

More B74/29.

ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA FISIOLGICA DELLA UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE: PROF. E. MORELLI

P. COLANTUONO



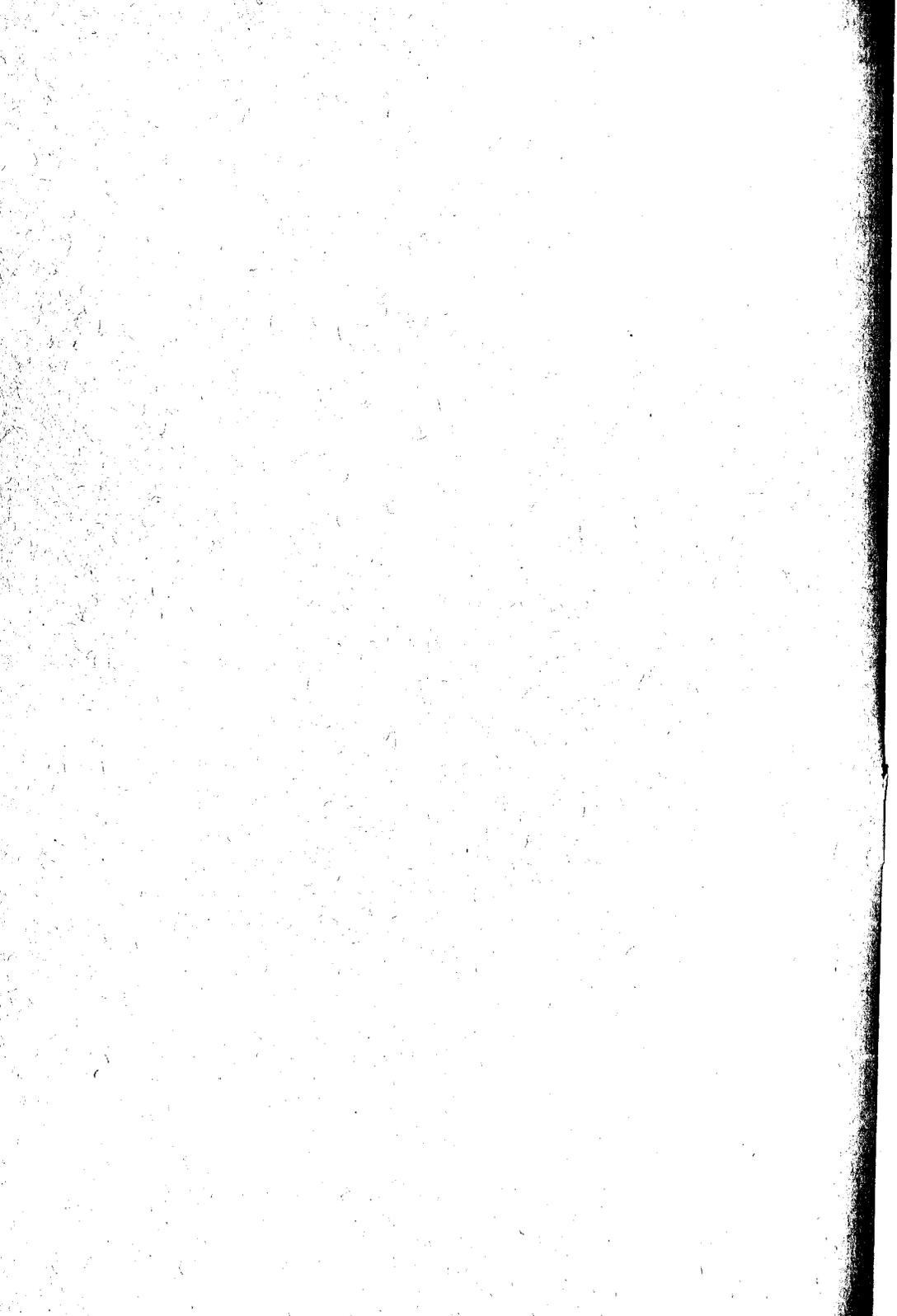
SULLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TUBERCOLOSI E CANCRO DEL POLMONE

Estratto da ANNALI DELL' ISTITUTO « CARLO FORLANINI »

NUMERO UNICO 1944, pag. 79

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17

—
1945



SULLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TUBERCOLOSI E CANCRO DEL POLMONE.

P. COLANTUONO

I tumori primitivi del polmone, ritenuti un tempo forme piuttosto rare, sono in quest'ultimo ventennio divenuti più frequenti. Ciò è provato dalle statistiche italiane (Ist. anat.-pat. di Milano, di Parma e di Firenze), inglesi, russe e tedesche. Detto aumento statistico lo si deve considerare però superiore al reale, perchè legato ad una più esatta valutazione dei sintomi clinici ad un maggior numero di esami diagnostici, alla più alta frequenza di autopsie e degli esami istologici, che hanno rivelato casi di tumore non solo in forme dubbie, ma specie in quelle che facevano propendere, in modo quasi ineccepibile, verso processi morbosi di altro genere e che venivano un tempo annoverati fra le forme tubercolari croniche o luetiche. Nonostante questo, è indubbio che i tumori del polmone siano in aumento e che tuttavia sia elevata la percentuale degli errori diagnostici che alcuni AA. [LAVRINOVIC (1), KRAMER (2), CASOLO (3)] fanno salire al 60-80 %.

Le principali cause di errore nella diagnosi di cancro del polmone sono dovute allo sviluppo iniziale lento e limitato del processo neoplastico, alla sua sintomatologia generale e specie locale molto ridotta, proprio in quel periodo invece nel quale più efficace potrebbe essere la nostra terapia. D'altronde in certi casi a sviluppo limitato o a diffusione metastatica micronodulare, sono conosciute le difficoltà diagnostiche che si riscontrano anche all'esame autotico, dove la diagnosi di un tumore del polmone, specie se associato ad altri processi, può riuscire impossibile, se non si ricorre all'esame microscopico.

Per cercare qualche elemento che faciliti la diagnosi clinica di tumore primitivo del polmone, ho voluto prendere in considerazione i casi presentatisi all'Ist. Forlanini dal gennaio 1936 all'aprile 1944 in 2107 autopsie, accertati anatomicamente quali cancri del polmone. Dagli inizi della malattia, attraverso la cartella clinica, sono risalito alla sintomatologia clinica presentata, cercando i dati che hanno portato all'errore diagnostico, perchè il solo fatto che questi pazienti vennero ricoverati in Ospedale Sanatoriale prova che, sia pure inizialmente o per accertamento, errore diagnostico con la tubercolosi vi deve essere stato. Ho voluto poi vedere a quale punto della diffusione del processo blastomatoso e per quali motivi la diagnosi fu corretta e in quali casi invece la diagnosi di tubercolosi rimase fino alla morte, poichè non c'è modo migliore per correggere i propri errori che riguardare dove e perchè si è sbagliato. Questa disamina attenta e minuta è tanto più utile, in quanto si svolge

in un campo già così irto di difficoltà diagnostiche anche per la sola tubercolosi iniziale.

Circa i rapporti fra cancro e tubercolosi molte discussioni sorsero dopo le ricerche di ROKITANSKY (18 46) (4) : da una parte sono coloro che sostengono l'assenza di antagonismo [LUBARSCH (5), MARSHALL (6), PEPERE (7), SCHWALBE (8)], dall'altra BENEKE (9), CONSTANTIN PAUL (10), STÜRM (11), CENTANNI (12) ed altri che ammettono questo antagonismo ; anzi alcuni (BENEKE e COSTANTIN PAUL) vanno più in là e propugnano che la tisi guarita costituisca una perenne difesa contro il cancro.

Accanto a questi esistono coloro che pensano che i due processi possono essere simultanei, quando una delle due forme è in via di guarigione.

LUBARSCH (5) considera cinque eventualità : 1) una coincidenza casuale ; 2) il cancro riattiva il processo tubercolare ; 3) il cancro offre un terreno favorevole all'impianto di un processo tubercolare ; 4) il cancro è preceduto da una tubercolosi cronica a lento decorso ; 5) lo sviluppo contemporaneo dei due processi. Comunque non è stato dimostrato se il bacillo di Koch attecchisca facilmente su un terreno neoplastico o se le modificazioni fisico-chimiche dell'organismo tubercolare favoriscano lo sviluppo del tumore. Anche quando il neoplasma si impianta sulla parete di una caverna [PEPERE (7)] si deve pensare solo a una particolarità accidentale dei due processi, trattandosi di una semplice coincidenza [SCORPATI (13)] o tutt'al più di una correlazione aspecifica, legata alla debilitazione organica del soggetto affetto da cancro [VERGABOTTERI (14)] : così, secondo i succitati AA., si può parlare di antagonismo in rapporto con l'età, poichè di solito la tubercolosi si manifesta nella gioventù ed il cancro nell'età adulta [TEUTSCHLÄNDER (15)].

Tale disparità di opinioni è dovuta ai differenti risultati statistici che hanno cercato di togliere all'anatomia patologica l'importanza che essa deve avere. E questa è la conseguenza dell'opinione di alcuni AA. [CENTANNI (12), COHEN (16)], i quali pensano che l'anatomo-patologo non riesca talvolta ad interpretare se debba ascrivere il processo morboso ad una forma tubercolare o ad una neoplastica. Che esistano circostanze nelle quali è realmente difficile la diagnosi è fuori dubbio, però essa è sempre possibile, purchè corredata dall'esame microscopico, il quale può essere esteso a più parti dell'organo. Forse quest'accusa è giustificata dal fatto che non esiste accordo sulla forma tubercolare che deve essere presa in considerazione per poter parlare di coesistenza dei due processi. È opportuno perciò considerare soltanto [MONTANINI (17)] le forme di tubercolosi attiva, con centri di caseosi, con possibilità evolutive che certamente influenzano la crasi, perchè naturalmente si hanno disparità di risultati se si prendono in considerazione i processi tubercolari sclerotici, i residui di piccoli nodi fibro-calcifici oppure i processi ulcerativi e ulcero-caseosi. Talora anche per l'anatomo-patologo è arduo ricostruire l'ordine cronologico delle due affezioni ; ma questo problema si può superare piuttosto facilmente, perchè la tubercolosi è una forma morbosa di cui ci si contagia nell'età giovanile e il reperirla attiva ancora nello adulto è quasi sempre indice di una reviviscenza o di una reinfezione, per cui si deve ammettere che di solito un processo tubercolare abbia preceduto quello neoplastico. Quindi nel problema dell'antagonismo cancro-tubercolosi, non si deve negare alla ricerca anatomicopatologica il posto che le spetta. Infatti l'anatomo-patologo, attraverso numerose ricerche, nega [PEPERE (7), MONTANINI (17)] l'esistenza di questo antagonismo.

Non mi soffermo sull'etiologia, nè sulla maggior frequenza dei tumori

nel sesso maschile, nè sulla più facile localizzazione al bronco destro in rapporto alla sua grandezza e direzione o alla massa di parenchima notevolmente superiore a destra [VERGA-BOTTERI (14)], perchè questo esorbita dal mio argomento.

I sintomi sono comuni a diverse affezioni dell'apparato respiratorio; ma è opportuno valutarli in giusto modo, perchè talora presentano caratteri particolari che sfuggono all'occhio poco attento e sono appunto queste sfumature che indirizzano alla giusta diagnosi.

Spesso, secondo la maggioranza degli AA. che mi hanno preceduto, la forma neoplastica inizia con senso vago di malessere, deperimento, anemia ed astenia; quest'ultima si riscontra con la massima frequenza ed è caratterizzata dalla sproporzione con il reperto obiettivo toracico; il dimagrimento è tardivo; la cachessia molto spesso manca per lo scarso risentimento generale dei tumori polmonari e per la frequenza delle complicazioni che anticipano l'exitus. Anche la febbre è difficile a riscontrarsi, anzi l'apiressia è in contrasto con la presenza di manifestazioni pleuriche o polmonari; questo può essere un sintoma da prendere in considerazione, poichè la febbre può comparire nel periodo terminale ed essere l'espressione di infezioni secondarie, assumendo in tal caso il carattere della febbre continuo-remittente o continuo-intermittente. Il dolore, che a volte è il primo sintoma, può presentarsi acuto, parossistico, con sintomatologia generale gravissima, legato a complicità acute polmonari, secondarie ad aumenti bruschi di volume del tumore e delle sue metastasi ghiandolari con compressione sui vasi venosi o sui bronchi o sui nervi; oppure può manifestarsi violento senza risentimento generale con stato subfebrile, determinato da compromissione pleurica o aumenti del neoplasma o con compressione di nervi intercostali; oppure può essere a inizio lento, dovuto in tal caso ad infiltrazione progressiva dei nervi da parte del processo neoplastico: le nevralgie più comuni sono le intercostali, le cervico-bracciali, la frenica, la vagale.

La dispnea, secondo alcuni AA., si presenta nel 73 % dei casi, talora può raggiungere gradi così elevati da simulare veri e propri attacchi anginosi; caratteristica è la sua precocità, la sua intensità, sproporzionata al reperto obiettivo.

La tosse, per nulla con caratteri speciali, è secca, stizzosa, per compartecipazione pleurica, abbaiente nelle adenopatie mediastiniche metastatiche oppure può presentarsi come nei processi bronchiali banali. L'escreato raramente presenta caratteristiche microscopiche utilizzabili per la diagnosi delle forme iniziali; da notarsi invece che da settimane o mesi esso presenta con facilità strie di sangue; mentre l'aspetto a gelatina di lampone, da alcuni AA. [MORELLI-PERIN (18)] ritenuto caratteristico del cancro polmonare, è stato da altri [STRÜMPFEL (19)] appena riscontrato; talvolta può assumere il colore verde oliva (sarcoma) [MORELLI-PERIN (18)]. L'emottisi può essere un sintoma iniziale, comunque porta facilmente ad errori diagnostici.

L'esame fisico è avaro di dati obiettivi: ipofonesi al primo spazio intercostale dal margine sternale verso l'esterno (per un tumore del bronco del lobo superiore) o posteriormente verso la regione basale (per un tumore del bronco del lobo inferiore): nel primo caso l'apice è di risonanza normale, nel secondo permane, al disotto dell'angolo della scapola, una zona di risonanza toracica ancora chiara; sulle zone di ottusità il fvt. è diminuito ed il murmure vescicolare è talora indebolito; il reperto di rantoli può essere presente per una bronchite catarrale o broncopolmonite coesistenti o per disfacimento in seno

al processo neoplastico stesso. Soprattutto, secondo alcuni AA., è necessario valutare con attenzione la presenza di zone di ottusità che si alternano con zone di sonorità normale.

MORELLI dà molta importanza, nella diagnosi di tumore del polmone, al carattere dell'ottusità. Egli infatti ritiene che questa presenti un'accentuazione superiore a quella che si può riscontrare nelle altre pneumopatie. Inoltre è circoscritta e spesso non è accompagnata da riduzione del murmure vescicolare. Ad esempio in processi neoplastici che partono dal bronco del lobo superiore si può rilevare una ottusità marcata, interessante una piccola zona della regione apicale, la quale, a distanza soltanto di giorni, è seguita da una ottusità anch'essa accentuata alla base. Questa ottusità basale, riferibile a pleurite essudativa neoplastica, è superiore a quella che si rinviene in versamenti pleurici di altra natura. Potrebbe soltanto confondersi talvolta con l'ottusità, determinata da un processo infiammatorio pleurico saccato; ma, anche in questo caso, il suo carattere, cioè la sua intensità notevole, permette la diagnosi differenziale.

Spesso per compartecipazione pleurica si apprezzano i segni steto-acustici di un versamento, il quale presenta caratteristiche proprie che possono indirizzare verso la diagnosi di cancro, cioè l'assenza di sollievo stabile e duraturo dopo l'evacuazione, la tendenza, dopo che è stato estratto, a ricostituirsi con estrema facilità ed in quantità superiore, la persistenza della zona di ottusità toracica dopo la pneumotoracentesi, zona di ottusità molto marcata. Anche caratteristico è il rilievo radiologico, presentandosi il versamento con un margine superiore decorrente dall'alto in basso e dall'interno all'esterno (RATTI (10)), riferibile alla diminuita retrazione del parenchima polmonare sottostante [JACOBÆUS e WESIERMARK (21)] oppure ad una paralisi del frenico od ad una atelectasia dei lobi inferiori [DADDI (22)] oppure all'inizio mediastinico del processo infiammatorio [RATTI (20)]. Qualora si pratici l'esame radiologico, dopo una pneumotoracentesi, quindi con cavo più o meno libero, si riescono a vedere opacità nodulari multiple che riproducono la struttura del processo neoplastico, adenopatie mediastiniche o ilari, zone di atelectasia. Anche i caratteri del versamento sono patognomonici; qualche volta esso è sieroso, siero-fibrinoso, più spesso emorragico, di colore bruno per la distruzione dei globuli rossi e le modificazioni dell'emoglobina: questi fenomeni di emolisi [DADDI (22)] differenziano il versamento di natura neoplastica da quello non emolitico tubercolare.

L'esame del sedimento mette in rilievo [QUENSEL (23) e FUCCI (24)] cellule endoteliali molto voluminose, spesso riunite in ammassi, polimorfe con prevalenza del nucleo sul protoplasma e del nucleolo sul nucleo [MC CARTY (25)]. Come si constata da quanto suesposto, l'esame radiologico ed i caratteri del versamento offrono elementi che possono bene indirizzare verso la giusta diagnosi. Una pleurite essudativa emorragica, in individui di età avanzata e, con apiressia quasi costante, dispnea, tosse secca, stizzosa, con adenopatie ascellari e cervicali, con dolori dapprima lievi, poi più violenti, deve fare sorgere il sospetto di un processo infiammatorio di natura neoplastica. È consigliabile, dopo toracentesi, di ricorrere con maggiore frequenza all'indagine torascopica: è il solo intervento che dà una visione ampia e diretta del polmone e del cavo pleurico, sulle cui pareti permette di vedere le masse mammellonate rosse, chiaramente di aspetto neoplastico [SERGENT e KOURILSKY (26)].

Importanza diagnostica hanno i sintomi da compressione: per pressione sulla vena cava superiore o un suo tronco principale compaiono cianosi e edema

della faccia, della parete toracica o di un braccio e dilatazione delle vene sottocutanee di queste parti; per pressione sul nervo ricorrente paralisi delle corde vocali e afonia, per pressione sull'esofago disturbi della deglutizione; per pressione sul plesso brachiale intensi dolori nevralgici e paresi in un braccio.

Bosco (27), nella diagnosi di tumori maligni delle vie respiratorie inferiori, dà importanza al segno semeiologico la « contorsione omolaterale », che non deve essere confuso con la retrazione costale, d'aspetto e d'origine differente. Infatti la contorsione omolaterale, dovuta alle alterazioni morfologiche di tutta una metà del corpo, la testa, il collo, il torace, è una deformazione instabile, perchè scompare durante il sonno e per azione della volontà, cioè è un segno semeiologico di origine nervosa vegetativa, conseguenza dello stato di rigidità, che acquistano i muscoli per irritazione del sistema nervoso vegetativo, eccitato nelle sue terminazioni respiratorie dal tumore. Infatti si riscontrano segni di genesi identica: miosi, esoftalmo, asimmetria facciale, turbe vasomotorie. È quindi un segno funzionale ed è più precoce della deformazione toracica, che invece è un fenomeno meccanico.

Inoltre bisogna ricordare nella diagnosi di tumori del solco superiore del polmone, la sindrome di PANCOAST, caratterizzata da dolori alla spalla, al braccio con sindrome di BERNARD-HORNER, atrofia dei piccoli muscoli della mano, dovuta ad infiltrazione neoplastica delle prime vertebre dorsali, del tratto posteriore delle prime costole e del plesso brachiale [NOSI (28)].

I diversi sintomi, che abbiamo enumerato, si possono riscontrare con maggiore o minore frequenza e con caratteri identici o poco dissimili nella tubercolosi polmonare. Il senso di malessere, la tosse secca o con espettorato, talvolta commisto a sangue, la febbre, la dispnea, i dolori vaganti o localizzati ad un emitorace, l'astenia, il dimagrimento progressivo possono rappresentare le prime manifestazioni di una forma tubercolare.

Il reperto obiettivo può essere muto oppure dare segni di un processo localizzato o diffuso, con indebolimento o assenza della trasmissione del fvt., con variazioni nella percussione, che vanno dalla riduzione di suono all'ottusità marcata, con modificazioni del murmure vescicolare, che si può presentare indebolito, aspro, indeterminato con o senza rantoli in rapporto a fatti bronchiali o alla presenza di zone che sono andate incontro a perdita di sostanza per disfacimento di focolai tubercolari.

Quindi la sintomatologia generale e locale è pressochè identica: si può constatare predominio dell'uno o dell'altro sintoma, ma anche questo non presenta nulla di caratteristico. Talvolta un processo neoplastico inizia con un versamento pleurico o con un'emottisi o con una bronchite, tutti segni che fanno propendere verso una affezione tubercolare.

Ma i dati, che veramente sono di ausilio per una diagnosi differenziale, sono rappresentati dagli esami di laboratorio: fra questi, valore essenziale spetta all'esame dell'espettorato che si pratica abitualmente ricorrendo alla ricerca microscopica, alla prova culturale e alla inoculazione in animale recettivo. In un espettorato negativo per il b. di Koch, sono segni probativi per una forma blastomatosa le cellule endoteliali, di volume superiore al normale, con nucleo grande che prevale sul protoplasma, piuttosto numerose, non isolate, bensì riunite in accumuli, di forma varia, atipiche, contenenti talora vacuoli protoplasmatici, misti a detriti di altre cellule, che spingono il nucleo alla periferia, dando così immagini a castone di anello e, secondo LANDÈ (29), la presenza di abbondanti sfere di grasso, che invece hanno un valore limitato, potendosi queste riscontrare per degenerazione grassa dell'epitelio alveolare.

L'esame emocromocitometrico del sangue, nei tumori del polmone, rivela anemia con leucocitosi polinucleare neutrofila ed eosinofilia più o meno transitoria che può giungere al 12 % [HUGUENIN (30)] e anche al 33% (secondo altri Autori).

Per quanto riguarda la reattività cutanea alla tubercolina, la maggioranza degli AA. è concorde nell'ammettere, che, nei soggetti affetti da tumori maligni, esiste una notevolissima diminuzione della capacità reattiva e questo non in rapporto ad una diminuzione specifica di essa, bensì come manifestazione di uno stato di anergia generico. Recenti studi di MARGOTTINI-NEGRI (31) però hanno messo in evidenza come, se la ricerca dello stato allergico viene praticata con metodo allergometrico a dosi scalari, usando antigeni altamente purificati e squisitamente specifici, quale il M. D. C. ter. preparato nel nostro Istituto da MORELLI, DADDI e CATTANEO, può venire messo in evidenza un grado di reattività cutanea che può rientrare in quei limiti di reattività cutanea specifici per i soggetti affetti da forme tubercolari attive o addirittura arrivare fino al grado di reattività propria degli allergici sani [DADDI (32)].

Tuttavia crediamo che la ricerca della reattività cutanea alla tubercolina, praticata secondo il metodo allergometrico a dosi scalari, possa fornire in qualche caso un buon contributo alla giusta interpretazione diagnostica di tumore del polmone. Infatti se in una affezione polmonare, per la quale i dati clinici e radiologici richiedono di porre la diagnosi differenziale fra un processo blastomatoso ed una forma di tubercolosi evolutiva, le prove allergometriche a dosi scalari dovessero mettere in evidenza uno stato di anergia, questo dato crediamo sia sufficiente a fare escludere la diagnosi di forma tubercolare ed in conseguenza ad avvalorare molto quella di forma neoplastica.

In questi ultimi anni, furono largamente ricercate le proteasi specifiche di ABDERHALDEN (33), che si riscontrano non solo dopo la somministrazione per via parenterale di proteine eterogenee, ma anche in condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche, quali in malattie infettive e in malattie che comportano una alterazione dei tessuti organici. Secondo ABDERHALDEN, le proteasi specifiche nella tubercolosi sono espressione di una attiva difesa dell'organismo di fronte alle sostanze proteiche eterogenee e tossiche, difesa che si estrinseca con la produzione di fermenti, dotati di attività proteolitica specifica.

Nella tubercolosi questa ricerca è della massima importanza, inquantochè è capace di svelare un focolaio attivo in qualunque sede anche inaccessibile ad ogni indagine clinico-radiologica e batteriologica ed inoltre tali proteasi specifiche di difesa compaiono subito e scompaiono in breve tempo dopo che il processo tubercolare è spento. Nel nostro Istituto, sono state eseguite numerose ricerche sui fermenti protettivi da CATTANEO e collaboratori nelle diverse forme di tubercolosi polmonare, nella tubercolosi osteo-articolare, nella tubercolosi linfoghiandolare e nelle altre localizzazioni tubercolari extrapolmonari [CATTANEO, MARIANI e GABRIELLI (34)], anche con il procedimento d'attiva azione con sostanze riducenti, quale acido ascorbico, iposolfito di sodio, cisteina, glutatione ridotto [CATTANEO e MARIANI (35)] nelle pleuriti clinicamente primitive [CATTANEO e MARIANI (36)], e fu eseguito il loro comportamento nella collassoterapia pneumotoracica [MINGAZZINI (37)]. I fermenti protettivi furono ricercati anche nelle forme neoplastiche, dove con riattivazione con raggi Röntgen in Germania (ABDERHALDEN) hanno dato buoni risultati, rappresentando il procedimento di più grande importanza per la diagnosi.

Come per la tubercolosi, anche per i tumori, sono state proposte molte reazioni diagnostiche, nessuna delle quali però si può considerare specifica.

Che se la positività di una o più delle suddette reazioni avvalorata la presunta diagnosi di affezione neoplastica, la loro negatività non può minimamente infirmarla. Fra le molte ricerche proposte ricordiamo la prova di deviazione del complemento [HIRSZFELD (38)], la meiostagminica precipitante di IZAR (39), la stalagmometrica di ASCOLI (40), il metodo al Rosso Congo [BROSSA, BOZZOLO, LOMBARDI (41)].

In ricerche non ancora pubblicate è stato studiato, nel laboratorio chimico-biologico del nostro Istituto, un metodo recentemente proposto per la sierodiagnosi dei tumori, la reazione di Brdica, che consiste nell'applicazione della ricerca polarografica allo studio del potenziale di riduzione delle proteine del siero. L'uso di questo metodo si ricollega alle ricerche di KUHNAU e MOEGENSTERN, i quali hanno messo in evidenza che per impedire la coagulazione del sangue nei soggetti affetti da tumore maligno, occorre una quantità di cisteina assai maggiore che nei sani. Ciò dipenderebbe, secondo WADSCHMIDT-LEITZ, da una diminuzione di gruppi -SH nelle proteine del siero dei cancerosi che si può dimostrare mercè l'analisi polarografica.

Il polarografo infatti permette di misurare il potenziale al quale avviene la riduzione al catodo della sostanza esaminata (potenziale caratteristico per ciascuna sostanza) e la intensità di corrente che si sviluppa durante la riduzione catodica che è proporzionale alla concentrazione della sostanza stessa.

Ambedue questi valori vengono registrati automaticamente dall'apparecchio e ne risulta un'onda polarografica che nei portatori di tumori è più bassa che nei soggetti normali. La reazione, pur essendo assai sensibile, non è strettamente specifica, poichè può essere positiva in diverse altre condizioni morbose febbrili, a decorso grave e che portano a cachessia. Tuttavia la ricerca può avere un notevole valore pratico, per risolvere determinati quesiti diagnostici e una applicazione particolarmente utile riteniamo possa avere nel campo delle neoplasie polmonari nella interpretazione precoce di quadri radiologici di difficile diagnosi. [POLI (42), CATTANEO e SARTORI (43)].

L'esame radiologico rappresenta uno dei mezzi più attendibili nella diagnosi di tumore del polmone. Sorvolando sulle numerose classificazioni [HUGUENIN (30), LENK (44), MILANI (45), HOCHBERG (46)] in rapporto all'epoca più o meno precoce in cui sono scoperte le manifestazioni morbose, alla forma, alla sede, al concomitante interessamento delle ghiandole, dirò che le opacità riferibili ad un processo neoplastico sono di densità maggiore di quella delle comuni pneumopatie, a limiti piuttosto netti, talora con propaggini e zaffi irregolari lungo il decorso dei bronchi e dei vasi sanguigni e linfatici. Spesso nelle parti periferiche le zone addensate si alternano con quelle di tessuto polmonare sano, per cui l'opacamento massivo intenso fa contrasto con una striscia marginale, varia di forma e di spessore, di trasparenza normale [BAGLIANI (47)]. Nell'indagine radiologica è opportuno considerare le lesioni associate: il fenomeno più frequente e dominante è l'atelectasia, causa di opacità intensa a tipo lobare che interessano vaste porzioni del campo polmonare, cioè quelle dipendenti dal bronco stenosato. Talora anzi soltanto queste zone atelectasiche più o meno estese fanno sorgere il sospetto di tumori di origine bronchiale. In questo caso, di valido aiuto, possono riuscire l'esame stratigrafico [TORELLI D'ANGELO (48)], che permette di rilevare l'ostruzione bronchiale e la presenza di linfoghiandole tumefatte, e così quello broncografico che può svelare il tumore, quando neppure l'indagine radiografica ne darebbe il rilievo: l'introduzione dell'olio iodato dà la possibilità di giungere ai più lontani distretti dell'albero bron-

chiale e di distinguere anche le stenosi parziali, rappresentate da assottigliamento del lume e dall'insinuarsi della sostanza di contrasto in un canale tortuoso, irregolarmente ristretto, con contorni irregolari erosi ed immagini lacunari, oltre il reperto di deviazioni più o meno spiccate della trachea. Ma il carattere differenziale radiologico tra un processo neoplastico ed uno tubercolare non è dato tanto dalla forma, dalla grandezza, dalla posizione, dal limite più o meno netto dell'ombra e, nelle linfagiti carcinomatose, dalla presenza di formazioni che risparmiano la regione dell'apice, quanto dalle modificazioni che si notano a breve distanza di tempo, legate alla tendenza al rapido progredire del processo neoplastico.

La biopsia è utile in ogni caso nel quale si sospetti una forma blastomatosa del polmone: essa si può fare prelevando il materiale direttamente dal tumore, quando questo interessa i grossi bronchi mediante prelievo broncoscopico e dalle linfoghiandole cointeressate che sono più facilmente accessibili. Ma anche la puntura del polmone può essere praticata con un ago comune da toracentesi o più grosso senza alcun timore, perchè gli inconvenienti, in seguito ad essa, praticamente sono trascurabili ed inoltre nella carcinosi linfatica e più in genere nella carcinosi miliare la biopsia rappresenta «la documentazione sicura non solo della diagnosi clinica, ma ancora della diagnosi istologica» [CESA-BIANCHI (49)].

Naturalmente è opportuno ricordare i tumori asintomatici del polmone, che generalmente sono quelli intraparenchimatosi. La loro rivelazione è dovuta occasionalmente nel corso di un esame radiologico o alla sintomatologia di metastasi a distanza. A proposito di questo, vi sono alcuni sintomi nervosi, riferibili appunto a cancro polmonare muto asintomatico. MONIER-VINARD e BRUNEL L. (50) hanno descritto forme di paraplegia, di metastasi rachidee, ROUSSET e MISCHO (51) casi invece con turbe mentali e fatti di ipertensione endocranica. Inoltre è non raro il riscontro di disturbi cardiaci: irregolarità nella frequenza e nel ritmo dell'azione cardiaca.

Passate così in rassegna le nozioni fino ad oggi acquisite vediamo quali insegnamenti si possono trarre dalla mia casistica.

Non potendo riportare per limitazione di spazio, la casistica per esteso, farò alcune considerazioni generali e mi soffermerò su qualche caso, che merita particolare attenzione.

Come ho detto, le indagini sono state da me portate su venti casi di tumori del polmone, che si sono presentati al tavolo autoptico, dei quali quattro con lesioni tubercolari evolutive contemporanee.

Di questi tutti sono stati tumori primitivi del polmone, tranne tre: l'uno metastatico da seminoma, l'altro derivante dalle linfoghiandole mediastiniche, il quale aveva secondariamente interessato per contiguità l'apparato respiratorio ed il terzo era un tumore primitivo della pleura.

Per quanto riguarda il sesso, 15 appartengono a quello maschile, 5 a quello femminile; per quanto riguarda l'età, uno solo inferiore ai 30 anni, tre tra i 30 e i 40, tutti gli altri tra i 40 e i 60 anni. I dati riguardanti il sesso e l'età concordano quindi con quelli della maggior parte degli AA., che ammettono appunto una prevalenza del processo blastomatoso nel sesso maschile e nell'età adulta.

Per ciò che riguarda la sede: 10 si sono presentati a destra, 5 a sinistra, due centrali: uno, a partenza mediastinica aveva infiltrato per contiguità il polmone sinistro e in grado minore il destro, ed un altro aveva interessato la biforcazione della trachea e determinato l'occlusione totale del bronco de-

stro e parziale del bronco sinistro; tre si presentavano su entrambe gli emitoraci: di questi non era un tumore metastatico, un seminoma (pregressa asportazione del testicolo destro); gli altri due erano rispettivamente un tumore primitivo del bronco superiore destro ed uno del bronco superiore sinistro, che avevano dato metastasi omo e controlaterali. Quindi più frequentemente il processo neoplastico aveva interessato il polmone destro.

In rapporto al tipo istologico, prevalsero i cancri ad epitelio piatto, talvolta ipercheratoblastico o con perle [CESARIS-DEMEI (52)]; più raramente si presentarono quelli a cellule cilindriche. In un caso è stato accertato un linfo-

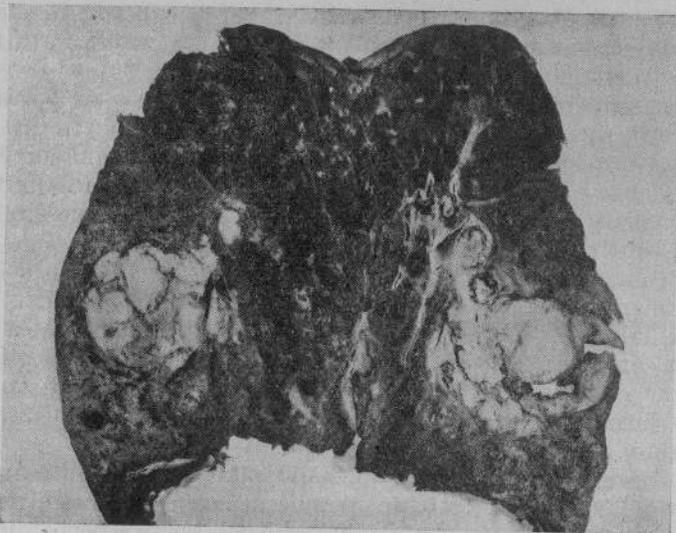


Fig. 1

F. B. di anni 47, uomo. Diagnosi clinica: tbc. fibronodulare del polmone destro con escavazione a carico del lobo superiore. Esiti di pleurite essudativa destra. Pnt. terapeutico destro. Lues. Ascesso polmonare della base sinistra. Emottisi mortale. Diagnosi anatomica, esiti fibroadesivi di pleurite bilaterale pregressa. Tbc. escavativa e nodulare fibrocalcifica del lobo superiore destro con pnt. terapeutico. Cancro bronchiale ampiamente escavato nel lobo inferiore sinistro. Broncopolmonite aspirativa bilaterale.

coma, che aveva infiltrato piuttosto ampiamente il polmone sinistro ed in parte anche il destro, in un altro caso invece un sarcoma a piccole cellule rotonde. In quest'ultimo trattavasi di un individuo di sesso maschile, di 18 anni, nel quale la sintomatologia oggettiva, obbiettiva e gli esami di laboratorio parlavano tutti di un processo tubercolare, che in realtà coesisteva e mascherava la forma neoplastica, rendendone impossibile la diagnosi clinica. Al tavolo anatomico si trovò: tumore primitivo della pleura sinistra con metastasi diffuse al pericardio, al peritoneo e alle ghiandole. Tubercolosi fibro-nodulare al terzo medio di destra. Atrofia bruna del miocardio.

Questi con altri 3 casi rappresentano le forme miste. In due di essi fu fatta soltanto diagnosi di tubercolosi, perchè tutti i sintomi facevano propendere esclusivamente verso un processo tubercolare, cioè i rialzi febbrili serotini, la tosse con espettorato, il reperto steto-acustico, l'esame radiologico, gli accertamenti di laboratorio (presenza del bacillo di Koch nell'espettorato). In un caso invece le due forme morbose furono clinicamente riconosciute e confermate poi dall'esame autoptico. Esistevano in esso però elementi che

avrebbero potuto bene orientare verso un processo neoplastico: la dispnea sproporzionata al reperto clinico, l'astenia notevole in progressivo aumento, le metastasi alle ghiandole sopraclavari e i dolori lancinanti; verso un processo tubercolare la positività del bacillo di Koch alla prova culturale ed all'inoculazione in cavia. La coesistenza delle due forme morbose conferma quanto già anatomicamente è stato affermato, cioè l'assenza di antagonismo fra cancro e tubercolosi, per cui una forma tubercolare non esclude la possibilità del riscontro di un processo neoplastico.

Particolare attenzione è stata rivolta all'esame dei precedenti anamnestici familiari e personali. Inratti ho potuto mettere in evidenza che in tre dei casi, da me considerati, l'anamnesi era positiva per il cancro: in uno la madre era affetta da tumore dell'utero; in un altro si era manifestato tumore dell'utero nella sorella e nel terzo il processo neoplastico poteva essere messo in relazione con un seminoma del testicolo destro dello stesso paziente.

Per quanto riguarda i precedenti per la tubercolosi, solo in due casi questa malattia poteva essere accertata fra i collaterali. Le indagini successive hanno messo in evidenza che mentre uno fra questi due pazienti era affetto da forma mista (tubercolare e tumorale), per l'altro invece non era possibile accertare alcun fatto tubercolare concomitante al neoplasma.

Anche l'inizio della forma morbosa è stato attentamente considerato. Questa si è manifestata talvolta con un'emoftoe o più spesso con un processo acuto bronchiale o pleurico. E tale pleurite di natura neoplastica si è presentata con un carattere che si potrebbe dire patognomonico: la quasi costante apiressia, che esiste durante l'acuzie del processo infiammatorio e permane nel periodo successivo. Ma pochi sanno porre in rilievo e giustamente interpretare questo sintoma.

Inoltre bisogna pensare che non siano stati eseguiti gli esami di laboratorio prima dell'entrata in Istituto, perchè nei casi di tumore ricoverati si è constatata sempre l'assenza del bacillo di Koch ed il reperto quasi costante nel sedimento di cellule voluminose, polinucleate, alcune in mitosi, per lo più riunite in ammassi, reperto che deve ritenersi caratteristico, se non specifico di una pleurite neoplastica, benchè cellule dello stesso tipo si possono rilevare nei liquidi che sono stati molto tempo nel cavo pleurico. Inoltre si esaminò diverse volte l'espettorato, sottoponendolo ad esame istologico dopo inclusione in paraffina, ma i risultati non sono stati incoraggianti, contrariamente alla forte percentuale di cellule cancerose che MORIN e DUDGEON (53) hanno riscontrato nel 60 % dei casi, da loro esaminati.

Nei casi da me presi in considerazione, la sintomatologia si è presentata quanto mai varia e subdola: in essa però esistono dati che è opportuno considerare con una certa attenzione, perchè, se isolati non hanno alcun significato, corredata dagli altri esami possono bene indirizzare ed orientare verso la giusta interpretazione diagnostica.

Si è notato quasi costantemente l'assenza di *temperatura febrile*, la quale si è presentata talvolta in un secondo tempo ed è stata allora riferibile, specie se elevata, a complicazioni bronchiectasiche o ascessuali. Questa apiressia ha importanza, se si considera che tali forme morbose erano state interpretate di natura tubercolare, che, come si sa, sono quasi sempre febbrili.

La *tosse* è stata raramente rilevabile, mentre l'*espettorato* con una certa frequenza si è presentato ematico; inoltre il rilievo di strie di sangue in esso si è riscontrato in fase molto iniziale (sette volte su venti casi). L'aspetto a gelatina di lampone è stato messo in evidenza solo due volte.

Invece un sintoma pressochè costante e precoce a comparire fu la *dispnea*, la quale poteva insorgere improvvisamente o a gradi, ma era sempre sproporzionata al reperto obiettivo locale piuttosto scarso. Quasi sempre presente fin dalle prime fasi del processo neoplastico, era di intensità variabile, talvolta con periodi di remissione, ma a carattere progressivo. Questa lenta, continua progressione metteva quindi in maggiore evidenza la sproporzione con il re-

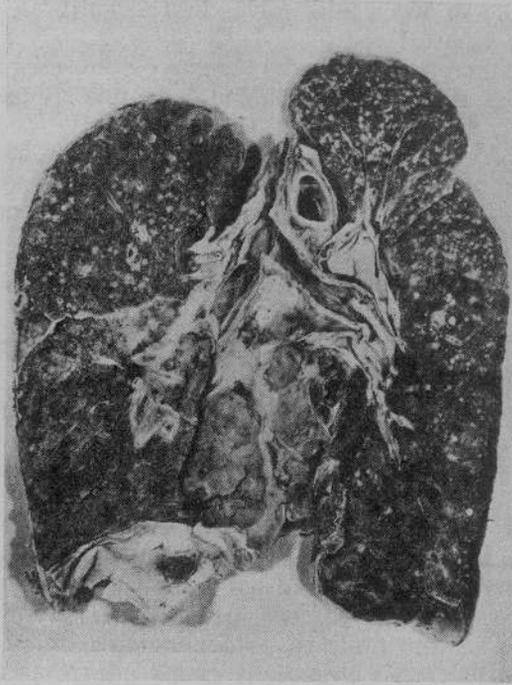


Fig. 2

D. N. F., di anni 44, uomo. Neoplasia primitiva del polmone destro (caso interessante, perchè può essere confuso con tbc. nodulare).

perto steto-acustico ed in un certo senso offriva possibilità per trarre un orientamento e per distinguerla dalla dispnea, riferibile ad altre pneumopatie.

Accanto ad essa quasi sempre si è constatato *pallore, anemia ed astenia marcata e persistente* in uno con la degradazione delle forze e della nutrizione, sintomi che sono più accentuati di quello che si è in genere abituati a vedere nelle forme tubercolari.

Il dimagrimento è stato accertato quasi sempre, ha raggiunto gradi molto elevati e si è verificato per lo più nel corso di anni, talora nel corso di mesi o addirittura di giorni (4 Kg. in meno di un mese).

Pressochè costante è stato il reperto del *dolore* al torace, dolore che differisce da quello che si constata in un processo tubercolare, perchè in esso più che di dolore bisogna parlare di senso di peso all'emitorace ed inoltre non raggiunge mai l'intensità, il carattere accessuale e la tendenza all'aumento costante progressivo, proprio di una forma neoplastica.

Naturalmente di più facile interpretazione diventa il quadro di un processo blastomatoso del polmone, quando ai precedenti si sovrappongono dati

obbiettivi più caratteristici, quali la compartecipazione delle linfoghiandole locali, omolaterali o di tutto l'organismo.

L'esame semeiologico ha messo in rilievo non costantemente una riduzione del murmure vescicolare, ma sempre un'ottusità più o meno circoscritta, molto marcata [OMODEI-ZORINI (54)], la quale è stata sufficiente ad orientare in modo esatto verso la diagnosi.

Inoltre in tutti i casi, tranne nelle forme miste, sempre negativa è stata la ricerca del bacillo di Koch alla prova diretta, culturale e inoculazione in cavia, per di più in ripetuti esami.

L'esame emocitocromometrico del sangue è stato eseguito diverse volte, ma non si è trovato altro che, in qualche caso, una riduzione non notevole dei globuli rossi.

Con una certa frequenza si è ricorsi alla biopsia, che ha rappresentato un valido aiuto per la diagnosi di tumore del polmone: è stata praticata più spesso nelle metastasi, ma frequentemente anche nel tumore, sia prelevando il materiale attraverso broncoscopia, sia con la puntura del polmone. È stato possibile, in tal modo, rilevare gli elementi patognomonici del processo neoplastico.

In tutti i casi da me esaminati, è stata sempre praticata l'indagine radiologica, che molto spesso è riuscita da sola a rendere chiara la diagnosi di cancro polmonare. Il quadro di un opacamento diffuso omogeneo, con spostamento omolaterale del mediastino non offre da solo elementi probativi per una forma neoplastica; invece piuttosto caratteristico è l'opacità intensa, massiva, spesso a partenza ilare, con propaggini che si affondano nel parenchima polmonare, opacità che di solito interessa un solo ilo e che è accompagnata da accentuazione della trama dell'altro lato. Nei processi metastatici si sono rilevate opacità rotondeggianti a margine netto, piuttosto caratteristiche.

In qualche caso però non è stato possibile mediante tale indagine risalire alla diagnosi di processo blastomatoso, perchè gli elementi rilevati radiologicamente non presentavano nulla di patognomonico, comunque non bisogna disconoscere l'apporto di tale esame alla giusta interpretazione di una forma tumorale del polmone e perciò è consigliabile ricorrere ad esso più frequentemente, in ogni modo ogni qualvolta sorga il sospetto di un neoplasma, interessante l'apparato respiratorio.

Un posto di primo piano spetta all'esame broncografico nella diagnosi di piccoli tumori a partenza bronchiale [OMODEI-ZORINI (54)], inquantochè essi, solo in tal modo, possono essere messi in luce: ben si conosce l'inizio silente dei cancri bronchiali endo e pericanalicolari. In un caso ad esempio si è potuto rilevare con tale mezzo un tumore, che si presentava come una massa pedunculata al di sotto del bronco superiore destro e che i comuni mezzi di indagine radiografica non avevano potuto porre in evidenza perchè esisteva, per concomitante reazione pleurica, un opacamento diffuso di tutto l'emitorace.

Da quanto ho esposto, appare chiaro come la diagnosi di tumore del polmone fu formulata dal clinico in tutti i casi tranne in alcune forme miste ed in un caso che mi soffermo a considerare. Trattavasi di un individuo, di 42 anni; con anamnesi famigliare negativa per la tubercolosi. La forma morbosa insorse tre mesi prima dell'ingresso in Sanatorio con un processo acuto a tipo broncopolmonico, per cui fu ricoverato in un Ospedale per malattie comuni, dove fu sottoposto ad esame radiologico, e, in seguito ad esso, fu inviato in questo Istituto per sospetta tubercolosi polmonare. La sintomatologia soggettiva era rappresentata da rialzi febbrili serotini, tosse modica con scarso

espettorato, pallore. Il reperto stetoacustico metteva in rilievo al torace a destra, al disotto dell'angolo della scapola, un'ottusità marcata con riduzione del respiro; e l'esame radiologico un opacamento della metà inferiore di destra, formato dal confluire di noduli di scarsa opacità, opacità che si confonde con quella epatica. L'esame dell'espettorato fu Koch negativo. La forma morbosa durò quasi tre mesi e in questo periodo si osservò temperatura in progressivo aumento, peso in netta diminuzione con astenia piuttosto accentuata, segni semeiologici di un versamento pleurico per cui furono praticate due punture esplorative, che riuscirono negative. E successivamente comparvero afonia senza disfagia, il reperto di rantoli a piccole e medie bolle nella regione basilaria destra e, poco prima dell'exitus, forte dispnea. La diagnosi clinica fu di lobite primaria inferiore destra con sinfisi pleurica da pregressa pleurite. Laringite

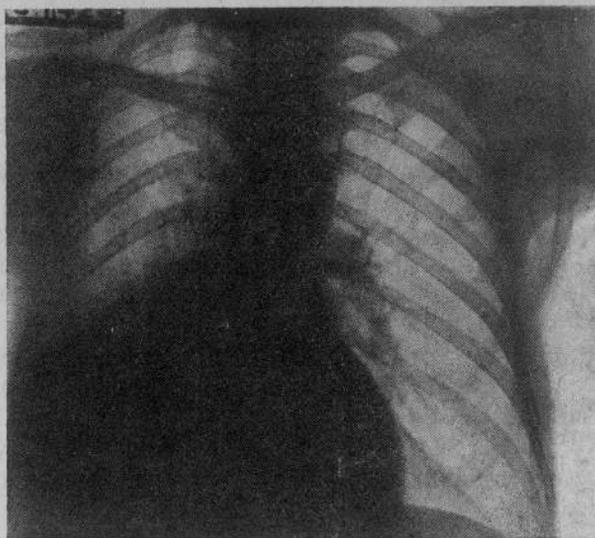


Fig. 3

D. M. G., di anni 42, uomo. A destra opacamento della metà inferiore, formato dalla confluenza di noduli, scarsamente opachi.

specificata tbc. Il tavolo anatomico rilevò: neoplasma primitivo del polmone destro con formazione di cavità ascessualizzata. Metastasi alle linfoghiandole dell'ilo e al fegato. Laringite cronica iperplastica. Microscopicamente, trattavasi di un cancro a cellule piatte, a partenza bronchiale.

Appare quindi chiaro che se la sintomatologia iniziale fece giustamente propendere verso una forma tubercolare, in un secondo tempo però, sarebbe stato opportuno e necessario considerare con maggiore attenzione il reperto di rantoli e l'assenza del bacillo di Koch nell'espettorato. Questo contrasto richiedeva una più minuta riflessione, una persistenza nella ricerca batteriologica e il ricorrere a tutti gli accertamenti di laboratorio.

Con quanto sono venuto esponendo, non intendo escludere l'enorme, talora insormontabile difficoltà nella diagnosi di tumore del polmone, che in alcuni casi può essere svelato solo al tavolo autoptico. È opportuno però valutare senza preconcetti e non sopravvalutare uno solo dei sintomi [OMODEI-ZORINI (54)], associarli agli accertamenti di laboratorio e, più di tutto, pensare

che esistono anche i tumori nell'apparato respiratorio e che essi sono più frequenti di quello che fino a qualche tempo fa si era creduto.

In ogni modo, si eviteranno gli errori diagnostici quando in persone al sopra dei 40 anni, in cui si rilevi una lesione soprattutto a tipo infiltrativo, (forma che più frequentemente è di dubbia diagnosi), per lo più con partecipazione dell'ilo e a scarsa sintomatologia, con anamnesi muta per la tubercolosi, invece di ammettere senz'altro una forma tubercolare, si penserà di accertarne prima con ogni mezzo di laboratorio la natura.

A *conclusione* di queste indagini potrei dire che non si tratta tanto di diagnosi differenziale impossibile, quanto di indurre il tisiologo che più spesso vede questi pazienti a pensare anche ai tumori del polmone e a non lasciarsi trasportare dall'abitudine di vedere ovunque e sempre tubercolosi.

Dalle nostre indagini svolte su 20 casi osservati al tavolo anatomico e sulla bibliografia esistente sull'argomento si può concludere che hanno maggiore valore i seguenti sintomi:

1° *sintomi generali*, propri di ogni processo neoplastico: pallore, anemia, astenia, dimagrimento notevole e cachessia, più notevole che nei casi di tubercolosi.

2° *sintomi soggettivi*: apiressia, espettorato spesso striato di sangue, talora con aspetto a gelatina di lampone, dolore acuto frequentemente a carattere accessuale e progressivo, dispnea precoce, simulante attacchi anginosi, sproporzionata al reperto locale toracico.

3° *sintomi obbiettivi*: ottusità marcata, murmure vescicolare ridotto o abolito, talvolta presenza di rantoli; in ogni modo reperto obbiettivo scarso in rapporto alla sintomatologia generale.

4° *esami di laboratorio*: biopsia, esame dell'espettorato, esame citologico dell'eventuale essudato pleurico ed ogni altra ricerca che il singolo caso potrà richiedere.

5° *esame radiografico*: quasi sempre decisivo per la diagnosi.

RIASSUNTO

L'A. partendo dall'osservazione personale di 20 casi di tumore del polmone osservati al tavolo anatomico dell'Istituto Carlo Forlanini, riassunta la presente bibliografia, indica i punti salienti della diagnosi differenziale fra tubercolosi e cancro del polmone.

BIBLIOGRAFIA

- (1) LAVRINOVIC cit. da De Simone « Policlinico » n. 15, 1930.
- (2) KRAMER cit. da De Simone « Policlinico » n. 15, 1930.
- (3) CASOLO G. — « Ospedale Maggiore » 1927.
- (4) ROKITANSKY C. — « Handbuch d. path. Anatomie », Bd. I, 1846.
- (5) LUBARSCH O. — « Virch. Arch. », Bd. III, S. 280, 1888.
- (6) MARSHALL. — « The Lancet », 22 Aug. 1891.
- (7) PEPERE A. — « Fisiopat. d. vecch. I. S. M. », 1934.
- (8) SCHWALBE. — « Virch Arch. » v. 149.
- (9) BENEKE. — « Berl. kl. Wschr. », n. I, 1880.
- Id. « Deut. Arch. f. klin. Med. », Bd. 15, S. 538.

351113

- (10) CONSTANTIN PAUL. — De l'antagonisme, Thèse de Paris, 1866.
- (11) STURM F. — « Deut. Zschr. f. Chir. », Bd. 209, S. 406, 1928.
- (12) CENTANNI E. — Atti del II Convegno Nazionale, 1931.
- (13) SCÖRPÄTI G. — « Russ. clin. ter. sci. aff. » p. 289, 1934.
- (14) VERGA-BOTTERI. — Il cancro prim. d. pulm. Ed. Cappelli, Bologna, 1931.
- (15) TEUSCHLANDER O. — « Klin. Wschr. », S. 1606, 1929.
ID. — « Zf. f. Krebsf. », Bd. 30, S. 498, 1929.
- (16) COHEN cit. da Montanini in « Tumori », 1931.
- (17) MONTANINI N. — « Tumori » anno XVII, fasc. V e VII, 1931.
- (18) MORELLI-PERIN. — « Trattato di medicina interna », 1931.
- (19) STRUMPELL. — « Pat. spec. med. e ter. », vol. I, p. 1, 1931.
- (20) RATTI. — « Radiol. med. » v. 18, 1027, 1931.
- (21) JACOBÆUS e WESTERMARK cit. da Ratti.
- (22) DADDI G. — Le pleuriti. Ed. Vallecchi 1944.
- (23) QUENSEL. — « Acta med. Scand. » v. 58, 427 e 458, 1928.
- (24) FUCCI. — « Min. Med. » 1^o, 877, 1935.
- (25) MC CARTY cit. da Daddi: Le pleuriti, 1944.
- (26) SERGENT e KOURILSKY. — « Presse Méd. », 257, 1939.
- (27) BOSCO A. G. — « Presse Méd. », n. 51, 1929.
- (28) NIOSI. — « Min. Med. » anno XXXIII, p. 615, 1942.
- (29) LANDÉ. — « J. Lab. Clin. Med. », v. 24, 685, 1939.
- (30) HUGUENIN. — Le cancer primitif du poumon, Masson Paris 1928.
- (31) MARGOTTINI-NEGRI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », p. 306, 1941.
- (32) DADDI G. — « Policlin. (sez. med.) », 48, p. 284, 1941.
- (33) ABDERHALDEN E. — Dreden u. Leipzig T. Steinkopf, 1941, VI, 153 S. u. 19 Abb.
- (34) CATTANEO-MARIANI-GABBRIELLI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », p. 19, 1941.
- (35) CATTANEO-MARIANI. — « Arch. Sci. biol. », n. 24, 1938.
- (36) CATTANEO-MARIANI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », p. 146, 1942.
- (37) MINGAZZINI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », p. 921, 1939.
- (38) HIRSZFELD. — « Zeit. f. Imm. », 64, 1929 e 67, 1930.
- (39) IZAR. — « Klin. Woch. », 1922, n. 34; 1923, n. 14.
- (40) ASCOLI. — « Muenchen. med. Woch. », 1910, n. 2; « Ergeb. d. inn. Med. », Bd. 25, 1925.
- (41) BROSSA-BOZZOLO-LOMBARDI. — « Min. Med. », n. 33, 1926.
- (42) POLI. — « Diagn. e Tecn. di Lab. », 1939, 10, 565.
- (43) CATTANEO e SARTORI. — « Arch. Sci. biol. », n. 27, 1941.
ID. — « Gazzetta Clin. It. », 71, 1941.
- (44) LENK R. — « Röntgenpraxis » I: Aug. 15, 1929.
- (45) MILANI E. — « Policlin. (sez. prat.) », 37, April 28, 1930.
- (46) HOCHBERG L. A. — « Radiology » 32: June 1939.
- (47) BAGLIANI. — « Arch. med. e Chir. », p. 583, 1940.
- (48) TORELLI-D'ANGELO. — « Ann. Ist. C. Forlanini », p. 327, 1940.
- (49) CESA-BIANCHI cit. da Gallone: Atti e Mem. d. Soc. Lom. d. med. vol. VI, n. 2, 1938.
- (50) MONIER-VINARD e BRUNEL M. — « Bull. e Mem. d. la Soc. Medic. des Hopit. de Paris », 1937.
- (51) ROUSSET e MISCHO. — « Presse Méd. », 1937.
- (52) CESARIS-DEMEL V. — Il Cancro prim. d. pulm. « Universitas », 1940.
- (53) MORIN e DUDGEON cit. da Ruggeri: Indicaz. e limitaz. n. chir. pleuro-pulm., Vallecchi, 1941.
- (54) OMODEI-ZORINI. — « Le forze sanitarie », n. 9, 10 febbraio 1939.



