, liberate dalla parziale decomposizione dei rispettivi sali per opera del riscaldamento. Di qui la mia preferenza per i sali d'ammonio. È superfluo dire che io ho adoperato sempre prodotti purissimi «*per analisi*».

Le modalità di somministrazione da me prescelte sono attualmente le seguenti:

Iniezioni sottocutanee, praticate lentamente nella regione alta ed esterna della coscia, seguite da blando massaggio per alcuni minuti, a malato in decubito prono.

I	Iniezione di cc.	2,5	seguita da	1 giorno di riposo
II	» » »	5	» »	2 giorni »
III	» » »	5	» »	2 » »
IV	» » »	5	» »	2 » »
V	» » »	7	» »	3 » »
VI	» » »	7	» »	4 » »
VII	» » »	10	» »	5 » »
VIII	» » »	10	» »	6 » »
IX	» » »	10	» »	7 » »
X	» » »	10-15	» »	8 » »

In tutto, adunque, dieci iniezioni sottocutanee, durante un lasso di tempo di 48 giorni, compresi quelli dell'iniezione. Quantità complessiva del sale grammi 21.45-22.95. L'esperienza clinica e di laboratorio mi ha suggerito che la soluzione fosfatica deve essere preparata volta per volta, immediatamente prima dell'uso, o, per lo meno, preferibilmente non conservata oltre gli otto giorni.

Dette iniezioni risultano perfettamente tollerate ed *assolutamente innocue*. Tutt'al più, il giorno della iniezione, si può riscontrare alla sera una elevazione termica con un massimo di $37^{\circ},5$, effimera e senza alcuna importanza, ordinariamente inavvertita dal malato.

Interessanti sono le spontanee dichiarazioni di gran parte degli infermi, subito dopo le prime iniezioni. Essi, massime i più intelligenti, dichiarano di avvertire le sensazioni più strane nella sede del morbo. Alcuni ci accusano senso di pressione, costrizione; altri bruciori, punture. Ora, questo reperto subiettivo, mentre non presenta interesse clinico, acquista notevole importanza dal punto di vista biologico, in quanto ci dimostra che i fosfati, del tutto indifferenti nei rispetti dell'organismo in generale, pur somministrati per via sanguigna provocano una vera e propria azione a *focolaio* sulla localizzazione del cancro.

A questa prima serie, dopo un mese o un mese e mezzo di sosta, a seconda che le condizioni dell'infermo richiedano o non un'intensificazione di trattamento, io fo seguire una seconda e una terza serie con le modalità sopradescritte, ovvero una sola iniezione settimanale di 10-15 cc. per un tempo indeterminato.

L'alimentazione non va modificata: tutt'al più io limito l'uso sfrenato di zuccheri, allo scopo di evitare iperglicemie notevoli, esaltanti i processi infiammatori peritumorali. Caffè, alcoolici, tabacco, tranne casi specialissimi, vanno in ogni modo aboliti: questa norma mi è stata suggerita dall'esperienza, ben documentata, di gravi inconvenienti occorsi, rispetto al beneficio della cura, a malati intemperanti. Anche questo rilievo ha, del resto, la sua importanza. Come può uno stato d'improvvisa ebbrezza alcoolica annullare ogni ottenuto miglioramento e provocare in 24-48 ore la totale e permanente chiusura del transito esofageo?

Tale, adunque, la tecnica da me seguita nel trasferire dal

laboratorio alla clinica il saggio dei fosfati, sempre sulla guida del presupposto disglicemico.

Quali, adunque, gli effetti biologico-clinici rilevati con questo genere di trattamento?

Dirò subito che il tasso glicemico in seguito alla iniezione non appare punto modificato; però il sangue del soggetto, posto nelle consuete condizioni sperimentali ed estratto nelle 24-48 ore successive all'inoculazione, consuma più rapidamente il glucosio che non prima. Quindi anche *in vivo*, oltre che *in vitro*, il sangue acquista e conserva per alcun tempo tale proprietà accelerante per opera dei fosfati. Non pare vi concorrano, perciò, da parte dell'organismo, interferenze comunque neutralizzatrici.

Iniezioni, inoltre, praticate su cancerosi diabetici non hanno rivelato apprezzabile efficacia sulla riduzione del tasso glicemico e sulla glicosuria. Fatto questo che, in armonia alle esperienze di laboratorio, induce a ritenere quanto l'attività biologica dei fosfati debba essere da quella dell'insulina nettamente distinta.

Il primo effetto riscontrato dagli infermi, che ne sono tormentati, è *l'attenuazione o la soppressione quasi immediata del sintoma dolore*. Ora, questo rilievo importante già m'induceva a ritenere che la marcia invadente del neoplasma subisse almeno un arresto, se il dolore deve ammettersi come conseguenza dell'accrescimento comprimente e della penetrazione disgregante operata dal tumore. Il sospetto, per un eccesso di dubbio, che questo benefico effetto fosse attribuibile alla fiala aggiunta di novocaina, oltre che dalla sua lunga persistenza, restava definitivamente eliminato dal rilievo che pari efficacia raggiunge anche la somministrazione del solo sale per bocca. Occorre però notare che se il dolore è sostenuto da gravi infezioni necrosanti, veri focolai di assorbimenti tossici locali, ovvero da entità morbose accessorie (esofagite spastica nel cancro dell'esofago; varici emorroidarie nel cancro del retto; sintomi di occlusione nel cancro dell'intestino; ecc.) tale beneficio antalgico può essere scarso o, per lo meno, notevolmente ritardato.

Ma importantissimi sono, per converso, gli effetti sul neoplasma. Questo subisce visibilmente, dopo le prime tre-quattro iniezioni, un arresto, poi regredisce. Le masse neoplastiche si riducono di volume, talora inaridiscono, perdono per lo più il loro colorito rosso-vivo, impallidiscono e sembrano rico-

prirsi di una patina giallastra di necrosi; tal'altra secernono abbondante siero, conservano il colorito, ma ugualmente si riducono e, se esuberanti, mettono di nuovo in evidenza i margini cutanei prima eversi, con tendenza a ribattersi sul residuo neoplasma.

Intanto, questo arresto e questa riduzione, nel caso molto più importante dei tumori interni, si rivela col miglioramento d'importanti funzioni (canalizzazione esofagea, pilorica, intestinale, rettale), con l'abolizione delle copiose secrezioni (cancro del collo uterino) o delle continue perdite sanguigne (cancro della vescica). Non solo, ma, con questi benefici e con la diminuita attività intossicante del neoplasma, si risolveva e rifiorisce lo stato generale e le condizioni della sanguificazione migliorano.

Tuttavia questi benefici biologico-clinici subiscono delle limitazioni. *Essi risultano evidentissimi sulle localizzazioni primarie*, meno appariscenti sulle metastasi, dove l'arresto e la riduzione possono esser fugaci ed il miglioramento limitarsi soltanto all'attenuazione del dolore. Anche con questa risorsa, perciò, ci troviamo di fronte ad un particolare atteggiamento biologico del cancro metastatico. Migliori condizioni di coltura del substrato nutritizio? Difficoltà di raggiungere efficacemente il *pabulum* locale per opera del mezzo correttivo? Non solo, ma alcune localizzazioni (pavimento buccale, laringe, asta virile, vulva) sembrano meno risentirne. Quindi una certa graduazione di sede e di estensione. Comunque, un effetto benefico alla somministrazione dei fosfati è reale, costante, universale e clinicamente, in via diretta ed indiretta, constatabile.

Esso consiste, ripeto, in una più o meno notevole, talora evidentissima riduzione del neoplasma primario, in un arresto più o meno duraturo della sua evoluzione. Talchè, se si ha la fortuna d'imbattersi in un tumore a scarsa tendenza diffusiva e non molto sviluppato, ma con gravi ripercussioni sullo stato generale, si può assistere a vere risurrezioni per opera del trattamento. Come regola generale può, quindi, affermarsi che un tumore, sia pur di notevole mole, *ma non, ampiamente metastatizzato*, ci rivelerà subito brillanti effetti della cura, i quali tanto più a lungo permarranno quanto meno il tumore stesso avrà tendenza a metastatizzare e che si tradurranno talora in una apparente guarigione clinica, allorchè la localizzazione primaria, non ineccepante importanti funzioni, sarà di modesta entità.

Comunque, a prescindere per ora dalla pratica clinica, dal punto di vista biologico i fatti rilevati indubbiamente assumono una grandissima importanza.

Possiamo noi ritenerli effetto di un'attività tossica o caustica più o meno empiricamente elettiva, operata dai fosfati? Ebbene, anche a questa ovvia obiezione si può rispondere con i fatti. Noi abbiamo, invero, constatato che iniezioni locali, *in sede morbi*, praticate, cioè, nella compagine stessa della massa neoplastica, sortiscono un risultato di gran lunga minore, di quello ottenibile per il tramite del circolo sanguigno. Non solo. Noi ci siamo spinti ad iniettare progressivamente fino a 35 cc. della suddetta soluzione 30 % in una sola volta, con perfetta tolleranza locale e generale, anzi con evidente vantaggio da parte del malato, senza che si cospicua quantità, equivalente a grammi 10,5 di fosfato, abbia rivelato sul neoplasma effetti notevolmente superiori a quelli ottenibili con 2-3 grammi soltanto. Per un'attività tossica generica, quindi, mancherebbe il rapporto tra quantità ed effetto.

Si può pensare, infine, che il fosfato rappresenti un veleno empirico diretto, con elettività per le cariocinesi? Anche questa ipotesi è sfatata dai fatti. Basti la seguente esperienza. Se prendiamo un lotto di coniglie gravide, all'inizio della seconda metà della gestazione (16°-18° giorno), quando, cioè, ha inizio la funzione glicogenica della imponente massa epatica embrionale, e pratichiamo loro per altrettanti giorni una iniezione giornaliera sottocutanea di due centimetri cubici della consueta soluzione di fosfato 20 %, senza novocaina, s'intende; nessun disturbo nè locale nè generale avrà luogo per la madre e il parto si espleterà come di norma, con neonati del tutto fisiologici. Ora, così facendo, il fosfato, neutralizzatosi nell'organismo materno, non potrà alterare il rifornimento zuccherino proveniente dal fegato embrionale, ma, se si trattasse di un puro e semplice veleno per le cariocinesi, è evidente che lo sviluppo ulteriore dell'embrione dovrebbe in qualche modo soffrirne.

Ho già precedentemente escluso che l'efficacia biologica dei fosfati possa essere attribuita alla loro particolare reazione, in quanto gli stessi effetti *in vivo* e *in vitro* si ottengono tanto con i fosfati acidi quanto con quelli alcalini. Può essere, da ultimo, affacciata l'ipotesi della proprietà tampone di questi sali? Orbene, anche per questo sospetto, basti ricordare che nessuna alterazione del potere tampone come della riserva alcalina del

sangue fu potuta dimostrare nei cancerosi. Parlo, naturalmente, di malati in stadio *inizialissimo* del processo morboso, poichè a noi interessa conoscere il terreno come predisposizione, non già come risentimento immancabile di modificazioni generali provocate dalla presenza di un vasto neoplasma. Non si capirebbe, quindi, che cosa i fosfati, artificialmente aggiunti, potrebbero correggere in un sangue dotato di tutto il suo potere tampone, per natura già enorme di per sè. Per averne un'idea rammenterò che occorre aggiungere 50 volte più soda al plasma che al medesimo volume d'acqua per arrivare al viraggio della fenoltaleina (pH 8,2), e 327 volte più d'acido per raggiungere il viraggio dell'arancio di metile (pH 4) (Dognon).

Non resta, perciò, che considerare come un effetto di correzione generale, operato sul terreno nutritizio sanguigno, l'efficacia dei fosfati, e, più precisamente, sul substrato zuccherino, visto l'effetto acceleratore nel consumo del glucosio operato da essi nella prova del sangue *in vitro*. *L'ipotesi, quindi, di un'attività tossica o caustica empiricamente elettiva è da ritenere, nel caso dei fosfati, assolutamente improbabile.*

Io ho saggiato anche alcuni altri composti d'ammonio, di sodio e di potassio; ebbene, tanto questi quanto gli stessi glicero-fosfati, negativi rispetto alla proprietà accelerante il consumo del glucosio *in vitro*, si sono del pari rivelati inefficaci nell'esperimento biologico sul malato. Viceversa tutti e dieci i fosfati solubili, capaci di esercitare indistintamente detta attività accelerante sul sangue in provetta e di conservarla, come vedemmo, anche *in vivo*, manifestano uguale virtù biologica. Che, dunque, di più per ammettere che questa si svolga col medesimo meccanismo d'azione nei due casi: laboratorio e clinica?

Non mi ritengo, perciò, almeno per ora, in errore ammettendo che anche *i benefici clinici, ricavati dal malato mediante trattamento con i fosfati, siano dovuti alla proprietà accelerante il consumo del glucosio da questi sali dimostrata.*

Ma poichè, avanti di trasferire l'esperimento dal laboratorio alla clinica, noi premettemmo il seguente dilemma: «O l'accelerazione del consumo di glucosio, provocata dai fosfati sulla coltura del tessuto sanguigno *in vitro* era da ritenersi un fenomeno di stimolazione cellulare generica ed universale, e allora il tumore avrebbe ricevuto una frustata rivolta ad affrettarne la crescita; ovvero essa era la conseguenza di una modificazione apportata direttamente sul terreno disglucemico, e allora, col rallentamento o l'arresto del proprio sviluppo, il tu-

more avrebbe dovuto attestare la diminuzione o la perdita della *materia peccans*, indispensabile alla sua particolare glicolisi e, quindi, al suo accrescimento»; poichè, ripeto, noi premettemmo questo dilemma, dobbiamo ora riconoscere che solo la seconda parte di esso si è verificata. Se, invero, una stimolazione emnicellulare generica a maggior consumo per virtù dei fosfati semplicemente si operasse, resterebbe davvero incomprensibile come ad essa la sola cellula cancerosa possa sottrarsi e rivelarsi, invece, profondamente menomata, anzichè esaltata nella sua vitale attività.

A me appare, quindi, fino a prova contraria, per via di logica molto più verisimile ammettere che il terreno zuccherino venga dai fosfati profondamente compromesso: dal che la ipotesi disglicemica, origine e guida della presenti ricerche, riceve sostegno di fatti meritevoli, a mio giudizio, della più seria considerazione.

VIII.

CONSEGUENZE TEORICO - PRATICHE DELLA "DISGLICEMIA,, E DELLA "DISBIOSI,, CONSIDERATE QUALI COEFFICIENTI DI CANCERIZZAZIONE.

Nessuno ignora che oggi la biologia pura e la clinica hanno assunto un contegno direi autonomo, di fronte al problema del cancro. Mentre, invero, la scienza moltiplica i suoi sforzi rivolti alla risoluzione del problema etiologico e patogenetico, per un indirizzo curativo del tutto esauriente e razionale, le necessità impellenti della terapia si sono adattate, nell'attesa, a risorse di fortuna, quali la chirurgia e le radiazioni. Questi rimedi, si sa, costituiscono dei topici provvisori, più o meno empirici per quanto efficaci, destinati a cedere il campo un giorno, che noi ci auspichiamo prossimo, in cui, sviscerata a fondo l'incognita etiologica, si riveli possibile una misura profilattica e terapeutica causale.

Ci è necessario, quindi, considerare la nostra ipotesi sotto l'angolo di queste due logiche convenienze: teorica e pratica, perchè risulti se sia essa meritevole di ulteriori considerazioni. Sebbene oggi, come dissi, disgiunte queste due strade, esse tuttavia non possono essere idealmente che una, in quanto si pre-

suppone che la completa elucidazione del problema etiologico formi la scaturigine della conseguente possibilità terapeutica.

Vediamo, anzitutto, il lato teorico.

Due momenti, *necessari e sufficienti*, sarebbero, adunque, da prendere in considerazione, nella nostra ipotesi, perchè si costituiscono le condizioni ottime alla spontanea insorgenza del cancro nell'uomo: uno locale, generale l'altro.

Come fattori locali, noi oggi ben conosciamo l'alta importanza di molteplici concause fisiche, chimiche, irritative, disontogenetiche (dislocazioni tissulari congenite), acquisite (ectopie tissulari traumatiche). Alle quali son senza dubbio da aggiungere alterazioni circoscritte del biochimismo cellulare, dovute probabilmente a persistenti disturbi neurotrofici o vasomotori, che, per essere difficili ad individuarsi dai nostri attuali mezzi d'indagine, danno talora al cancro l'apparente possibilità di prodursi al di fuori di ogni concorrenza preparatoria locale. Ma tutti questi fattori, determinanti le condizioni biologiche regionali e, quindi, la sede d'insorgenza del cancro: veri *agenti di localizzazione*, genererebbero altrettanti semi gettati in una arida petraia, qualora non vi fosse il concorso del secondo *fattore di predisposizione generale*: il terreno. A questa ineluttabile conclusione il buon senso clinico forzatamente ci conduce, a dispetto di qualsiasi illazione unilaterale. Soltanto con questo secondo coefficiente noi possiamo renderci ragione di quel buio biologico, che non individuato finora al lume della pura indagine morfologica, troppo tempo ha tenuto immobile il nostro pensiero e, peggio ancora, le nostre iniziative di studio sulla misteriosa esistenza d'«*ignoti agenti della cancerizzazione*».

Forse che agenti locali fisici, chimici, infiammatori, traumatici mancano nell'età giovanile? Forse che le dislocazioni disontogenetiche non sono congenite e presenti, perciò, fin dalla nascita? Non si capirebbe, invero, perchè questi agenti di localizzazione, qualora da soli efficienti, dovrebbero attendere la seconda metà della vita e, in questa, soltanto con modica percentuale, per dar luogo allo sviluppo d'un cancro. Se la loro natura non che le contingenze d'azione sono identiche nelle due epoche vitali, noi siamo forzatamente portati ad ammettere, in un certo istante, l'intervento indispensabile di una predisposizione generale. Che questo secondo fattore sia riuscito finora a noi ignoto, non è, secondo me, una buona ragione per denegarlo. Solo con esso noi possiamo, inoltre, logicamente ac-

ettare e coordinare altri fatti, diuturnamente denunciati dalla clinica, supremo laboratorio di naturali esperimenti, e da vari Autori segnalati come *facienti spesso capolino* nell'anamnesi dei cancerosi e che, per essere appunto saltuari, furono dalla maggioranza del tutto inconsiderati e respinti. Alludo in primo luogo *all'eredità, alla sifilide, ai traumi psichici*. Non sempre essi ricorrono all'esame anamnestico del malato, ma la loro frequenza è tale, che non può essere in alcun modo misconosciuta.

Il nostro torto è stato finora, secondo me, di aver voluto ostinatamente cercare una causa unica del cancro, come il bacillo di Loeffler per la difterite e, con questa idea fissa, abbiamo perciò involontariamente non visto o deliberatamente e *a priori* scartato il nesso coordinatore di numerose concause, non certo accettabili al concetto di un unico fattore efficiente, ma concorrenti in realtà a determinare il verificarsi della predisposizione organica generale, vale a dire del terreno. Sostituiamo, invece, all'ignoto agente della cancerizzazione una possibilità più concreta, come un vizio metabolico fondamentale, quale secondo e *più caratteristico* fattore predisponente e la sporadicità d'alcune concomitanze perderà di colpo la sua veste incomprensibile.

L'eredità non risulta costante nei cancerosi, è accertato, ma non è men vero che la nostra quotidiana esperienza ne registra esempi assolutamente non suscettibili di esser trascurati. Orbene, la disposizione ad un vizio metabolico può essere ereditaria, ma può essere anche, per inidonee condizioni di vita, acquisita (alimentazione incongrua, sedentarietà, intossicazioni e parassitismo microbico cronici, vita ansiosa e sovraffaticata, diuturni insulti del clima, ecc.). Ora, tra queste molteplici cause squilibratrici, ognuna di per sé già efficiente, come vedesi l'eredità non ne rappresenta che una: donde la sua incostanza nella genesi del cancro. Al lume esclusivo del fattore locale, l'importanza dell'eredità non potrebbe davvero altrimenti spiegarsi. Può essere ereditario un fattore d'irritazione cronica fisico, chimico, infiammatorio qualsiasi?

Altrettanto dicasi della sifilide: essa *può* concorrere ad alterare il ricambio dell'intera economia. Chi può negarlo?

Così nella storia dei malati non è affatto raro trovare un violento trauma psichico di poco precedente il tumore. Ma, di riscontro, noi ben sappiamo che un'emozione improvvisa può dar luogo ad una glicosuria e, se particolarmente intensa, per-

fino ad un diabete, vale a dire, in tesi lata, ad una alterazione permanente del ricambio materiale. Ora, basti ammettere la presenza di un fattore locale generico, a cui il trauma psichico aggiunga condizioni generali caratteristiche, per ritenere logica l'efficacia anche del fattore morale nella genesi del cancro.

Come vedesi, i coefficienti più disparati, incomprensibili al presupposto di una causa unica del cancro, trovano, invece, logico nesso e pacifica accettazione, se coordinati a concorrere alla predisposizione del terreno. Ma dire «*terreno*» è quanto invocare espressione troppo vaga, ammissibile quale primo orientamento teoretico, non certo valevole a portare il nostro studio nel campo pratico della indagine sperimentale.

Alcune considerazioni mi giunsero, però, in buon punto a delimitare questa vasta e generica idea verso un vizio del ricambio e, più precisamente, si concretarono in un'alterazione del metabolismo idrocarbonato. Accennai già all'aspetto di gran parte dei cancerosi, molto simile a quanto si riscontra nei diabetici. A questa mia osservazione è da aggiungere la capitale importanza degli zuccheri nella moltiplicazione cellulare, quale essenziale espressione del cancro: *nessun accrescimento senza glicolisi*. Non ultima constatazione tendente ad orientarmi vieppiù verso il glucosio fu il rilievo, già peraltro anche da altri Autori denunciato, della particolare severità assunta dal cancro nelle gravide. A considerare, invero, profondamente questo strano comportamento, noi dobbiamo riconoscere che fra cancerosa e gestante vi è tuttavia un contatto: entrambe sono ospiti di un complesso biologico autonomo in rapida evoluzione. Che l'uno sia morfogeneticamente disciplinato, autarchico l'altro, per il momento meno importa. Se per la proliferazione cellulare occorrono particolari condizioni nutritizie, l'una e l'altra debbono ugualmente possederla. Ulteriori ricerche sperimentali mi hanno sempre più confermato la perfetta attendibilità di questo parallelismo, concernente il terreno glucosico, fra gestante e cancerosa. Anche per questa via, adunque, si ritorna alla questione della glicolisi, indispensabile all'accrescimento, vale a dire al problema degli zuccheri, considerato qualitativamente, visto che solo nel diabete si hanno variazioni interessanti la quantità. Altre disglicemie, da tempo già note (caratterizzate come levulosuria, maltosuria, lattosuria, pentosuria, glicuronuria, ecc.), conferiscono carattere di seria possibilità all'ipotesi disglicemica qualitativa nella genesi del terreno canceroso. Già esposi come questo supposto non

urti affatto quanto di teorico o pratico noi abbiamo finora acquisito, anzi giovi a spiegarlo; ritengo, inoltre, di aver dimostrato, alla luce del laboratorio e della clinica, quanto suscettibile sia il tumore maligno, allorquando artificialmente s'interferisca *sull'equilibrio zuccherino qualitativo dell'ospite*.

Non resta, ora, che dare uno sguardo alle più logiche relazioni ammissibili fra disglucemia, quale fattore organico pre-disponente caratteristico e l'altro fattore generico, determinante di sede: il *fattore locale*.

Ogni unità istologica dell'organismo vivente è composta di cellule, le quali hanno non soltanto fra loro una contiguità anatomica, ma anche una vera e propria continuità funzionale, indispensabile agli apporti specifici del vivere consociato. Stimoli fisiologici ortobiotici favoriscono questo mutuo scambio ed ogni altra manifestazione normale della vita cellulare. Di modo che, in ogni cellula, noi schematicamente possiamo considerare necessità inerenti alla fondamentale nutrizione ed eventuale moltiplicazione e necessità imposte dalle mansioni specifiche. Ora, oltre i fisiologici, esistono altri stimoli che il soddisfacimento di queste vitali necessità tendono ad ostacolare o sopprimere: stimoli patologici. Se la soppressione investe il trofismo fondamentale, essa si effettua per radicali attentati alla integrità strutturale citoplasmatica e la stessa esistenza cellulare è, allora, irrimediabilmente compromessa (stimoli abiotici); quando, invece, per la loro qualità e, soprattutto, intensità e persistenza, gli stimoli patologici lasciano sussistere il compiersi, più o meno libero, della nutrizione generica e solo inceppano le correlazioni funzionali specifiche (stimoli disbiotici), la cellula continua a vivere, ma tende, per forza maggiore ed oltre il suo naturale adattamento, progressivamente a sottrarsi ai doveri e a rinunciare ai diritti della vita sociale. Il continuo ostacolo, fino alla soppressione, dello scambio fra prodotti specializzati, rende a mano a mano inutili i meccanismi materiali della specializzazione, e la cellula è costretta, se la funzione fa l'organo, a disusarli, li riduce, li perde, si semplifica, si sdifferenzia. Può giungere così un momento in cui detta cellula, assillata da questi stimoli cronici patologici, perda le sue caratteristiche morfologiche, prenda un aspetto indifferente: noi allora constatiamo che non si distingue più dalla cellula cancerosa, d'identica origine istologica. Essa conserva, della sua vita anteriore, soltanto le facoltà tendenti ad assicurare la continuazione della propria attività vegetativa; sta, quindi, in grembo alla compa-

gine delle altre cellule sane come un trapianto eterogeneo, nelle medesime condizioni, appunto, di un germe ontologicamente aberrato o traumaticamente ectopico.

Ora, questa identità morfologica con la cellula cancerosa può indurci a concludere per una identità di natura? Tra le due cellule non v'è per ora che una differenza accertabile: la facoltà di riproduzione, di riproduzione illimitata, d'invasione. Quando questa particolare proprietà s'è realizzata, noi diciamo, infatti, che è intervenuto un *quid malignitatis*, per cui la cellula ha assunto definitivamente natura cancerosa. Ma che cos'è questo ipotetico agente della malignità? Di un seme in riposo, dopo che in terreno adatto abbia incominciato a germogliare, noi ugualmente diremo che ha cambiato natura per intervento di un *quid vitalitatis*? A che può giovare l'invocazione di un principio astratto, posto a barriera insuperabile per le nostre possibilità di ulteriore investigazione? A me sembra più logico, invece, ritenere, non foss'altro a scopi pratici, che, al pari del seme, la cellula cronicamente ed abnormemente stimolata, giunta, infine, per forma e per mansioni ad estraniarsi al suo ambiente, abbia già in sè latenti le facoltà riproduttrici, pronte a rivelarsi *sol che il terreno si presti alla sua proliferazione*. E quanto conti, nel nostro caso, il terreno, dalle considerazioni cliniche noi abbiamo già veduto.

Ammettiamo, adunque, per non restare astrattamente immobilizzati, che quella cellula, per stimolazione disbiotica divenuta indifferente, al pari del germe dislocato, abbia già in sè doppia attitudine: quella, cioè, di usufruire dei normali apporti nutritizi con quel tanto di caratteristiche fisiologiche a lei nella trasformazione residue (commensale), e quella acquisita di poter utilizzare, in seguito alla sua degradazione, anche apporti nutritizi anormali, soli capaci di esaltarne le proprietà riproduttive indefinite (parassita).

Non vedo, invero, contraddizioni nel pensare che facoltà abnormi possano estrinsecarsi soltanto in presenza di un terreno abnorme. La fisiologia in tanto è complesso di funzioni normali, in quanto sostenuta da stimoli adeguati e, per converso, la patologia tale non sarebbe, se non per intervento di stimolazioni anormali.

La cellula indifferente, adunque, conserva la facoltà di usufruire degli apporti nutritizi normali per il mantenimento del suo ordinario trofismo e solo si moltiplica allorchè, per un vizio del terreno, vien posta a contatto con sostanze energetiche

abnormi. Ora, se la glicolisi è inscindibile dalla moltiplicazione, se a questa è premessa e condizione indispensabile, eccoci automaticamente portati a ritenere che le sostanze energetiche necessarie alla proliferazione cellulare possano essere degli zuccheri e, nel nostro caso, delle varietà o combinazioni zuccherine anormali. La disglucemia qualitativa, quindi, non è affatto in disarmonia con la presenza di un fattore locale, anzi lo presuppone o lo esige.

Solo l'intervento di un terreno deviato dalla norma e, nel nostro supposto, di un terreno disglucemico, può tramutare una cellula indifferente in cellula cancerosa, fornendole le risorse anormali, occorrenti allo sviluppo della sua anormale facoltà di riproduzione.

Ora, che il cancro abbia facoltà, sia pure in varia misura, di glicolizzare zuccheri diversi dal fisiologico, quali cioè l'organismo per lo più eliminerebbe inalterati nelle somministrazioni per via parenterale, era già stato provato *in vitro* da Thomas per lo zucchero di canna e gli zuccheri industriali, non che dallo stesso Warburg per il galattosio, fruttosio, mannosio. Aggiungerò a questi studi una mia esperienza, per la quale, iniettando in un grosso cancro cutaneo vegetante, inguaribile, direttamente nella massa neoplastica una soluzione di maltosio, abbiamo visto la vegetazione carnosa assumere un ritmo di evidentissima accelerazione, con formazione di vere lacinie pendule, quali rami di salice, cariche di masserelle parenchimali, costituite da ammassi di cellule cancerose.

Senza dire, infine, che con un vizio di terreno fondato su un'alterazione del metabolismo idrocarbonato, quale dovrebbe essere la disglucemia qualitativa, verremmo a renderci anche ragione del perchè le neoplasie maligne molto più infieriscano oltre l'età matura dell'uomo, età appunto di gran lunga più frequentemente bersagliata da consimili malattie del ricambio.

Il cancro, come vedesi, assume sempre più gli aspetti di un processo morboso complesso, a base patogenetica assai vasta, e non sembra possa essere considerato il prodotto esclusivo di una causa unitaria specifica. Per questa ragione appunto e per essere la sua biologia estremamente prossima, sebbene semplificata, a quella del tessuto matrice normale da cui trasse origine, le infinite ricerche dirette a ritrovare nell'ospite un risentimento umorale specifico dovevano, come finora è avvenuto, inesorabilmente fallire.

Da quanto sopra abbiamo considerato, quindi, a me pare

che le esigenze dei capisaldi teorici, in rapporto a quanto la clinica ci ha finora acquisito circa il cancro spontaneo dell'uomo, dalla ipotesi disglicemico-disbiotica non vengano grossolanamente urtate. E la clinica, nel caso nostro, è pur sempre da considerare il reale laboratorio d'osservazione, in cui l'unico grande sperimentatore, la Natura, si sbizzarrisce a creare le vere condizioni di necessità e sufficienza per cui un dato fenomeno abbia luogo. Allorquando un presupposto teorico, armonizzando con l'insieme dei fatti già noti, praticamente riesce in tutto o in parte ad inceppare le naturali condizioni tendenti a scatenare il fenomeno, esso contiene già in sè il germe di un principio, meritevole, a mio giudizio, di ogni ulteriore sviluppo.

Poichè, infine, questo mio studio, nella ricerca delle prove biologiche a sostegno della sua consistenza, incide, oltrechè nel laboratorio anche nella pratica terapeutica, ritengo doveroso, a scanso di equivoci, delimitare i confini entro i quali in questa prima fase le sue possibilità vanno rigorosamente mantenute.

Ma, per bene intender quanto a tal proposito sono per dire, è necessario che io aggiunga ancora qualche dato teorico-pratico.

Mi fu domandato: «dove va a finire questo zucchero» anomalo? Al che io potrei rispondere: dove va a finire la quantità di zucchero in eccesso nei soggetti iperglicemici non glicosurici? Può darsi che il fegato, probabile sede originaria del disquilibrio, come è capace di fabbricare il glicogeno e di ricaptarlo, riprenda a lor volta tutte o in parte le combinazioni zuccherine anormali per rimanipolarle. Non si può, d'altro canto, pretendere che un'ipotesi clinica spieghi di colpo anche problemi remoti, che la fisiopatologia in tanti anni non è ancor riuscita a chiarire, massime in una questione tanto incerta, anche dal punto di vista semplicemente chimico, come quella degli zuccheri.

Ma qual'è, piuttosto, la sorte ulteriore delle masse neoplastiche volumetricamente ridotte e, nel loro sviluppo, bloccate dall'intervento dei fosfati? Ora, nella considerazione accurata del tipo di terapia da noi istituito, troveremo la risposta logica a questa domanda.

Noi oggi sappiamo che in un tumore maligno non tutta la massa cellulare è nello stesso tempo in proliferazione. Se così fosse, in poche ore, quanto cioè occorre al compiersi del ciclo cariocinetico, detta massa dovrebbe ritmicamente raddoppiare di volume: il che non è. Secondo quanto De Nabias e Forestier

hanno rilevato nei loro studi circa l'*indice cariocinetico*, in un cancro si trova approssimativamente da 1:50 ad 1:150 di cellule proliferanti, rispetto a tutte le altre in riposo. Mentre, adunque, soltanto da 1:50 a 1:150 del tumore si presenta a un dato momento maligno, vero *parassita*, tutto il resto non è che *commensale*. Una terapia rivolta a correggere soltanto il materiale nutrizio della malignità, come i nostri fosfati, non potrà aver presa che sulle cellule attualmente maligne e non su quelle allo stato di semplice commensalità. Tutte le cellule, quindi, in proliferazione saranno d'improvviso private più o meno del mezzo necessario all'effettuarsi della loro cariocinesi e cadranno in grande parte, perciò, in sfacelo (dove riduzione di massa), mentre le altre in riposo resteranno soltanto impediti di moltiplicarsi (arresto d'accrescimento). Questo, appunto, si riscontra nella pratica clinica, dove si potrà scorgere che quanto più un tumore è vegetante, tanto più risente dell'efficacia dei fosfati e in proporzione volumetricamente si riduce. Ma questa riduzione non potrà, all'incirca, oltrepassare un cinquantesimo o un centocinquantesimo della massa del neoplasma, in relazione, cioè, della sola parte proliferante. Anche questo la clinica ci ha confermato.

In pratica, però, come l'esame istologico dimostra, qualche rara cariocinesi persiste qua e là: ora, tale reperto è da mettere in rapporto col fatto che noi non sappiamo se i fosfati siano il miglior mezzo per riuscire nell'intento, nè se la posologia e la modalità di somministrazione adottate nei loro riguardi siano le più idonee ad ottenere una razionale, vale a dire una ininterrotta e completa correzione.

La parte commensale, quindi, persiste perchè la cura è semplicemente rivolta al terreno, come *pabulum di malignità e non di commensalità*. Ma, intanto, la riduzione della massa tumorale, l'arresto della sua marcia invadente non che la diminuzione delle sue facoltà tossiche, apporteranno un reale beneficio al malato. Questi ci accuserà, infatti, tregua dei dolori, riacquisto del riposo, miglioramento o ripristino d'importanti funzioni (canalizzazione!), rifiorimento dello stato generale. E poichè l'effetto benefico si esplica soprattutto sulla localizzazione primaria, *tanto più questi vantaggi clinici saranno spiccati, quanto meno il tumore avrà metastizzato e la sua mole sarà meno sviluppata*. Quanto più, in una parola, l'intervento potrà dirsi tempestivo e precoce.

La massa commensale permarrà a guisa di un tumore be-

nigno e, se piccola, potrà esser dal malato perfino e per molti mesi dimenticata, come a noi è stato concesso di osservare.

Non è affatto escluso che se la localizzazione primaria sia di proporzioni assai modeste (parlo soprattutto dei tumori interni, rivelatisi i più suscettibili), e la correzione terapeutica impeccabilmente condotta, il neoplasma possa del tutto scomparire.

Intanto, il malato portatore di un tumore bloccato nella sua malignità, dopo un periodo di più o meno completo benessere, soggiacerà alla lenta intossicazione *in rapporto al volume della massa neoplastica*, ma senza gravi sofferenze, direi serenamente, e senza gli sfaceli provocati dalle distruzioni spaventose, consuete a riscontrarsi quali esiti finali di tale infermità. Noi abbiamo più volte e per molti mesi, fino alla morte, impedito che un tumore, in procinto di sfacelare la vescica o il retto già invasi, effettuasse quelle orrende distruzioni, tanto strazianti per i poveri malati e per le persone adibite alla loro assistenza.

Detto ora questo in via generale, diamo uno sguardo sommario alle singole localizzazioni, sulla guida di quanto l'esperienza di qualche centinaio di casi trattati, in genere reietti da ogni altra risorsa: veri rottami sociali, ci ha consentito di rilevare.

Non prenderò in considerazione i cancri cutanei o quelli delle mucose accessibili, oggi campo, se non molto avanzati, di risorse più rapidamente radicali, quali il radium, i raggi Röntgen, la chirurgia. A meno che il curante non stimi opportuno giovarsi dell'arresto, della riduzione di massa, della deterzione e, infine, del miglioramento nelle condizioni generali operati dai fosfati, avanti di intervenire. E questo sia detto anche per i tumori interni.

Accenniamo, invece, a questi ultimi: esofago, stomaco, intestino, rene, fegato, vescica, ecc. In questo tristissimo campo fanno brutta figura le nostre radiazioni ed il chirurgo stesso non appare dalla sua opera gran che edificato. Di tali localizzazioni in genere può dirsi che ben di rado, allor che vengono individuate, offrono al chirurgo la possibilità di un soddisfacente e radicale intervento. Queste forme, appunto, si beneficeranno maggiormente della cura fosfatica. Ma non bisogna esitare: la prestazione terapeutica deve esser sollecita, se intendiamo ricavare per i malati e per noi inaspettate soddisfazioni.

Se noi pensiamo che il cancro dell'esofago, di fronte al

quale siamo stati a tutt'oggi completamente disarmati, può essere per lungo tempo arrestato e la canalizzazione fino alla fine mantenuta, senza che i malati si sottopongano alla profonda demoralizzazione della fistola gastrica, sotto pena di morir di fame e di sete, di leggeri si desumerà quanto possa sussidiarci in questa bisogna la cura dei fosfati.

Tenga, infine, presente il Pratico che le *gravi* complicazioni settiche concomitanti lo sviluppo di un cancro, come, ad esempio, un'annessite severa nell'epitelioma del collo uterino, non si giovano di questa terapia. Il che ribadisce l'attività dei fosfati sul terreno zuccherino, di cui risolvono e generalizzano le combinazioni caratteristicamente utili al cancro, ma nel contempo liberano zucchero e lo legano in combinazioni più assimilabili che in speciali contingenze, molto rare in verità, crea un terreno glucosato più favorevole alla vita dei germi. Controindicata è, quindi, la cura fosfatica soltanto nei casi di concomitante infezione. Tutti i cancri ulcerati risultano infetti, ma una cosa è questo saprofitismo microbico e altra cosa è una vera e propria infezione. Quando i germi, superata la barriera neoplastica, abbiano invaso i linfatici circostanti, determinando un'inflammazione con reazione febbrile spiccata, in tal caso appunto non è prudente procedere al trattamento fosfatico, che potrebbe esaltare il processo infettivo.

Non insisto ulteriormente su questo capitolo di clinica pratica. Una più vasta esperienza, che invoco, su tumori precocemente diagnosticati e modificando opportunamente la posologia non che le modalità di somministrazione del farmaco, dirà quale sia il reale valore del contributo, dalle mie modeste fatiche apportato al progresso di questa particolare branca dell'arte curativa.

IX.

CONCLUSIONI

Come riassunto di quanto son venuto finora esponendo, io ricorderò brevemente i fatti principali emersi dalle presenti ricerche, il loro logico nesso e le ulteriori possibilità d'indagine.

Anzitutto noi abbiám veduto che l'osservazione dei fenomeni, offerti dal principio della *radioamitosi*, hanno messo in luce un fatto di capitale importanza, che ha formato il *primum*

movens e l'aspirazione finale di tutto il presente lavoro. Il seguente: *l'inibizione unifunzionale*, apportata da una tenue, ma continua intensità radiante sulla sola cellula neoplastica, è di per sè sufficiente a metter questa in condizioni d'inferiorità e a provocare un'inversione di lotta, col sopravvento delle difese istiocitarie.

Le esperienze con l'amigdalina, poi, hanno messo in evidenza la possibilità che una combinazione zuccherina, come questo glucoside, esalti un preesistente processo infiammatorio a carico d'una mucosa e non a carico della cute. Donde l'ipotesi logica che *diverse combinazioni zuccherine incontrino diverse affinità, nella compagine istologica del nostro organismo*.

Ora, questi due fatti, congiunti alla osservazione clinica, secondo cui *la maggioranza dei cancerosi iniziali presenta un abito somatico simile a quello della maggioranza dei diabetici*, ha fatto sorgere l'ipotesi *disglicemica* e l'aspirazione d'alterare la composizione chimica delle combinazioni zuccherine anomale circolanti, nell'intendimento di limitare o sottrarre il *pabulum* alla cariocinesi neoplastica: inibizione unifunzionale, e di realizzare per questa via l'inversione di lotta fra tessuti normali e neoplastici, riscontrata con la radioamitosi.

Giungemmo così a scoprire particolari possibilità biologiche e terapeutiche di alcuni fosfati. Sta di fatto che noi oggi con questi siamo venuti in possesso d'un gruppo di sostanze, le quali, *rivelando in vitro la proprietà di accelerare il consumo di glucosio da parte di un campione di sangue, introdotte in vivo si mostrano capaci di modificare il terreno organico in direzione opposta a quella favorevole allo sviluppo del cancro*.

Sorge ora la domanda: soltanto i fosfati saranno dotati di queste proprietà? Ovvero, tenuto conto che anche l'ammoniaca rivela una analoga tendenza, noi siamo autorizzati a supporre il concetto generale, secondo cui: *tutte le sostanze acceleranti il consumo del glucosio sul sangue vivente in vitro posseggano attività antineoplastica?* Quante e quali sono queste sostanze?

E di rimando: quante e quali sono le combinazioni zuccherine abnormi? È il fosfato in condizioni di risolverle tutte o solo alcune di esse? Se, invero, il sale fosfatico non avesse la facoltà di attaccare che le più labili, noi ci spiegheremmo la ineguaglianza d'intensità del suo effetto frenatore, in rapporto alle varie localizzazioni neoplastiche, ivi compresi i trapianti metastatici. Poichè, invero, noi non sapremmo altrimenti renderci conto del come i fosfati siano capaci di frenare un grosso

carcinoma gastrico, facendogli varcare di oltre un anno la prognosi d'imminente scadenza, mentre scarso effetto sortiscano in un tumore d'un'altra localizzazione o nella medesima sede, ma a sviluppo apparentemente inferiore. Aggiungerò di più. In una esperienza, *che forma ancora oggetto del nostro studio* ed è meritevole, perciò, di ulteriori conferme, noi abbiamo saggiato iniezioni giornaliere di un centimetro cubico di fosfati, su tre lotti di coniglie, tutte nelle identiche condizioni (gravidenza al 10°-12° giorno), ottenendo costantemente il 30 % di risultati positivi (riassorbimento dell'embrione) e il 70 % di esiti negativi (parto fisiologico). Ora, questo reperto, aggiunto a quello clinico dell'ineguale efficacia dei fosfati sui cancerosi, non può certo indurci a ritenere illogica la natura, la deficienza risiedendo sempre nella incompletezza delle nostre cognizioni, ma ci esorta a sospettare che il fosfato risolva soltanto alcune combinazioni zuccherine, lasciando inalterate le altre. Che, d'altro canto, la cellula cancerosa sia in grado di dissociare anche le combinazioni più tenaci, non ci è difficile ammetterlo. Basti pensare alla facoltà, da essa posseduta, di attaccare e dissolvere le unità istologiche vive e vitali del nostro organismo.

Occorre, adunque, trovare una sostanza o un gruppo di sostanze ad azione sinergica, capaci di liberare tutto lo zucchero circolante dalle sostanze con esso combinate. Noi ci siamo provati anche a questa bisogna, utilizzando i fermenti autolitici derivanti dall'autodigestione del tutto sterile dei globuli bianchi. Basta, infatti, una goccia di questo prodotto, in luogo del fosfato, per far piombare quasi a zero la quantità di glucosio residua in un campione di sangue di un centimetro cubico, posto in termostato per 2-3 ore nelle condizioni note del nostro esperimento. Ma il sospetto che questo vero arsenale di fermenti intacchi anche la molecola zuccherina, in concorrenza con gli emociti, o perfino questi stessi mediante gli enzimi proteolitici e lipolitici in esso contenuti, ci hanno fatto scartare per il momento tale risorsa.

Io ritengo, pertanto, che il giorno in cui avremo chiarito il problema delle combinazioni zuccherine del sangue e procurati i mezzi per poterle impunemente risolvere nel vivo, noi avremo fatto un gran passo verso il chiarimento dell'incognita etiopatogenetica e curativa del cancro. E non soltanto del cancro.

Consta, infatti, alla mia esperienza che forse altre possibilità sono connesse col problema della disglucemia qualitativa.

Desumo questo dall'aver visto rapidamente ristabilirsi con una serie di sole 10 iniezioni fosfatiche la crasi sanguigna e le condizioni generali assai deperate in un infermo, quasi sessantenne, gastropaziente, in cui il reperto radiologico di una persistente irregolarità funzionale a carico dell'antro pilorico, aveva giustificatamente fatto porre la diagnosi di epiteloma gastrico, mentre, dopo un anno di pieno benessere, ulteriori indagini provocate da una lenta ripresa della sindrome, portarono al riconoscimento di un'anemia progressiva essenziale, tipo Biermer. Ora, se tale reperto da successive ricerche venisse confermato, noi saremmo portati a sospettare che l'abnorme emolisi di queste emopatie sia dovuta alla incapacità degli eritrociti di risolvere prevalenti ed *anormali* combinazioni zuccherine circolanti nel sangue.

Donde la necessità di uno studio ulteriore, rivolto a rintracciare nel mondo inorganico ed organico altre sostanze eventualmente fornite, in minore o maggior grado, della medesima attività dei fosfati. In questa bisogna noi saremo coadiuvati dalla prova discriminante di laboratorio, quale l'accelerazione del consumo di glucosio, da me istituita nel corso delle presenti ricerche. La composizione semplicissima dei fosfati, inoltre, potrà agevolare ai biochimici questo studio, affine di dilucidare in pieno l'attività di detti sali nei rispetti dei composti zuccherini.

Chi sa che non esistano sostanze, capaci di modificare esaurientemente il terreno della malignità e, nel contempo, di avversare anche la biologia della massa neoplastica commensale?

Alcuni tentativi in questo senso, associando ai fosfati più o meno empiricamente altre sostanze (insulina, adrenalina, amigdalina, acido fenico, piombo colloidale, vaccini batterici, neosalvarsan) noi li abbiamo già espletati, ma finora, purtroppo, infruttuosamente. Abbiamo, infine, voluto saggiare la supposizione remota, che l'acido lattico prodotto dal tumore, combinandosi col gruppo NH_2 liberato dalla instabilità del fosfato diammonico circolante, potesse dar luogo ad un lattato ammonico ad attività deprimente la vitalità del neoplasma. Neutralizzando, allora, a bagnomaria alla temperatura di 60° , l'alcalinità del fosfato diammonico con acido lattico, ne abbiamo ottenuto un fosfolattato d'ammonio neutro, che, però, inoculato al canceroso, si è mostrato del tutto inattivo. Questa spiega-

zione empirica dell'efficacia del fosfato non è, quindi, da ritenere fondata.

L'attività dei sali fosfatici ci si è rivelata sempre e da sola superiore ad ogni altro prodotto.

Anche i sarcomi non sono risultati insensibili alla presa dei fosfati, così pure il morbo di Hodgkin non eccessivamente grave, mentre refrattaria ci è apparsa la leucemia linfatica, contro la quale ci siamo cimentati seguendo il concetto di Banti, secondo cui essa può considerarsi l'equivalente di un tumore maligno del sangue.

Tali, adunque, i fatti e le relative induzioni teoriche.

Non dirò già che quelli rappresentino l'apodittica dimostrazione di queste, le quali, come presupposto, hanno pur sempre il merito di avermi ad essi guidato e condotto, ma se è vero che la presumibile giustezza di un piano teorico resta validamente confortata dalla sua conseguente fecondità, per valermi di un'opinione di Pasteur, non si può nemmeno disconoscere che i fatti acquisiti, dapprima per il lato pratico, costituiscano già attualmente, fra i tanti tentativi finora esperiti, la più potente risorsa terapeutica non empirica *per via generale* da noi oggi posseduta. Non solo, ma l'attività dei fosfati, *in vivo* e *in vitro*, rivelando in secondo luogo l'eventualità che tutte le sostanze ad analoga efficacia riescano del pari antineoplastiche, discopre ai nostri sguardi un vasto campo di ricerche praticamente facili ad inquadrare e ad effettuare. Il presente studio, perciò, solleva soprattutto una originale questione di principio, di capitale importanza per tutta la fisiopatologia ed oggi soltanto adombrata, mentre apre una nuova via semplice e definita, già in parte fruttuosamente percorsa, i cui risultati non è dato prevedere, ma che giustificano da parte nostra le migliori speranze. Superato, invero, lo scoglio della malignità, non dovrebbe riuscire impossibile con le risorse che abbiamo (radiazioni?) o mercè quelle, che da futuri sviluppi delle ricerche possano eventualmente scaturire, attaccare anche il secondo problema della commensalità.

Nel caso della nostra ipotesi disglicemica, invero, la cura profilattica del cancro dovrà tener conto di due concomitanze obbligate: *terreno* e *fattore locale*: come si sdoppia del pari la terapia *biologica* del cancro conclamato, avendo di fronte due condizioni della cellula cancerosa: *commensalità* e *parassitismo*. A differenza dell'embrione, il quale non può che progredire.

dire o regredire, infatti, il tumore maligno ha facoltà indiscutibile di poter restare più o meno a lungo in stato di quiete rispetto alla sua malignità. E mi permetto sin d'ora di prevedere che, questa seconda condizione della vita neoplastica, sarà ben più difficile a superare, in quanto le contingenze biologiche del commensale sono talmente affini a quelle dell'elemento normale, da renderci molto meno agevole il trovare una differenza, su cui far leva per un radicale intervento terapeutico.

A me basta, infine, rilevare di aver dimostrato l'importanza preponderante del terreno, *fattore caratteristico*, di fronte all'*agente locale*, *fattore generico*, nella genesi dei tumori maligni, non che la possibilità e l'utilità immediata d'una sua razionale correzione. Manca, è vero, per il materiale disglicemico la prova diretta, fenomeno del resto non infrequente in scienza, prova che la chimica non è, forse, ancor sufficientemente progredita a produrre, ma è pur doveroso riconoscere che noi possediamo già tanti elementi indiziali, da rendere tale possibilità estremamente verisimile ed utile e, perciò, ben meritevole di ulteriore investigazione.

Come vedesi, il problema terapeutico del cancro, mancando una causa unica da scoprire, combattere ed eliminare, non potrà esser superato che a tappe e con diverse risorse, ma ogni posizione raggiunta varrà a dilucidare le successive e ad avvicinarci ognor più al definitivo conseguimento della meta.

APPENDICE

Note di tecnica per il dosaggio dello zucchero col metodo di Folin-Wu, modificate da G. Fontès e L. Thivolle (1).

Reattivi:

1) Liquido cupro-tartarico alcalino:

a) Solfato di rame cristallizzato	gr.	17,50
Acido solforico puro	cc.	2,50
Acqua distillata . . . q. b. per cc.	»	1000
b) Carbonato di sodio anidro	»	80
Acido tartarico	»	15
Acqua distillata . . . q. b. per cc.	»	1000

(1) Questo metodo, da me trovato in uso nei Laboratori clinici del R. Istituto Regina Elena per lo studio e la cura dei tumori, venne adottato con piena soddisfazione nelle nostre ricerche. Sulla sua fedeltà alle descrizioni degli Autori, io non intendo rispondere, in mancanza della loro memoria originale.

Per l'uso mescolare eguale volume di a) e di b), portare all'ebollizione, mantenervelo per un minuto e raffreddare con acqua corrente.

- 2) Molibdato di ammonio gr. 40
Liscivia di soda (d. 1,36) cc. 60

Aggiungere 100 cc. di acqua distillata e far bollire fino a scomparsa completa dell'ammoniaca. Raffreddare: aggiungere 200 cc. di acqua distillata e 200 cc. di acido fosforico (d. 1,38). Far bollire fino a consistenza sciropposa; raffreddare e portare il volume a 1000 cc. con acqua distillata.

3) Soluzione di permanganato di potassio purissimo gr. 0,008 ‰ (pesare esattamente).

4) Soluzione di tungstato di soda ($\text{Na}_2\text{WO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$) al 10 ‰.

5) Soluzione di acido fosforico 2/3 N. (gr. 32,68 di H_2SO_4 puro per litro).

6) Soluzione satura di solfato di magnesio.

7) Soluzione satura di carbonato di sodio.

8) Soluzione 1 ‰ di glucosio puro ed anidro (conservare sotto toluene).

TECNICA

Dealbuminare il sangue secondo il metodo di Folin-Wu (RONDONI: *Biochimica*, pag. 900).

Si prendono due tubi da centrifuga di 12 millimetri di diametro (N.B.: misure presso a poco vicine a questa non influiscono sul dosaggio, purchè i due tubi siano rigorosamente uguali, pulitissimi e di vetro resistente alla temperatura dell'acqua bollente).

Misurare esattamente in uno di questi tubi 2 cc. del filtrato ed 1 cc. di liquido cupro-tartarico (N. 1).

Nell'altro tubo, che serve di controllo, misurare 2 cc. di una soluzione di glucosio all'1 su 2000, preparata contemporaneamente dalla soluzione N. 8 e corrispondente ad 1 mmgr. di glucosio puro ed anidro. Si aggiunge 1 cc. di liquido cupro-tartarico (N. 1).

Immergere i due tubi nell'acqua bollente e lasciarveli per

6 minuti. Levare i tubi dall'acqua e senza raffreddarli aggiungerci 5 gocce della soluzione satura di solfato di magnesio e 4 gocce della soluzione satura di carbonato di sodio; riempire i tubi con acqua distillata. Questa operazione va fatta rapidissimamente e non deve durare più di mezzo minuto.

Immergere nuovamente i tubi nell'acqua bollente per un minuto: si formerà un precipitato compatto e gelatinoso di sottossido di rame in carbonato di magnesio di facile centrifugazione. Si centrifuga rapidamente, si decanta l'acqua di lavaggio ed in ogni tubo si versano 5 cc. del reattivo fosfo-molibdico (2). Il precipitato si scioglie rapidamente e si sviluppa il colore bleu intenso del sottossido di molibdeno. Si attende 5 minuti per permettere alla tinta bleu di raggiungere il massimo di intensità e quindi si passa alla titolazione col permanganato (3).

A questo scopo si fa cadere goccia a goccia, in ciascun tubo, la soluzione di permanganato, per mezzo di una microburetta graduata, agitando continuamente, fino a decolorazione completa, senza passare alla tinta rosa. Il rapporto fra il numero dei centimetri cubici di soluzione di permanganato usati per il liquido proveniente dal sangue, e quelli usati per il tubo controllo, esprime in milligrammi il peso del glucosio nei 2 cc. di filtrato.

Esempio pratico. — Supponendo di avere usato cc. 3,90 della soluzione di permanganato, per il filtrato, e cc. 10,80 per il tubo controllo, si ha:

$$\frac{3,90}{10,80} = 0,35 \text{ (in 2 cc. di filtrato diluito 1/10)}$$

in 1000 gr. di sangue sarà:

$$\frac{0,35 \times 10}{2} = 1,75 \text{ ‰}$$

ovvero, semplificando:

$$0,35 \times 5 = 1,75 \text{ ‰}$$

Traduction française de la relation présentée par le Prof. Louis Cappelli à la Royale Academie médicale de Rome.

Prof. Doct. LOUIS CAPPELLI

Prof. de Radiologie médicale dans la R. Université
Chef de Service de Radiumthérapie dans le R. Institut « Regina Elena »
pour l'étude et la thérapeutique des tumeurs

De la Radiothérapie a la Chemothérapie du cancer

Nouveaux orientements étio-pathogéniques et thérapeutiques

Cette exposition, nécessairement abrégée en comparaison de six ans d'expérimentations, devra être complétée par la lecture de la « Mémoire originelle », pour toutes les autres notions théoriques ou expérimentales qui la regardent. À cette mémoire, en effet, je me rapporterai souvent, pour un utile souvenir.

Que savons-nous, aujourd'hui plus que hier, sur le problème étio-pathogénétique du cancer, dans lequel nous devons supposer renfermé aussi le secret de l'adresse thérapeutique?

Nous savons toujours que là, où existe une condition disbiotique chronique, qu'il s'agisse d'une stimulation physique, chimique, inflammatoire ou d'un déplacement histologique, ontogénique ou traumatique, il peut se manifester un cancer. Mais, puisque cette succession n'est tout à fait constante, il est juste de se demander quel autre facteur encore contribue dans le cas où une disbiose locale est suivie par le développement d'un cancer. À présent nous répondons que, à un certain moment, se manifeste un *quid malignitatis*, pas encore mieux identifié. Mais qu'est ce qu'est donc cet agent hypothétique de la malignité et à quoi bon l'invocation d'un principe abstrait, qui

rappelle tant de près les influences malefiques du moyen âge, pour porter la question sur le champ pratique d'une logique recherche expérimentale?

Or, puisque la clinique en général, nous à démontré *ad abundantiam* dans la plupart des procès d'infection, au delà de l'agent spécifique, la nécessaire complicité du terrain, voyons nous à ce propos et en ce qui concerne le cancer, combien de notions bien sûres nous offrent les faits qu'on a acquéri jusqu'à présent. En effet, si nous considérons:

1) que sur cent individus, qui sont sous l'action de ces causes, seulement un petit nombre tombe malade de cancer;

2) que, quand l'anamnèse est soignée et complète, bien peu de gens, au delà d'un certain âge, se soustrairait à la démonstration de quelque soidisante irritation locale chronique. même banale, souvent trainée pendant dizaines d'années jusqu'à la plus éloignée longevité;

3) que d'autres sujets, au contraire, frappés par un malheur modéré ou par une affection aigue (blessure par rasoir à la lèvre, herpès fébrile, piqure par une épine ou quelconque scarification mécanique, pustule d'acné etc.), au lieu de guérir, comme à l'ordinaire, ils voient changer sa manifestation locale en cancer; et ce fait nous vient référé trop souvent pour être négligé par nous;

4) que de deux cancers hystologiquement et cliniquement identiques, soit par position que par extension, l'un guérit par le même traitement radiologique locale, l'autre ne guérit pas; l'un n'est pas suivi par des métastases, l'autre se répand avec une rapidité inouïe;

5) que toute prévision sur l'efficacité de nos ressources thérapeutiques reste toujours infidèle, parce qu'elle est invariablement subordonnée à des causes inconnues, qui surpassent la constatation des faits purement locaux;

6) que, plusieurs fois, lorsqu'un cancer externe est guéri, le sujet est frappé par une autre tumeur maligne, dont le siège est viscéral et qui hystologiquement est tout-à-fait divers;

7) que la coexistence d'une syphilis rend presque toujours aléatoire notre intervention thérapeutique, laquelle ordinairement est efficace dans d'autres cas semblables;

8) que une ectopie tissulaire, existente dès la naissance, doit attendre, habituellement, l'âge mûr pour engendrer une tumeur maligne;

9) que le cancer, dans la majorité des cas, se manifeste seulement dans la deuxième moitié de la vie;

10) que des facteurs locaux d'une soisidante irritation chronique sont démontrables très souvent même dans la jeunesse, toutefois très rarement ils sont suivis par la manifestation d'un cancer;

11) que, parfois, un choc psychique violent peut être suivi après peu de temps par le commencement d'une tumeur maline;

12) que dans les femmes enceintes le cancer a un développement extrêmement grave;

si nous, donc, considérons bien ces faits, et d'autres encore possibles, soit par l'analogie clinique générale que par le cas particulier du cancer, nous devons accepter comme certaine la nécessaire concurrence du terrain dans l'origine des tumeurs malines.

Cette admission logique rend déjà plus possible notre actuel jugement expérimental, ce qui n'a pas fait l'invocation abstraite du *quid malignitatis*. Cela est indiscutable. Mais, quel est donc ce facteur général?

Il est évident que une lumière quelconque sur ce deuxième point du problème, nous ne peut être donnée que seulement par la clinique, dans laquelle chaque patient garde en soi le secret de l'étiopathogenèse et de la direction thérapeutique, qui en est la conséquence, et bien de petites divergences ou d'analogies entre plusieurs malades peuvent donner des indications utiles pour un premier orientation.

Quelles analogies, donc, nous donne la clinique? À tous ceux qui ont eu une longue pratique de patients de cancer, certainement n'est pas échappé le fait que le cancer frappe ordinairement les individus plus robustes. C'est à dire que la grande majorité des malades de tumeurs malines, qui ne sont pas encore cachectiques ou anémiques, exception faite des gastriques dans lesquels on observe une influence rapide sur l'hémo-poïèse, ont l'apparence de sujets bien développés, presque toujours brachitipiques, bien nourris, ou mieux encore surnourris et rubiconds. Il semble, en un mot, que, si on fait abstraction de la tumeur, ils crèvent de santé. C'est justement le même de ce que nous sommes accoutumés d'observer dans la grande majorité des diabetiques. Et plusieurs fois j'ai du, après nombreuses constatations normoglicémiques, avoir de la peine à ne reconnaître pour diabetiques beaucoup de malades de cancer.

Or, cette analogie extérieure, peut, à mon avis, être acceptée sans contestation.

Mais, puisque dans le diabetique nous trouvons un accroissement anormal de la glycémie, que nous ne voyons pas dans les cancéreux, quel peut être l'éventuel désordre métabolique, commun à ces deux maladies? Cependant, nous savons que le diabetique est altéré dans son métabolisme des carbohydrates. Si, donc, cette alteration est la cause de la prospérité trompeuse des diabetiques, cette prospérité, qu'est visible aussi dans les cancéreux, doit nous faire logiquement juger possible, même dans cette deuxième catégorie de malades une altération fondamentale du métabolisme des carbohydrates. Il s'agirait, en autres mots, d'admettre deux différentes extrinsèques de maladies, sur la base commune d'une altération du métabolisme des carbohydrates. Si nous donc excluons dans le cancéreux la dysglycémie quantitative qui est caractéristique du diabetique, l'hypothèse plus proche c'est une *disglycémie qualitative*, comme possible terrain du cancéreux.

Mais, afin qu'une conception théorique puisse constituer une direction expérimentale logique, il faut d'abord qu'elle trouve des analogies déjà assurées et, puis, qu'elle ne soit en contradiction avec tout ce que, connu et inconnu, existe dans le champ spécial dans lequel elle est issue. Voyons donc, en abrégé, ce qu'on peut dire à cet égard. La biologie nous a révélé que l'organisme, au delà de son glucose physiologique, peut, en conditions pathologiques, forger d'autres qualités de sucres, que la clinique a caractérisés en syndromes nommées pentosuries, levulosuries, maltosuries, lactosuries, glicuronuries. On a, donc, d'autres variétés bien sûres, grossières et pathologiques, qui sont des vraies disglycémies de qualité.

Le glucose du sang est aussi un sucre extrêmement instable; en effet, quand il est anidre, il est appelé sucre alfa, en solution il devient sucre beta et puis, peut-être, un mélange en équilibre rotatoire intermédiaire entre les oscillations polarimétriques de ces deux variétés, et la série, du point de vue chimique, ne semble pas épuisée, car l'on admet d'autres possibles arrangements moléculaires internes. Cela est si vrai que la cellule végétale, qui semble préférer la variété beta, pour en assurer la stabilité, en fait des produits que nous disons beta-glucosides.

Or, si tout cela se vérifie en physiologie végétale, on ne peut pas logiquement douter que la cellule animale, qui a une dignité biologique bien plus haute, ne fasse pas d'autant, en

fixant avec une combinaison déterminée cette unique variété de glucose établie comme normale. Cet argument n'est pas nouveau en biochimie. C'est donc naturel qu'en conditions pathologiques il peut se produire et circuler une variété ou une combinaison anormale de glucose, c'est à dire différente de la variété ou combinaison physiologique. La chimie ne nous l'a pas encore démontrée, mais la logique la exige et, mieux encore, en fait un argument d'une importance énorme, qui aura certainement un jour sa solution définitive.

La disglycémie qualitative, en ce qui regarde différentes variétés ou combinaisons du glucose physiologique, n'est pas donc une hypothèse illogique; elle est peut être une hypothèse hardie dans son transport au champ spécifique de la cancérologie, mais elle n'est pas téméraire, comme a bien voulu juger un Savant illustre. Elle pouvait donc constituer une raisonnable direction d'étude.

Des recherches précédentes, avec un glucoside cyanogénique, l'amigdaline, (v. Mémoire originelle) m'avaient en outre conduit à conclusions qui confirmaient la justesse de ce manque d'équilibre métabolique du glucose qu'on avait soupçonné. Et mes études sur la *radiomitosis* (v. Mémoire originelle et publications qu'y appartiennent) m'avaient révélé que la simple inhibition unifonctionnelle, expliquée sur la seule activité de prolifération de la cellule cancéreuse, place cette cellule en telles conditions d'infériorité biologique à l'égard des cellules normales, qu'en derive une merveilleuse inversion de lutte, aboutissante par la victoire définitive de ces dernières. jusqu'à la cicatrisation complète.

Il était logique que je me proposais de rechercher l'effet produit sur l'évolution néoplastique par un médicament, éventuellement capable de dissoudre les variétés ou combinaison de glucose anormales en circulation, utilisées par le cancer pour les besoins énergétiques de sa multiplication immodérée.

En partant, alors, des deux variétés de glucose les plus connues, c'est-à-dire la alfa et la beta, je commençai mon patient travail expérimental en essayant le sang normal et le cancéreux avec deux ferments caractéristiquement capables de dissoudre les combinaisons du glucose alfa et beta, la maltase et l'emulsine. J'ometts, par brièveté, les vicissitudes expérimentales à propos de ces deux catalyseurs, qui pourtant sont référées dans ma Mémoire originelle, mais je dirai tout de suite que, en travaillant dans cette direction, je suis arrivé à décou-

vir la qualité particulière des phosphates solubles, aussi bien à réaction alcaline (phosphates tribasiques et dibasiques) que acide (phosphates monobasiques), d'accélérer, dans un échantillon de sang, récemment prélevé et en conditions opportunes d'expérimentation, l'emploi du glucose du sang par les érythrocytes.

Or, la constatation de ce fait peut avoir deux interprétations fondamentales: ou le phosphate est capable d'expliquer une stimulation cellulaire générique pour un emploi plus actif du sucre du sang, ou il, en dissolvant les combinaisons sucrées normales et anormales du sang, libère le glucose de ces combinaisons, et fait qu'il soit une proie plus facile des cellules.

Dans tous les deux cas, en passant du laboratoire à la clinique, l'emploi plus actif du glucose, puisqu'il y a une interdépendance entre glycolyse et cariocinèse, devait se révéler dans le cancéreux par un accroissement de la mitose, démontrable facilement par une évolution plus rapide de la tumeur. Mais, si l'activité du phosphate dans un terrain dysglycémique par qualité, dissolvait en même temps des combinaisons glucosiques anormales et nécessaires au cancer pour son évolution maligne particulière, nous aurions dû vérifier, au contraire, une trêve dans le développement néoplasique et, éventuellement, une involution plus ou moins remarquable.

Or, des injections subcutanées de phosphates en doses et en conditions opportunes (V. Mémoire originelle), de toutes ces différentes hypothèses ont confirmé seulement la dernière. Avec une certaine gradation de siège et, surtout, dans la localisation primaire, nous assistons rapidement, déjà à la quatrième ou cinquième injection, à une trêve dans l'accroissement de la tumeur, à une réduction partielle de son volume et à la stabilité de ces conditions pendant parfois plusieurs mois. Stabilité qui est variable en chaque cas. En même temps les conditions générales du malade s'améliorent, parfois miraculeusement, les douleurs en rapport de la localisation primaire diminuent ou disparaissent, le repos et la confiance retournent dans le malade, et dans les tumeurs internes, qui se sont révélées les plus sensibles au traitement, on observe le rétablissement plus ou moins complet, selon le période de la maladie, de fonctions importantes (canalisation de l'oesophage, du rectum etc.) et l'on peut réussir à éviter *usque ad finem* la fistule gastrique ou l'anus artificiel. Nous assistons ainsi, à l'égard du commun pronostic, à des survivances très remarquables, exemp-

tes de graves souffrances et des communes destructions que cette infirmité procure. Parfois nous avons des guérisons complètes en apparence et le malade retourne, pendant plusieurs mois, à ses occupations. Il s'agit, comme on le voit, d'avantages qu'on ne peut mépriser, dans un champ, dans lequel tout autre traitement n'a été malheureusement jusqu'à nos jours que une pitoyable et palliative tromperie. Les metastases sont moins sensibles. Le resultat clinique est donc en rapport de la diffusion metastatique, non du développement de la localisation primaire.

Or, ces resultats cliniques, quoiqu'il soient d'un intérêt pratique énorme, sont nécessairement limités à un premier essai effectué à la lumière d'une nouvelle direction; toutefois ils sont d'une importance théorique bien haute. La parfaite concordance entre l'expériment *in vitro* et l'expériment *in vivo* pour chaque variété de phosphates solubles (en tout dix) démontre que le resultat clinique ne peut être dû que au même mécanisme dans tous les deux cas: à una accélération de l'emploi du glucose. J'ai démontré en autre avec des expériments biologiques bien clairs que l'activité du phosphate ne peut être attribuée à une action toxique plus ou moins empirique et élective; que cette activité, enfin, n'a pas une efficacité nuisible directe sur les karyokinèses. Nous ne pouvons donc admettre actuellement qu'une seule hypothèse logique, en acceptant l'unique possibilité considerée par la thèse théorique: c'est-à-dire que le phosphate dissolvait les combinaisons sucrées du sang et, parmi ces combinaisons, dans un terrain disglycemique par qualité, même les combinaisons abnormes, utilisées par la tumeur pour le besoins karyokinetiques qui sont propres à son accroissement immodéré.

Or, on peut se demander pourquoi, malgré l'efficacité des phosphates, on ne voit pas la totale destruction de la masse néoplasique. La réponse est très facile. La malignité d'une tumeur est due à son rapide accroissement et à l'invasion destructrice qui en est la conséquence. Mais pas toute la masse néoplastique est un même temp maline, c'est-à-dire en karyokinèse. En ce cas, dans le peu d'heures nécessaires à l'accomplissement de la mitose une tumeur maline devrait redoubler son volume, ce qui n'est pas. Seulement une petite partie du néoplasme, qui a été valuée, en étudiant le rapport entre cellules proliférantes et cellules en repos, de 1/50 à 1/150 de la masse totale, est maline ou parasite: tout le reste est en repos

ou commensal. Or, le phosphate, qui doit corriger ou soustraire le terrain de la malignité, peut seulement agir sur la part maligne, laquelle se détruit faute de *pabulum*, tandis que la même soustraction plus ou moins complète agira sur les cellules en voie de prolifération, en arrêtant leur multiplication.

Par ces indications théoriques abrégées et par les premiers résultats expérimentaux, il est déjà possible inférer la grande importance du terrain dans l'origine du cancer. Toutefois le terrain n'exclut pas l'agent local, qui est un véritable agent de localisation, au contraire il le presuppose ou l'exige. Il est donc en plein accord avec tout ce qui nous jusqu'à nos jours avons acquis sur la concurrence des différentes disbioses locales, connues ou inconnues, et il explique encore la majeure fréquence du cancer dans la deuxième moitié de la vie, quand on est tourmenté précisément par les désordres du métabolisme, et l'extrême gravité des néoplasmes malins dans les femmes enceintes.

Sur la indispensabilité du terrain, qui est un véritable agent prédisposant spécifique en comparaison avec l'agent local générique, je pense qu'il n'y a pas à douter. Que ce manque d'équilibre général doit être défini comme une altération du métabolisme des carbohydrates, je suis d'avis que doit être considéré presque certain. Pour ce qui regarde la spéciale altération disglycémique, il me semble que la logique et les indications expérimentales qui en sont abondamment dérivées, donnent à cette hypothèse un sérieux caractère de vraisemblance.

En effet, si la présumable justesse d'une conception théorique est confirmée par sa fécondité, comme a dit Pasteur, on ne peut pas méconnaître que les premières recherches dérivées par notre supposition aient déjà produit des fruits non méprisables. Mais encore plus large et mieux défini est le champ que l'hypothèse disglycémique ouvre à nos recherches ultérieures.

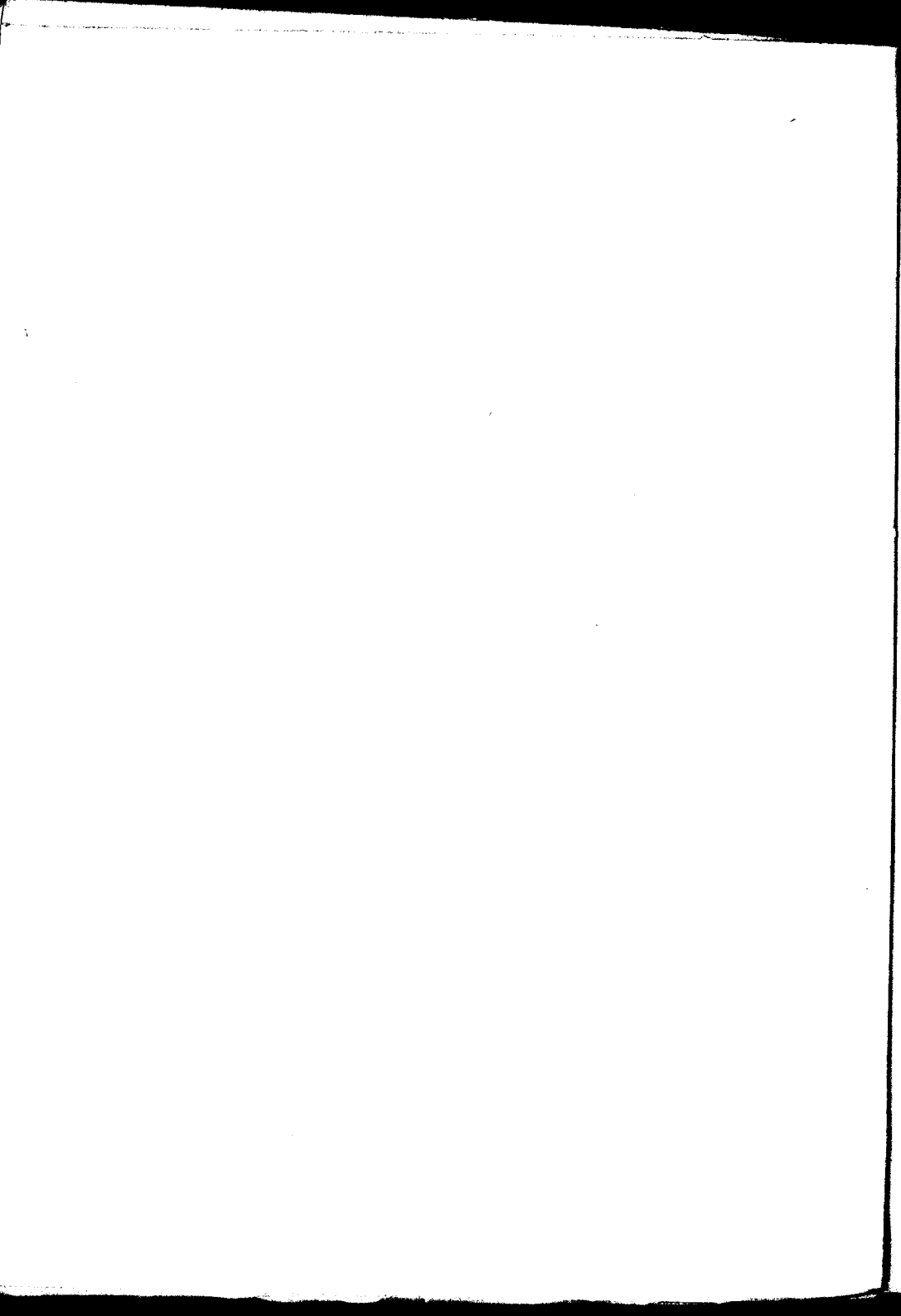
Considéré, en effet, que tous les dix phosphates solubles, exception faite du monophosphate de calcium, qui coagule le sang *in vitro*, sont également et dans le même degré actifs soit en laboratoire que sur le malade, tandis que des compositions analogues, qui sont inefficaces *in vitro*, restent inactives également *in vivo*, il est surtout nécessaire d'étudier une question générale: c'est-à-dire, si toutes les substances chimiques, organiques et inorganiques, qui aient la faculté d'accélérer l'em-

ploi du glucose en un échantillon de sang *in vitro*, possèdent également *in vivo* des propriétés antinéoplasiques. Combien et quelles sont ces substances?

Il faut, enfin, considérer que pour la première fois une thérapie biologiquement non empirique du cancer, exécutée par voie générale et, sans doute, la plus efficace jusqu'ici, nous mets devant un double problème thérapeutique de cette très grave maladie: le problème de la malignité et celui de la commensalité.

Cette nouvelle direction pratique et non pas abstraite, que mes modestes efforts soumettent à l'attention des Savants, à cause des faits et des possibilités que j'ai exposé, sera jugée, je l'espère, digne de recherches ultérieures et de la plus sérieuse considération.

Le Prof. Cappelli sera bien reconnaissant à tous ces Confrères qui lui enverront leurs publications, à l'égard de recherches ultérieures sur cet argument.



English translation of the relation presented by the Prof. Luigi Cappelli to the Royal medical Academy of Rome.

Prof. Doct. LUIGI CAPPELLI

Privat-teacher of medical Radiology in the University of Rome
Chief of the radium-therapeutic Service in the Royal Institute « Regina Elena »
for the study and treatment of the tumours

From the Radiotherapeutics to the Chemotherapeutics of the cancer

News etiopathogenetics and therapeutics directions

This exposition, which necessarily is abbreviated, confronted to the thousands experiments and almost to the six years of unweariad work, must be completed by the lecture of the Original-Memoria, for further theoreticals or experimentals particulars belonging to it. And precisely to this Memoria I will frequently refer, as an useful remembrance.

What do we know, to-day more than yesterday, on the etiopathogenetic problem of the cancer, in which we must presuppose enclosed also the secret of the therapeutic direction?

We know always that where a chronical disbiotic condition exists, be it either a physical, chemical, inflammatory stimulus or an histologic, ontogenetic, traumatic dislocation, there a cancer can arise. But, since this succession is not at all constant, it is permitted to ask what other agent cooperates in the cases in which a local disbiosis is followed from a development of a malignant tumour. Actually we answer that, in a certain moment, a *quid malignitatis* arises, which is no better identified. But what is this hypothetic agent of malignity, and what may help the invocation of an abstracted principle, that

so nearly recalls the malefic influx of the middle age, to transfer the question in the particular field of a logical and experimental investigation? Now, as the clinic in general has demonstrated exuberantly in thousands diseased processes, beyond the specific agent, the necessary participation of the ground, we see, on this purpose and in the regards of the cancer, how much knowledges offer us the notions till now acquired.

In fact, if we consider:

- 1) that of a hundred subjects under the action of these causes, by chance only a small number falls sick of cancer;
- 2) that, if the anamnesis is made with care, and is whole, few men, beyond a certain age, would escape to the ascertaining of a so said local chronic irritation, be it even usual and carried during many years till the latest longevity;
- 3) that others, on the contrary, which have suffered a moderate trauma or an acute affection (wounded from a razor on the lip, febrile herpes, puncture of thorn or any mechanical scarification, pustule of acne etc.), instead of the usual recovery, do see the local affection change in a cancer; and this event is too frequently related, and therefore cannot be neglected;
- 4) that of two cancers histological and clinical identities for position and for extension, the one recovers health with the same radiological treatment while the other is not recoverable, the one does not produce metastases, while the other diffuses itself with wonderful rapidity;
- 5) that every foresight on the efficacy of our therapeutics expedients remains always uncertain, because it is invariably subordinate to unknown causes which go beyond the ascertaining of the merely local symptoms;
- 6) that, several times, when an external cancer is healed, the patient is assailed from an other malignant tumour, whose seat is visceral, histologically completely different;
- 7) that the coexistence of a syphilis makes almost always more doubtful our curative intervention, which usually is efficacious in others similar cases;
- 8) that an hystological ectopie, present since the birth, must usually await the ripe age for the development of a malignant tumour;
- 9) that the cancer generally arises only in the second half of the age;

10) that local factors of chronic irritation are very often evidents also in the young age, yet very seldom are followed from a rising of cancer;

11) that sometimes a violent psychic trauma can be followed shortly from the beginning of a malignant tumour;

12) that in the pregnant women the cancer has a very grave development.

If we consider all these reasons and others too, which may be produced, for the clinical general analogy as well as for the particular case of the cancer, we must retain undoubtful the necessary cooperation of the ground in the origin of the malignant tumours.

Now this logical admission makes easier our present experimental judgement, rather than with the abstracted invocation of a *quid malignitatis*. That is certain. But in what consists this general agent?

It is evident that a certain light on this second point of the problem can only be furnished to us by the clinic, where every patient has in himself the secret of the etiopathogenesis and of the consequent therapeutic direction and where so many little divergences or analogies in many patients can provide useful indications for a first rule.

Which analogies, then, furnishes us the clinic? To all those who have had a long practice of cancerous patients cannot be unknown that the cancer usually infects the strongest men. That is that the greatest number of patients of malignant tumours, who are not yet cachectic and anemic, except the gastric patients, in whom the alteration of the emopoiesis is rapid, appear well developed, nearly always brachitypic, well nourished, rather overnourished and ruddy. It seems, in a word, that, prescindig from the tumour, they are very florid. Just so as we are accustomed to see in the greatest number of the diabetics. I have manytimes, after repeated normoglycemic results, with great difficulty, judged not diabetics many patients of cancer. Now, this external analogy, according to my opinion, can be accepted without contestation.

But, as in the diabetic we find an abnormal increase of the glycemy which is not to be meat in the cancerous, what may be the eventual metabolic alteration in both the diseased processes? In the mean time we know that the diabetic is lessened in the change of the carbohydrates. If, then, this alteration is the cause of the deceitful floridness of the diabetics, this flo-

ridness, which we find also in the cancerous, induces us to think that even in this second category of sick persons an essential alteration in the change of the carbohydrates is possible. So would be admissible two different manifestations of disease on the common basis of an alteration in the change of the carbohydrates. Excluded, therefore, in the cancerous the quantitative disglycemy, which is peculiar for the diabetic, only a *qualitative disglycemy*, as a next hypothesis, is the possible ground of the cancerous.

However, a theoretic conception can furnish a logic experimental direction only if it finds analogies already assured and is not in contradiction with what of known and unknown results in the special field in which it arised.

Let us see, then, briefly even this question. The biology has us revealed that the organismus, beyond his physiological glycose, can, in pathological conditions, build other qualities of sugars, which the clinic has marked in syndromes called pentosuries, levulosuries, maltosuries, lactosuries, glicuronuries. Therefore there are others, well ascertained, coarse and pathological variations, that are real qualitatives disglycemies.

The glycose of the blood is also a most unstable sugar, so unstable that is called sugar alfa and in solution becomes sugar beta, and then perhaps, a mixture in rotated equilibrium that is between the polarimetric oscillations; and the series chemicaly seems not quite exhausted, admitting that other moleculars interior settlements are possible. So much that the vegetable cell, that seems prefer the variety beta, to assure the stability joins it in products which we call glucosides.

Now, if so much befalls in vegetable physiology, it is not permitted, logically, to deubt that the animal cell, whose biological dignity is so higher, makes not as much, fixing with a determined combination that unique variety of glucose that it as normal established. This argument is not quite new in the biochemistry. It is then not surprising, when in pathological contingences can be produced and circulate an anomalous variety or an anomalous combination of glycose, quite different from the physiological. The chemistry has not yet demonstrated it, but the logic requires it, even makes of it a subject of unusual importance, that will even be some day definitively resolved.

The qualitative disglycemy, then, regarding different varieties or combinations of the physiological glycose, is not at

all an illogical hypothesis, be it even daring in its inclination to the specific field of the cancerology, but not rash, as an eminent Professor has taken pleasure in judging it. Therefore, it could form a reasonable direction of study. Anterior researches with a cyanogenic glycosid, the amigdalín (S. Original-memoria) had also conducted me to results which confirmed the unequilibrium of the glycose. Moreover, my studies on the *radiomitosis* (S. Original-memoria and belonging publications) revealed me that the simple unifunctional inhibition, carried on the only proliferating activity of the cancerous cell, puts this cell in such inferior biological conditions in comparison with the normal cells, that a wonderful inversion in the struggle arises, with the definitive advantage of these, till the complete cicatrisation.

It was logical, therefore, that I intended to search the effect produced on the neoplastic evolution by a remedy eventually able to resolve the circulating anomalous varieties or combinations employed from the cancer for the energetic wants of its unbridled multiplication.

Departing, then, from the two varieties of glycose that are most known, the alpha and the beta, I began my patient experimental work essaying the normal and cancerous blood with two ferments, typically able to resolve the combinations of the glycose alpha and beta: the maltasis and the emulsine. I omit, to abbreviate, the experimental changes regarding these two catalizators, that are beyond largely related in my Original Memoria, but I will soon say that, working on this direction, I arrived to discover the peculiar property of the soluble phosphates, either alkaline (tribasic and dibasic phosphates) or acid (monobasic phosphates) to accelerate in a recently caught essay of blood, that be in convenient conditions of experiment, the usefulness of the blood-glycose from the emocytes.

Now, the ascertainment of this fact is susceptible to two essentials interpretations: either the phosphate has the power to produce a general stimulation on the cells for the greater consummation of the blood-sugar, or, resolving the normal and abnormal sugared combinations of the blood, delivers from them the glycose, making it easier prey of the present cellular elements.

In both the cases, passing from the laboratory to the clinic, the greatest consummation of glycose, for the interdependance between glycolisis and cariocinesis ought to be discovered in

the cancerous as an increase of the mitosis, which is easily ascertaining by a more rapid growth of the tumour. When, however, the activity of the phosphate in a qualitative disglycemic ground, would also dissolve anomalous glycosic combinations, necessary to the cancer for his peculiar malignant evolution, we would have found on the contrary a delay of the neoplastic development and, eventually, a more or less remarkable involution.

Now, subcutaneous injections of phosphates in convenient doses and modalities (S. Original-Memoria) only the last of these different hypotheses have confirmed. With a certain graduation of seat and, principally, in the primary localisation, we rapidly, even during the fourth or fifth injection, assist to the delay of the growth of the tumour, to a partial reduction of its mass and to the stability of these conditions during many months, variable for each case. In the mean time the general condition of the patient gets better, sometimes miraculously, the pains in connection with the primary localisation are weaker or disappear, the rest returns and together the hope in the patients, and in the internal tumours, which are the most sensible to the therapy, we see the more or less complete recovery, according to the period, of important functions (permeability of the esophagus, of the rectum etc.) and we can avoid *usque ad finem* the gastric fistula or the artificial anus. Thus we assist, in the regards of the common prognosis to very notable survivals, deprived of serious pains and of the usual destructions caused by this infirmity; sotimes we obtain apparent complete recoveries and the patients reestablishment of work during many months. Benefits, as we see, not at all disdainful, in a field in which every other therapy has unluckily till now consisted in a pitiful and palliative deceit. The metastases appear less sensible. Therefore the clinical effects is not in connexion with the development of the primary localisation, but with the metastatic diffusion.

Now, these clinical results, although of highest practical interest, are however necessarily limited in a first experiment which is made on the trace of a new direction, but they have an highest theoretical importance.

The perfect conformity between the experiment *in vitro* and the experiment *in vivo* in the particular varieties of the soluble phosphates (totally ten) demonstrates that the clinical effect can only be ascribed to the same mechanism in both ca-

ses: acceleration in the consumption of the glyucose. I have also proved with evident biological experiments that the activity of the phosphate cannot be attributed to a poisonous factor, more or less empiric and elective; that it, at last, has not a direct pernicious efficacy for the cariocinesis. Therefore the one logical hypothesis that to-day can be admitted is the acceptance of the unique possibility considered by the theoretical thesis: that is that the phosphate dissolves the sugared combinations of the blood, and, among these, in a qualitativ disglycemic ground, also the anomalous combinations, employed by the tumour for the cariocinetic necessities inherent to its immoderate growth.

It is now permitted to ask why, under the efficacious action of the phosphates, there is not the total distruction of the neoplastic mass. The answer is very easy.

The malignity of a tumour is a consequence of its rapid growth and its successive dissolving invasion. But not all the neoplastic mass is simultaneously malignant, that is in cariocinesis. If so were, in the few hours necessary to the fulfilling of the mitosis, a malignant tumour should double its volume, but that is not. Therefore, only a little part of the tumour, valued, on the study of the connexion between proliferant cells and resting cells, from 1/50 to 1/150 of the whole mass, is malignant or parasite; the remaining part is in repose or partner.

Now, the phosphate, designed to correct or to subtract the ground of the malignity, will only operate on the malignant part, that dissolve itself for want of *pabulum*, while the same subtraction, more or less complete, will operate on the cells which are on the point of proliferating, stopping its multiplication. From these summary theoretical signs and from the first experimental results that derive from them, is evident the greatest importance of the ground in the origin of the cancer. The ground, however, does not at all exclude the local factor, that is the veritable agent of localisation; on the contrary presupposes and requires it. It is, therefore, in accord with what we have till now surely acquired in the regards of the competition of the different local disbioses, known or unknown, and explains too the greater number of cases of cancer in the middle age, the period when subjects are even assailed by alterations of the material change, and the very serious evolution of the malignant tumours in the pregnant women.

And on the indispensable necessity of the ground, that is

a veritable predisposing specific factor, in comparison with the local generical agent, I think that no doubt is permitted. That this general unequilibrium be identified as an alteration in the metabolism of the carbohydrates, I judge that it must be considered almost as certain. In the regards then of the particular disglycemic conception, it seems to me that the logic and the experimental results that abundantly derived from it give to this hypothesis a serious character of probability.

Truly, if the presumable exactness of a theoretic conception is confirmed by its fecundity, as Pasteur has said, it is impossible to deny that the first researches derived by our supposition have already produced not despicable fruits. But larger and better defined is the field that the disglycemic hypothesis discloses to our further investigations.

If we consider, in effect, that all the ten solubles phosphates, excluded the monophosphate of calcium which coagulates the blood *in vitro*, are equally and in the same degree active, just in the glass-pipe as in the patient, while analogous compositions that are inefficacious *in vitro*, remain inactive also *in vivo*, we see how great importance has the study of a question that has a general character: that is, if all the chemical, organic and anorganic substances, which reveal the property to accelerate the employ of the glycose in an essay of blood *in vitro* have also *in vivo* antineoplastic properties. How many and which are, then, these substances?

It is not to omit, at last, that for the first time a biological, not empirical therapy of the cancer, executed through a general way, and certainly the most efficacious till now, sets before us a double therapeutic problem of this very serious diseased process: that is the problem of the malignity and of the parasitical life.

This new practical and not abstracted direction, which my modest labour present to the interest of the studious Colleagues, I hope that, for the facts and the possibilities over exposed, will be judged worthy of further researches and of the most serious consideration.

The Prof. Cappelli will be grateful to the studious Colleagues that will send him their publications regarding further researches on this argument.

*Deutsche Uebersetzung des Berichtes von Prof. Luigi Cappelli
an der Kgl. Medizin-Akademie in Rom.*

Prof. Dokt. LUIGI CAPPELLI

Privatdozent von Med. Radiologie in der Universität
Oberarzt der Abtheilung von Radiumtherapie in dem Institute « Regina Elena »
für das Studium und die Therapie der Geschwülste in Rom

Von der Radio- bis die Chemotherapie des Krebses

Neue etiopathogenetische und therapeutische Richtungen

Diese Aussetzung, nothwendig kurzgefasste gegenüber den tausenden Erfahrungen und nach sechs Jahren von fleissiger Arbeit, muss von der Lektüre der Original-Note, für jede theoretische oder experimentale Nachricht, vollendet werden. Und eben dieser Note werde ich, als nützlicher Erinnerung, andeuten.

Was wissen wir heute mehr als gestern über das etio-pathogenetische Problem des Krebses, in dem sollen wir das Geheimniss der therapeutischen Richtung eingeschlossen vermuthen?

Wir wissen immer dass, wo eine disbiotische chronische Bedingung entsteht, handelt es sich um eine physische, chemische, entzündliche Reizung oder um eine histologische, ontogenetische oder traumatische Wegrückung, da kann ein Krebs entstehen. Da aber diese Folgerung gar nicht beständig ist, es ist erlaubt zu fragen ob irgend ein anderer Factor in den Fällen in denen eine lokale Disbiosis von der Entwicklung einer bösartigen Geschwulst gefolgt werde, mitwirke. Heutzutage antworten wir dass, in einem gewissen Momente, ein *quid ma-*

lignitatis, nicht besser identifiziert, entsteht. Aber was eigentlich ist dieser hypothetische Agens der Bösartigkeit und ist vielleicht nützlich einen abstrakten Grundsatz hervorzurufen, der so nahe die schädliche Einflüsse des Mittelalters erinnert, um die Frage auf dem praktischen Felde einer logisch-experimentalen Erforschung zu bringen? Nun, da die Klinik im Allgemeinen uns *ad abundantiam* in tausenden krankhaften Prozessen, ausser dem spezifischen Agente, die nothwendige Mitschuld des organischen Bodens gezeigt hat, sehen wir, in Hinsicht auf dem Krebse, wieviel die bisher erworbene Kenntnisse uns vergewissert haben.

In der That, wenne wir bedenken

1) dass von hundert Menschen, unter dem Einflusse dieser Ursachen, nur ein kleiner Prozent von Krebs erkrankt;

2) dass, wenne die Anamnesis sorgfältig und allgemein ist, nur wenige der Erfindung irgend einer lokalen kronischen, selbst gemeinen Reizung sich entziehen, die oft Jahrzehnten lang bis dem spätesten Alter verzögert hat;

3) dass Andere, im Gegentheil, von mässigem Trauma getroffen (z. B. von einer Wunde an die Lippe aus Rasiermesser, von einem Dornstiche oder irgend einer mechanischen Skarifikation) oder aus akuten Affektionen erkrankt (z. B. aus fieberhaftem Herpes, Pustel von Acne) anstatt, wie gewöhnlich, zu genesen, die lokale Affektion in einem Krebse umwandeln sehen, und dieses Ereigniss wird uns zu oft erzählt und kann deswegen nicht unbemerkt bleiben;

4) dass von zwei hystologisch und klinisch identischen Krebsen, sowohl aus Ort wie aus Ausdehnung, der eine geniest, während der andere entwickelt sich immermehr, obgleich sie derselben radiologischen Therapie unterworfen werden, der eine keine Metastase erzeugt während der andere mit unerhörter Schnelligkeit sich verbreitet;

5) dass jede Voraussetzung über die wirksamkeit unserer therapeutischen Mittel bleibt immer untreu, weil unveränderlich unbekannten Bedingungen geknüpft ist, die die Wahrnehmung der rein lokalen Factoren überschreiten;

6) dass mehrmals, als ein äusseren Krebs geheilt ist, der Patient wird von einem anderen böhartigen Krebs getroffen, der in einem inneren Organ entwickelt sich und hystologisch ganz verschieden ist;

7) dass die Begleitung einer Syphilis fast immer unsere

Therapie, die gewöhnlich in anderen ähnlichen Fällen nützlich ist, mehr unsichere macht;

8) dass eine tissulare zusammengehorene Ektopie, gewöhnlich, nur im reifen Alter eine bösartige Geschwülst erzeugt;

10) dass lokale Factoren von sogenannter chronischen Reizung sehr oft auch im jugendlicher Alter sind bemerkbar, doch sehr selten von der Entstehung eines Krebses gefolgt sind;

11) dass bisweilen ein heftiges psychisches Trauma kann nach kurzer Zeit vom Beginnen eines bösartigen Krebses gefolgt werden;

12) dass in den Schwangeren der Krebs, höchst schwer, verläuft.

Wenn wir also alle diese und noch andere mögliche Bemerkungen bedenken, sehen wir dass die allgemeine klinische Aehnlichkeit und der einzelne Fall des Krebses die nothwendige Begleitung des Bodens in der Entstehung des bösartigen Krebses unbezweifelt machen.

Schon diese logische Annehmlichkeit erleichtert unseres heutige experimentale Urtheil vielmehr als die abstrakte Anrufung eines *quid malignitatis*. Das ist unzweifelhaft. Doch, was ist eigentlich dieser allgemeine Factor?

Es ist klar dass irgendein Licht über diesen zweiten Punkt des Problems nur von der Klinik kann uns geliefert werden. Nur in der Klinik jeder Kranke einschliesst in sich das Geheimniss der Etio-pathogenesis und der nachfolgenden Therapie und so viele kleine Abweichungen oder Analogien unter zahlreichen Kranken können nützliche Anzeichen für eine erste Richtung liefern. Was für eine Analogien liefert uns denn die Klinik? Allen den Aerzten die eine lange Erfahrung von Krebskrankheit haben kann nicht unbekannt bleiben dass regelmässig der Krebs die stärksten Individuen ansteckt. Das ist dass die grösse Majorität der Kranken die bösartige Geschwülste leiden und noch nicht cachektisch oder anämisirt sind, mit Ausnahme der Magenleidenden, in welchen schnell eine Störung der Bluthildung einsetzt sich, gut entwickelt aussehen, und fast immer brachitypisch, gut ernährt, vielmehr überernährt und hochroth sind. Es scheint, in einem Worte, dass, abgesehen vom Geschwülste, sie überblühend seien. Eben dasselbe sind wir in den Diabetikern zu sehen gewöhnt. Ich selbst mehrmals, nach vielen normo-glikämischen Befunden, schwerlich habe in vielen Krebspatienten einen Diabetes nicht er-

kannt. Nun diese aeußere Analogie kann, wie ich denke, unstreitig angenommen werden. Da aber in dem Diabetiker wir finden eine abnorme Vermehrung der Glyhämie, die in dem Krebspatienten nicht zu finden ist, was für eine metabolische gemeine Veränderung unter diesen zwei Krankhaften Prozessen kann eventuell stattfinden? Indessen wissen wir dass der Diabetiker eine Veränderung in dem Stoffwechsel der Carbohydraten darbietet. Wenn, also, diese Veränderung die Ursache der betrüglichen Blüte der Diabetiker ist, diese Blüte, da auch in den Krebspatienten ist deutlich, lässt logisch vermuthen dass auch in dieser zweiten Kategorie von Patienten eine gründliche Veränderung des Stoffwechsels der Carbohydraten möglich ist. Wir würden nämlich zwei verschiedene krankhafte Phänomene, auf dem gemeinen Grunde einer Veränderung des Stoffwechsels der Carbohydraten, annehmen. Da in dem Krebspatienten die quantitative disglykämie, welche dem Diabetiker eigen ist, muss ausgeschlossen werden, nur eine qualitative disglykämie, als nächste Hypothese, kann der Boden des Krebses sein. Aber eine theoretische Auffassung, um eine logische experimentale Richtung zu werden, soll erst schon versicherte Analogien finden und zweitens Allem bekannte und auch unbekannte, in dem besonderen Gebiete, in dem sie entstanden ist, nicht widersprechen. Wir müssen also kürzlich auch dieses übersehen.

Die Biologie hat uns aufgeklärt dass der Organismus, ausser seinem physiologischen Glykose, kann, in pathologischen Bedingungen, andere Zucker-Arten bauen, die die Klinik in besonderen Syndromen charakterisirt hat. (Pentosurien, Levulosurien, Maltosurien, Lactosurien, Glicuronurien). Wir haben, also, andere gut versicherte, grobe, pathologische Veränderungen, die als echte qualitative Disglykämien aufzufassen sind. Die Glykose des Blutes ist ein sehr unbeständiger Zucker, so unbeständig dass, als sie anydre ist, wird Zucker alfa genannt, in Lösung Zucker-beta, und dann vielleicht eine in rotatorischem mittleren Gleichgewichte Mischung, die unter den polarimetrischen Schwingungen dieser zwei Abwechselungen und der ganzen Reihe scheint gar nicht chemisch erschöpft, da andere mögliche molekuläre innere Berichtigungen anzunehmen sind. Wirklich die Pflanzelle scheint die Beta-abwechselung vorzuziehen und, um die Beständigkeit dieser Abwechselung zu befestigen, knüpft sie in Produkte, die wir Glycosiden nennen.

Nun, da soviel in Pflanzen-physiologie geschieht, ist es unmöglich logisch zu zweifeln dass die Thier-zelle, die eine höhere biologische Würdigkeit besitzt, eben Dasselbe wirke und mit einer bestimmten Verknüpfung die einzelne Abwechselung von Glykose die für sie normal ist feststelle. Dieser Beweis ist gar nicht neu in der Bio-chemie. Kein Wunder also wenn in pathologische Bedingungen eine abnorme Abwechselung oder Knüpfung von Glykose, ganz verschiedene von der physiologische, entstehen und circulieren könne. Die Chemie hat sie noch nicht beweist, aber die Logik fordert sie und anweist ihr eine grössartige Bedeutung, die doch einmal eine Lösung finden wird.

Die qualitative Dislykämie, in Bezug auf verschiedene Abwechselungen oder Knüpfungen der physiologischen Glykose, ist denn keine unlogische Hypothese, sie ist freilich eine kühne Hypothese, wenn sie in dem eigenen Felde der Krebsekunde überträgt wird, doch nicht eine freche Hypothese, wie ein berühmter Lehrer geurtheilt hat. Sie könnte demnach eine vernünftige Richtung von Studium darstellen.

Frühere Nachforschungen mit einem cyanogenischen Glykosid, mit der Amigdaline (s. Original-Arbeit), hatte mich zu Ergebnisse geführt, die die Vernunftigkeit dieses vermutheten metabolischen Ungleichgewichtes der Glykose bestätigten. Vielmehr, meine Studien über die Radioamitose (s. Original-Arbeit und bezügliche Monographien), hatten mir erklärt dass die reine Verhinderung einer Funktion die über die einzige Proliferation-thätigkeit der Krebs-zelle geübt werde, erzeugt in dieser Zelle solche Bedingungen von biologischen Niedrigkeit gegenüber den gesunden Zellen, dass nur deswegen eine erstaunliche Kampf-Umkehrung entsteht mit der schliesslichen Ueberwindung der gesunden Zellen bis der vollständigen Vernarbung. Es war logisch daher dass ich mich vornehme die Wirkung eines Arzneimittels über die neoplastische Entwicklung zu forschen, der eventuell fähig wäre die anomale circulierende Abwechselungen oder Verknüpfungen zu lösen, die dem Krebse für die energetische Forderungen seiner zugellosten Multiplication, nöthig sind. Von den zwei bekanntesten Abwechselungen von Glykose ausgehend, nämlich von der Alpha und Beta, begann ich meine peinliche experimentale Arbeit mit zwei Fermenten, mit welchen erprobte ich das gesunde und das Krebsblut. Diese Fermenten waren charakteristisch fähig die Verknüpfungen der Glykose alpha und beta zu lösen, die

Maltasis und die Emulsine. Ich unterlasse, die experimentale Veränderungen in Bezug auf diese zwei Katalisatoren (s. darüber einen weiten Bericht in meiner Original-Arbeit); aber werde ich bald sagen dass, nach solcher Richtung arbeitend, gelang mir die besondere Eigenthümlichkeit der auslöslichen Phosphaten zu entdecken, sowohl mit alkalischer (tribasische und dibasische Phosphaten) wie mit saurerer Reaktion, in einer soeben entnommenen und in guten Bedingungen von Experiment gebrachten Blutprobe, den Verbrauch der Blut-glykose durch die Emocyten zu beschleunigen. Nun, die Versicherung einer solchen Sache kann zwei gründliche Erklärungen haben; entweder der Phosphat ist fähig eine cellulare generische Reizung für einen höheren Verbrauch des Blutzuckers zu üben oder er, indem die normale und abnorme Verknüpfungen des Zuckers mit dem Blute auslöst, auch von diesen Verknüpfungen den Zucker befreit und leichter den anwesenden Zell-elementen preisgibt. In beiden Fällen, wenn wir vom Laboratorium zur Klinik übergehen, der meiste Verbrauch der Glykose, wegen der gegenseitigen Abhängigkeit unter die Glycolisis und die Cariocinesis, sollte im Krebs-patiente durch eine Vermehrung der Mitose sich erklären, welche durch einer schnellen Entwicklung der Geschwülst erkennbar ist. Wenn aber die Thätigkeit der Phosphaten in einem qualitativ disglykämischen Boden gleichzeitig auch anomale und nöthige für die bösartige Entwicklung des Krebses glykosische Verknüpfungen auflöste, wir müssten in Gegentheil einen Verzug der neoplastischen Entwicklung und eventuell einen mehr oder minder beträchtlichen Rückgang finden. Nun, subkutane Injektionen von Phosphaten in zweckmässigen Dosen und Bedingungen (s. Original-Arbeit) nur die letzte dieser verschiedenen Hypothesen bestätigt haben. Mit einer gewissen Abstufung von Sitz und, hauptsächlich, in der primären Lokalisation, sehen wir schnell, schon nach der vierten oder fünften Injektion, einen Verzug in der Entwicklung des Krebses, eine partielle Verringerung seiner Masse und die Beständigkeit dieser Bedingungen während vielen Monaten. Und das Alles ist verschieden in jedem Patienten. Indessen, der allgemeine Zustand der Kranken wird besser, bisweilen in wunderbarer Weise, die Schmerzen in Bezug auf die primäre Lokalisation vermindern sich oder verschwinden, die Ruhe kommt wieder und mit der Ruhe das Vertrauen in den Kranken. In den inneren Krebsen, die die empfindlichsten der Therapie sich erklären sind, sieht man eine

mehr oder minder vollständige Rückkehr, dem Stadium der Krankheit nach, von bedeutenden Funktionen (Kanalisation der Speiseröhre, des Mastdarmes etc.), und gelingt man die Magenfistel oder den künstlichen After zu vermeiden Wir beistehen also, in Bezug auf die gewöhnliche Prognosis, su sehr bedeutenden Ueberlebungen, die ohne schwere Leiden und ohne die gewöhnliche Zerstörungen dieser Krankheit verlaufen. Bisweilen erlangen wir anscheinend vollständige Heilungen und Zurückkunft der Patienten, mehrere Monate lang, zu ihren Beschäftigungen. Freilich diese Worthilfe sind garnicht zu verachten, wenn wir bedenken dass in diesem Felde jede andere Therapie leider nur ein mitleidiges Scheinmittel gewesen ist. Die klinische Wirkung daher nicht mit der Entwicklung der primären Lokalisation, sondern mit der metastatischen Verbreitung zusammenhängt. Nun, diese klinische Ergebnisse, obwohl von höchstem praktischen Interesse, haben eine besondere theorische Wichtigkeit. Doch sind sie nothwendiger Weise beschränkt in einem ersten Versuche, der nach einer neuen Richtung vollgezogen ist: Die vollständige Uebereinstimmung zwischen den Experimenten *in vitro* und den Experimenten *in vivo* für die einzelne Abwechselungen von auflöslischen Phosphaten (gänzlich zehn Abwechselungen), beweist dass das klinische Ergebniss nur vom demselben Mechanismus in beiden Fällen herkommt: nämlich von einer Beschleunigung in dem Verbräuche der Glykose. Ich habe ausserdem mit klaren biologischen Experimenten gezeigt dass die Wirkung der Phosphaten kann nicht einem toxischen, mehr oder minder empirischen und wahlfähigen Factor beigemessen werden; dass diese Wirkung endlich garnicht eine schädliche direkte Kraft für die Cariocinesis darstellt. Keine andere logische Hypothese können wir daher annehmen und nur die einzige Möglichkeit, die uns die Theorie verschafft, genehmigen: nämlich dass die Phosphaten die zuckerige Verknüpfungen des Blutes auflösen und, unter diesen, in einem qualitativ disglykämischen Boden, auch jene anomale Verknüpfungen die von dem Krebse für die cariocinetische Erfordernisse seiner übermässigen Entwicklung benützt sind.

Man kann nun fragen warum, mit der Wirkung der Phosphaten, die vollständige Zernichtung der neoplastischen Masse fehlt. Die Antwort ist sehr leicht. Die Bösartigkeit einer Krebses ist mit seiner schnellen Entwicklung und folgender zerspreuenden Verbreitung verknüpft. Aber nicht die ganze neo-

plastische Masse ist gleichzeitig bösartig, das ist in Cariocinesis. Wenn so wäre, in den wenigen Stunden, die zur Vollendung der Mitose nöthig sind, sollte sie verdoppeln, und das ist nicht. Nur ein kleinster Theil der Geschwülst, der, auf dem Studium des Verhältnisses zwischen Proliferation- und Ruhezellen gerechnet, von 1/50 bis 1/150 der ganzen Masse geschätzt ist, wird bösartig oder parasit; das Uebrige ist alles in Ruhe oder Mitesser. Nun der Phosphat, der zur Verbesserung oder zur Entziehung der Bösartigkeit des Bodens eigen ist, nur auf den bösartigen Theil der Geschwülst wirkt, und dieser Theil zerfällt daher aus Mangel von *Pabulum*, während dieselbe mehr oder minder vollständige Entziehung seinen Einfluss über die Zellen, die im Begriff zur Proliferation sind, üben wird, und ihre Vermehrung wird daher aufgehalten. Schon aus diesen kurzgefassten theorischen Anzeigen und aus den ersten nachfolgenden experimentalen Ergebnissen ersieht man die höchste Wichtigkeit des Bodens in der Entstehung des Krebses. Der Boden doch garnicht ausschliesst den lokalen Factor, der ein echter Lokalisation-Agent ist, sondern voraussetzt oder fordert ihn. Er ist daher in Uebereinstimmung mit den sicheren Kenntnissen, die wir über die Mitbewerbung der verschiedenen bekannten oder unbekannten Disbiosen erlangt haben, und erklärt überdies die höhere Häufung des Krebses in der zweiten Hälfte des Lebens, die eben von Stoffwechselstörungen bedrängt ist, und auch die besondere Schwere der bösartigen Geschwülsten in den Schwangeren.

Und über die Unumgänglichkeit des Bodens, der ein echter, spezifischer, pradisponierender Factor ist gegenüber dem lokalen generischen Agente, ich denke dass kein Zweifel möglich sei. Dass dieses allgemeine Ungleichgewicht als eine Störung des Metabolismus der Carbohydraten identifiziert werde, nehme ich fast mit Sicherheit an. Und scheint mir dass die besondere disglykämische Auffassung, von der Logik und von den experimentalen Ergebnissen als wahrscheinlich anzunehmen sei. Wenn, zwar, die vermuthliche Richtigkeit einer theorischen Auffassung ist von ihrer Fruchtbarkeit gestärkt, wie hat Pasteur gesagt, kann man anerkennen dass die erste von unserer Voraussetzung hervorgegangene Untersuchungen nicht verächtliche Früchte schon erzeugt haben. Aber noch breiteres und gut bestimmtes ist das Feld das die disglykämische Hypothese öffnet unseren weiteren Nachforschungen. Wenn wir in der That bedenken dass alle die zehn auflösblichen Phosphaten (das

Calcium-monophosphat, als Blut-gerinnung *in vitro* erzeugend, ist ausgeschlossen), gleicherweise und in demselben Grade, so in Probe-gefassen wie in dem Kranke, wirksam sind, während ähnliche *in vitro* unwirksame Zusammensetzungen auch *in vivo* ohne Wirkung bleiben, sehen wir dass die Lösung einer allgemeinen Frage hervorragt: nämlich ob alle die chemische, anorganische oder organische, Substanzen, welche die Fähigkeit offenbaren den Genuss der Glykose in einem Probe-gefässe von Blut *in vitro* zu beschleunigen, auch *in vivo* antineoplastische Eigenschaften haben. Wie viele und welche sind denn diese Substanzen?

Freilich, zum ersten Mal, eine biologisch nicht empirische, in allgemeiner Weise ausgeführte und ohne Zweifel die wirksamste bis heute, Therapie des Krebses, setzt uns gegenüber einem doppelten therapeutischen Probleme dieses höchst schweren krankhaften Prozesses: nämlich dem Probleme der bösartiger und der mitesser Zelle. Diese neue und garnicht abstrakte Richtung, die meine bescheidene Bestrebungen dem Interesse der Studierenden darbieten, gestattet die Hoffnung dass sie, wegen der oben beschriebenen Ergebnissen und Möglichkeiten, würdig von weiteren Untersuchungen und von ernster Betrachtung beurtheilt werde.

Der Prof. Cappelli wird allen den Studierenden dankbar sein, die ihm ihre Arbeiten in Bezug auf weitere Untersuchungen über dieses Thema schicken werden.

INDICE

I. Premessa	Pag. 1
II. La « Radioamitosi »	» 4
III. Il cianuro di potassio	» 7
IV. Glucosidi cianogenici: l'amigdalina	» 9
V. Disglicemia	» 22
VI. Maltasi ed Emulsina	» 28
VII. Fosfati	» 36
VIII. Conseguenze teorico-pratiche della « disglicemia e della disbiosi » considerate quali coefficienti di cancerizzazione	» 51
IX. Conclusioni	» 61
Appendice	» 66
X. Traduzioni francese, inglese e tedesca della Comunicazione alla R. Accademia Medica	» 69

61022



