



DOTT. G. FICHERA

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

APPENDICE

1. Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori e la mancata pubblicazione Blumenthal-Brandenburg.
2. Per taluni errori di Peyton Rous.

Estratto dal POLICLINICO. Volume XVIII - C. — Anno 1911

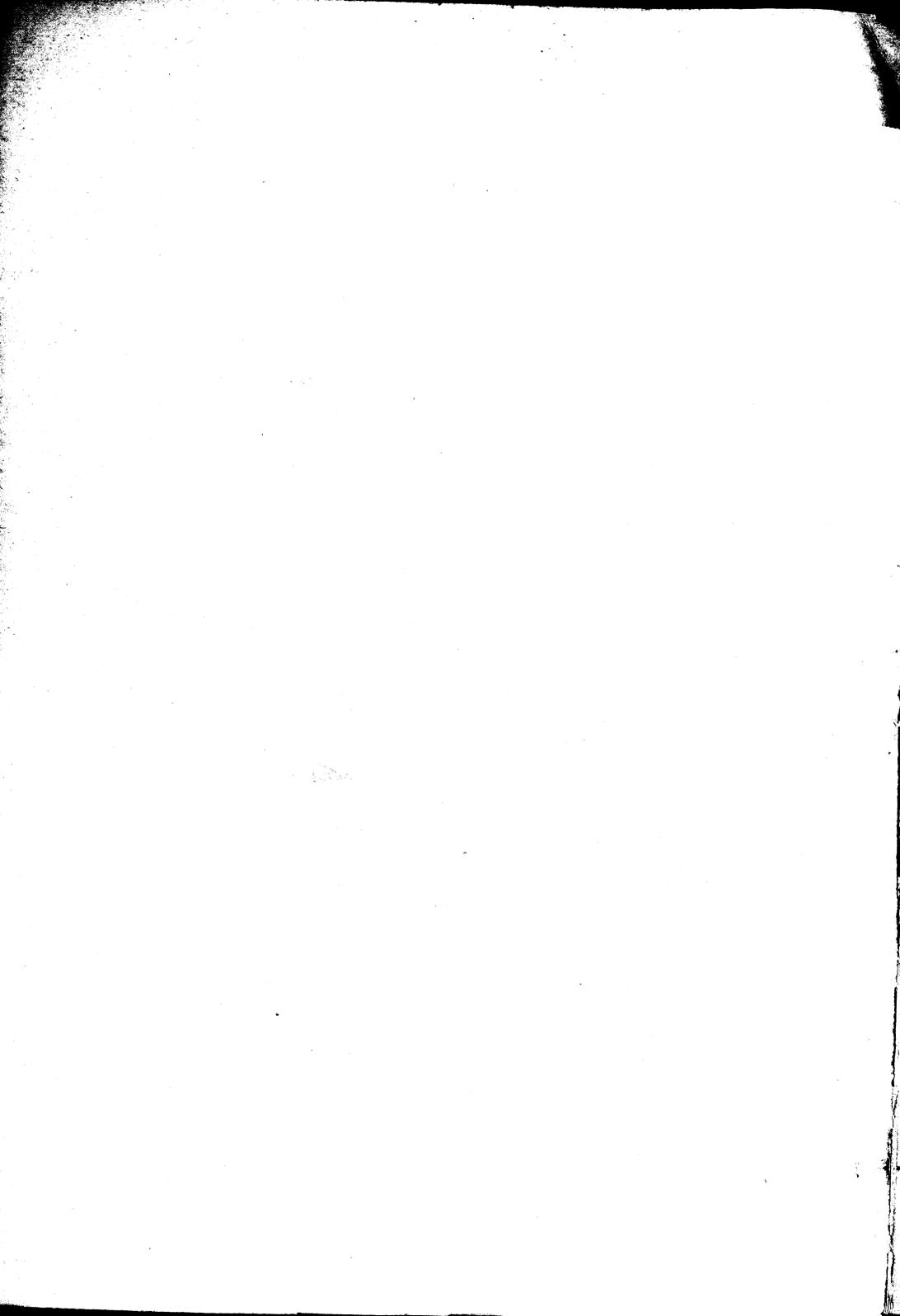


Misc. B
46-55

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO ..
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1911



DOTT. G. FICHERA

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

APPENDICE

1. Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori e la mancata pubblicazione Blumenthal-Brandenburg.
2. Per taluni errori di Peyton Rous.

Estratto dal POLICLINICO, Volume XVIII - C. — Anno 1911



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1911

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, 1911 — Tipografia Nazionale di G. Bertero e C.

Dott. G. FICHERA.

Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi

I. — Blastomiceti e tumori

Dopo le ultime pubblicazioni di Sanfelice, 1908, sono apparsi vari contributi circa i rapporti tra blastomiceti e tumori: data l'importanza dell'argomento e la notorietà degli Autori, stimo opportuno riferirne.

Un primo gruppo di ricerche riguarda il comportamento di talune proprietà difensive o immunitarie verso i saccaromiceti, un secondo comprende le indagini sulle alterazioni da questi provocate.

Cao, avendo esaminato le variazioni dell'indice opsonico verso blastomiceti patogeni e comuni in animali sani, in quelli infetti ed in altri vaccinati, viene alle seguenti conclusioni:

a) Il siero dei cani, dei conigli e delle cavie normali ha un potere opsonico naturale approssimativamente eguale verso i blastomiceti patogeni e verso i blastomiceti non patogeni.

b) Gli stessi animali, dopo vaccinati con culture di blastomiceti patogeni uccisi col calore, danno un siero dotato di un potere opsonico eguale a quello degli animali normali verso i blastomiceti non patogeni, ma assai più elevato verso i blastomiceti patogeni coi quali furono vaccinati.

c) Negli animali vaccinati, l'indice opsonico è assai più alto verso i blastomiceti patogeni che hanno servito da antigene, che verso i blastomiceti non patogeni.

d) Gli animali in preda ad un'infezione blastomicetica sperimentale, si comportano come gli animali vaccinati e l'indice opsonico del loro siero è assai più

elevato verso i blastomiceti agenti dell'infezione che verso i blastomiceti non patogeni ».

Le conclusioni di Cao sono in intimo nesso con i valori opsonici constatati, e sebbene in ogni serie di prove gli animali siano nel numero minimo possibile, l'uniformità dei risultati avvalorà le deduzioni.

Queste, così come vengono formulate, sembrano in armonia con le vedute generali delle dottrine sulle infezioni e sull'immunità.

Difatti la conclusione *a*) conferma che, anche per i blastomiceti, gli organismi sani non sottoposti all'azione di essi, presentano un indice opsonico ugualmente basso per gli stipti patogeni e per quelli saprofiti. Ciò che accade, in generale, per tutte le infezioni.

Le deduzioni *b*) e *c*) attestano che la vaccinazione eleva l'indice opsonico verso i blastomiceti patogeni adoperati, non lo modifica considerevolmente verso quelli comuni.

Quindi, si ha la riprova di un fenomeno noto, secondo cui la reazione difensiva, organica dovuta ad uno stipte patogeno è caratterizzata dalla produzione di principi immunitari attivi per gli antigeni, inattivi sui ceppi banali.

Questo principio fondamentale ha condotto ad impiegare sieri-immuni contro stipti di varia origine per distinguere dalla qualità o dall'intensità della reazione i virulenti dagli avirulenti. E, con prudente criterio, lo stesso concetto informatore ha suggerito la valutazione di grado del fenomeno immunitario sui diversi stipti o su specie affini, per rintracciare la specie batterica e talora lo stipte antigene.

Ciò si pratica per differenziare il bacillo del tifo dai para-tifi, il vibrone del colera dai colera-simili, ovvero tra loro i bacilli dissenterici o gli svariati stafilococchi. Si tratta di trovare nelle reazioni dette di gruppo quel più alto valor da mettere in rapporto con la vera specie o con il peculiare stipte agente.

Il corollario *d*) apprende che, per i blastomiceti alle reazioni immunitarie partecipa quella opsonica, onde il siero degli animali infetti guadagna in batteriotropine.

Che ciò accada elettivamente verso i blastomiceti patogeni, rappresenta una nuova conferma delle leggi sopra enunciate, e costituisce la ragione grazie cui nelle pratiche di vaccinazione si accorda la preferenza all'auto-stipte, per avere una maggiore quantità di sostanze-immuni utili al caso; ed il motivo per il quale, in mancanza del ceppo autogeno, si raccomanda l'impiego di stipti molteplici, allo scopo di ottenere gli anticorpi più adatti contro l'agente infettivo.

Circa la speciale considerazione che nel caso in esame si tratta di reazioni immunitarie studiate in funzione opsonica, bisogna aggiungere che anche per tale esponente di protezione organica gli stessi fatti erano stati associati in precedenza.

La molteplicità e specificità delle opsonine, messa in dubbio o negata per i sieri normali da Mac Farland e L'Engle, da Neufeld, è sostenuta, così per i sieri normali come per quelli immuni, da Wright, Rosenthal, Bulloch e Western, Fyshe, French, Schotmüller e Much.

Questi due ultimi Autori, mediante le proprietà opsoniche dei sieri di malati,

asseriscono di essere riusciti a precisare la diagnosi in casi rispettivamente di tifo e di paratifo; rilevando un diverso comportamento specifico delle proprietà opsoniche del siero, anche quando questo non dava alcun sussidio diagnostico nelle prove di agglutinazione.

Schotmüller e Much affermano, ancora, di aver riscontrato modificazioni specifiche dell'indice opsonico in casi d'infezione da coli, nei quali fu isolata una varietà a caratteri particolari, definita da loro « *bact. coli haemolyticum* ». Le deviazioni delle proprietà opsoniche erano limitate a questa varietà, mentre per il *bact. coli commune* non se ne rilevavano.

Allo stesso modo in casi di meningite cerebro-spinale le proprietà opsoniche del siero erano modificate per il diplococco di Weichselbaum, mentre apparivano normali per il tipo Jäger.

Le indagini di Cao, quindi, dimostrano che verso i saccaromiceti l'organismo reagisce di regola come nelle ordinarie infezioni. Esse non portano alcun elemento in favore dell'etiologia blastomicetica dei neoplasmi; anzi, al contrario, constata che gli animali, (cane, coniglio, cavia) inoculati con blastomiceti patogeni, morirono tutti per blastomicosi ed all'autopsia presentarono non tumori veri e propri, ma tessuti reattivi proliferati intorno a saccaromiceti neofornanti: ossia, « pseudotumori del Sanfelice ».

Con ragione, quindi, la nota porta il semplice titolo: « L'indice opsonico nelle infezioni da blastomiceti ».

Binaghi ha studiato: « L'indice opsonico dei tumori maligni ».

L'Autore in modo assai chiaro enuncia il movente delle sue indagini: « Io ho istituito delle ricerche sul sangue di individui affetti da tumori maligni, non già per portare un qualunque contributo teorico alla dottrina delle opsonine, ma allo scopo di servirmi di essa per confermare indirettamente la teoria della natura parassitaria dei tumori maligni. Il concetto informatore di queste mie ricerche è il seguente: se — come stanno a dimostrare le esperienze del Sanfelice e più che tutto i suoi successi di sieroterapia — i tumori maligni sono una tossi-infezione e più precisamente se i blastomiceti sono i produttori della tossina neoplastica; data la specificità delle opsonine, il siero degli individui affetti da cancro o da sarcoma dovrebbe avere un potere opsonico più spiccato di quello posseduto da un siero normale o da un siero di individuo affetto da altro morbo ».

Come si rileva agevolmente, Binaghi, dopo l'esposizione del proprio intento, costruisce un sillogismo di cui le premesse sono: 1) le esperienze di Sanfelice, specie quelle di sieroterapia, dimostrano la natura parassitaria, blastomicetica dei tumori; 2) nelle infezioni gli infermi hanno un siero con indice opsonico specificamente più alto per l'agente patogeno; da ciò la deduzione: gli individui affetti da tumori hanno indice opsonico elevato verso il *saccharomyces neofornans* o i blastomiceti patogeni, in generale.

Cominciamo dalle premesse, e segnatamente dalla prima: si può asserire che le pubblicazioni di Sanfelice abbiano fornito tale prova della origine blastomicetica dei neoplasmi, da prenderle a base di ricerche complementari o dipendenti? A me pare che quanti Autori si sono occupati di quelle vedute e di quelle esperienze ne-

ghino ciò, ed in particolar modo respingano la dimostratività delle prove di sieroterapia.

Non voglio in proposito ricordare quanto ho ripetutamente scritto, ma chi non conosce le critiche minuziose e le conclusioni concordemente avverse, al valore di quei saggi, dovute a Veratti, Durante, Lustig, Stropeni, Franchetti, Vidal?

Riporto, fra tutte, le considerazioni di Veratti: « Il terzo gruppo delle ricerche di Sanfelice comprende i tentativi di sieroterapia dei tumori maligni: l'argomento parrebbe a prima vista esorbitare dal compito a me assegnato, ma in verità vi rientra, perchè il giudizio sui risultati delle esperienze di sieroterapia dei tumori dipende dalla diagnosi istologica dei tumori, sui quali la cura è stata tentata, e dall'apprezzamento delle modificazioni di struttura, che in essi si sono verificate in seguito alla cura.

Sanfelice usò del siero di cani preparati con ripetute iniezioni di culture vecchie di blastomiceti patogeni, che non contenevano più germi vivi, ma solo i loro corpi ed i prodotti solubili. Le iniezioni vennero fatte in dose di 20-30 cmc. sotto la cute e ripetute ad intervalli di alcuni giorni fino a raggiungere la quantità totale di 200, 300, 350 cmc. in un periodo di 2, 3 mesi.

Le esperienze, delle quali finora è stato pubblicato il risultato, riguardano 11 cani; di questi 7, due maschi e cinque femmine, presentavano la ben nota malattia dei genitali, che va sotto il nome di sarcoma di Sticker, tre femmine erano affette da cancro delle mammelle, ed una aveva un tumore del connettivo sottocutaneo che, in base all'esame clinico, fu giudicato un sarcoma.

I sette cani affetti da tumori dei genitali guarirono tutti più o meno completamente: per apprezzare però al suo giusto valore questo risultato, in apparenza brillante, bisogna tener conto di due circostanze di fatto, delle quali a nessuno potrà sfuggire l'importanza.

1° che il tumore di Sticker, sebbene abbia una struttura molto simile a quella dei sarcomi a cellule rotonde, si differenzia dai veri tumori per la contagiosità (diffusione coi contatti sessuali), per la trasmissibilità per innesto in animali di razza ed anche di specie diversa, pel fatto, come risulta dagli studi di Bashford e Wade, che, quando vien riprodotto sperimentalmente per innesto, non si sviluppa, come i veri tumori, dagli elementi innestati, ma alla sua formazione prendono parte anche gli elementi dell'ospite;

2° che i tumori di Sticker sono guariti spontaneamente e, dopo aver raggiunto proporzioni considerevoli, spesso regrediscono e in breve tempo si riassorbono completamente.

Fatti di regressione spontanea sono riferiti con tutti i particolari nei lavori di Sticker; fatti simili sono ricordati da Bashford, da Beebe ed Ewing, ed io stesso di recente ho avuto occasione di osservarne parecchi esempi.

Ricordo un cane che aveva alla regione inguinale un tumore sviluppatosi in seguito ad innesto; la neoformazione andò lentamente aumentando per un paio di mesi, fino a raggiungere il volume di un uovo di gallina, poi ad un tratto, senza ragione apparente, cominciò a regredire rapidamente ed in meno di tre settimane scomparve del tutto. Di recente, in America, Crile e Beebe osservarono la regres-

sione del tumore dei genitali dei cani in seguito a trasfusione di sangue di cani immuni — forse anche in questi casi si tratta di guarigione spontanea!

Per queste ragioni è, a mio avviso, da giudicarsi poco opportuna la scelta di questa malattia dei cani per sperimentare l'azione di un siero contro i tumori maligni in generale.

I risultati positivi ottenuti hanno un valore scarso come prova dell'efficacia terapeutica del siero contro questa particolare affezione perchè essa è spesso guaribile spontaneamente, ed un valore nullo come prova dell'efficacia del siero contro i tumori maligni, perchè non è dimostrato che lo pseudosarcoma di Sticker sia da classificarsi fra i tumori maligni.

Nei tre casi di cancro della mammella, sulla diagnosi della natura dei tumori non vi è luogo a discussioni, perchè in ciascuno fu eseguito l'esame istologico di un frammento esciso prima dell'inizio della cura. Ma i risultati qui furono molto diversi da quelli ottenuti nei tumori dei genitali: in nessuno dei tre casi si ebbe guarigione completa. Infatti nella prima cagna « tre mesi dopo l'inizio della cura, vedendo che il tumore, quantunque avesse diminuito di consistenza e di volume, non era scomparso » l'A. decide di esportarlo; nella seconda « dopo quattro mesi dall'inizio della cura, vedendo che il tumore era diminuito un po' di volume e di consistenza, ma non era scomparso, si decide di portarlo via » e nella terza « cinque mesi dopo l'inizio della cura fu escissa la neoplasia, che era diminuita di volume e di consistenza ».

L'esame microscopico dei tre tumori asportati dopo la cura col siero ha permesso di rilevare delle note di degenerazione avanzata del tessuto canceroso, fatti di calcificazione, formazione di cisti e specialmente una particolare ipertrofia con degenerazione jalina dello stroma connettivo, il quale finisce coll'isolare e strozzare gli elementi cancerosi, così che il tumore per larghe zone appare trasformato in una massa omogenea, colorabile in bluastro coll'ematossilina, racchiudente qua e là, come in piccole nicchie, cellule cancerigne isolate od a gruppi in istato di degenerazione e di necrobiosi.

Su queste modificazioni regressive del tessuto canceroso Sanfelice fonda la conclusione che, anche nei casi di vero cancro della mammella, il siero ha spiegato una efficace azione terapeutica, sebbene non sia stata ottenuta la guarigione completa.

Tale conclusione, a mio avviso, non si può accettare senza riserve, perchè è noto che, nel cancro della mammella del cane, dei fatti regressivi molto accentuati ed, in particolare, la ipertrofia degenerativa dello stroma connettivo si osservano di frequente all'infuori di qualunque trattamento terapeutico. Io stesso ho esaminato quest'anno un caso di cancro della mammella in una cagna, nel quale la parte maggiore del tumore, grosso come un pugno, era costituita da connettivo in degenerazione jalina, con ampie cavità cistiche, estese zone necrotiche e punti calcificati, mentre il tessuto canceroso ben riconoscibile anche ad occhio nudo pel suo colore bianco, era limitato a piccole isole o noduetti alla periferia. Nella massa di connettivo jalino si notavano, qua e là, gruppi di cellule epiteliali ed anche singoli elementi isolati, racchiusi entro piccole nicchie, così che l'insieme del tessuto

assunse un aspetto somigliante a quello di una cartilagine ialina, quell'aspetto stesso sul quale Sanfelice insiste nelle sue descrizioni.

Perciò io non credo che i fatti degenerativi e di reazione del connettivo osservati da Sanfelice nei cancri delle mammelle di cagna sottoposti alla sieroterapia siano da interpretarsi come manifestazioni di un processo di guarigione, provocato dal siero, ma piuttosto come fenomeni di regressione parziale, spontanea, che nel cancro delle mammelle del cane si osservano di frequente ed assumono una estensione ed una intensità maggiore che in altri tumori.

L'undicesimo ed ultimo caso riguarda una cagna, nella quale esisteva un grosso tumore sottocutaneo al lato sinistro dell'addome; si giudicò trattarsi di sarcoma e, fatta la cura col siero, si ottenne la guarigione completa. Anche questo successo, però, ha ben scarso valore!

Prima della cura non si procedè alla escissione di un pezzo per l'esame istologico « lasciando al siero, dice P.A., il compito di fare la diagnosi » e si ammise la natura sarcomatosa dell'affezione in base ai semplici caratteri clinici!

Riassumendo, io credo che, davanti alle conclusioni formulate da Sanfelice sulla eziologia, patogenesi e cura dei tumori maligni, si imponga per ora un atteggiamento di grande riserbo. Non si può accettare come un fatto dimostrato l'esistenza costante di saccaromiceti nei tumori maligni dell'uomo e degli animali; non è dimostrato che le formazioni prodotte negli animali coll'inoculazione di culture vecchie di blastomiceti e delle loro tossine siano veri tumori, perchè la loro struttura non depone in modo decisivo in tal senso e l'asserita proprietà dei loro elementi di resistere al trapianto in animali della stessa specie può essere simulata dalla presenza in essi di blastomiceti.

I tentativi di sieroterapia non danno la prova dell'efficacia terapeutica dei sieri usati, perchè nei casi, nei quali la cura ebbe esito positivo, non si trattava di veri tumori maligni, ma di una affezione di natura oscura e spesso guaribile spontaneamente; mentre nei casi di veri tumori maligni, istologicamente accertati, la cura ebbe esito negativo ».

Ai commenti di Veratti, aggiungo ciò che allo stesso proposito scrive Vidal: « Remarquons toutefois, en ce qui touche le cancer épithelial mammaire, que les trois animaux n'étaient pas cliniquement guéris à l'heure de l'ablation, après le traitement, des noyaux résiduels. Sanfelice table surtout, pour démontrer une action curative spécifique de sa méthode, sur la présence de lésions qu'il décrit fort bien, en insistant surtout sur des dégénérescences colloïdes, plus que rares, à son dire, spontanément dans ces tumeurs; or, chez la chienne précisément, les exemples en sont fréquents dans le cancer mammaire. Quant à la discussion qui, relative au troisième cas, voudrait identifier un noyau cartilagineux à une production d'origine cicatricielle issue de la cellule maligne, elle ne tendrait rien moins qu'à faire admettre avec l'auteur l'impossibilité de rencontrer dans la mammelle des tumeurs à tissus multiples: quelques histologistes, vétérinaires surtout, pourront douter peut-être qu'il en soit ainsi ».

Tale è, dunque, l'unanime apprezzamento di quelle esperienze che dovrebbero costituire la sostanziale forza della prima premessa di Binaghi; e passo alla seconda.

Questa ammette che negli infermi il siero presenti un più spiccato indice opsonico: ossia, come si rileva da tutto il contesto del lavoro, un aumento di opsonine sulla quantità media normale.

Ora si può asserire che l'elevazione dell'indice opsonico specifico caratterizzi lo stato di malattia e conduca alla diagnosi?

Ecco quanto al riguardo un competente Autore scrive: Sauerbeck, riassumendo i lavori di Wright e della scuola di questi, così si esprime: « Zunächst versicherte er (Wright) sich an grossem Material noch einmal des Verhaltens von Patienten mit bekannter Infektion (Tuberkulösen); er fand die Sätze bestätigt, die oben aus seinen und seiner Mitarbeiter Befunden abgeleitet worden sind: abnorm niederer Index, wo ein Herd besteht, von dem aus eine Abgabe von Bakterienprodukten an den Kreislauf nicht erfolgt, schwankenden Index, bald erhöhten bald herabgesetzten, wo gegenteils « Autoinokulation » erfolgt (entsprechend der positiven und negativen Phase).

Daraus wurde gefolgert: Ist der Index gegenüber einem bestimmten Bakterium dauernd normal, so kann die Infektion mit diesem Bakterium ausgeschlossen werden; ist er dagegen dauernd niedrig, so handelt es sich um eine lokalisierte Ansiedelung dieses Bakteriums; schwankt er, so liegt eine Infektion mit Beteiligung des Gesamtorganismus vor; ist er dauernd erhöht so ist die Infektion glücklich überwunden oder es ist eine künstliche Impfung vorausgegangen ».

In guisa non dissimile si esprimono Autori più recenti: Citron, Ascoli, ecc.

Si che l'indice opsonico è stabilmente elevato nei casi in cui l'infezione è vinta o nei soggetti vaccinati. Ora nessuna delle due condizioni risponde a quella dei cancerosi in atto, quindi prestabilire che l'indice opsonico fermamente alto sia criterio diagnostico sicuro non è affermazione accettabile.

Data questa discordanza, tra premesse di Binaghi e stato delle conoscenze, sarebbe lecito tralasciare le deduzioni; ma poichè esse potrebbero avere un valore proprio e sussistere malgrado gli erronei presupposti, credo opportuno brevemente esaminarle.

Binaghi su 20 infermi, 14 per canero 6 per sarcoma, ha stabilito l'indice opsonico verso il *saccharomyces neoformans* di Sanfelice, stipse originale.

In 10 di tali ammalati egli ha valutato comparativamente l'I. O. rispetto al *sacchar. neof.*, ad un blastom. banale ed al *bact. coli*, in altri 10 individui affetti da malattie diverse ha esaminato l'I. O. in funzione del *sacch. neof.* Sanf.

Dal complesso delle prove, Binaghi conclude: « l'I. O. per il *sacch. neof.* negli individui affetti da tumore maligno è costantemente più elevato di quello degli individui sani, preso come unità. Tale elevazione, almeno per i casi da me studiati, varia da un minimo di 1.23 a un massimo di 2.36. Questa variazione d'indice è in rapporto direttamente proporzionale col grado di maggiore o minore infettività del tumore; essa è specifica e potrebbe quindi essere assunta come criterio diagnostico da utilizzarsi in pratica.

« La presenza di opsonine specifiche per i blastomiceti patogeni nel sangue di individui affetti da cancro o da sarcoma è la conferma indiretta della natura parassitaria dei tumori maligni; i blastomiceti sono i parassiti del cancro e del sarcoma ».

A questo compendio mi sia consentito far seguire alcune brevi considerazioni.

Anzi tutto per i 20 infermi, qualunque lo stadio della malattia qualunque l'epoca delle prese di sangue, in taluni casi ripetute anche dopo l'operazione. l'indice opsonico fu sempre elevato.

Ciò che, come ho già obiettato, costituisce una notevole deroga dalle regole, secondo cui ad infezione in atto l'indice opsonico è minore ovvero oscillante intorno alla norma.

Qui, invece, è il raddoppiare o triplicare della forza di difesa opsonica che denota la presenza del tumore, non solo, ma il massimo di reazione protettiva coincide con la maggiore malignità e il peggior decorso del neoplasma.

L'indice opsonico basso sarebbe invece indizio di assenza di tumore, o di ritorno alla sanità dopo asportazione, ciò che, per altro, non potè lo stesso Autore riscontrare nei casi seguiti dopo interventi radicali.

L'aumento dell'I. O. è specifico, sostiene egli; ma tra i suoi casi ne annovera uno diagnosticato come « cancro del piloro » con I. O. = 1.24. Proprio per tale caso l'A. scrive che: « La diagnosi di natura non fu fatta che con criteri puramente clinici. L'ammalato fu operato di gastro-enterostomia per ovviare ai fatti di grave stenosi pilorica e dopo l'atto operativo migliorò assai tanto da guadagnare, nello spazio di un mese e mezzo, kg. 13 in peso e da aversi un aumento sensibilissimo nel numero delle emazie e nel tasso emoglobinico.

Questo risultato non esclude che il tumore non fosse realmente di natura neoplastica, e il miglioramento ottenuto deve in tal caso riferirsi ai benefici apportati dall'operazione nella funzione digerente. Ma sono legittimi i dubbi, tanto più in quanto oggi vanno meglio studiandosi alcune forme di tumori infiammatori dello stomaco, che non sono certamente neoplasmi, ma che ne simulano l'aspetto e la sintomatologia. Così e non altrimenti si spiegano i casi dei così detti cancri dello stomaco guariti dalla gastroenterostomia.

Il mio operato, a otto mesi di distanza dalla cura praticata, è ancora in buona salute ».

Orbene, in questo caso, che lo stesso Binaghi tende a ritenere di natura non neoplastica e quindi non in rapporto con proprietà patogene di blastomiceti, l'indice opsonico, detto specifico, era di 1.24.

Inoltre, sempre a proposito di tale asserita specificità, devo ricordare che, Jacobs e Geets hanno esaminato l'I. O. dei cancerosi rispetto al *micrococcus neoformans* ed avendolo trovato di solito specificamente abnorme, epperò diminuito, non cresciuto come per il *sacchar. neof.* secondo Binaghi, hanno praticato la vaccinazione sotto il controllo opsonico. In alcuni individui non avvenne modificazione e il decorso proseguì fatale, in altri l'indice si elevò, con curva immunitaria tipica, i dolori attutirono, la cachessia regredì, il peso del corpo crebbe, ed il tumore divenne più piccolo, mobile.

Di 46 malati gli Autori ne considerarono 12 guariti stabilmente, 7 liberi da più mesi, 9 in trattamento, 11 senza alcuno effetto.

Similmente Wright, con la vaccinazione opsonica, sostiene di aver guarito un

caso inoperabile di carcinoma della lingua e del faringe; mentre su altri 4 casi solo in 2 osservò lieve miglioramento.

Le ricerche nello stesso modo compiute da van Ermengem e Debasieux, al pari di quelle di Musgrave Woodman, riuscirono negative; e da quattro anni non ne sono venute altre a convalidare le prime.

Così stando le cose, volendo accogliere da un canto i risultati di Binaghi, dall'altro quelli di Jacobs e Geets, di Wright si è costretti a formulare varie interpretazioni:

a) gli stessi tumori hanno agenti specifici diversi (*saccharomyces* di Sanfel., *micrococcus* di Doyen); ovvero, *saccharomyces neoformans* e *micrococcus neof.* rappresentano lo stesso agente, o quanto meno rispondono ugualmente per la diagnosi opsonica e per la terapia vaccinica;

b) le opsonine dei cancerosi messe in evidenza con le valutazioni rispetto al *saccharom.* ed al *micrococcus neoformans* non sono specifiche; ovvero le variazioni nel potere opsonico notate verso vari germi (*saccharom.* e *microc. neof.*) negli individui affetti da tumore, non hanno alcun rapporto con la etiologia dei blastomi.

Dico subito che l'ultima ipotesi, nella seconda forma, mi sembra la vera. Essa spiega perchè adoperando il vaccino di *micrococcus neoformans* (Jacobs e Geets, Wright) oppure quello di *sacchar. neof.* (Cao) si debba avverare l'aumento che, nell'uso prudente ed esperto, destano i vaccini batterici in genere. Essa inoltre può legittimare, entro verosimili confini, le variazioni riscontrate nel siero di sangue dei cancerosi.

Difatti a me pare eccessivamente semplicista la formula di Binaghi: indice opsonico accresciuto per blastomiceti = tumore maligno da blastomiceti.

Io credo che accettando senza controllo i valori raccolti, questi debbano solo testimoniare che, in individui con neoplasmi accada di riscontrare una reazione contro saccaromiceti, così come essa può occorrere verso il *micrococcus neoformans*, od altri microrganismi patogeni.

Riguardo la etiologia blastomicetica dei tumori, la questione essenziale non consiste nel riconoscere che blastomiceti siano reperibili in individui affetti da neoplasmi, ma nel dimostrare il nesso causale tra parassiti e blastomi.

In realtà, se molti escludono la presenza anche accidentale di blastomiceti nei soggetti portatori di neoplasmi, taluni ammettono che ciò sia dato allo stesso modo che per altri germi, pei quali nessuno pone in dubbio ogni assenza di legame con la insorgenza del processo morboso.

Anzi, per le forme neoplastiche in rapporto con cavità esposte od infette, e segnatamente per quelle ulcerate, la presenza di blastomiceti in seno ai tessuti patologici od anche nelle ghiandole linfatiche prossime, e magari a distanza non è respinta da taluni Autori. I quali riconoscendo l'infezione blastomicetica accidentale non troveranno alcuna necessità di negare possibili variazioni dei poteri di difesa, compresi gli opsonici, verso quella od altre infezioni di uguale significato.

Ora, non mi pare si debba tralasciare il rilievo che nei casi studiati da Binaghi ve ne sono diversi in cui la penetrazione di microrganismi patogeni appare

facile: ad esempio, 1 cancro della guancia; 1 cancro della guancia diffuso alla bocca ed al collo; 1 cancro diffuso dello stomaco, con cachessia; 1 cancro del piloro (?); 1 cancro del sigma colico; 1 cancro dell'utero; 1 sarcoma dell'antro d'Highmore diffuso all'orbita e alla bocca; 1 sarcoma della tonsilla esteso al collo ed alle coane posteriori.

Inoltre, le elevazioni dell'I. O. riscontrate toccarono un minimo di 1.23 ed un massimo di 2.36; è notevole che il minimo appartiene a forme chiuse: cancro fibroso della mammella (1.23), fibrosarcoma della fossa sopraclavicolare (1.30) mentre il massimo deriva più volte da forme esposte: cancro della guancia (2.33), sarcoma dell'antro d'Highmore diffuso alla bocca (2.06).

Alle osservazioni ora enunciate, si aggiunga che, l'I. O. alto, considerato dallo stesso Binaghi come espressione di difesa, risultò tanto più elevato quanto più grave era il decorso, che esso non diminuì nettamente con la estirpazione del tumore, ma evidentemente salì con l'avanzare della cachessia.

Di guisa che, a contentarsi delle apparenze, l'aumento dell'I. O. parrebbe una funzione od un indice di cachessia, oppure l'attivarsi di una forza difensiva sembrerebbe il segno di un peggiore andamento ed un maggiore sviluppo del morbo, che le accresciute difese dovrebbero combattere.

Ma anche tale contraddizione è sanata dal ritenere tumori e blastomiceti, ove siano insieme, autonomi fra loro stessi e rispetto all'organismo; per cui mentre questo risponde all'infezione con le modificazioni del potere opsonico e tenta contrastarla o la vince, il tumore segue il proprio corso e la recidiva o la cachessia si presentano e svolgono in maniera del tutto indipendente.

Chè se così non fosse e l'I. O. verso i blastomiceti avesse valore in oncologia, dalla constatazione che esso è tanto più alto quanto più grave l'evoluzione e tanto più vicino alla norma quanto più benigno il decorso, bisognerebbe dedurre che, a scopo terapeutico, per avvicinarsi alla sanità o all'infrenamento del morbo si dovrebbe abbassare non aumentare l'I. O.

Dato quanto è noto sinora, non ritengo che le recenti indagini sull'indice opsonico verso i blastomiceti possano trarre a condividere la previsione formulata da Binaghi, nei seguenti termini:

« Queste ricerche se conserveranno tutto il loro valore dal punto di vista puramente scientifico non ne avranno che pochissimo o lo perderanno del tutto dal punto di vista pratico, il giorno in cui (e speriamo tra breve) il siero di Sanfelice, mezzo non fallace di diagnosi, prognosi e cura, sostituirà tutte queste troppo lunghe e troppo minuziose indagini di laboratorio ».

Riassumo il secondo gruppo di lavori: ossia, quelli riguardanti la natura e il decorso delle lesioni da blastomiceti patogeni.

Di Cao ho già detto, che nel cane, nel coniglio, nelle cavie inoculate con *saccharomyces neoformans*, ebbe a riscontrare blastomicosi con pseudotumori, costituiti da tessuti reattivi, proliferati intorno ad accumuli di saccaromiceti che avevano invaso i visceri degli animali venuti tutti a morte, per infezione generale, in breve tempo: 35-37 giorni.

Franchetti ha eseguito l'esame batteriologico di circa 30 tumori, quasi tutti tolti dal vivente con atto operativo; di essi 28 erano dell'uomo e 5 del cane, tra i primi 17 cancri della mammella, 5 tumori epiteliali di altre regioni, 4 sarcomi, 1 linfoma, ed, inoltre, 1 gozzo.

In due casi egli ottenne rare colonie di blastomiceti, sviluppatesi nelle piastre con molti microrganismi comuni, dopo che le piastre erano state ripetutamente aperte; questi blastomiceti si dimostrarono patogeni per le cavie, solo se inoculati in dosi massive, ed in modo incostante; per tali motivi Franchetti, attribuendone lo sviluppo ad inquinamento, non li adoperò per ulteriori ricerche.

Egli invece utilizzò due altri stipti derivanti da due cancri della mammella, anzi, il primo da una ghiandola linfatica con metastasi di un epiteloma ulcerato; in entrambi i casi i blastomiceti vennero isolati da altri germi banali insieme coi quali si erano presentati.

Gli esperimenti sugli animali compiuti con questi due ceppi e con uno stipte di *saccharomyces neoformans* di Sanfelice, hanno condotto l'Autore alle conclusioni che trascrivo:

« Per ciò che concerne la presenza di questi parassiti nei tumori credo di dover confermare la difficoltà di isolarli in colture pure, anche valendosi della tecnica la più rigorosa, ciò che si accorda con quanto è stato osservato da altri ricercatori e da Sanfelice stesso. Rimane, quindi, sempre il dubbio se tali germi provengano veramente dal tessuto e non dall'ambiente esterno.

Non si può però negare che i blastomiceti così isolati sono dotati di un potere patogeno e danno luogo a infezioni piuttosto lente, accompagnate da notevole deperimento organico. Dallo studio delle lesioni prodotte da tale infezione si deve concludere, che essa è caratterizzata da una intossicazione generale e da manifestazioni locali che, pur avendo il tipo delle alterazioni infiammatorie acute, solo raramente e nei ratti, rivestono il carattere di veri granulomi e non mai quello di tumori maligni.

I fenomeni di produzione di tessuto di granulazione o connettivo non sono, in generale, più spiccati di quelli che si verificano in altre infezioni a decorso cronico o per la semplice presenza di corpi estranei, e se qualche volta possono dar luogo a neoformazioni, che istologicamente presentano la struttura di alcuni tumori maligni (sarcomi), queste non hanno i caratteri essenziali dei tumori stessi, cioè la tendenza all'accrescimento senza limiti e alla formazione di metastasi cellulari.

Neppure le esperienze sull'azione dei prodotti tossici dei blastomiceti permettono, almeno finora, di attribuire ad essi proprietà stimolatrici della proliferazione cellulare. Infine, mi sembra non privo d'importanza il fatto che due ceppi di blastomiceti isolati da tumori hanno mostrato proprietà biologiche simili ad un ceppo del *Saccharomyces neoformans*, non essendosi però, nè con quelli, nè con questo, ottenuta la formazione dei tumori maligni ».

Lustig, sotto la cui guida Franchetti aveva compiuto gli esperimenti, così ha commentato: « Da tutte queste ricerche che io ho sempre seguito con particolare interesse, credo non si possa, almeno per ora, trarre diversa conclusione, che i blastomiceti con cui sperimentò il Franchetti sono in grado di produrre delle in-



fiammazioni croniche dei tessuti a tipo granulomatoso, ma non danno origine a veri neoplasmi, dei quali mancano nelle forme morbose da essi provocate sia il quadro anatomo-patologico, sia i caratteri istologici ».

Stropeni condusse a termine numerose ricerche con vari stiptipi di *Saccharom.*, compreso il *neof. Sanf.*, iniettando nei topi, ratti, cani, cavie, in singole serie: blastomiceti puri, i prodotti filtrati senza blastomiceti, i prodotti coi blastomiceti ed i substrati di nutrizione, i soli terreni nutritivi sterili.

L'Autore riassume i risultati delle sue esperienze nelle seguenti proposizioni:

« 1° È affatto priva di fondamento l'affermazione del Sanfelice, che i saccaromiceti seminati su patate e chiusi alla fiamma dentro le provette di coltura siano morti dopo 20-30 giorni di dimora in termostato a 37°;

« 2° I tumori ottenuti coll'iniezione di saccaromiceti non possono essere considerati veri blastomi, e per il loro modo d'insorgere e per la struttura e per il decorso affatto simile ai granulomi, segnatamente a quelli ottenuti coll'iniezione degli stessi substrati uniti alle tossine blastomicetiche e a blastomiceti fortemente attenuati;

« 3° I lavori di Corselli e Frisco, Roncali, Plimmer e Leopold o non dimostrano obiettivamente quanto tendono ad affermare o non resistono ad una critica obiettiva;

« 4° La statistica dimostra infondata l'asserzione del Sanfelice ch'egli sia riuscito a produrre sperimentalmente dei veri carcinomi;

« 5° La teoria del Sanfelice che i tumori maligni siano dovuti all'azione di tossine elaborate *in vitro* dai blastomiceti è indimostrata, perchè le esperienze che dovevano sostenerla risultano basate su presupposti erronei;

« 6° Come dimostrò il Veratti, i tentativi di sieroterapia dei tumori maligni con antitossine ottenute mediante la iniezione di tossine blastomicetiche « non danno la prova dell'efficacia terapeutica dei sieri usati, perchè nei casi nei quali la cura ebbe esito positivo non si trattava di veri tumori maligni »; « sicchè la dimostrazione della teoria saccaromicetica dei blastomi non può poggiare sopra la specificità di questi sieri anticancerigini;

« 8° Noi non diciamo che i blastomiceti possano generare cancri e sarcomi; diciamo solamente che fino ad oggi non ne abbiamo la prova sperimentale (Maffucci e Sirleo) ».

Tiberti si propone di studiare nei ratti albinici gli effetti della iniezione di filtrati culturali sicuramente amicrobici di *Saccharomyces neoformans*, collo speciale intento di controllare quanto il Sanfelice aveva enunciato, circa la possibilità di ottenere sperimentalmente processi neoplastici mediante la semplice iniezione di tossine blastomicetiche.

In nessuno degli animali inoculati egli ebbe ad osservare alcuna proliferazione tipica od atipica di tessuto; riscontrò invece nei vari organi, lesioni in nulla differenti da quelle provocate dalle tossine di altri germi patogeni.

Alessandri e Zapelloni hanno praticato numerosi esperimenti sui ratti, iniettando il liquido di colture in brodo di barbabetola, vecchie di almeno due mesi,

filtrato su carta e centrifugato, nonchè l'autolizzato di patina di coltura su barbabietola o patata di *saccharomyces neoformans* Sanf. (stipite Krahl).

Gli Autori ottennero talora blastomicosi, talora blastomicomi, alcuni molto voluminosi, i quali all'esame microscopico si rivelarono per ammassi di elementi parassitari con produzione connettivale di origine reattiva.

Nella maggior parte degli animali, anche dopo iniezioni ripetute nè in sito nè a distanza Alessandri e Zapelloni osservarono nulla di anormale; mai riscontrarono tessuti neoformati a tipo blastomatoso.

Da quanto è avanti riportato emerge che, i vari ricercatori convengono nel dichiarare che, procedendo nelle maniere più svariate, coi blastomiceti non si riscontrano mai tessuti neoplastici, i quali possano derivare dall'azione di tali parassiti.

Discorde da tutti i precedenti lavori è quello di Galeotti e Pentimalli.

Questi Autori adoperarono tre stipti di blastomiceti: 1 *saccharom. neof.* di Sanfelice, e 2 *saccharom.* della collezione di Krahl. Secondo Galeotti e Pentimalli tutti e tre gli stipti possedevano uguale potere patogeno, quindi venne ritenuto superfluo ricordare ciascuna volta il ceppo impiegato.

Gli esperimenti furono compiuti su 27 cani e 48 ratti. Ciò si desume dal lavoro, il cui esame dà quattro ratti in più di quelli segnati nella tabella riassuntiva annessa, nella quale per la settima serie appaiono 4 ratti invece degli 8 indicati nel testo.

Tali 75 soggetti d'esperimento sono variamente distribuiti nelle sette serie di ricerche, le quali circa l'esito andrebbero considerate nel modo seguente:

Ricerche in cui furono riscontrati pseudotumori, metaplasie, neoplasmii (endotelomi, sarcomi, adenomi, adenocarcinomi, epitelomi):

Serie prima: con colture vecchie in brodo di barbabietola.

Serie terza: con estratti, ad alta pressione, di colture.

Serie quarta: con estratti, ad alta pressione, di patine.

Serie sesta: con nucleoproteidi.

Serie settima: con prodotti di autolisi.

Ricerche negative, per le lesioni sopra descritte:

Serie seconda: con filtrati.

Serie quinta: con estratti, ad alta pressione, di patine.

Al primo esame si rileva la differenza fra la serie 4^a positiva e la serie 5^a negativa, sebbene entrambe fatte con estratti alla pressa, ottenuti da patine di colture su terreni solidi. Gli Autori giustificano tale contrasto scrivendo che l'estratto sterile impiegato nella serie 5^a non diede i reperti forniti dalle serie 3^a e 4^a, esperimenti con estratti non sterili, forse perchè la dose alta iniettata provocò intossicazione dei tessuti invece che stimolazione dell'attività proliferativa.

Di fronte a tale disparità di esito e alla interpretazione datane, mi pare convenga esaminare la quantità e la qualità del materiale adoperato.

Il paragone è facile tra la serie quarta e quinta, poichè in entrambe si trattava di estratti alla pressa da patine su terreni solidi.

Che il procedimento di estrazione sia stato identico avvertono gli stessi Autori: « Fünfte Versuchsreihe — Man verfährt zunächst wie in der vierten Versuchsreihe, denn teilt man den aus der Pressung erhaltenen Saft in 2 Hälften. Der einen Hälfte fügt man 200 ccm. Toluol hinzu, stellt sie 2 Tage lang an einen kühlen Ort und impft damit 3 Hunde (5 ccm.) und 2 Ratten (2 ccm.). Die andere Hälfte mischt man mit einer gleichen Menge sterilisierter physiologischer Lösung, zentrifugiert sie 2 Stunden lang und impft mit einem Teile 3 Hunde (10 ccm.) und 2 Ratten (2 ccm.) ».

Una parte dell'estratto, allungato con pari volume di soluzione fisiologica, fu dunque iniettata in ragione di 10 ccm., ossia di 5 ccm. effettivi di estratto, ai cani, in ragione di 2 ccm. ossia di 1 ccm., effettivo, ai ratti.

Orbene, nella serie quarta dell'estratto preparato in condizioni identiche due cani ricevettero 4 ccm., 10 ratti 1 ccm. Quindi se nella serie quinta i cani ebbero in più 1 ccm., i ratti invece furono sottoposti alla stessa dose reale di estratto.

Circa la qualità del materiale, occorre constatare che gli Autori non filtrarono l'estratto e non fecero colture da esso prima dell'uso, come non le praticarono dagli animali. Onde l'apprezzamento della sterilità deriva dal fatto che, negli animali delle serie terza e quarta furono riscontrati abbondanti accumuli di blastomiceti in vari visceri, mentre ciò non accadde in quelli della serie quinta.

Così stando le cose, non essendovi differenza di dose, almeno nei ratti, a me pare la diversità sia dovuta a ciò che negli animali della serie terza e quarta, omessa la filtrazione del succo da pressa, vennero iniettati blastomiceti.

Di guisa che per queste due serie non si può parlare di reperti da estratti, o da costituenti dei blastomiceti, perchè prendono parte alla patogenesi delle alterazioni i parassiti stessi. Bisogna, quindi, convenire che questi esperimenti per il modo come sono condotti rientrano in quelli comuni eseguiti con colture.

Una riprova di ciò costituisce la negatività della serie quinta, nella quale non essendo passati i blastomiceti nell'estratto, essi non furono rinvenuti negli animali iniettati, nè vennero riscontrate neoformazioni; appunto come per la serie seconda praticata coi filtrati allo Chamberland.

La necessità della presenza dei blastomiceti già provata dalle serie prima, terza e quarta è confermata, dunque, dalle serie seconda e quinta, poichè se bastassero le endotossine avrebbero dovuto provocare le caratteristiche alterazioni anche i filtrati di colture vecchie, e gli estratti sterili alla pressa: i quali dovevano certamente contenere costituenti blastomicetici spontaneamente liberatisi con l'invecchiamento o artificialmente ricavati a 350 atmosfere.

Qui, torna opportuno ricordare che i filtrati non hanno provocato neoformazione neanche secondo Franchetti, Stropeni, Tiberti.

Alla negatività dei risultati nelle ricerche espletate con filtrati ed estratti sterili contrasta la positività di quelle compiute con nucleoproteidi e con autolizzati (serie 6^a e 7^a).

Per queste indagini bisogna notare che, nella serie 6^a vennero iniettati solamente ratti e furono riscontrati reperti i quali saranno discussi in seguito, per sta-

bilirne il significato. Intanto mi limito ad accertare che essi sono in disaccordo con quelli negativi di Franchetti: questi inoculò nucleoproteide preparato dai blastomiceti secondo il metodo Lustig-Galeotti e riscontrò un'azione tossica generale, che si manifestava con le comuni alterazioni vasali e degenerative, senza provocare particolari reazioni da parte dei tessuti.

Nella serie 7^a vennero usate colture vecchie, da cui non si coltivavano i blastomiceti, tenute 19 giorni a 37° previa sospensione della patina in acqua distillata.

Anche questa volta venne dunque tralasciata la filtrazione, e non si può quindi prescindere dall'azione dei corpi blastomicetici, sia pure morti, dei quali certamente ne rimasero non disgregati. Di fatti Alessandri e Zapelloni avendo inoculato gli animali coi prodotti di autolisi preparati secondo Galeotti e Pentimalli (10 giorni a 37° dopo addizione di acqua distillata) ottennero blastomicomi per reazione di tessuti intorno ai parassiti, i quali non erano stati autolizzati.

Da questo esame preliminare della tecnica adoperata da Galeotti e Pentimalli, mi sembra si possa sicuramente concludere soltanto che, nelle serie 2^a e 5^a eseguite con materiale privo di blastomiceti (filtrati, estratti) non vennero riscontrate neoformazioni; invece nelle serie 1^a, 3^a, 4^a, 7^a eseguite con blastomiceti vivi o morti (colture, estratti, autolizzati) e nella 6^a (nucleoproteidi) furono rilevate e descritte varie strutture, di cui stabiliremo il tipo ed il valore.

Le strutture considerate quali patologiche vennero dagli Autori raggruppate nella classificazione seguente:

A. — Epithelialneubildungen:

- 1) Adenomatöse Neubildung des Duodenums: 1 mal.
- 2) Metaplasische Neubildungen der Magenschleimhaut: 4 mal.
- 3) Adenomatöse Neubildungen der Bronchienschleimhaut und der Lungen: 5 mal.
- 4) Adenomatöse Neubildungen in der Leber: 1 mal.
- 5) Neubildungen von carcinomatösen Typus: 2 mal.

B. — Mesenchymalneubildungen:

- 1) Neubildungen vom Typus von Lymphangioendotheliomen (Peritheliomen): 5 mal.
- 2) Neubildungen vom Typus von Sarkomen: 3 mal.

Da questo riassunto si rileva subito la irregolarità e svariatazza dei reperti, e si constata immediatamente come taluni siano segnalati 1 sola volta, ciò che non escluderebbe un reperto accidentale, fuori dell'azione dei blastomiceti.

Ma conviene esaminare i singoli reperti.

- 1) Adenomatöse Neubildung des Duodenums: venne riscontrata 1 volta su 27 cani. Si trattava di una cagna morta 4 mesi dopo l'inoculazione con coltura di blastomiceti; all'autopsia fu notata un'ulcera nella prima sezione del duodeno in corrispondenza dello sbocco del dotto pancreatico (principale, secondario?). Microscopicamente accanto l'ulcerazione venne rilevato che dalla mucosa del duodeno partiva una proliferazione epiteliale, che sospingeva le fibre muscolari

lisce e si disponeva tra esse portandosi financo nella spessa tunica muscolare. La formazione epiteliale presentava aspetto ghiandolare: costituita da tubuli ramificati rivestiti da cellule cilindriche a citoplasma chiaro, e nucleo alla base.

Qui si richiede spiegare due fatti: la presenza dell'ulcera e quella del nodulo ghiandolare.

Circa l'ulcerazione bisogna rammentare in generale che nei cani, non raramente, nello stomaco e nel duodeno si trovano ulcere, le quali sono state attribuite a traumi provocati da cibi duri ingeriti e difficilmente espulsi dal piloro e dalle sezioni vicine del tubo gastro-enterico. Questa lesione è stata ricordata a proposito dello studio sperimentale della patogenesi dell'ulcera gastrica, cui in Italia hanno contribuito Dalla Vedova, Donati, Marchetti, Zironi.

Inoltre, nel caso in ispecie non si può tralasciare che, molti Autori, compresi gli attuali, in seguito ad inoculazione di blastomiceti hanno riscontrato emorragie nel sistema digerente; da esse potrebbero venire zone di necrobiosi o di necrosi e consecutiva ulcerazione.

Infine va rilevato che, proprio in questo caso, nel caso intestinale erano contenuti dei vermi.

A meglio intendere la formazione ghiandolare, proveniente dall'epitelio duodenale, trovata nella sottomucosa e contro la muscolare, in vicinanza dello sbocco di uno dei dotti pancreatici, ho cercato dei lumi nei trattati di anatomia microscopica e di istologia comparata (Oppel, Renault), non che nel controllo diretto macro e microscopico.

Ecco quel che in proposito scrive Renault: « Glandes duodénales ou de Brunner: Ce sont les dernières glandes du tractus intestinal dont l'existence soit contingente et la modalité sécrétoire variable, accommodée chez les diverses espèces aux différences de leurs alimentations. Elles occupent, chez tous les animaux où elles existent, la région de l'intestin comprise entre le pylore et l'ouverture des canaux cholédoque et pancréatique. Au dessous on n'en trouve plus qu'exceptionnellement.

Ce sont des glandes tubuleuses ramifiées et conglomérées comme les glandes gastriques et les glandes pyloriques.

Le groupe intra-muqueux ou interne, est situé au-dessus (en dedans) de la musculaire muqueuse, dont l'assise supérieure (annulaire) lui fournit des feuilletts musculaires analogues à ceux des glandes gastriques.

Le groupe intermusculaire, sous-muqueux ou externe ne consiste plus dans un simple rang de glandes, mais en des formations glandulaires muqueuses et l'assise annulaire du muscle intestinal. La totalité de la sous-muqueuse est occupée par ces glandes, entre lesquelles elle dessine des cloisons connectives enveloppantes. Ces cloisons sont parcourues par des feuilletts de fibres musculaires lisses provenant de l'assise externe ou longitudinale de la musculaire muqueuse.

Tout comme les glandes du groupe intra-muqueux, celles-ci sont des glandes en tubes ramifiés, mais devenus extrêmement nombreux et multifides sur une grande longueur. Tous ces tubes s'étant contournés de mille manières pour se loger dans un espace restreint il s'ensuit que, sur les coupes, ils sont sectionnés de diverses façons et simulent des acini de glande en grappe.

Le revêtement épithélial est exactement le même que dans l'assise intra-muqueuse. Il se poursuit identique dans tous les tubes ramifiés et dans le tube collecteur, qui s'élève verticalement et perfora la musculaire muqueuse.

En un mot, une glande de l'assise inter-musculaire profonde se comporte comme une glande intra-muqueuse dont la végétation aurait, par quelques-uns de ses tubes sécréteurs, franchi la musculaire muqueuse pour ensuite se ramifier au-dessous d'elle à l'infini. De distance en distance, du reste, les deux assises glandulaires communiquent largement. La sous-muqueuse dissocie ses fibres et une seule et même glande, a ce niveau, occupe tout l'espace entre la ligne des cryptes et le muscle moteur intestinal ».

Oppel, esaurientemente, conferma per il cane quanto è sopra riferito, e prova col testo e con le figure i particolari rapporti, esistenti nel duodeno, tra ghiandole di Brunner *muscularis mucosae* e tunica muscolare generale, non che l'estensione di questa formazione glandulare e la frequenza in molti mammiferi di gruppi isolati, posti oltre lo sbocco delle vie biliare e pancreatiche, invadenti talora lo strato muscolare.

Queste molteplici e precise indicazioni ho trovato in modo esatto corrispondenti al vero.

Per ciò la nozione bibliografica, l'esame macroscopico e lo studio istologico m'inducono a riconoscere nella « formazione adenomatosa del duodeno » descritta da Galeotti e Pentimalli, un nido di gh. di Brunner nella prima porzione del duodeno del cane, in vicinanza del condotto della testa del pancreas, regione su cui venne richiamata l'attenzione 1 volta su 27 cani per l'accidentale ulcerazione ivi esistente.

2) Metaplastische Neubildungen der Magenschleimhaut.

Va notato anzitutto che le metaplasie vennero riscontrate solamente nei ratti; nei 27 cani la mucosa gastrica non presentò mai nulla di simile. Lesioni dello stomaco furono rinvenute nei cani 41-bis e 17, ma si trattava di zone emorragiche o ulcerose, con necrobiosi o sclerosi della mucosa. Dei quattro ratti, a carico dei quali sono descritte le metaplasie, solo uno offriva, all'esame microscopico dello stomaco, infiltrazione leucocitaria e neoformazione vasale, tali da ricordare i reperti di flogosi così facili ad ottenere negli animali inoculati con blastomiceti. Tutti e 4, invece, racchiudevano nello stomaco una struttura che per sede e caratteri appare più dettagliatamente riportata per il ratto n. 19.

« Weisse Ratte n. 19. 14 Tage nach der Impfung gestorben. Bei der Autopsie sind der Mund und die Schnauze mit Blut befleckt. Der Magen enthält keine Speise, sondern eine gewisse Menge geronnenen Blutes. Auf der hinteren Wand, in der Nähe der kleinen Krümmung findet sich eine kleine Geschwulst, hart anzufühlen und etwa eine halbe Erbse gross. Diese kleine Geschwulst sieht man nicht nur bei der äusserlichen Besichtigung des Magens, sondern wenn man letzteren öffnet, bemerkt man auch, dass sie in die Magenöhle vorspringt. Bei mikroskopischer Beobachtung erweist sich die kleine Geschwulst im Magen als bestehend aus einer Reihe langer von Epithel bedeckten Kanälchen, welche vom Niveau der Magenschleimhaut aus sich durch die Muskelwände des Magens hindurch, bis zur

Aussenseite des Organs hinziehen, wo sie viele alveoläre Höhlungen bilden. Diese metaplastische Neubildung unterscheidet sich in ihrem Verhalten von den Neubildungen die sich im Magen der Mäuse fanden, welche mit Nukleoproteid geimpft wurden, denn sie besteht zwar gleichermassen aus dem Epithel der peptogastrischen Drüsen, aber statt über die Muscularis mucosae sich zu erheben und in die Magenöhle aufzusteigen, zeigt sie ein bedeutend aggressiveres Verhalten gegen das Organ, auf dem sie gewachsen ist, indem sie, sich ausdehnend, in das Muskelgewebe der Magenwand eindringt. Die Epithelialkanälchen haben alle Kennzeichen eines Malpighischen Epithels: Die Zellen sind in grosser mytotischer Tätigkeit, die sich in allen Formen der normalen und der atypischen Karyokinese vollzieht, und erheben sich auf einem Stroma von verlängerten Bindegewebszellen, in welchen die Blutgefässe nur spärlich vorhanden sind. Diese Wucherungen bestehen aus vier Zellschichten: Die erste Schicht hat ein körniges Aussehen; die zweite ist aus Zellen gebildet, die reich an Keratohyalinkörnchen und von Hämatoxylin rot gefärbt sind, die dritte Schicht besteht aus polygonalen Elementen, die vierte endlich aus Zellen, die einander sehr nahe liegen, einen chromatinreichen Kern haben und sich in grosser mytotischer Tätigkeit befinden. Die beiden Muskelhäutchen, sowohl die längliche wie auch die kreisrunde, sind hypertrophisch und hyperplastisch, ebenso auch die Gefässwände, wie gewöhnlich in der Nähe jeder derartigen Neubildungen ».

Per gli altri ratti si hanno presso a poco le stesse notizie; così ad es.: « Weisse Ratte n. 1. 18 Tage nach der Impfung gestorben. Ausgedehnte Hyperämie aller Organe, Infarkte in der rechten Lunge, kraterförmige Anschwellung im Magen, fast im Zentrum der kleinen Krümmung ».

L'anatomia e l'istologia dello stomaco dei muridi è stata lungamente e dettagliatamente studiata da molti Autori: Pallas, Retzius, Brümmer, Mazzarelli, Edelmann, Toeffer, Slavunos, Home, Klein, Ranvier, Oppel.

Le mie osservazioni coincidono con quelle correnti in letteratura e con le descrizioni di Galeotti e Pentimalli.

Nel ratto normale lo stomaco presenta una porzione esofagea, estesa due terzi circa, sottile chiara, biancastra; ed una porzione pilorica, limitata ad un terzo circa, più robusta, oscura, rossastra. All'esterno il confine è segnato da una linea, cordoniforme, bianca, la quale appare come un ispessimento del bordo terminale della sezione esofagea, e segna una linea irregolarmente obliqua tra grande e piccola curvatura. La piccola curvatura ristrettissima, per la vicinanza dell'esofago al piloro, è intersecata da questo cordone biancastro che si porta verso di essa; la grande curvatura ne è invece incontrata ad 1 o 1 e $\frac{1}{2}$ centimetri dall'orifizio pilorico.

Aperto lo stomaco più volte in diversi ratti, ora sulla grande ora sulla piccola curvatura, si nota sempre l'aspetto diverso delle due regioni, e si rileva che il confine delineato dall'orlo biancastro è irregolare ancora più della norma, causa la retrazione delle pareti, consecutiva all'apertura, per la notevole contrazione della muscolare.

Il limite presenta due prominenze sulle curvature, più marcata quella posta

sulla piccola; ove l'orlo bianco rilevato si avvanza verso il piloro con un promontorio, a convessità periferica, entro cui rimane una depressione ampia, perchè dall'orlo emergente le pareti scendono introflesse in una escavazione a borsa di tabacco: così che l'insieme « im Zentrum der kleinen Krümmung » appare come una « kraterförmige Anschwellung ».

Microscopicamente la porzione esofagea risulta a muscolare sottile, ad epitelio piatto, stratificato a tipo pavimentoso, eleidinico, con i vari piani, compreso il granuloso ed il corneo.

La porzione pilorica, invece, ha muscolare più spessa, e rivestimento ghiandolaire a tipo peptogastrico.

Dato il comportamento del confine tra le due porzioni, accade che aprendo lo stomaco sulla grande curvatura e prelevando un pezzo sulla piccola (o viceversa, sebbene meno marcatamente) in modo da comprendere la gettata mediana, si ha un tratto esofageo compreso tra due zone ghiandolari. La retrazione dei tessuti accresce il carattere di irregolarità e festonatura della rilevatezza crateriforme, l'incidenza del taglio microscopico conferisce l'aspetto di canali e cisti alla parte mediana del taglio.

In tali condizioni la sezione mostra come nelle figure di Oppel sui ratti normali, ed in quelle di Galeotti e Pentimalli, ai lati le ghiandole peptogastriche i cui tubi si accorciano verso la parte centrale per innestarsi, nel mezzo, al cuneo esofageo a rivestimento di tipo epidermico. Dalla zona di passaggio rilevata su un piano mucoso l'incastro scende e si dilata in una cavità larga, ineguale, concamerata. La muscolare, spessa sul punto di passaggio, è sottilissima contro il fondo del diverticolo esofageo, che in tuluni punti sembra limitato dalla sola *muscularis mucosae*, rivestita all'esterno dalla sierosa.

Mai, però, la *muscularis mucosae* è attraversata o dissociata dalla formazione cornea, che essa delimita e sostiene sempre, come si vede anche nella figura 3 di Galeotti e Pentimalli. La quale dovrebbe provare l'« aggressives Verhalten » della così detta metaplasia, e mostra invece come la *muscularis mucosae* segua tutte le modificazioni di decorso della tunica interna o epiteliale, e si raddoppi al cerchio prominente, che indica la transizione dalla tessitura ghiandolaire, pilorica a quella cornea, esofagea.

A stomaco chiuso, praticando un taglio al davanti della linea di confine tra le due porzioni dell'organo, si ha una sezione ovoidale nella quale due tratti rappresentanti le pareti, anteriore e posteriore, hanno struttura ghiandolaire e due corrispondenti alle curvature, grande e piccola, tappezzate da epitelio granulatore-corneo, possiedono il particolare comportamento descritto.

Non richiamando mai l'anatomia microscopica dello stomaco di ratto normale, nè riconoscendo che là dove sono stati prelevati i pezzi vi è questo singolare incastro di struttura, e volendo invece pensare a metaplasie, appunto come accade nel lavoro in esame, si potrebbe arrivare a questa conclusione: Poichè ghiandole peptogastriche e zone con formazioni a tipo così detto malpighiano si alternano, non sarebbe impossibile ammettere la metaplasia a piacere nei due sensi, anche in quello inverso al descritto, ossia da tipo esofageo in pilorico.

Ma evidentemente il giudizio sul reperto va tratto dal controllo sugli esemplari normali, da cui emerge chiaro che, la struttura attribuita a metaplasia appartiene all'ordinaria architettura del viscere, e risulta che i noduli a tipo detto malpighiano riscontrati nel connettivo apparentemente isolati, o approfonditi sono gli estremi inferiori di inflessioni capitate al taglio in modo perpendicolare od obliquo.

Concordano in questa essenziale dimostrazione altri fatti, ad esempio: 1° che tre volte su quattro non vi era alcun segno di flogosi tanto nello strato epiteliale, quanto nei sottostanti; 2° che ai punti di passaggio vi è il graduale accorciamento dei tubuli peptogastrici e l'innesto alla struttura cornea, prima sottile e regolare, poi spessa e plicata; così come elegantemente avviene in natura ai punti di passaggio di architetture diverse in qualsiasi organo in genere, nello stomaco del ratto in specie; 3° che non si scorgono mai nella porzione ghiandolare elementi in via di trasformazione verso il tipo epidermico-corneo, nè si trovano avanzi di tubuli od elementi ghiandolari, i quali avrebbero dovuto preesistere nella zona attribuita a metaplasia; 4° che questa regione di metaplasia ha attraversato regolarmente dovunque gli stadi di evoluzione dell'epitelio, dallo strato generatore al corneo lamellare; 5° che la così detta metaplasia priva di reazione flogistica senza fasi intermedie e con metamorfosi cornea avanzata, degli elementi di supposta recente trasformazione, è descritta anche per ratti morti soltanto 18 ed anche 14 giorni dopo l'inoculazione.

Per tutti questi fatti considero la metaplasia nelle indicate regioni dello stomaco di ratto, illustrata da Galeotti e Pentimalli, come una normale struttura di quel viscere.

3) Adenomatöse Neubildungen der Bronchienschleimhaut und der Lungen.

Esempio: « Weisse Ratte n. 20. — Nach 22 Tagen von der Impfung an gestorben. Mikroskopisch ergeben sich die umfangreichen Massen, die bei der Autopsie gefunden worden, als Pseudotumoren, die beinahe ausschliesslich von blastomycetischen Anhäufungen gebildet sind. Die Lungen, deren alveoläre Höhlungen voll von Blastomyceten sind, zeigen besonders interessante Veränderungen. Im Zentrum des linken Lungenflügels ist der Querschnitt der Hauptbronchie fast verschwunden; an seiner Stelle findet man eine adenomatöse Neubildung, die aus einem dichten Netz von Epithelschnüren gebildet ist, welche in ausgebuchteter Form gegen sich selbst gekrümmt sind und aus einer einzigen Reihe zylindrischer Zellen bestehen. Diese zeigen ein Grosses angeschwollenes Protoplasma und einen kleinen Kern, der auf der Basisextremität liegt. Das Stroma ist sehr spärlich und die Zellschnüren liegen sehr dicht aneinander ».

Riguardo queste strutture polmonari, è noto in anatomia microscopica comparata che, molti animali, specie le cavie ed i ratti, presentano tale complicata suddivisione dei bronchi, e così ricche inflessioni della mucosa, da mentire adenomi.

Anzi per altri parassiti, già presunti agenti di tumori (spirochete), vennero descritte per adenomi bronchiali o polmonari tessiture identiche: così, ad esempio, Gaylord. A tali reperti von Hansemann obiettò la non eccezionale presenza di

architetture identiche trovate, fuori di ogni esperimento, nelle cavie, e per lo stesso animale Sternberg aggiunse due casi, dal cui esame concluse:

« Es sei darum nachdrücklich hervorgehoben, dass diese Bildungen auch ohne eitrige Infektionen allem Anscheine nach bereits normalerweise vorkommen können und keine Adenome, sondern abnorme Verästelungen der Bronchien darstellen ».

Devo aggiungere che fra i ratti, con grandissima frequenza, si sviluppa una forma di broncopolmonite a decorso cronico con neoformazione di tessuto. Franchetti ricorda di aver riscontrato nel torace dei ratti masse voluminose, a prima vista neoplastiche, effettivamente di natura flogistica; e di aver isolato da esse un microorganismo del gruppo del bacillo di Gärtner, col quale riproduse la lesione.

Nei polmoni dei ratti in preda a questo processo infiammatorio, ho colto nei diversi stadi tutte le formazioni, da Galeotti a Pentimalli interpretate come adenomatose, comprese quelle con rivestimento epiteliale unico, a cellule cilindriche.

Nè l'etiologia di tale reazione flogistica proliferativa è univoca; chè già per il passato simili alterazioni erano state ottenute coi blastomiceti e poi riconosciute di origine infiammatoria da stimolazione dei corpi parassitari, i quali, secondo lo stesso Sanfelice, danno pseudotumori e non neoplasmi veri e propri.

Interpretazione ormai universalmente accettata e qui opportunamente riferita: poichè si tratta di casi in cui, come in quello riportato, vi erano accumuli di blastomiceti sparsi dovunque, con polmoni così invasi, da presentare « die alveolären Höhlungen voll von Blastomyceten ».

Quindi, non potendosi escludere in alcun caso l'azione dei corpi saccaromicetici, bisogna convenire che, si tratta di reperti accidentali o di lesioni infiammatorie per infezioni svariate, compresa quella da blastomiceti.

4) Adenomatöse Neubildung in der Leber: 1 mal.

« Weisse Ratte n. 21. 1 Monat und 5 Tage nach der Impfung gestorben.

Die Knötchen, die man makroskopisch auf der Oberfläche der Leber antraf, erweisen sich bei der mikroskopischen Beobachtung als Pseudotumoren, die aus Anhäufungen von Blastomyceten bestehen, jedoch nicht im Inneren; denn gerade an der Stelle, an welcher sie sich in das Leberparenchym versenken, ändert sich die Struktur der Neubildung. Unterhalb der Knötchen findet man 8-10 Gefäße mittlerer Stärke, einige mit deutlicher bestimmter, andere mit weniger sichtbarer Wand; rings um die Gefäße, die mit Blut reichlich gefüllt sind, bemerkt man eine grosse Zahl von Röhren, welche querschnitts sind und sehr den Gallenkanälchen gleichen ».

Si tratta dunque di zone epatiche alterate ove sono accumuli di blastomiceti, intorno ai quali si svolge una reazione flogistica, cui partecipano i vasi biliari, man mano che il processo infiammatorio li raggiunge, dalla superficie dell'organo agli strati sottostanti. Nulla dunque di rimarchevole se in corrispondenza di blastomicomi vi sono territori di produzione connettivale con numerosi capillari e con maggiore evidenza od anche ipertrofia e iperplasia infiammatoria dei canalicoli biliari. Appunto come, in generale, accade nelle epatiti.

5) Neubildungen von carcynomatösen Typus.

La neoformazione carcinomatosa descritta per il pene del ratto n. 21, come una cavità limitata ai due lati da epitelio stratificato, con zaffi e nidi disseminati

nel connettivo sottostante, ho potuto riscontrare con gli stessi caratteri negli animali sani. L'aspetto precisamente conforme a quello descritto da Galeotti e Pentimalli, rappresenta una ordinaria condizione di struttura, facile a verificare comunque siano orientati i pezzi.

A questo gruppo appartiene ancora una formazione descritta come adenocarcinoma situato contro il collo della vescica.

La figura settima, che a questo caso si riferisce, mostra, meglio ancora della descrizione, che la parte ghiandolare è posta in mezzo ad uno stroma connettivale e confina con le fibre muscolari estranee al collo vescicale, senza invasione alcuna.

Nella microfotografia la distinzione è nettissima: in alto si vede un tessuto costituito da acini ed alveoli ghiandolari con epitelio cubico e nucleo basale, in basso si scorgono i fasci di fibre muscolari striate.

Si tratta dunque di una tessitura ghiandolare tra collo della vescica e inizio dell'uretra.

Ora, come nota Opper e come si può constatare con una diligente dissezione, a livello del collo della vescica del ratto decorrono vari organi ghiandolari, alcuni, intimamente connessi alla base; di fatti si incontrano in un taglio longitudinale comprendente il collo vescicale e la prima porzione dell'uretra: vescicole seminali, gruppi prostatici (I, II, III), ghiandole di Cowper.

Inoltre, nella sezione posta tra il collicolo seminale e lo sbocco delle ghiandole di Cowper, si trovano abbondanti ghiandole uretrali. Queste sono costituite da piccoli acini giacenti nella sottomucosa, limitati all'interno dal rivestimento epiteliale stratificato dell'uretra ed all'esterno dai fasci del muscolo uretrale, posto perifericamente ed a fibre striate, proprio secondo la microfotografia di Galeotti e Pentimalli.

Gli acini, circondati da connettivo, risultano dall'aggruppamento di pochi elementi cilindrici o cubici, a nucleo basale, a protoplasma finemente granuloso ed oscuro, il lume degli alveoli è piccolissimo e spesso difficilmente riconoscibile; taluni gruppi appaiono da ogni parte circondati dai fasci delle fibre del muscolo, nel cui spessore approfondano.

Questi diversi organi presentano particolari di struttura mutabili con l'età, lo stato di replezione o vacuità, di attività o di riposo, l'incidenza del taglio; così che talune, ghiandole uretrali, presentano l'aspetto raffigurato da Galeotti e Pentimalli. Ciò che non viene escluso nel lavoro; poichè anche in questo caso manca ogni cenno di controlli su ratti normali.

Le neoformazioni mesenchimali si possono riunire in un solo gruppo, sebbene gli Autori le riportino in due: periteliomi, sarcomi.

Questa unione è anche giustificata dal fatto che, nel testo è detto più volte che tali neoformazioni erano assai simili, come pure, dalla contingenza che nel cane 43 venne riscontrata una massa costituita da due zone: una definita peritelioma e l'altra sarcoma.

Nel lavoro si legge: « Hund n. 17. Mikroskopische zeigt die im Gekröse Gefundenen Neubildung die gleichen Charaktere wie die Neubildung die wir in den Brustdrüsen der Hündin n. 15 beobachteten; aber die Neubildung in diesem Hunde

nimmt ihren Ursprung augenscheinlich von einer Lymphdrüse, denn an einigen Stellen der Peripherie kann man noch deutlich bemerken, dass sich dort noch einige typische Follikel erhalten haben. Im übrigen gleicht die Struktur völlig einem Lymphangioendothelium ».

Queste neoformazioni vennero frequentemente notate nella mammella della cagna, per iniezioni in sito, ed in corrispondenza dell'inserzione del mesentere del cane e del ratto, dietro inoculazione nella cavità peritoneale. Sedi notoriamente provviste di ghiandole linfatiche, da cui gli Autori fanno derivare la neoproduzione, costituita da elementi di varia grandezza, rotondeggianti, talora provvisti di pigmento giallastro, come spesso occorre per gli endoteli dei seni linfatici.

A parte la considerazione che, a mio avviso, nè la figura 5 addotta a testimonianza, nè le descrizioni date autorizzino alla diagnosi di peritelioma, devo rammentare che formazioni simili sono state da tempo rilevate da Sanfelice come endotelomi o sarcomi, e che quanti altri le hanno successivamente riscontrate sono stati concordi nell'interpretarle quali stati irritativi delle ghiandole linfatiche con iperplasia dei cordoni linfoidi e degli endoteli dei seni. Particolare svolgimento alla questione ora toccata danno Franchetti e Stropeni.

Strutture uguali a quelle riferite da Galeotti e Pentimalli, a carico delle ghiandole linfatiche, si incontrano, pressochè, quante volte vengono iniettati blastomiceti, e si possono ottenere con mezzi stimolanti svariatissimi. Ricordo soltanto che tessiture simili Stropeni riscontrò in noduli costituitisi sull'omento di cani in seguito ad iniezione, nella cavità peritoneale, di semplice sospensione di poltiglia di patata sterile.

Circa le ricerche di Galeotti e Pentimalli, dall'esame della tecnica e dei risultati, a me sembra si debba concludere: che furono negativi gli esperimenti compiuti senza blastomiceti: filtrati, estratto sterile, nucleoproteidi.

Di fatti per i filtrati e l'estratto sterile gli stessi Autori riconoscono non aver ottenuto neoformazioni degne di nota; e per i nucleoproteidi sono state descritte la metaplasia della mucosa gastrica, e le alterazioni polmonari, di cui ora si è visto il significato.

Invece, furono positivi gli esperimenti compiuti con blastomiceti vivi o morti: colture, estratti non sterili, autolizzati.

Invero, per la serie prima, terza e quarta la presenza di parassiti è rilevata dagli Autori medesimi, e per la serie settima consta dalle ricerche identiche di Alessandri e Zapelloni che non filtrando, dopo 10 giorni di termostato, la sospensione di patina in acqua distillata, contiene corpi blastomicetici, i quali passano nell'animale inoculato, e determinano blastomicomi.

Non è quindi affatto dimostrata un'azione proliferativa da sole endotossine. Le lesioni provocate dai blastomiceti sono state iperemie diffuse, emorragie, degenerazioni, iperplasie specie dei connettivi e degli endoteli linfatici.

Per le alterazioni riscontrate spesso è detto nel testo che presentavano atipia, nelle conclusioni, poi, è messo in rilievo che, mentre l'atipia era incerta o eccezionale, ciò che si addirebbe anche per neoformazioni infiammatorie, quella che predominava era la metaplasia. Ma, su questa ultima ho già espresso la mia opinione, ricavata da molteplici accertamenti.

Dalla rassegna compiuta si vede, dunque, che, i risultati ottenuti da Galeotti e Pentimalli, vanno ricondotti a quelli di Franchetti, Stropeni, Cao, Tiberti, Alessandri e Zapelloni.

Perciò non credo si debbano ritenere cadute tutte le teorie sulla etiologia dei neoplasmi diverse dalla parassitaria in genere e dalla blastomicetica in specie, nè reputo si possano condividere gli apprezzamenti da Roncali, nei giorni scorsi, così formulati:

« All'obbiettivo di mettere fine al vasto capitolo delle neoplasie complesse in generale e degli archiblastomesenchimomi ovo-spermioblastici in particolare, il cui studio, come sostenitori convinti della dottrina parassitaria nella genesi dei carcinomi, abbiamo ritenuto nostro imprescindibile dovere pienamente affrontare (ciò perchè sino ad oggi le neoplasie complesse, in mano agli oppositori ad ogni costo della dottrina infettiva od infiammatoria del cancro, hanno rappresentato il più formidabile baluardo di difesa del diroccante sacello contenente il sillabo della vecchia Patologia, che comminava pene terribili contro chiunque avesse osato, non già affermare, ma semplicemente pensare, che potesse sussistere una neoformazione maligna senza che alla sua genesi nell'adulto avesse concorso un germe ectopico qualsiasi differenziato o indifferenziato, a norma dell'oramai decrepito vangelo di Durante-Cohnheim e degli altri vangeli derivati, già decrepiti sul nascere) non ci rimane che procedere alla descrizione anatomo-patologica dei corioepiteliomi primitivi delle ghiandole ovarica e testicolare che, secondo quanto affermammo precedentemente e dimostreremo nella presente lezione, non possono altrimenti considerarsi che come veri archiblastomesenchimomi ovo-spermioblastici ».

Col titolo sovra apposto, riassunto nella più breve locuzione, ho voluto esprimere il mio pensiero sulla etiologia e cura dei tumori; a chiarire il quale, io riporterò, presso che integralmente, una sintesi pubblicata a metà circa del decorso anno.

« Nell'intenso lavoro iniziato presso vari centri di studi sul cancro, è sembrato a molti patologi metodo utilissimo quello degli innesti, e sono ormai numerosi i contributi arrecati in base a tale mezzo d'indagine.

Ma l'esame isolato dell'evoluzione e del destino di singoli trapianti di tumori non poteva, oltre certi limiti, rischiarare gli oscuri problemi fondamentali.

Perciò nell'intraprendere le mie ricerche sull'etiologia e genesi dei blastomi, fin dal principio, istituii un raffronto sulla biologia generale degli elementi dotati di attive proprietà di sviluppo, muovendo dall'investigazione metodica, parallela degli innesti embrionali e degli innesti neoplastici.

A me è parso che, sin allora, 1907, le indagini fossero state condotte dissociatamente, e di conseguenza molte nozioni da esse derivanti rimanessero prive di legami. Mentre, ho creduto potesse tornar utile esaminare le condizioni di attecchimento, di sviluppo, di involuzione, dei tessuti prescelti, avendo a guida criteri comuni di prova e di giudizio.

Quindi, iniziai tale studio comparativo improntando gli esperimenti all'indirizzo ed ai metodi odierni, specie della dottrina immunitaria, ed in particolar modo alle leggi di correlazione.

A questi principi informatori della complessa analisi aggiunti l'applicazione costante della valutazione microscopica, sino a quell'epoca spesso tralasciata, per dar posto al semplice rilievo del decorso.

Invero, mi attendevo che la cognizione morfologica completasse le constatazioni obiettive, grossolane, e nei casi di concorde reperto chiarisse il meccanismo intimo di fenomeni controversi.

Di fatti, l'associazione dell'esame minuto all'esperimento riuscì un proficuo sistema di lavoro, onde ottenni i primi risultati esposti a partire dal 1908.

La mia attenzione nelle esperienze, compiute prevalentemente su ratti, si è a lungo fermata ad investigare, sotto il duplice aspetto biologico e morfo'ogico: il decorso degli innesti, l'attecchimento, lo sviluppo seguito da involuzione spontanea di essi o da morte dell'animale portatore; l'influenza di temperature estreme, 44°-0°; il diverso comportamento e la differente struttura degli innesti omogenei e di quelli eterogenei; l'importanza della sede d'innesto per la sorte dei vari tessuti; l'influenza della gravidanza e la disparità di reperto a seconda che si pratici o si tralasci la isterectomia; il destino dei vari costituenti nelle poltiglie miste embrionali e neoplastiche; le modificazioni indotte nella recettività dell'ospite dai procedimenti di immunizzazione, con innesti preventivi; gli effetti degli autolizzati fetali o neoplastici omogenei sugli innesti in via di accrescimento: le proprietà del siero di sangue degli animali sottoposti a vari trattamenti.

Da tutti questi ordini di fatti, e da altri ancora, emersero molteplici elementi, i quali, sempre meglio integrandosi, mi spinsero ad una più stretta comparazione, e condussero alla prova che molti fenomeni sono comuni così alla biologia dei tessuti embrionali o fetali come a quella dei tessuti neoplastici, che molte azioni generali o locali dell'organismo ospite si avverano in entrambi i casi, che complessi fattori esplicano il loro potere nelle due contingenze.

Dalla somma delle numerose e vicendevoli constatazioni ho tratto alcuni corollari, che meritano speciale menzione.

In effetti, con l'uso di tessuti certamente aseptici ed in condizioni di rigorosa asepsi, si sono assodati fenomeni che si credeva potessero accadere solo per azione di germi patogeni.

Contemporaneamente è stata dimostrata la necessità di elementi cellulari integri per l'attecchimento di ogni innesto.

D'altra parte è stato facile mutare le attitudini di recettività dell'ospite allo innesto, adoperando tessuti normali, ed ancor più, è divenuto possibile infuire sull'attecchimento già rigoglioso, mediante prodotti cellulari.

Questi reperti hanno infirmato l'opinione di coloro i quali ritengono la presenza di microrganismi indispensabile all'intelligenza di alcuni capitoli della biologia dei tumori, ed hanno battuto la dottrina della etiologia parassitaria.

Un'altra serie non meno ricca e valida di fatti ha sempre meglio scoperto le analogie di proprietà fra tessuti normali, specie dell'embrione o del feto, e tessuti neoplastici.

Basta ricordare l'affinità o addirittura l'identità di comportamento dei derivati dai vari foglietti germinativi nelle poltiglie, sia di embrione sia di tumore, di fronte alle alte o basse temperature; l'esito degli innesti, tanto embrionali quanto neopla-

stici, in rapporto alla concorrenza che nella propria nutrizione possono subire per la gravidanza dell'ospite; la refrattarietà conferita ad animali sensibili verso stipiti neoplastici virulentissimi così da tessuti normali che neoplastici; l'azione regressiva, citolitica, esercitata da autolizzati fetali, omogenei su innesti suoi embrionali suoi neoplastici.

Tali fenomeni, da me altrove esposti minutamente, estendono il dominio delle leggi di biologia cellulare, facendovi rientrare molti dei caratteri dei tumori, riducendo questi, che sembravano neoformazioni fuori dei comuni confini dei processi progressivi, entro i limiti della patologia cellulare.

Certo i neoplasmi rimangono sempre individualizzati da caratteri propri definiti, ma col sussidio delle recenti acquisizioni scientifiche, essi vanno considerati alla stregua di altre produzioni patologiche, e di altre aberrazioni dello sviluppo, indipendenti da fattori parassitari.

Malgrado le lacune, che man mano vengono esaminate, sono meglio comprese e si vanno colmando, lo studio comparato degli innesti embrionali e neoplastici, inteso e compiuto nel modo esposto, conduce in questo orientamento ed incoraggia a moltiplicare i tentativi e approfondire la ricerca, allo scopo di mettere in luce se e quali siano le condizioni per cui il grande complesso di strutture e di funzioni cellulari rappresentato dall'organismo umano, a somiglianza di quello animale in genere, possa modificare la propria disposizione ai tumori od influire sulla biologia loro.

A tale indagine, che costituisce la sintesi di altre preliminari insieme concatenate, sono pervenuto, iniziando nel 1909 una serie di prove sull'uomo, per la quale ho avuto a norma più che ciascuna, tutte insieme le risultanze sperimentali, convalidate da cognizioni statistiche e cliniche.

Accenno alle tre fonti di maggior stimolo, che sono, nel tempo stesso i tre più validi sostegni della prova intrapresa, e che credo, quindi, opportuno riportare.

1° La osservazione della estrema rarità con cui si riscontrano tumori maligni spontanei nei ratti giovani.

Ciò che ricorda l'assenza o l'eccezionalità di neoplasmi semplici o istiodi propriamente detti nei neonati o in soggetti della giovane età, e lascia credere che nelle prime epoche della vita non si integrino i fattori intrinseci indispensabili alla genesi dei tumori maligni.

2° La constatazione della frequente e notevole resistenza che i ratti recettivi ai blastomi acquistano per innesti precedenti di tessuti embrionali o neoplastici.

Fenomeno che fa pensare a sostanze contenute o provenienti dai tessuti innestati, le quali, mettendosi lentamente in libertà nell'ospite, rendono questo disadatto alla successiva prova con tumori virulenti.

3° La dimostrazione che tessuti blastomatosi o fetali omogenei autolizzati, per iniezioni sottocutanee od in sito, determinano la involuzione di innesti rigogliosi di stipiti neoplastici, che ordinariamente danno il 100 su 100 di attecchimento e di morte.

Fatto che accredita l'esistenza di sostanze derivanti dai tessuti prescelti du-

rante il processo di autolisi, le quali introdotte nell'organismo per iniezione, vi agiscono rispetto ai tumori allo stesso modo di quelle in esso liberatesi per innesti preventivi, di poltiglia embrionale o neoplastica.

Di questi tre dati il secondo, già noto da qualche anno, ha ricevuto la sanzione di molti Auteri, ond'è ormai riconosciuto che animali adatti agli innesti di ceppi letali di tumori si possono rendere refrattari con innesti preliminari di tessuti normali adulti o embrionali, e di stipiti di tumori non molto virulenti.

Avendo eseguito ricerche sperimentali comparative di solito ho preferito per le prove cliniche i tessuti embrionali o fetali, perchè mi han procurato la più alta percentuale di refrattarietà acquisita, perchè adoperando tessuti omogenei, i quali non devono esser sottoposti a procedimenti chimici o meccanici violenti, eliminano ogni pericolo di innesto neoplastico, e rendono più difficili le reazioni neutralizzanti.

Data la comunanza di proprietà anche nei poteri detti immunizzanti, fra tessuti embrionali e neoplastici, si tratta di considerazioni che fanno accordare la preferenza ai primi: anche i secondi, sui ratti e sull'uomo, io stesso da tempo ho operati, specie nelle particolari condizioni che accennerò appresso.

Ma, se l'innesto di tessuti si era mostrato efficace nell'uso preventivo, non era senz'altro applicabile all'uomo.

Invero, non si può ancora ammettere una profilassi attiva contro i tumori maligni, perchè è tutt'altro che risolta la questione della ereditarietà, la quale anzi, insieme con quella del contagio, viene ogni giorno più combattuta; nè si è in grado di stabilire con sicurezza i così detti stadi precancerosi, in cui finoggi non si vedono che gli stadi iniziali di tumori veri e propri.

In ogni caso per il tentativo sull'uomo occorre trovare un mezzo che equivalesse o sostituisse l'uso della poltiglia di tessuti sia embrionali sia neoplastici; non potendosi pensare alla tecnica delle cavità operate nel sottocutaneo degli animali per deporvi tumori o embrioni in frammenti.

Gli autolizzati dei tessuti medesimi nei ratti dimostrarono di risolvere i principali ostacoli superando le difficoltà tecniche di impiego, evitando ogni pericolo di attecchimento, e concedendo un vantaggio di tempo sugli innesti, poichè il processo di liberazione dei principi attivi è già compiuto *in vitro*.

Avendo dunque riscontrato nei prodotti di autolisi di tessuti omogenei il mezzo più acconcio, intrapresi le prove nell'uomo, su tumori maligni inoperabili. In via preliminare ho già esposti altrove i primi risultati, i quali riguardano notevoli modificazioni cliniche ed anatomiche, assai chiare in alcuni casi.

Obbiettivamente si può avere un rallentamento, una sosta, un' involuzione e sino la scomparsa della intumescenza neoplastica.

Anatomicamente si avverano trasformazioni che talvolta raggiungono espressione altissima, per grado e latitudine, lasciando ammettere, almeno per le regioni venute in esame, la guarigione.

Ho già rilevato in questi termini i risultati dell'esame microscopico: il trattamento in sito, per iniezioni parenchimatose, provoca la comparsa di zone emorragiche, necrobiotiche o necrotiche assai più numerose ed estese di quelle che de-

termina il trattamento a distanza, per iniezioni generali; nel quale è carattere precipuo la citolisi, con sostituzione connettiva moderata.

Tolta questa differenza sono reperti costanti e successivi: la citolisi diffusa delle cellule neoplastiche, gradatamente accentuantesi fino alla perdita della entità morfologica e al disgregamento dei costituenti; l'infiltrazione prevalentemente parvi cellulare intensa, più marcata intorno ai vasi di vario ordine; la penetrazione di numerosi elementi micro e macrofagi e di plasma-cellule; l'attiva proliferazione connettivale e vascolare invadente in breve tutti i campi, di cui alcuni con cellule giganti; la sostituzione delle masse con tessuti connettivi adulti, fibrillari, sclerotici; la cessazione, infine, di tutti i fenomeni reattivi e produttivi d'infiltrazione e moltiplicazione.

In taluni casi vi è stimolazione vascolare intensa a tipo linfagogo; onde si ha turgore dei tessuti neoplastici ed aumento cospicuo di volume, con cambiamento della consistenza sino a raggiungere una netta fluttuazione. L'aspirazione fornisce in tale contingenza un liquido giallo-citrino limpido, o contenente in sospensione dei brandelli biancastri, dai caratteri di trasudato. Eliminata la imbibizione o la raccolta, la sostituzione del tessuto già colpito da degenerazione vacuolare e da citolisi avviene con le modalità solite.

Queste nel loro insieme, per la esperienza che ne ho acquistato, formano un quadro perfettamente paragonabile a quello da me descritto per i sarcomi maligni dei ratti trattati con autolizzati di tessuti omogenei; di conseguenza raffrontabile a quello dei sarcomi e degli epitelomi portati su ratti preventivamente preparati con innesti embrionali o fetali; quindi ravvicinabile a quello che offrono i tumori avirulenti ad involuzione spontanea e gli innesti embrionali del secondo periodo del loro ciclo, ossia, nella fase di regressione e scomparsa.

Si tratta, dunque, di fenomeni fisio-patologici esplicitanti secondo leggi generali ed evolvanti con maggiore intensità ed estensione a seconda della misura e del concorso di complessi fattori.

Ora, ove si pensi che gli stessi caratteri istologici presentano per zone più o meno considerevoli molti tumori, e si consideri il significato di territori di guarigione spontanea che ad esse ha attribuito la scuola anatomo-patologica di Berlino, vien subito il quesito se proprio negli autolizzati embrionali o neoplastici non si debba vedere il sussidio più affine agli insufficienti naturali mezzi di difesa, e non si possa elevare ed estendere la sostituzione a tal segno da ottenere delle guarigioni stabili.

Certo difficoltà di differente grado e natura si offrono ancora allo studio.

Ad esempio, poichè molti dati inducono ad accettare un'azione diretta, e non una mediata, ne segue un rapporto tra volume del tumore e dose di autolizzato. Donde la necessità di proporzionare questi due termini; ciò che si può ottenere, da una parte con la demolizione dei neoplasmi di grandi dimensioni, per agire sui residui non asportabili o non visibili e sulle metastasi, dall'altra tentando di aumentare la dose di iniezione.

I mezzi atti a ridurre la differenza di rapporto fra massa neoplastica e principi attivi, richiedono ogni considerazione per accorciare i termini della cura. Ciò è importante perchè una reazione, pur lenta, dell'organismo alle sostanze immesse

potrebbe portare alla neutralizzazione degli elementi attivi dell'autolizzato, ed all'arresto dei processi di citolisi specifica e di conseguente sostituzione, già iniziati.

Anche sotto questo riguardo meritano la preferenza gli autolizzati fetali omogenei, conoscendosi che la reazione dell'organismo con produzioni di anticorpi, in genere, è tanto più pronta ed energica quanto meno affini sono le sostanze che vi pervengono.

A questa eventuale sfavorevole condizione deve provvedersi cercando di abbreviare, intensificare il trattamento; ed a ciò rispondono i mezzi sopraccennati. Ma a porvi riparo, in altro modo, entro certi limiti, ho creduto utile impiegare per lo stesso soggetto, autolizzati fetali, omogenei, diversi e intercalare di tempo in tempo periodi di sospensione, ed in alcuni casi serie di iniezioni di autolizzati neoplastici. Ciò per fermare in tempo o vincere soste nell'involutione per supposte reazioni organiche, le quali, com'è assicurato in fisio-patologia, sono strettamente e delicatamente in rapporto con la intima natura delle sostanze ciascuna volta adoperate.

Un tentativo a base scientifica più chiara e sicura si potrebbe istituire avendo a scopo la preparazione di un siero neutralizzante, a sua volta, le anti-sostanze; provvedimento che non è ancora facile o possibile. Poichè, se ho mostrato di non trascurare l'ostacolo in esame, questo è fondato piuttosto su considerazioni dottrinarie generali che su dati di fatto: in vero non si ha la dimostrazione attendibile di anticorpi negli individui affetti da tumori e nemmeno negli animali largamente sperimentati.

Questa obiezione di una possibile refrattarietà, acquisita alla cura, va tenuta presente, essendo necessario che l'organismo non neutralizzi i principi attivi, prima che sia distrutto ogni avanzo, sin l'ultimo gruppo, di cellule neoplastiche per esser sicuri di una vera guarigione stabile, almeno di quel che di blastoma esisteva all'epoca delle iniezioni. Poichè, a mio avviso, non è da attendere un'immunizzazione antineoplastica per azione degli autolizzati; e, quindi, non sono ammissibili cambiamenti nelle attitudini o nelle condizioni potenziali allo sviluppo dei tumori ».

Per coordinare, adesso, i contributi recentemente apparsi, intorno alle vedute ed ai fatti dianzi riportati, mi riferirò alle considerazioni ed agli esperimenti più notevoli da me esposti in altra epoca.

In questa guisa, per ultimo, sarà possibile constatare il cammino percorso dalle idee direttive e stabilire lo stato attuale degli studi.

Nella relazione alla Società italiana di chirurgia, 1909, sul tema « Etiologia del cancro » così chiudevo il mio lavoro:

« Vi sono dunque prove bastevoli per l'istogenesi dei tumori da elementi embrionali della vita intra ed extrauterina. Essi, come si è veduto anche per gli innesti, richiedono il concorso di sostanze metaboliche affini per mantenere la *nutrizione* e la *vita*; ma devono trovarsi inoltre in contatto di particolari agenti perchè le cellule assumano inizialmente le proprietà caratteristiche.

La dimostrazione diretta e molteplice di tali stimoli patologici, potrà essere fornita dal persistere delle ricerche nel nuovo indirizzo.

Però, già si accumulano numerosi fatti capaci di indicare come disturbi di correlazione biochimica, come sostanze formative anormali, nella qualità o nella proporzione, in presenza di elementi embrionali siano atti a determinare la insorgenza di un tumore.

Ciò conferma per gli sviluppi patologici la necessità di vari fattori tra cui sono più importanti le modificate correlazioni organiche, chimiche e la presenza di elementi (poco differenziati) sensibili alle perturbate condizioni ».

Il fondamento di tali affermazioni riponevo negli esperimenti da me compiuti e comunicati dal 1907 al 1909, specie quelli sugli innesti embrionali e neoplastici o misti, in gravidanza, eterogenei, multipli o ripetuti, sulla refrattarietà istogena.

Per assodare se le facoltà caratteristiche dei tumori dipendessero da fattori estrinseci, acquisiti dalle cellule neoplastiche e trasmissibili, specie ad altri elementi dotati di notevole potere proliferativo, innestai in numerosi ratti la mescolanza di poltiglia di embrione e di tumore omogenei, scegliendo il sarcoma più virulento.

Pei risultati ottenuti venni alla conclusione che lo speciale stimolo determinante il potere di progressivo, indefinito accrescimento dei tumori non è tramandabile ad altri tessuti, anche se questi sono forniti di rimarchevoli proprietà di assimilazione e di sviluppo.

In epoche ulteriori istituirono esperimenti simili e vennero a constatazioni identiche Askanazy, Rous, Volpino.

Askanazy, invero, esegui nei ratti l'innesto di poltiglia embrionale omogenea e di poltiglia di cancro umano della mammella. Su quattro animali, in due l'attecchimento mancò, negli altri due fu molto limitato ed a carico degli elementi embrionali.

Rous, nei topi, rilevò che i gruppi cellulari degli innesti misti omogenei, anche quando capitano in immediata vicinanza o in apparente continuità tra tessuti dello stesso tipo istologico, mantengono ciascuno i propri caratteri, ossia non accade che tessuti embrionali assumano la evoluzione, la trapiantabilità, la metastasia proprie di quelli neoplastici.

Egli aggiunse l'osservazione che, nei casi in cui gli elementi embrionali attecchiti dopo breve periodo regredivano, si avverava l'involutione di parte più o meno estesa del tessuto neoplastico già sviluppatosi.

Molto recentemente Volpino, sperimentando sui topi, ha studiato il comportamento dell'innesto di tessuti embrionali omogenei messi a contatto, per 4 a 10 ore, con estratto acquoso filtrato di adenocarcinoma del topo. Negli otto saggi non fu dato notare un decorso diverso dal solito, proprio agli innesti fetali semplici.

Perciò, commenta Volpino, questa esperienza può essere portata come un nuovo argomento, sia contro la teoria etiologica parassitaria del cancro, come pare contro quella che vorrebbe far dipendere lo sviluppo dei tumori da un principio enzimatico trasmissibile alle cellule e capace di modificarne le proprietà biologiche.

L'A. considera l'esperimento come non mai pubblicato antecedentemente: non posso accogliere tale asserzione poichè non credo l'aver preparato l'estratto acquoso di cancro, nè l'averlo filtrato e messo a contatto con tessuti embrionali, avanti l'innesto, costituisca una essenziale differenza dall'innesto delle due poltiglie fresche mescolate e allestite nel mortaio. Anzi la filtrazione avrebbe potuto eliminare, in tutto o in parte, il principio attivo di cui si voleva scoprire la trasmissione, e rendere così meno evidente e definitivo il risultato.

Ad ogni modo i reperti dei tre Autori citati, come già i miei, convergono nel deporre contro la etiologia parassitaria dei neoplasmi.

Riguardo gli innesti in gravidanza, scrivevo: « Con sicurezza posso affermare che, nelle femmine di ratto gravide isterectomizzate, le neoformazioni sviluppano molto più rapidamente, raggiungono volume considerevole, sino a 60 volte il primitivo, e resistono più lungamente, oltrepassando di alcuni mesi il decorso ordinario.

Diverso è il risultato per gli innesti in gravidanza senza rimozione degli embrioni. Allora lo sviluppo dei tessuti può essere normale, sebbene non di frequente, spesso è inferiore all'ordinario, sino a mancare addirittura in taluni casi, propriamente in quelli in cui l'ospite contiene nell'utero e porta a termine numerosi feti.

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

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

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

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

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

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

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

I rapporti fra stato gravidico e innesto hanno formato oggetto di esperimento per altri Autori, dai quali è venuta la conferma a quanto ho sopra riferito. La osservazione dei fatti è riuscita tanto più concorde in quanto taluno ha ripetuto lo studio comparativo, da me prima istituito, su femmine integre e su femmine isterectomizzate.

Nella seduta della R. Accademia medica di Roma, 25 aprile 1908, dopo la mia comunicazione sull'argomento, Alessandri, pur esprimendo delle riserve, aggiungeva: « Anchi'io ho constatato in genere un attecchimento più facile ed un'evoluzione più rapida in animali gravidi, ma non costantemente, e se anche ciò possa spiegarsi coll'ipo-

tesi emessa da Fichera (mancata isterectomia e difetto di nutrizione) non è men vero, che è bene tener conto che queste variazioni possono essere in rapporto con molti fattori, indipendenti dallo stato o meno di gravidanza e che spesso ci sfuggono del tutto ».

Askanazy sostiene senza restrizioni il vantaggio che l'innesto embrionale ha in gravidanza e più ancora nel puerperio, che può essere considerato come il naturale allontanamento dei feti mentre ancora persiste nell'ospite l'insieme di condizioni vantaggiose all'attecchimento.

Egli così conclude: « So kann die Bedeutung des Status gravidicus und puerperalis für das üppige Gedeihen der Teratoide nicht geleugnet werden ».

Rous ha esaminato l'influenza della gravidanza con o senza isterectomia, trovando notevoli differenze in rapporto alla esistenza o meno di uno o più embrioni evolventi contemporaneamente all'innesto.

Nei casi in cui parecchi feti erano mantenuti, poi partoriti, l'innesto poteva fallire come su un animale eterogeneo; invece, previa asportazione dell'utero gravido, l'attecchimento era sempre eccezionalmente rigoglioso.

« It proved feasible to snare off from the forked uterus of the mouse one or more embryos, without damage to the others, which go on the term. The implanted material fails to grow in these mothers that still carry young. The contrast to what occurs in the completely hysterectomized mother, or in a favorable alien host, or, for that matter in an unfavorable alien host is very striking ».

In base allo studio istologico Rous eleva un paragone che già un anno avanti mi era sembrato conveniente esporre. Difatti io avevo scritto che tanto per innesti in gravidanza senza isterectomia quanto per innesti eterogenei si notava una necrosi rapida dei tessuti come da inanizione per inadattabilità o assenza di rapporti nutritivi. Mentre nei casi in cui l'involuzione succede all'attecchimento si ha, dopo un periodo più o meno lungo, la regressione per citolisi degli elementi innestati e la sostituzione per attività fibro e angioblastica dell'ospite, in seguito a fenomeni grado a grado svolgentisi.

A me è sembrato, fin da principio, degna di rilievo questa distinzione tra refrattarietà per deficienza o disarmonia di sostanze nutritive (gravidanza senza isterectomia, ospite eterogeneo), o refrattarietà da modificazioni lentamente instaurate nell'ambiente organico (innesti preventivi di tessuti normali o neoplastici).

Nel primo caso si tratta di una vera atrepsia, ma con ciò deve solo intendersi un difetto dei principi nutritivi indispensabili all'attecchimento ed alla vita dei tessuti; ossia una condizione secondaria nella biologia dei tessuti in proliferazione e differente dai fattori primitivi di insorgenza dei neoplasm.

Il tessuto blastomatoso già costituito non può vivere in un ospite parzialmente o completamente privo delle comuni sostanze anaboliche cellulari. Con ciò, ammettendo in tale significato l'atrepsia, non intendo condividere l'opinione che ad essa attribuisce la rarità delle metastasi nei tumori a rapido decorso, o la negatività di un secondo innesto mentre ne esiste un primo.

In questi casi mi pare non si possa ritenere, che non si trovino nell'ospite sostanze nutritive libere utilizzabili dalle metastasi, siano queste spontanee o per secondo innesto, che è una metastasi provocata.

Basta infatti pensare che attecchiscono più innesti contemporanei e diventano tutti voluminosi, che il tumore primitivo od il preesistente raggiungono spesso un volume parecchie volte superiore a quello rappresentato dalla somma delle masse di primo innesto più le cellule che dovrebbero assicurare le metastasi secondarie, all'epoca in cui si avvera l'embolo neoplastico o si pratica un altro innesto.

Quindi questi dovrebbero sviluppare, così come gli innesti in gravidanza allorché i feti sono in piccolo numero, invece mancano per altre ragioni, le quali rientrano nel meccanismo d'involuzione lenta e spontanea ovvero rapida e preparata da preventivo trattamento istogeno.

Per studiare estesamente i processi di refrattarietà acquisita io cominciai dal rendere i ratti immuni all'innesto embrionale, mercè innesti seriatî successivi.

Esposti i miei risultati poco appresso, Bilancioni comunicava quelli da lui conseguiti sperimentando con tessuti normali: ghiandole salivari. Mediante innesti seriatî anch'egli aveva constatato che le varie fasi dell'intero decorso nei trapianti successivi si svolgono in un periodo di tempo più breve, poichè negli animali preparati l'ambiente interno riesce a liberarsi più rapidamente del tessuto ospite.

Recentemente Rous ha determinato nei topi la resistenza all'innesto embrionale per azione precedente degli stessi tessuti — ed ha ottenuto uguali risultati —; solo muove a me l'obbiezione che, avendo eseguito sino a 5 innesti, gli animali sono invecchiati nel corso di 2 anni. Ma l'appunto è fondato su un errore di calcolo, come ha in seguito pienamente riconosciuto lo stesso Rous, poichè è facile, da un evidente computo, rilevare che tutti gli innesti richiedevano circa dieci a undici mesi e non due anni.

Inoltre nelle ricerche da me espletate indagai la durata e l'estensione dell'immunità conferita. Anzi in base all'epoca di inizio e di scomparsa della refrattarietà spiegai alcuni dispareri esistenti nella bibliografia. Invero, in base alle esperienze compiute, conclusi che per studiare la immunità mediante innesti ripetuti, oltre che alla virulenza ed alla dose, occorreva por mente al tempo, all'intervallo fra i vari innesti. Poichè in ogni caso la resistenza acquisita dagli animali contro i tumori rappresenta un fenomeno transitorio: quindi gli esperimenti danno diverso effetto a seconda che si operi durante quello stadio ovvero avanti o dopo di esso.

Solo quando il primo innesto attecchito da qualche tempo già presenta fenomeni di istolisi, ovvero quando la sua scomparsa è recente, un secondo innesto fallisce. Questo invece sviluppa se il primo è da poco attecchito o da molto scomparso.

Circa l'estensione della refrattarietà io rilevai che l'immunità si stabilisce tra tessuti embrionali e tessuti neoplastici, tra stipti del medesimo tipo a diversa virulenza, ed anche fra tumori di morfologia differente.

Fra le nuove pubblicazioni sulla refrattarietà da innesti progressivi vanno citate quelle di Kraus, Ranzi, H. Ehrlich, Rous, Moreschi, Woogloni.

Questo complesso di fatti biologici, ripeto, converge nello studio istologico; mediante il quale feci notare come da una parte regressione lenta, spontanea degli innesti di tessuti embrionali o neoplastici, dall'altra involuzione celere e precoce per innesto su animali divenuti resistenti o in particolar modo trattati avessero caratteri morfologici comuni.

Si tratta in ogni caso di fenomeni citolitici diffusi, specifici, cui segue e si accompagna la sostituzione connettiva e vascolare. Fenomeni che negli innesti dotati di scarsa attività proliferativa, sebbene tardi, intervengono spontaneamente; che sono invece scarsi o insufficienti rispetto a tessuti più energici nello sviluppo, ma possono essere intensificati a mezzo di innesti precedenti o, come dirò in seguito, dalle iniezioni di prodotti di autolisi istogena.

Sin dalle prime comunicazioni alla R. Accademia medica di Roma ed alla Società Italiana di Chirurgia, 1908-1909, a spiegare il mancato attecchimento o la involuzione di tumori virulenti in base ai risultati ottenuti, io concludevo: « Esclusa o quanto meno non dimostrata la produzione di antisostanze specifiche rimane confermata l'azione di particolari costituenti cellulari spontaneamente messi in libertà nell'ospite dall'innesto detto immunizzante od in questo artificialmente introdotti dopo preparazione ». Tale affermazione, più tardi ripetuta da Wooglom e da Ross, in gran parte poggiava sui reperti forniti dal trattamento con autolisi di tessuti in ratti portatori di tumori virulenti.

Reperti in forza dei quali sostenevo che, il perturbamento oncogeno, fondamento essenziale della insorgenza dei tumori, fosse corretto, almeno temporaneamente e nelle sue manifestazioni, dall'uso di sostanze istogene: ossia di componenti cellulari, prodotti di secrezione e istolisi, il cui difetto o la cui alterazione nell'organismo rappresenta il momento causale, efficiente della proliferazione neoplastica.

Oggi tal modo di intendere la genesi dei neoplasmii è avvalorato da molti accurati controlli e da numerose nuove acquisizioni.

Difatti, da una parte sino agli ultimi giorni continua la dimostrazione della mancanza di anticorpi verso le cellule neoplastiche, con la prova che le reazioni a più riprese indicate come specifiche non sono tali, ma comuni ai tessuti in genere ed alla loro biochimica, ovvero dipendenti da fortuite complicazioni: Kraus, Ranzi, H. Ehrlich, De Marchis, Agazzi, Piccinini, De Gaetano, Bertone, Castiglioni, Engel, Werner, Weinberg, Micheli, Mioni, Paltauf, Gussio.

Dall'altra sono in progressivo incremento le cognizioni sullo squilibrio oncogeno e sulla chemoistoterapia.

II. — Squilibrio oncogeno e chemoterapia istogena.

I miei esperimenti circa l'azione dei prodotti di autoisi di tessuti sugli innesti, cominciati sul principio del 1908, insieme con quelli di immunizzazione hanno avuto per la parte sperimentale uno svolgimento parallelo; mentre dal 1909 ad oggi hanno ricevuto particolare, assidua prova sull'uomo.

Nella comunicazione fatta alla Società Italiana di Chirurgia nell'ottobre 1908, si trova la genesi di queste mie ricerche.

Difatti, per indagare condizioni di maggior resistenza ai tessuti embrionali sottoposti dei ratti a innesti omogenei ripetuti, riuscendo a conferir loro notevole resistenza; ed invece, in un altro gruppo, cercai esaltare la proliferazione degli ele-

menti innestati, ispirandomi, allora, ai risultati di alcuni AA. secondo cui i prodotti di autolisi di un organo iniettati a piccole dosi destano od esagerano l'attività, formatrice dell'organo corrispondente.

Quindi procurai di constatare se i prodotti di autolisi di embrione fossero atti ad esagerare la proprietà produttiva dei tessuti embrionali e fetali, di cui essa rappresenta la funzione essenziale: l'accrescimento.

Nell'ottobre avevo espletato parecchi saggi, in uno « trattando preventivamente i ratti con i prodotti di autolisi, assoggettandoli durante alcuni mesi ad iniezioni reiterate, innestandoli in epoca posteriore, in altri iniettando contemporaneamente e successivamente all'innesto, facendo sempre uso di autolizzati di due a tre mesi », preparati cioè fin dal marzo.

Contrariamente alle previsioni constatate che il trattamento preventivo non dava effetti apprezzabili, mentre quello successivo, anziché favorire lo sviluppo anticipava la involuzione.

Lo studio istologico mi fece rilevare che la regressione rapida, tanto su animali resi refrattari con innesti preventivi, quanto in quelli iniettati con prodotti autolitici, avveniva con le identiche particolarità microscopiche.

Sin da quell'anno il comune reperto, biologico e minuto, nelle due diverse condizioni sperimentali mi spinse ad attribuire l'esito identico a costituenti di tessuti, in un caso liberatisi lentamente per autolisi *in vivo*, da innesti preliminari che avevano percorso il loro ciclo, nell'altro caso provenienti dall'autolisi *in vitro*, alla stufa, immessi poi nell'organismo animale, mediante l'iniezione.

Dietro queste prime constatazioni disposi le ricerche ulteriori, che ricevevano il sussidio di quelle grado a grado compiute. Onde sugli innesti embrionali ed anche sui neoplastici, pervenni a stabilire gli effetti sia degli autolizzati fetali, sia di quelli di tumore; curando di non adoperarli recentissimi, per avere presumibilmente la fase di prodotti, cui ho attribuito la refrattarietà che lentamente si istituisce per innesti precedenti.

La quale non si manifesta nei primi giorni, ma più tardi, ossia, intorno alla epoca della citolisi e del riassorbimento.

Non ripeto partitamente l'indirizzo esposto nella prima nota del 1908, nè i risultati insieme con la tecnica e le considerazioni, comunicati dai primi mesi del 1909 a tutt'oggi. Mi limito a riportare un brano, da me già pubblicato, che sintetizza alcune idee principali:

« Vi è una serie di fatti che dimostrano gli intimi rapporti tra ospite e tumore, attestando come il portatore possa influire sulla biologia del tumore, ed in alcune condizioni riesca a modificarlo od anche a vincerlo.

« Nel giudizio di guarigione dei tumori dell'uomo in seguito ad intervento, talora, occorre adottare un criterio di relatività. Ad esempio, soggetti operati per tumori maligni, vengono classificati fra quelli guariti per ablazione completa, perché la morte accade passati 5, 10, 15 anni per malattie d'altra natura. Ma di fronte ai casi certi di recidiva o di metastasi sviluppate dopo 20, 25, 30 anni si può escludere che a volte restino nodi neoplastici dominati sino alla fine? Gruppi cellulari che potrebbero riprendere il decorso se un'infezione o un trauma non troncassero l'esistenza?

« A me pare che innanzi ai casi sicuri e numerosi di recidiva o di metastasi ritardate, per molti anni, non si possa escludere che altri, considerati guariti operatorialmente, rappresentino invece casi in cui l'exeresi ha ridotto, molto, il tessuto neoplastico, ma tuttavia ha lasciato elementi governati dall'organismo.

« L'esistenza indubbia dei periodi rimarchevoli di latenza di residui neoplastici rimasti inerti sino alla morte, avvenuta per altre cause, ovvero sino alla ripresa manifestatasi trascorso lungo tempo, autorizza un raffronto.

« Si sa che per una categoria di tumori, misti, complessi, a motivo della tessitura, della sede, del tempo e di molte ragioni avanti esposte, è ammessa l'origine da elementi aberrati, costituenti il substrato anatomico della genesi. Ed è noto che i germi cellulari ectopici possono rimanere innocui fino al decesso, sì che soltanto alla necroscopia si ha contezza della loro esistenza. Or a me sembra affine al precedente il caso in cui residui neoplastici, in soggetti operati, sono rinvenuti dopo molti anni all'autopsia, praticata per constatare le lesioni da altre cause di morte; residui i quali rappresentano il fondamento alla genesi delle recidive o delle metastasi tarde, in questi individui, non avveratesi.

« Allo stesso modo vien dato rilevare che germi aberrati a volte prendono sviluppo neoplastico dopo 20, 39, 40, 50 e più anni dalla nascita, sì che han vissuto latenti altrettanto. Non dissimile è il comportamento dei residui di tumori asportati che per 20, 30 anni rimangono inattivi, senza spiegare per quel tempo alcuna proprietà caratteristica.

« Si può rilevare, a proposito di questo ravvicinamento, che l'esempio della latenza di avanzi di blastomi è più complicato di quello della latenza di germi aberrati, avendo i primi già ricevuto lo stimolo alla esplicazione delle loro attitudini. Forse, a ciò si può obiettare che nulla vieta di ammettere che i germi aberrati in alcuni casi non imprendano decorso maligno, non per l'assenza dello stimolo adeguato, ma per quelle facoltà di neutralizzazione e di dominio che l'organismo possiede, variamente intense ed energiche, talvolta capaci, magari a periodi, di inibire o compensare fattori neoplastici.

« Adunque elementi definiti in stato di anarchia possono esser ricondotti alla norma, per sempre o per lungo ordine di anni, e mantenuti nei limiti di attività delle cellule da cui han tratto origine: come le ordinarie strutture governate da quei complessi poteri organici, che armonizzano e regolano l'attività formativa dei vari tessuti.

« Allo stato attuale, specificare con maggior dettaglio il meccanismo intimo dei fatti concreti ora riferiti non si potrebbe in base a dati, in ogni verso, compiutamente accertati. Però, ad interpretazione dei fenomeni stessi, è lecito delineare ipotesi, le quali valgano almeno a guida di lavoro.

« Vi è un gruppo di constatazioni che collegano e chiariscono etiogenesi, recidiva e metastasi tardive, guarigione spontanea dei tumori: intendo richiamare gli accertamenti, esaminati lungo il corso del lavoro, sui costituenti delle cellule neoplastiche, sulla refrattarietà da tessuti normali come da tumori, sulla latenza di germi aberrati o di residui neoplastici, sulla scomparsa spontanea totale o per sede di masse blastomatose, sulla distribuzione delle metastasi, sui rapporti di dose a volume

nella immunizzazione o nella terapia con tessuti normali ovvero neoplastici, sulla assenza di anticorpi specifici, sull'azione diretta dei prodotti di autolisi.

« Il maggior però tra le prove ora citate hanno due fatti di recente dimostrazione: la esistenza nei tumori di fermenti autolitici, spesso molto attivi; la esistenza di poteri immunizzanti da tessuti normali freschi, in poltiglia, autolisi.

« Date queste premesse è possibile accettare l'ipotesi che, a sviluppo avvenuto la regressione di tutto il tumore o di avanzi sia legata ai fermenti autolitici forniti da cellule neoplastiche in disfacimento per ragioni varie: irrorazione, compressione, manovre operatorie, folgorazione, radium e roentgenterapia, processi febbrili; donde si ha la messa in libertà di principi attivi su altri elementi ancora resistenti o integri. A questo attacco si aggiunge quello dovuto a sostanze normalmente elaborate o liberate dall'organismo: quelle stesse che nei trattamenti preventivi danno la resistenza transitoria agli innesti.

« Si ha in tal guisa il concorso di fattori la cui somma può essere resa efficace per l'avvenuta exeresi, onde il rapporto, almeno temporaneamente, per la diminuita massa, è in favore delle cause di arresto o di involuzione del tumore e non di quelle di sviluppo. Per le medesime ragioni, quando, lentamente, il rapporto muta, si ha il nuovo progressivo aumento di volume del neoplasma; e nei casi in cui le parti in citolisi del tumore, con abbondanti fermenti energici, influivano sulle metastasi o sui gruppi meglio conservati o più attivi, la rimozione di quelle può agevolare ed accelerare lo sviluppo di questi.

« Nel caso della latenza di gruppi neoplastici, fino alla morte o per molti anni, si può pensare alla correzione di quell'equilibrio biochimico che aveva determinato l'attività neoplastica: correzione duratura o passeggera, dovuta sopra tutto al reintegrarsi o al prevalere delle sostanze di origine cellulare, da secrezione o istolisi fisiologica, capaci di modificare l'evoluzione dei blastomi.

« Infine, quando si tratta della latenza di germi aberrati dall'embriogenesi, inattivi fino all'epoca della trasformazione neoplastica, si può ammettere che non sia avvenuto l'anzi discusso perturbamento oncogeno delle secrezioni interne, intese nel senso il più lato, dalle quali dipende, in parte almeno l'armonia della morfogenesi attraverso la chemomorfosi. Ovvero si può ritenere che quell'alterazione, accaduta, sia corretta o infrenata, e, quindi, gli effetti ne siano impediti, da bastevoli sostanze antagoniste.

« Dato questo complesso di fatti concatenati si spiega come tessuti vari, con diversa proporzione, appaiano dotati di proprietà intimamente connesse alla biologia dei tumori. Ed è giustificato l'orientamento secondo cui si ricerca il mezzo artificiale di dominio dei neoplasmii nei tessuti medesimi. Le ricerche sul trattamento coi tessuti delineano una cura parallela alla corrispondente refrattarietà istogena, e, forse, depongono per una chemoterapia, nella essenza, affine alla base di autoregolazione di importanti fenomeni dell'economia ».

Ecco, ora, la rassegna dei contributi da poco apparsi in questo ordine di vedute, in cui è anche entrato Tuffier; il quale nel marzo di quest'anno scriveva: « Pour ma part, je crois qu'une réaction inflammatoire banale ou spécifique précède localement le développement du néoplasme et que le défaut dans l'organisme d'un

principe chimique humoral, qui maintenait normal l'équilibre de l'évolution cellulaire, est la cause de l'anarchie cellulaire ».

Circa la istochemoterapia, per ciò che riguarda gli animali, citerò i lavori di Jensen e di Blumenthal.

Nel 1909, sulla *Zeitschrift für Krebsforschung*, Jensen consegnava il testo di una comunicazione fatta al 1° Congresso internazionale per lo studio del cancro. In essa riscontrasi un accenno ad esperimenti con prodotti di autolisi su topi con tumori: manca ogni dettaglio sulla preparazione del materiale, sulla dose, sugli intervalli, sul numero delle prove, ed i risultati pur ammettendo l'azione involutiva, non sono conclusivi:

« Wegen der Geneigtheit des Mäusekrebs zu Zerfallprozessen, wegen der nicht seltenen spontanen Heilung derselben und wegen des oft sehr verschiedenartigen Verlaufes der Impfgeschwülste ist es indes in diesem Punkte wie anso vielen anderen sehr schwierig, aus den Versuchen zuverlässige Schlüsse zu ziehen; ich kann mich jedoch des Eindruckes nicht erwehren, dass die Behandlung mit autolysierten Tumormassen etwas störend auf die Ernährung des Geschwulstgewebes und mithin auf die Wachstumsverhältnisse der Geschwulst wirkt ».

Senza dubbio, invece, l'azione dei prodotti di autolisi del sarcoma fuso-cellulare del ratto sullo stesso tumore è sostenuta da Blumenthal; il quale la rileva in una nota, apparsa nel dicembre 1910 sulla *Medizinische Klinik*, ove si leggono le conclusioni seguenti:

« Das dreitägige Autolysat eines Spindelzellensarkoms der Ratte besitzt nicht die Fähigkeit Tumoren zu erzeugen.

« Dieses Autolysat ist in stande, durch eine einzige Einspritzung gleichartige Tumoren von der Grösse eines Taubeneies bis Hühnereies zum Rückgang zu bringen, 8-14 Tage nach der Einspritzung ist der Tumor auf ein Drittel seines früheren Volumens oder noch stärker zurückgegangen. Der weitere Rückgang erfolgte dann meistens langsamer. Harte Tumoren scheinen widerstandsfähiger als weich zu sein. Ein erneutes Wachstum eines einmal zurückgegangenen Tumors ist bisher nicht beobachtet worden.

« Die Autolysate verloren bereits nach achttägigem Stehen auf Eis an Wirksamkeit, nach drei Wochen war ihre Wirksamkeit völlig erloschen ».

Mentre accolgo il dato fondamentale derivante dalle ricerche di Blumenthal, che conferma per i prodotti di autolisi quanto avevo dimostrato, mi permetto alcune brevi considerazioni su altri punti.

Anzi tutto rilevo che gli animali con sarcoma sottoposti alle iniezioni, tra la fine di ottobre ed il principio di novembre, presentarono la regressione del tumore in 30 giorni circa, rapida nei primi 8-14 lenta nei successivi, ed i risultati vennero raccolti immediatamente, tanto da esser già dati alle stampe l'11 dicembre.

Dato ciò l'A. non era autorizzato a porre fra le altre conclusioni la terza, con la quale egli afferma che, i tumori regrediti durante il trattamento non recidivano.

Blumenthal non ha atteso il tempo necessario ad escludere la possibilità da lui negata; sebbene il fatto risponda al vero come risulta dai miei lavori in cui ho ripetutamente affermato che, compiuto l'esperimento nei ratti tenuti in esame, dopo 6 o 18 mesi, perdurava la scomparsa del blastoma.

Quanto alla preparazione ed alla conservazione dell'autolizzato sono utili due rilievi. In primo luogo non considero vi sia differenza tra l'uso dell'acqua clorofornica secondo Blumenthal, e la soluzione fisiologica addizionata di timolo, secondo io ho fatto: poichè senza cloroformio si ha un prodotto d'autolisi, che dà uguali, anzi migliori, risultati, non si può attribuire ad esso alcuna importanza speciale.

In secondo luogo, noto una differenza di giudizio circa la durata dell'azione utile: Ho preferito per l'autolisi un tempo piuttosto lungo di elaborazione, pensando che, come ho già detto innanzi, la refrattarietà sugli animali preparati con innesti preventivi si stabilisce tardivamente. Però è anche probabile che l'autolisi *in vitro* si svolga, per i tessuti *extra corpore*, più rapidamente che *in vivo*, e di conseguenza i prodotti efficaci si ottengano in più breve termine.

In ogni caso i prodotti di autolisi si mantengono più a lungo degli otto giorni; assegnati da Blumenthal, sebbene non abbiano potere immutabile. In proposito, sin dal gennaio 1910 avevo constatato ciò, di fatti da ricerche compiute da Brancati nell'Istituto chirurgico di Roma, era venuta la prova che autolizzati omogenei sia embrionali sia neoplastici preparati nel marzo 1909, efficaci nei primi mesi, non spiegavano più alcuna influenza sul sarcoma fuso-cellulare del ratto.

Per tale osservazione e per analoga esperienza sull'uomo, ho da tempo suggerito di ricorrere ad un nuovo autolizzato e di riprendere la prova con altro quando quello adoperato non più recente rimane senza azione involutiva, palese.

Ciò però mi è occorso dopo qualche mese, non dopo una settimana dallo allestimento: forse la diversa misura è da spiegare col fatto che, io ho conservato a temperatura ambiente i prodotti di autolisi, tolti dal termostato, mentre Blumenthal li ha tenuti in ghiacciaia.

Ad ogni modo sono questi particolari, i quali indicano l'opportunità di completare l'analisi dei dettagli, ma non spostano i risultati da me ottenuti e confermati da Blumenthal.

Nelle pubblicazioni precedenti ho tracciato la storia dei vari tentativi di cura dei neoplasmi, comprendendovi quelli a fondamento biologico eseguiti nel passato, definiti dagli Autori saggi di immunizzazione attiva o di vaccinazione, pei quali or è poco lo stesso Blumenthal scriveva che, han dato « wenig befriedigende Anfangsresultate ».

Qui aggiungo i contributi recenti, che secondo me rientrano nell'indirizzo in esame. Negli ultimi tempi sono apparse note di Müller, Bertrand, Coca e Gilman Delbet, Rovsing, Odier, Vaughan, Bagge, Ross intorno a cure di tumori dell'uomo eseguite con costituenti di tessuti.

Cito fra esse le più rimarchevoli: Bertrand ha trattato una donna, affetta da noduli di recidiva di cancro della mammella, con iniezioni di fermenti glicolitici e di poltiglia di tessuto carcinomatoso; le dosi crescenti, elevate fino a 1-2 centimetri cubici, adoperate lungamente con due interruzioni, furono continuate la terza volta, per tre mesi, terminati i quali i noduli di recidiva erano scomparsi.

Delbet dà notizie su tentativi in corso, egli opera radicalmente i malati e inietta loro tutta la massa neoplastica asportata, ridotta in poltiglia; questa, senza alcuna addizione di sostanze battericide, sospesa in una piccola quantità di solu-

zione fisiologica è introdotta sottocute, in due, tre, quattro regioni a seconda del volume. Le prove appena iniziate su 13 casi, permettono all'Autore di giudicare soltanto della innocuità del procedimento, senza autorizzarlo a fornire alcun dato sui decorsi e sugli esiti. Non si deve tralasciare che, Delbet, all'operazione ed all'iniezione fa precedere una seduta radioterapica, che ad esse fa seguire una generosa pennellatura con tintura di iodio sulle superficie cruenta, l'applicazione tra i tessuti suturati di 3 centigrammi almeno di bromuro di radio, lasciati in sito per 24 ore, in un tubo stretto fra due punti, e che egli dopo dieci giorni dall'intervento riprende la cura coi raggi X.

Evidentemente agendo mediante iniezioni dopo interventi radicali, e adoperando mezzi molteplici solo una statistica comparata e lontana sulle recidive, può dare un criterio sulla efficacia delle iniezioni. A carico delle quali bisogna rilevare il pericolo di innesto, derivante dall'uso di poltiglia freschissima, semplice, non sottoposta all'azione di alcun agente capace di abolire la vita e l'attività formativa degli elementi neoplastici.

Questa tecnica ricorda i tentativi rari ma positivi di trasmissione di tumori da uomo e uomo, e gli esperimenti che ogni giorno si compiono in laboratorio per passare in serie i tumori degli animali. L'uomo affetto da neoplasma si deve considerare come ambiente adatto alla insorgenza ed alla vita di questo, e l'iniezione di una poltiglia fresca non esclude la possibilità di un attecchimento con sviluppo.

Rovsing ha intrapreso cure con poltiglia del tumore asportato, iniettata allo stesso infermo. La poltiglia densa viene addizionata di fenolo e di soluzione fisiologica, sino alla consistenza di purea; poi è tenuta in ghiacciaia 2-3 giorni, filtrata su garza e portata un'ora a 56°.

Rovsing non trae alcuna conclusione sugli effetti ottenuti dall'uso del materiale così preparato, per lo scarso numero dei casi e il periodo ristretto di osservazione; tuttavia cita tre casi di sarcoma: Due, sarcoma delle parti molli della coscia, sarcoma melanotico del fegato, operati di asportazione; per i quali, quindi, si tiene conto solo della mancata recidiva rispettivamente dopo nove e cinque mesi. Il terzo caso, più interessante, riguarda un individuo con osteo-sarcoma della tibia, operato più volte, e, successivamente all'ultimo intervento, affetto da recidiva di sarcoma del moncone di riamputazione e da metastasi inguinali. Dopo 18 iniezioni di 1-5 centimetri cubici della poltiglia, eseguite in circa 40 giorni, il moncone della coscia si deterse e cicatrizzò, le metastasi scomparvero, lo stato cachettico cambiò.

A proposito di queste ricerche farò due osservazioni, una riguardante il materiale e l'altra gli apprezzamenti.

Rovsing, al pari di Bertrand, considera il materiale da lui adoperato come poltiglia di tumore; ma, pare a me, sia difficile definire quanto si possa parlare di poltiglia e quanto di autolizzato neoplastico.

Se si tien conto che Rovsing e Bertrand al prodotto di triturazione aggiungono soluzione fisiologica, ed impiegano il tutto per lungo tempo, uno, due, tre mesi, non si può fare a meno di ricordare che durante la cura avviene l'autolisi dei tessuti infusi; la quale deve essere ancora più facile e celere su elementi già disposti alla dissoluzione o disgregati dall'esposizione a temperature estreme successive, 0°-56°.

Queste condizioni allontanano od eliminano il pericolo di innesti neoplastici di poltiglia, e riconducono il metodo a quello da me proposto e saggiato mediante autolizzati di tessuti neoplastici od embrionali.

Circa il meccanismo d'azione Coca e Gilman, Rovsing (1), accennano con insistenza a proprietà vaccinanti del materiale, Bertrand tende alla stessa opinione; ed anche Blumental per i ratti parlò di « autovaccino » (2). Ma discutere di « vaccinazione specifica antibatterica » (Rovsing) è difficile di fronte alla mancanza di ogni dato concreto sulla etiologia parassitaria dei tumori, e dinanzi ai risultati di immunizzazione ottenuti con tessuti normali sicuramente aettici.

La discussione può impostarsi sul principio di una vaccinazione specifica anticellulare (Coca e Gilman) per produzione di citoanticorpi. Ma in proposito, senza escludere tale evenienza, è necessario ricordare la difficoltà che incontra la dimostrazione di anticorpi specifici attivi, nell'uomo e negli animali affetti da tumore, di qualunque tipo, decorso, stadio; nonchè la impossibilità sin'oggi perdurata di riuscire nella sieroterapia passiva, anche, adoperando su un animale con tumore il siero di un animale omogeneo, guarito spontaneamente, che dovrebbe quindi richiedere gli anticorpi pur non rivelabili con reazioni distinte.

Contro l'ipotesi della « vaccinazione anticellulare » depongono ancora le dosi altissime di materiale richiesto, 1-5 centimetri cubici di poltiglia densa (Rovsing), il lungo periodo di trattamento, più mesi (Rovsing, Bertrand), la pronta ricaduta con nuovo rapido incremento, anche quando la regressione era cominciata, non appena sono sospese le iniezioni (Rovsing, Bertrand, Ross).

Dati questi fatti, per l'immunizzazione attiva rimane solo l'ipotesi della produzione di antisostanze, non ancora individualizzabili, scarsa e temporanea, legata all'azione del materiale iniettato; e con effetti subito mancati appena si interrompe il trattamento; come per la curva opsonica nella batterioterapia. Contrasta tale veduta la difficoltà di raffrontare gli effetti di elementi come sono i batteri, estranei all'organismo e capaci di determinarvi reazioni difensive, a quelli di elementi neoplastici, che derivano dall'intima compagine dell'infermo medesimo, ossia dalle cellule da cui trae origine il blastoma.

Anch'io, come ho avuto occasione di dire altra volta e come ho dovuto rilevare di recente, conto casi in cui la regressione era notevole od in apparenza totale, i quali, per la sospensione della cura e talvolta malgrado questa, han ripreso il corso dello sviluppo progressivo. Evenienza che, mentre denota un persistente o incalzante equilibrio oncogeno, dal punto di vista biologico depono contro l'immunizzazione, e dal punto di vista clinico indica la riserva circa gli effetti remoti.

(1) Non sono in grado di riportare i risultati recentemente ottenuti da Odier, il cui lavoro, citato nell'ultimo numero della Rivista Ospedaliera (15 maggio 1911) non mi è stato possibile trovare in Roma: *ODIER, Cura del cancro cogli isovaccini cellulari*. Schweizerische Rundschau f. Mediz., 1911.

(2) Gli Autori adottano le parole « vaccino » e « vaccinazione », sebbene si tratti di un mezzo curativo e non di uno preventivo, come il significato rigoroso dei termini medesimi richiederebbe.

Queste considerazioni da me già enunciate han trovato conferma in taluni fatti annotati nella recentissima pubblicazione di Bagge e più ancora in quelle di Vaughan.

A rigore il lavoro di Bagge non può esser riportato senza riserve, perchè l'Autore non chiarisce il metodo. Egli in casi nei quali i raggi X o il radio non potevano dare guarigione, e non avevano procurato nemmeno soste o rallentamento, aggiunse l'iniezione di « cancer serum ». Termine questo ripetutamente adottato in Germania per indicare macerazioni od autolizzati di tessuti, invece che sieri veri e propri ad anticorpi.

Come si rileva dal testo vi è grande analogia con quanto io ho constatato adoperando i prodotti di autolisi di tessuti. Di fatti il trattamento dura a lungo, talvolta fino a cinque od anche otto mesi, il numero delle iniezioni, pur variando, è ragguardevole: nel caso quarto 141 iniezioni presso che quotidiane a dose iniziale di un decimo di cmc. elevate poi ad 1 cmc., interrotte talora dalla formazione di ascessi.

Non si può accertare dal testo se per ascessi debbano intendersi zone di fusione del tessuto neoplastico iniettato, o veri focolai di sepsi; nel qual caso anche la facilità di inquinamento del materiale impiegato deporrebbe contro un siero animale, facile a raccogliere e proteggere, ed in favore di liquidi di autolisi, non sterilizzabili a temperature elevate.

Vaughan ha adoperato contro i tumori i costituenti dei tessuti neoplastici sottoposti a procedimenti che gli studi biologici dei blastomi, specialmente le osservazioni della scuola di Bashford, avrebbero fatto ritenere dannosi allo scopo. Egli si serve del residuo di tessuto neoplastico trattato con soda caustica ed alcool, per la cui azione considera allontanati col liquido i proteici tossici, solubili, e separati quelli non tossici, utili, raccolti nel residuo.

Nella nota apparsa nel dicembre scorso si rileva che, l'uso è protratto, che bastano piccole dosi di frazioni di grammo, che quantità maggiori destano fenomeni di intolleranza, che la involuzione di masse neoplastiche cospicue se troppo celere provoca sintomi tossici, che non conviene nei casi resistenti sperimentare componenti di diversi neoplasm, che vi è un rapporto fra dose iniettata e volume del tumore, per cui si consiglia proporzionare questo a quella, mediante rimozione delle parti asportabili.

Per maggiore fedeltà riporto i brani di un sunto pubblicato dal *Journal of the Amer. med. Associat.*, n. 26, 1910: « Te attempt has been made by Vaughan to find proof with regard to the formation of a specific ferment by the injection of the non toxic proteid of the cancer cell, through a study of the various blood-elements, particularly the leukocytes, and some interesting findings have been recorded. The cases on which he made his observations all belong to the inoperable group, cases of uterin, ovarian and breast carcinoma. From a study of the cases cited, and their blood-findings, certain definite conclusions can be drawn. Especially is this true since the clinical course of the disease seems to progress either favorably or unfavorably in direct ratio to the changes in percentage of the white blood-cells that infections of cancer residue produce. Thus, if the percentage mononuclear cells increases markedly following a residue injection, a more favorable prognosis

can be given than if no such reaction is obtained. Many cases in which to the examining eye it appears that all cancer cells can be removed, are in reality inoperable cases, and evidence of this truth is only too frequently shown after operative treatment has been applied. Such cases, however, regarded by Vaughan as the ideal ones in which to apply the use of cancer residue, since the number of cancer-cells remaining in the host after removal of the tumor is sufficiently small so that their total destruction should be assured ».

Vaughan assegna grande importanza alle modificazioni della formula leucocitaria, specie all'aumento che segue ad ogni iniezione, del residuo cellulare, e suggerisce che la successiva deve esser praticata col manifestarsi dall'abbassamento della percentuale dei mononucleari piccoli. Egli mette in rapporto il vario comportarsi della reazione mononucleare con la diversa sorte della cura, per dedurne che, la involuzione dei tessuti neoplastici avviene per istolisi dovuta ad enzimi elaborati dai leucociti, la cui produzione cresce per il trattamento.

In questa guisa l'essenza del fenomeno viene attribuita ai tessuti normali, onde si è costretti a pensare che un maggior vantaggio si potrebbe trarre iniettando i principi attivi già pronti per autolisi *in vitro* di leucociti o di organi leucopoietici, risparmiando così ogni sforzo all'organismo infermo, esaurito. Come pure si avvanza alla prova la possibilità di avere le stesse reazioni leucocitarie con sostanze di varia origine, notoriamente capaci di provocarle.

In modo ancora più diretto si riconnette all'equilibrio delle correlazioni organiche il tentativo di cura, mediante sangue normale defibrinato, dovuto a H. Ross ed esposto or sono pochi mesi.

Ad illustrare brevemente il piano di lavoro di questo Autore ed a mostrarne le analogie con quanto man mano ho sostenuto nel corso degli ultimi anni, valga un succinto compendio.

Ross ha studiato *in vitro*, grazie un dispositivo speciale, l'influenza di sostanze diverse sulla moltiplicazione cellulare, esaminando globuli bianchi a goccia pendente in mestri differenti. Egli è così venuto alla conclusione che, esistono nei vari organi e tessuti sostanze « auxetics » o stimolatrici della moltiplicazione ed altre inibitrici. Talune di queste egli ha distinte, per esempio, classificando, tra le prime la colina, la cadaverina, l'estratto di capsule surrenali, di testicolo, la globina, il siero dei cancerosi, e ponendo tra le seconde il siero di sangue normale.

Di guisa che Ross interpreta i tumori come l'effetto di un equilibrio oncogeno per alterato rapporto tra sostanze inibitrici e sostanze stimolatrici della riproduzione cellulare, per cui si hanno fenomeni morfogeni abnormi, ed attribuisce la refrattarietà da innesto di tessuti a sostanze inibitrici e citolitiche da essi liberate nell'ospite.

Per ricondurre l'equilibrio egli con successo sperimentò su due ammalati di cancro le iniezioni quotidiane di sangue defibrinato, di cui attendeva l'azione efficace soprattutto per il riassorbimento dei costituenti leucocitari.

Anche nelle prove di Ross il trattamento è durato diversi mesi, e l'interruzione in un caso, già evidentemente regredito, diede luogo a ricaduta malgrado cinque mesi circa di cura.

Il giudizio formulato da Ross sui vantaggi ottenuti è il seguente: « In addition to the rapid reduction in size of the growths in these two cases, a striking point was the improvement in the general symptoms and appearance of the two patients. Their cachexiae practically disappeared, they became cheerful and seemed to get younger. In the first case the disappearance of the oedema of the legs was most remarkable, and never before had been bed-ridden for months previously and condemned by surgeons as being inoperable, become able to be up and about apparently vastly improved in health. We think that the increase of « restraining body » conferred on a person by a malignant growth may not last very long, and this, coupled with advancement of old age and possibly the existence of physiological excess of general auxetics which may occur in some persons may predispose them to subsequent attacks of cancer ».

Dunque, come avevo già sostenuto, per la chemoterapia da tessuti in rapporto alla etiogenesi dei neoplasm, anche Ross riconosce l'utilità di costituenti istogeni a scopo terapeutico ed ammette che l'aumento provocato di sostanze inibitrici ed oncolitiche ottenuto con le iniezioni sia temporaneo, e non eviti l'insorgenza successiva di altri tumori per il persistente squilibrio oncogeno da aumento delle sostanze stimolatrici alla proliferazione.

Un contributo notevole alla teoria dello squilibrio oncogeno deriva dalle ricerche di Freund e Kammer, Neuberger, Gussio, Kraus e v. Graff.

Freund, Kammer, Neuberger hanno dimostrato che il siero di individui normali possiede in alto grado potere oncolitico, mentre il siero di cancerosi ne è privo presso che completamente; o almeno non esercita tale azione per la presenza di sostanze che proteggono le cellule neoplastiche.

Freund ha notato la perdita del potere « carcinolitico » negli infermi di tumore 115 volte su 117.

Gussio, nell'Istituto chirurgico di Roma, ha provato che frammenti di sarcoma fucocellulare di ratto tenuti oltre 24 ore a contatto di siero di sangue a 37° o lasciati nella cavità peritoneale di ratto sano od immune non attecchiscono, mentre il contatto a parità di condizioni con siero di ratto portatore di tumore non impedisce che il frammento attecchisca su un nuovo animale. Fatto degno di nota e non emerso per contatto di minor durata in esperimenti precedenti di altri autori. Vi è dunque una duplice dimostrazione dell'esistenza di un normale potere oncolitico di facile squilibrio; come accade per l'innesto negli animali, e come può avvenire primitivamente in questi e nell'uomo.

Credo primitivamente, sebbene a ricerche appena iniziate in quest'ordine di fenomeni sia difficile stabilire con sicurezza: perchè dopo rimozione completa, tale almeno presumibilmente, del tessuto neoplastico in individui affetti da tumore, è perdurata la diminuzione o l'assenza del potere oncolitico.

Si ha qui un parallelismo con quanto io e Ross abbiamo detto sulla terapia con tessuti a meccanismo citolitico, nella quale scomparso il tumore ed omesse le iniezioni resta il medesimo terreno, lo stesso substrato organico per cui era insorto il blastoma.

Lo studio delle variazioni del potere oncolitico in contrasto allo stato oncogeno

può fornire utili schiarimenti: ad esempio nei soggetti che vengono considerati facili vittime del cancro, così gli apparecchiatori di raggi X, sarà utile esaminare le proprietà del loro siero.

Poichè in questa categoria di persone, ritenute predisposte, si è finora badato ai fatti locali, alle ulcerazioni croniche da cui può sorgere il tumore; le quali, a mio avviso, non hanno valore molto diverso dalle identiche lesioni nel lupus o nelle varici: ossia di focolai di neoformazione cellulare, con elementi indifferenziati embrionali più sensibili allo squilibrio oncogeno.

Mentre la maggior percentuale fornita dai soggetti esposti ai raggi X dev'essere, forse, messa in rapporto con le note, estese e gravi lesioni delle glandole endocrine e degli organi emo-linfoietici che si stabiliscono in tali individui, il cui ambiente morfogeno non può essere considerato normale. Difatti, stabilitasi la fase di sclerosi di vari organi e di leucopenia, almeno per talune funzioni, si ha una maturità o senilità precoce: cioè, uno stato proprio all'oncogenesi.

Inoltre, l'abbassamento del potere oncolitico del siero di ratto normale per innesto di tumore, contribuisce a chiarire la genesi dei tumori misti o la metamorfosi dei cancri in « carcinomi sarcomatodi »; poichè ad ogni esperimento si ha una caduta del normale potere oncolitico, in animali in cui al sito d'innesto del carcinoma si svolge una neoformazione connettivale, produttrice dello stroma e del tessuto reattivo, sensibile alle alterate forze che regolano lo sviluppo cellulare.

Certo, per scoprire il nesso tra vari fatti, sarà importante accertare se i prodotti di autolisi di tessuti agiscono sugli elementi neoplastici allo stesso modo che il siero normale: esso non è che il collettore delle sostanze che le sorgenti cellulari forniscono, e rintracciare queste potrebbe significare avere un mezzo più pronto, diretto ed efficace.

Ricerche in tale senso, come ebbi a dire sul principio dell'anno scorso, ho istituito più volte, mettendo a contatto frammenti di sarcoma fusocellulare di ratto con prodotti autolitici, per studiare poi il comportamento dell'innesto. Ma la necessità di un lungo contatto fuori di ogni sostanza antibatterica, che potrebbe essere modificatrice, rende difficili gli esperimenti su larga scala.

Interessanti, sempre in questo ordine di fatti, sono i rilievi di Kraus e v. Graff, dai quali si apprende che sulla fine della gravidanza il potere oncolitico cade come nei cancerosi con tumori spontanei; ed aggiungo, per le ricerche di Gussio, come nei ratti innestati. Di guisa che si deduce questa comunanza di fenomeni biologici: cioè, sviluppo cellulare attivo fetale o neoplastico e depressione dell'indice citolitico dell'ospite.

In proposito Hochenegg ha ricordato casi clinici in cui la insorgenza dei tumori è occorsa su la fine di una gravidanza, ed ha citato un caso nel quale ad un primo neoplasma originato in tale periodo ed estirpato, dopo sette anni, ne seguì un secondo nelle medesime condizioni.

Con le ricerche di Kraus e v. Graff, con l'osservazione di Hochenegg viene integrato quanto è esposto avanti sugli innesti in gravidanza con o senza isterectomia.

Si può, invero, rilevare che in gravidanza allorchè all'innesto, senza la concorrenza di numerosi feti, è lasciato un sufficiente materiale omogeneo di nutrizione, lo sviluppo avviene rigoglioso per il diminuito indice oncolitico.

Diminuzione vantaggiosa agli elementi trapiantati, ma di cui questi non traggono utile se non è possibile una contemporanea, facile assunzione di sostanze nutritive.

Il concorso dei due fattori ora accennati si scorge ripetutamente. Ad esempio, i ratti neonati o giovani a ricambio attivo ma a potere oncolitico elevato, come han veduto anche per l'uomo alla nascita Kraus e v. Graff, mentre sono eccellenti terreni per l'attecchimento e la nutrizione degli innesti neoplastici presentano eccezionalmente tumori spontanei.

Ma superato con l'innesto di un numero adatto di cellule neoplastiche, quindi abbassato con l'attecchimento, l'indice di resistenza, si hanno tumori a sviluppo rapido ed imponente; così come avviene in patologia umana nei casi di neoplasmi in individui giovani: casi meno frequenti ma più gravi che nei vecchi.

Perchè, appunto, allo squilibrio oncogeno, fattore primitivo, indispensabile, si aggiunge l'attivo ricambio, condizione secondaria, favorevole.

Avanti di chiudere questa nota, credo acconcio ricordare le ricerche di Bartel, Einäugler, Kollert, P. Cohnheim, le quali tendono a stabilire caratteri somatici per cui si identificerebbe una « pathologische Rasse » di individui disposti ai tumori.

Importante è rilevare che i caratteri essenziali sarebbero rappresentati da aberrazioni di sviluppo, da arresti di formazione, da persistenza di strutture fetali. Ora non va dimenticato che secondo le dimostrazioni ed i criteri odierni la morfogenesi è regolata o per lo meno influenzata dalla biochimica: chemomorfoosi.

Quindi, è lecito anche ammettere che quei segni anatomici siano da considerare come espressioni di un perverso ambiente morfogeno interno, cui più tardi, per crescente complessità di fenomeni, può aggiungersi la nuova, più alta manifestazione: il tumore.

Anche per questi contributi, dunque, i neoplasmi vengono a rientrare nella patologia dello sviluppo, come effetto di perturbamenti dei normali fattori di questo.

Meglio identificare le singole fonti del potere oncolitico dei soggetti sani ed intimamente conoscere le varie cause di squilibrio oncogeno è compito delle ricerche odierne.

Intanto rimangono la concezione e la prova secondo cui la genesi dei blastomi è dovuta ad un'alterazione di correlazione interna, ad un difetto nelle proprietà che il siero gode per sostanze ad esso fornite dalle cellule; ossia ad uno squilibrio che oggi si tende a riparare fornendo all'organismo i principi di cui è impoverito.

Tale scopo si cerca raggiungere con i costituenti dei tessuti, tra cui quelli normali sarebbero la fonte diretta delle sostanze attive oncolitiche: come si rileva dalle ricerche mie, di Vaughan, di Ross.

Molte nozioni di dettaglio, tuttavia preziose per l'applicazione, mancano ancora, tra esse il periodo massimo di efficacia dell'autolisi, la conservazione di esso, i limiti di tale potere, la esattezza della dose media comune, la guida sicura agli intervalli, la possibilità di azioni da tessuti eterogenei come nella refrattarietà istogena crociata, la portata del sussidio di mezzi fisici atti a menomare la resistenza delle cellule neoplastiche.

La soluzione di tali quesiti richiede tempo e lavoro, intanto la via su cui essi sono indirizzati desta la fiducia di giudici tanto severi quanto sereni. Mi piace qui riportare l'opinione proprio in questi giorni manifestata da due noti cultori di oncologia: Green e Pearce Gould.

Green, commentando i casi non frequenti di guarigione di tumori spontanei dei

topi, osservati da Bashford in circa 400 animali, scrive: « If this be so there seems no reason why, by a careful study of those cases in which the immunity-reaction seems to exist, the cause of that reaction should not be discovered and cancer ultimately be amenable to treatment ».

Pearce Gould, dopo aver considerevolmente accresciuta la serie dei casi da lui osservati di guarigione spontanea in tumori maligni dell'uomo, così conclude: « All therapeutic cures are obtainable only by the working of physiological forces, and the first hope of therapeutic success comes with the observation of the efficiency of unaided Nature to accomplish cure. You may say to me there is little comfort in all this; you enunciate a philosophical concept, and you tantalize by a record of very rare exceptions in the grey, grim drama of cancer. Not so. These cases, rare though they be, are the sun of our hope ».

A tali parole del grande Chirurgo inglese solo ricordo che, oltre quello da lui riferito, molti nuovi dati sullo stesso indirizzo hanno cominciato ad illuminare le nostre conoscenze sui tumori.

Non voglio aggiungere altro. Nè saprei trovare più alto e sentito epilogo a queste pagine destinate a compendiare l'indirizzo da me delineato e svolto sotto il titolo: Squilibrio oncogeno e chemoterapia istogena.

BIBLIOGRAFIA.

- AGAZZI. *Lo stato attuale della diagnosi biologica dei tumori maligni*. Pavia, Mattei-Speroni, 1910.
- ALESSANDRI. Resoconto seduta R. Accademia medica di Roma, aprile 1909. Policlinico, Sez. prat., 1909.
- ALESSANDRI. *Sulla esistenza di isolisine nel sangue dei cancerosi, specialmente dal punto di vista dell'importanza diagnostica*. Archivio di Farmacologia sperimentale e di Sc. affini, 1911.
- ALESSANDRI. Resoconto seduta R. Accademia medica di Roma, febbraio 1911. Policlinico, Sez. prat., 1911.
- APOLANT. *Ueber die biologisch wichtigen Ergebnisse der experim. Krebsforschung*. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, 1909.
- APOLANT. *Ueber Krebsimmunität*. Medizin, Klinik, 1911.
- ASCOLI. *Elementi di sierologia*. Capodistria, Priora, 1911.
- ASKANAZY. *Die Resultate der experimentellen Forschung über teratoide Geschwülste*. Wien. med. Woch., 1909.
- ASKANAZY. *Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwülstkranken insbesondere über sexuelle Frühreife*. Zeitschr. f. Krebsforsch., 1910.
- BAGGE. *Eine kombinierte biologisch-radiologische Methode der Cancerbehandlung*. Zeitschr. f. Krebsforsch., 1911.
- BARTEL, EINÄUGLER und KOLLEBT. *Ueber Bildungsfehler und Geschwülste. Ein Beitrag zur Frage der « pathologischen Rasse »*. Wien. klin. Woch., 1910.
- BECK. *Versuche über Mäusekrebs*. Zeitschr. f. Krebsforsch., 1911.
- BERTONE. *Potere emolitico del siero di sangue dei carcinomatosi e suo valore diagnostico*. La Clinica chirurgica, 1911.
- BERTRAND. *Essais de traitement du cancer par le cancer*. Annales de la Soc. de Médéc. d'Anvers, 1909.
- BILANCIONI. *Sugli innesti ghiandolari in rapporto con l'immunità*. Arch. di Farmacol. sperim. e di Sc. affini, 1909.
- BINAGHI. *L'indice opsonico dei tumori maligni*. La Clinica chirurgica, 1910.
- BLUMENTHAL. *Innere Behandlung und Fürsorge bei Krebskranken*. Zeitschr. f. Krebsforsch., 1910.

- BLUMENTHAL. *Zur II international Krebskonferenz in Paris, I. bis 5. Oktober.* Mediz. Klinik, n. 43, 1910.
- BLUMENTHAL. *Ueber Heilungsversuche bei einem Rattensarkom.* Med. Klinik, n. 50, 1910.
- BORST. *Zelltheorie des Karzinoms.* Ziegler's Beiträge, 1910.
- BUSCHKE. *Die Uebertragung von Rattensarkom und Mäusecarcinom auf neugeborene Thiere.* Berliner klin. Woch., 1911.
- CAAN. *Ueber Komplementablankung bei Karzinom.* Münchener medizin. Wochenschrift, 1911.
- CAO. *L'indice opsonico nelle iniezioni da blastomiceti.* Bull. delle Sc. med. Bologna, 1911.
- CASTIGLIONI. *Sulla diagnosi biologica dei tumori maligni.* Biochimica e Terapia spec., 1910.
- CITRON. *Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie.* Leipzig, Thieme, 1910.
- COCA and GILMAN. *The specific treatment of carcinoma.* The Philippine Journal of Science, 1909.
- COHNHEIM P. *Die Körperkonstitution beim Krebs der Verdauungsorgane.* Zeitschrift für Krebsforsch., 1911.
- CONTAMIN. *Le cancer expérimental.* Paris, Masson, 1910.
- CZERNY (VON). *Die im Samariterhaus gübten Methoden der Krebsbehandlung.* Münch. mediz. Woch., 1910.
- DA FANO. *Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen.* Zeitsch. f. Immunitätsforsch. und exper. Therapie, 1910.
- DA FANO. *Stato attuale della questione del cancro Pavia,* tipogr. cooperat., 1910.
- DE GAETANO. *Valore diagnostico delle reazioni emolitiche del siero dei cancerosi.* Giorn. internaz. delle Sc. m. d., 1910.
- DELBET. *Thérapeutique chirurgicale des cancers.* 2^{me} Conf. internat. pour l'étude du cancer. Paris, Alcan, 1910.
- DE MARCHIS. *Sulla diagnosi biologica dei tumori maligni.* Sperimentale, 1909.
- DURANTE. *Sulla cura del cancro.* Policlinico, Sez. chir., 1909.
- ENGL. *Ueber Komplementbindungsversuche, mit dem Blute, Krebskranker.* Zeitsch. für Krebsforsch., 1911.
- FICHERA. *Sugli innesti di tessuti embrionali e fetali.* Policlinico Sez. prat., 1908; Arch. ed Atti Soc. it. di Chir., 1909; Ann. del R. Istit. chir. di Roma, 1909.
- FICHERA. *Sull'innesto di tessuti embrionali e fetali durante la gravidanza.* Policlinico, Sez. prat., 1909; R. Accad. med. di Roma, 1909.
- FICHERA. a) *Sul comportamento di sede negli innesti di tessuti embrionali e fetali;* b) *Sull'immunizzazione ai tessuti embrionali e fetali;* c) *Sulla biologia dei tumori spontanei dei ratti.* Policlinico, Sez. prat., 1909; R. Accad. med. di Roma, 1909.
- FICHERA. *Parallelo fra l'innesto di tessuti embrionali e l'innesto di tessuti neoplastici.* Policlinico, Sez. prat., 1909; R. Accad. med. di Roma, 1909.
- FICHERA. *Développement des greffes embryonnaires et foetales; immunisation qu'elles déterminent.* Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1909.
- FICHERA. *Etiologia del cancro.* Policlinico, Sez. prat., 1909; Arch. ed Atti Soc. ital. di Chir., Relazione 1909. Atti 1910; Ann. del R. Istit. chir., 1910.
- FICHERA. *Primo contributo alla biologia dei tumori.* Policlinico, Sez. prat., 1910; R. Accademia med. di Roma, 1910; Bull. Assoc. fra i cultori di Sc. med. e nat. di Roma, in Arch. di farmacol. e Sc. affini, 1910.
- FICHERA. *Secondo contributo alla biologia dei tumori.* Bull. Assoc. fra i cultori di Scienze med. e nat. di Roma, in Arch. di farmacol. e Sc. affini, 1910.
- FICHERA. *Terzo contributo alla biologia dei tumori.* R. Accad. med. di Roma, 1910.
- FICHERA. *L'azione dei prodotti di autolisi fetali omogenei sui tumori maligni dell'uomo.* Policlinico, Sez. prat., 1910.
- FICHERA. *Sulla biologia dei tessuti embrionali e dei neoplasm.* Gaz. degli Osped., 1910.
- FICHERA. *Studi comparativi sulla biologia degli innesti embrionali e neoplastici. L'azione dei prodotti di autolisi fetale omogenea sui tumori maligni.* 2^a Confer. internazionale degli studi sul cancro. Parigi, Pathologica, 1910.
- FICHERA. *Tumori.* Torino, Unione Tipogr. Editr., 1911.
- FICHERA. *Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlinico, Sez. prat., 1911, Pathologica, 1911.
- FICHERA. *Ancora sugli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Pol. Sez. prat., 1911.
- FISCHER. *Ueber Geschwulstlagen und Gewebsmissbildungen.* Medizin. Klinik, 1911.
- FRANCHETTI. *Ricerche sui blastomiceti patogeni.* Lo Sperimentale, 1910.
- FRANCHETTI. *Intorno all'azione patogena dei blastomiceti.* Lo Sperimentale, 1910.
- FRANCHETTI. *I neoplasm di origine infettiva.* Lo Sperimentale, 1910.
- FREUND and KAMINER. *Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutsrum.* Wien. klin. Woch., 1910.
- FULCI. *Contributo alla conoscenza dei costituenti chimici dei neoplasm.* Arch. di Farmacologia sperim. e Sc. affini, 1910.

- GALEOTTI und PENTIMALLI. *Ueber die von pathogenen Hefen und ihren Toxinen erzeugten Neubildungen.* Centralbl. f. Bakteriol., Bd. 56, 1910.
- GAUDIANI. *Le indagini sperimentali sui tumori maligni.* Policlinico, Sezione pratica, 1910.
- GOLDMANN. *Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen.* Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1911.
- GOULD PEARCE. *The Bradshaw lecture on cancer.* London, John Bale, Sons and Danielsson, 1911.
- GRAF. *Ueber das Verhalten thierischer Tumoren bei der Einimpfung in parenchymatöse Organe.* Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 1910.
- GREEN. *The cancer problem.* Edinburgh, Green and Sons, 1911.
- GUSSIO. *Il potere oncolitico nei ratti.* Policlin., Sez. chir., 1911 (in corso di stampa).
- HODENPYL. *Treatment of carcinoma with the body fluids of a recovered case.* Med. Record, 1910.
- KEPINOW. *Ueber den Einfluss der Blutkörperchenlipide auf die Blutbildung.* Biochemische Zeitschr., 1910.
- KRAUS, RANZI und EHRLICH H. *Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten.* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und experim. Therapie, 1910.
- KRAUS, RANZI und EHRLICH H. *Biologische Studien bei malignen Tumoren der Menschen und Thiere.* Sitzungsber. d. k. Akad. der Wissensch., Wien, 1910.
- KRAUS und VON GRAFF. *Ueber die Wirkungen des Placentarserums und des Serums gravidar auf menschliche Karzinomzellen.* Wiener klin. Woch., 1911.
- JENSEN. *Ueber einige Probleme der experimentellen Krebsforschung.* Zeitschr. f. Krebsforschung, 1909.
- LEWIN C. *Die Serumbehandlung bei bösartigen Tumoren.* Handbuch der Serumtherapie und experim. Therapie, 1910.
- MICHELÌ e CATTORRETTI. *Ueber die Meistagminreaktion.* Wiener klinische Wochenschrift, 1910.
- MICHELÌ e CATTORRETTI. *La reazione meistagminica nei tumori maligni.* R. Accad. med. di Torino, 1910.
- MICHELÌ e CATTORRETTI. *La reazione mei stagminica dei tumori maligni con antigeni non specifici.* Giorn. della R. Accad. med. di Torino, 1910.
- MICHELÌ e CATTORRETTI. *Sierodignosi dei tumori maligni con la reazione meistagminica praticata con antigeni non specifici.* Pathologica, 1910
- MICHELÌ e CATTORRETTI. *Nuove osservazioni e ricerche sulla reazione meistagminica.* Biochim. e Terap. serum., 1910.
- MORESCHI. *Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum.* Zeitsch. für Immunitätsforsch. und experim. Ther., Bd. 2, 1909
- MORESCHI. *Ueber hemmende und begünstigende Wirkung des Tumorwachstums.* Zeitsch. für Immunitätsforsch. und exper. Ther., Bd. 2, 1909.
- MORESCHI. *Fatti e problemi nuovi dell'indagine biologica sui tumori maligni.* Milano, Foscati, 1909.
- OPPEL. *Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbelthiere.* Jena, Fischer, 1896/1905.
- RANZI. *Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken.* Wien. klin. Wochenschr., 1909.
- RANZI. *Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren.* Archiv für klin. Chir., Bd. 84.
- RENAUT. *Traité d'histologie pratique.* Paris, Rueff, 1899.
- RONCALI. *Flogosi e carcinoma.* Torino. Unione Tipogr. Editr., disp. 31, 1911.
- ROSS H. *Induced cell reproduction and cancer.* London, Murray, 1910.
- ROUS. *The fate of embryonic tissue implanted in the mother.* Proceed. of the Soc. for experim. Biology and Medic., 1910.
- ROUS. *The behavior of transplanted mixtures of tumor and embryo.* Proceed. of the Soc. for experim. Biol. and Medic., 1910.
- ROUS. *An experimental comparison of transplanted tumor and a transplanted normal tissue capable of growth.* Journ. of experim. Medic., 1910.
- ROUS. *The experimental production of secondary union between normal and carcinomatous epithelium-Pseudometaplasia.* Journ. of the Amer. med. Assoc., 1910.
- ROUS. *The effect of pregnancy on implanted embryonic tissue.* Journ. of experim. med., 1911.
- ROUS. *The relations of embryonic tissue and tumor in mixed grafts.* Journ. of exper. med., 1911.
- ROVSING. *La thérapeutique non chirurgicale du cancer.* 2^{me} Confer. intern. pour l'étude du cancer, Paris, Alcan, 1910.
- SANFELICE. *Tossine ed antitossine dei blastomiceti patogeni in rapporto alla etiologia ed alla cura dei tumori maligni.* Annali d'Igiene sperim., 1908.
- SANFELICE. *Genesis and treatment of the malignant tumors.* Brit. med. Journal, 1909.
- SAUERBECK. *Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung.* Wiesbaden, Bergmann, 1907.

- STERNBERG. *Adenomähnliche Bildungen in der Meerschweinchentunge*. Verhandlg. der deut. patholog. Gesellsch., Jena, Fischer, 1904.
- STICKER und FALCK. *Die Behandlung des inoperablen Krebses mit radioaktiven Fermenten*. Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk., 1910.
- STROFANI. *Lo stato attuale della diagnosi biologica dei tumori maligni*. Pavia, Mattei-Speroni, 1910.
- TIBERRI. *Intorno all'azione patogena dei filtrati culturali amicrobici di Saccharomyces neof.* Policlinico, Sez. prat., 1911; Lo Sperimentale, 1911.
- TUFFIER. *Traitement du cancer inopérable*. Paris, Masson, 1911.
- VAUGHAN. *Sensitisation in cancer*. New York Medic. Journal, 1910.
- VAUGHAN. *Some modern ideas on cancer*. Journal Amer. Med. Assoc., 1910.
- VAUGHAN. *The use of cancer residue*. Journal of the Michigan State med. Soc., 1910.
- VAUGHAN. *The comparative value of different methods of cancer treatment*. New York Med. Journal, 1910.
- VAUGHAN. *Cancer residue*. Journal of the Amer. Med. Assoc., 1910.
- VERATTI. *Lo stato attuale degli studi sul cancro*. 19° Congresso di Med interna, 1909.
- VOLFINO. *Alcune esperienze sul cancro trapiantabile dei topi*. Pathologica, 1910.
- WERNER und CAAN. *Ueber die Vorlagerung intraabdomineller Organe zur Röntgenbestrahlung*. Münch. mediz. Woch., 1911.
- WOOLGOM. *Resistance produced in mice against transplanted cancer by autoinoculation of the spleen*. Journal of exper. med., 1910.

APPENDICE

1. Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori e la mancata pubblicazione Blumenthal-Brandenburg.

2. Per taluni errori di Peyton Rous.

I. — In seguito ad un articolo di Ferd. Blumenthal, apparso sulla *Medizinische Klinik* diretta da Kurt Brandenburg, si è svolta una discussione nella quale io ho dato alle stampe la parte che mi appartiene, mantenendola costantemente nella sostanza e nella forma.

Il mio contraddittore Blumenthal col consenso di Brandenburg, invece, ha tentato sostituire la prima risposta, comunicatami ufficialmente in bozze di stampa, e poi ha addirittura soppresso la seconda versione insieme con ogni altro suo e mio scritto.

Per ciò sono costretto a ripristinare la verità valendomi dei documenti di cui sono in possesso.

Dopo la pubblicazione di Blumenthal: « Ueber Heilungsversuche bei einem Rattensarkom » indirizzavo una lettera raccomandata (1) al Direttore della *Medizinische Klinik* chiedendo l'inserzione di una mia rettifica subito speditagli (2).

Tale rettifica fu immediatamente accolta dalla *Medizinische Klinik*, e comparve in Italia (3). Poco appresso ricevevo le bozze di stampa del mio articolo, insieme con quelle delle osservazioni di Blumenthal, accompagnate dalla seguente lettera che trascrivo dall'originale:

Medizinische Klinik.

Berlin, den 18 Februar 1911.

Sehr geehrter Herr Kollege!

In der Anlage erhalten Sie eine Reihe von Drucksachen: 1. Ihr Manuskript, 2. der von dem Manuskript vorgenommene Abzug. 3. die *Erwiderung*, die *Blumenthal* zu Ihren Bemerkungen geschrieben hat und die im Anschluss an diese *Erwiderung* erscheinen wird.

(1) Ricev. post. n. 203; Roma 7 febbraio 1911, ufficio n. 16.

(2) Ricev. post. n. 1281; Roma 8 febbraio 1911, ufficio n. 26.

(3) Policlinico, sez. prat., 12 febbraio 1911; Pathologica, 15 febbraio 1911.

Sie ersehen aus der Blumenthalschen Erwiderung, dass er keine Ahnung von Ihren Versuchen gehabt hat und auch keine haben konnte, dagegen die früheren Untersuchungen des dänischen Forschers Jensen anführt, welcher diese Frage bereits in ähnlichem Sinne bearbeitet hat, wie Blumenthal und Sie.

Ich bitte, den gedruckten Abzug Ihrer Arbeit durchzusehen, die Fehler zu verbessern und einzufügen, was Sie noch einzufügen haben. Ich bitte, möglichst wenig Einschaltungen zu machen, damit nicht zu viel neu gesetzt werden muss von dem Setzer, und bitte ferner, dann den sorgfältig korrigierten Abzug zurückzusenden. Die übrigen Drucksachen behalten Sie zurück.

Ich bin

mit dem Ausdruck kollegialer Hochachtung
Ihr sehr ergebener
BRANDENBURG.

Herrn Dr. FICHERA.
Rom.

Ecco i due articoli, dalle copie inviatemi.

INSTITUT DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER KÖNIGL. UNIVERSITÄT ZU ROM.
(Vorstand: Prof. F. DURANTE).

Die Gewebsautolysate in der Geschwulsttherapie

von Dr. G. FICHERA

In einer Reihe von seit 1908 bis heute gemachten Mitteilungen und Berichten, über Forschungen, die 1907 begonnen wurden, habe ich zusammen mit den leitenden Ideen, gleichzeitig die bei meinen Versuchen über die Biologie der Geschwülste erzielten Resultate bekannt gegeben.

In der zweiten internationalen Konferenz für die Krebsstudien, welche vom 1. — 5. Oktober 1910 in Paris abgehalten wurde, hatte ich Gelegenheit, die von mir verfolgte Richtung zusammenzufassen und die hauptsächlichsten an Ratten und Menschen erhobenen Befunde zu zeigen.

Während ich auf dem Kongresse die Begriffe und die Methoden, die mein Arbeitsprogramm begründeten, behauptete, habe ich eingehend die Therapie, sowohl mittels fötaler wie neoplastischer Gewebe illustriert, die Zubereitung und den Gebrauch der Autolysate derselben bis ins Einzelne beschrieben, indem ich neben deren Vorteilen den Ausschluss irgend welcher Gefahr des Uebertragens blastomatoöser Zellen hervorhob.

Da einer der Zwecke desjenigen, der die Früchte seiner eigenen Tätigkeit in die wissenschaftlichen Versammlungen bringt, der ist, den späteren Forschungen einen Anstoss zu verleihen, so gereicht es mir zur Freude zu sehen, dass dieser Zweck in sehr kurzer Zeit erreicht wurde.

Eines der eifrigsten Mitglieder der Versammlung war Ferd. Blumenthal, bekannt als Analytiker der Neubildungschemie, welchem ich immer meine Arbeiten geschickt habe, der sich durch seinen Fleiss im Sammeln von Notizen über die wichtigsten Mitteilungen und die Einzelheiten der Technik, aus deren die mitgeteilten Tatsachen hervorgingen, hervortat, um die Leser der Med. Klinik 23. Oktober 1910, Nr. 43, mittels eines Referats in Kenntnis zu setzen.

In der Med. Klinik, 11. Dezember 1910, Nr. 50, veröffentlichte Blumenthal eine Note über die im Laufe des Novembers 1910 ausgeführten Untersuchungen (wie dies aus den im beifolgenden Protokoll angeführten Tagen hervorgeht).

Er nahm zu seinen Versuchen ein Spindelzellensarkom der Ratte, indem er einen sehr virulenten Stamm benutzte, präparierte ein Autolysat der Geschwulst und behandelte mit diesem durch Einspritzung Ratten mit entsprechender Uebertragung, wobei er häufig Rückbildungen erlangte.

Für den Augenblick unterlasse ich es, auf einige Einzelheiten einzugehen, wie z. B. die eventuelle Bedeutung der Anwendung von Chloroformwasser anstatt der einfachen physiologischen Lösung, die Zweckmässigkeit Produkte auf Eis zu bewahren, die man vielmehr bei einer Temperatur von 37° erzielt; die Dauer der Heilfähigkeit des Autolysats.

Nach Anführung der Technik und der Schlussfolgerungen will ich den Anlass zu den Forschungen Blumenthals, die zur Realisierung derselben angewandten Mittel und die daraus abgeleiteten Befunde hervorheben.

Methode:

« Zu diesem Zweck wurde die frisch entnommene Tumormasse mit einer Schere zerschnitten und dann in einen Mörser mit Leitungswasser, das mit Chloroform gesättigt war, so gut wie es ging zerrieben. Es wurden immer nur kleine Mengen Chloroformwasser genommen und mit dem Tumor zerrieben, so lange, bis sie mit Tumormasse gesättigt erschienen, und dann in ein Glasgefäss gegossen; im ganzen wurde so der Tumor mit seinem drei- bis fünffachen Volumen Chloroformwasser zerrieben (1) und schliesslich die Flüssigkeit mit der Tumormasse in das Glasgefäss gebracht, auf je 100 ccm Flüssigkeit noch 10 Tropfen Chloroform zugesetzt, die Flasche mit einem Glasstöpsel verstopft und mit der Hand kräftig geschüttelt; dann wurde das Ganze in einen Brutschrank von 39° C gestellt, täglich ein- bis zweimal kräftig geschüttelt und so drei Tage lang dort stehen gelassen. *Durch die auf diese Weise im Brutschrank vor sich gehende Autolyse des Tumors wird die Uebertragungsfähigkeit mit absoluter Sicherheit aufgehoben.* Nach dieser Zeit wird das Autolysat aus dem Brutschrank entfernt, noch einmal kräftig geschüttelt, dann die Flüssigkeit von dem Rückstand abgegossen und zur Einspritzung verwandt. Die trübe Einspritzungsflüssigkeit enthält Flocken, welche aber klein sind und beim Aufziehen durch die Kanüle hindurchgehen; sie wird mit diesen Flocken eingespritzt ».

Schlussfolgerungen:

« Aus diesen Versuchen geht hervor:

1. Das dreitägige Autolysat eines Spindelzellensarkoms der Ratte besitzt nicht die Fähigkeit Tumoren zu erzeugen.

2. Dieses Autolysat ist imstande, durch eine einzige Einspritzung gleichartige Tumoren von der Grösse eines Taubeneyes bis Hühnereyes zum Rückgang zu bringen. 8—14 Tage nach der Einspritzung ist der Tumor auf ein Drittel seines früheren Volumens oder noch stärker zurückgegangen. Der weitere Rückgang erfolgte dann meistens langsamer. Harte Tumoren scheinen widerstandsfähiger als weiche zu sein.

3. Ein erneutes Wachstum eines einmal zurückgegangenen Tumors ist bisher nicht beobachtet worden.

4. Die Autolysate verloren bereits nach achttägigem Stehen auf Eis an Wirksamkeit, nach drei Wochen war ihre Wirksamkeit völlig erloschen.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt, und speziell behalte ich mir vor, über die histologischen Befunde zu berichten ».

Die von mir durch Einspritzung autolytischer Produkte erzielten Resultate wurden zuerst dem Chirurgicalen Kongress von 1908, später in verschiedenen Sitzungen der Königlichen Medizinischen Akademie in Rom, von März bis Juni 1909 mitgeteilt, ebenso wurden dieselben ausführlich in dem Bericht « *Etiologia de cancro* » beschrieben, Bericht der im Auftrage der Società Chirurgica ausgeführt 1909, dann vollständig in italienischer und französischer Sprache veröffentlicht wurde.

Angesichts der Tatsachen halte ich die Genugtuung für gerechtfertigt, wahrzunehmen, dass Blumenthal sofort nach der Versammlung in Paris in der von mir behaupteten und bekanntgegebenen Richtung gearbeitet hat, indem er sogar die Versuchsbedingungen bezüglich der Wahl des Tieres und des Stammes, mit welchem er die Versuche anstellte, Spindelzellensarkom, und zwar sehr virulentes, der Ratte, innehielt; was ihn zur Bestätigung der Wirksamkeit der Einspritzungen neoplastischer, gleichartiger Autolysate gegen die Geschwulst, selbst in voller Entwicklung, führte. Blumenthal kündigt das histologische Studium des Rückbildungsprozesses an und erklärt, dass er sich der Vervollkommnung der Methode und der Ausdehnung der Anwendungen widmet. Alles dies habe ich schon lange getan und veröffentlicht, ich erwarte daher, dass seine nachträgliche Mühe ihn zu den Beobachtungen und den Schlusssätzen gelangen lassen, die ich bereits aufgestellt habe.

Zum Schlusse: wiesen die sarkomatösen, den Einspritzungen im November unterzogenen Tiere innerhalb 30 Tagen ungefähr die vollständige Rückbildung der Geschwulst auf, und zwar eine sehr schnelle in den ersten 8-14 eine langsame in den letzten Tagen, und die Resultate wurden sofort gesammelt, sodass sie schon am 11. Dezember veröffentlicht waren. Wie kann Verfasser, nachdem dies einmal festgestellt ist, behaupten: Zurückgegangene Geschwülste haben keine neue Entwicklung verursacht? Wann hätten die Neubildungen ein Rezidiv geben sollen, da kaum wenige Tage nach der Rückbildung die Note erschien?

In der Tat wäre die Berufung Blumenthals auf die Zukunft sehr gewagt, wenn sie nicht zuvor eine Garantie in meinen Arbeiten gefunden hätte, in denen ich wiederholt behauptet habe, dass bei den Ratten, die, nach durchgeführtem Versuche in Beobachtung blieben, die Abwesenheit des Blastomes nach 6-18 Monaten noch fort dauerte.

Bemerkungen zu dem vorstehenden Aufsatz von Fichera

VON FERDINAND BLUMENTHAL.

In meiner Arbeit erwähne ich die Versuche JENSENS, aus denen hervorgeht, dass JENSEN bereits vor mir mit autolysiertem Mäusetumor Mäusekrebs behandelt hat. Durch die Anführung der Versuche JENSENS habe ich also eine Entdeckung nach dieser Richtung überhaupt gar nicht für mich in Anspruch genommen. Das ganze romantische Anklagegebäude FICHERAS fällt also dahin zusammen, dass ich nur JENSEN und nicht auch ihn erwähnt habe, beziehungsweise dass er vor JENSEN hätte genannt werden müssen.

Ist aber letzteres richtig? Nachdem er mir Ende Januar, seine Arbeiten, die ich bis dahin nicht gekannt habe (1), zugesandt hat, konnte ich eine Vergleichung der Daten der Publikationen vornehmen. Daraus geht hervor, dass die Publikation von JENSEN im Mai 1908, die von FICHERA erst 1909, nicht wie er behauptet 1908 geschehen ist. Es bleibt also dabei, dass JENSEN der erst war, welcher autolysierte Tumoren zur Behandlung von Krebsgeschwülsten angewandt hatte. Ich hätte nun sicherlich FICHERA an zweiter Stelle genannt, wenn ich seine Versuche gekannt hätte, dass dies aber ein so grosses Versehen meinerseits gewesen ist, und dass FICHERA ein so grosses Unrecht dadurch geschah, dass er sich so entrüstet stellen muss, kann ich nicht anerkennen. Alles was nämlich FICHERA über die in Frage stehenden Versuche schreibt, sind ganze vier Zeilen. Es heisst (2): « Depuis les expériences précédentes j'ai fait l'étude de l'action des autolyses de sarcome sur les tumeurs, mais les recherches donnèrent un pourcentage d'involution moindre, variant pour les souches très virulentes entre 51 et 56 pour cent ». Italienisch sind es fünf Zeilen (3). Diese vier bis fünf Zeilen sind alles über den in Frage stehenden Gegenstand. Eine Förderung der Frage haben sie, nachdem bereits die Versuche von JENSEN vorlagen, nicht mehr gebracht. Nun stellt es FICHERA so dar, als ob er in Paris auf dem Internationalen Kongress in ausführlicher Weise über die Behandlung mit autolysierten identischen Tumoren gesprochen hätte, und mich gewissermassen durch seinen Vortrag zu meinen Untersuchungen angeregt habe. Alles soll ich ihm abgelauscht haben! Aus seinem Bericht müsste man annehmen, dass er einen geradezu Aufsehen erregenden Vortrag gehalten habe. Demgegenüber erkläre ich, dass mir erst durch die vorstehenden Angriffe etwas von einem « Vortrag » von FICHERA, bekannt geworden ist. Auf der Tagesordnung des Kongresses stand kein Vortrag

(1) Die Behauptung FICHERAS, dass er mir früher seine Arbeiten gesandt habe, ist unrichtig, wenigstens habe ich keine erhalten. Man wird aber gleich sehen, dass dies auch ganz gleichgültig ist. Uebrigens wird mir von Prof. LEWIN, aus dem Berliner Krebsinstitut mitgeteilt, dass dort niemals Arbeiten von FICHERA eingelaufen sind. Erst vor 14 Tagen habe er diese eingesandt. Bis dahin wären die Arbeiten FICHERAS dort genau so unbekannt gewesen wie mir.

(2) A. intern de Chir. 1910 Gand, S. 3-114.

(3) Archivio ed Atti della Società di Chirurgia, XXII Adunanza. Roma 1910, S. 110.

FICHERAS. Ein solcher befindet sich auch nicht in dem offiziellen Bericht des Kongresses, der die gehaltenen Vorträge enthält. Die Referate der meisten Fachblätter lassen ebenfalls nichts davon erkennen, dass er überhaupt das Wort ergriffen hat, so das Referat der Münchener medizinischen Wochenschrift, ferner der Gazette des hôpitaux, des Bulletin médical, die ausführliche Berichte gebracht haben. Einzig und allein der Bericht der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1910, S. 2127 enthält folgende Bemerkungen FICHERAS in der Diskussion zu einem Vortrag von RECAMIER und zwar folgendes:

« Her FICHERA hat in malignen Tumoren starke Rückbildungen bis zu einem völligen Verschwinden durch Injektion autolytierten Föten des zweiten bis fünften Monats erreicht. Die Autolyse dauert zwei bis sechs Monate im Brutschrank. Injektion zwei bis viermal in der Woche führt zu Fieber, Frösteln und Entzündung. Die Wirkung ist eine Allgemeinwirkung. FICHERA hat auch bei menschlichen Tumoren Rückbildungsvorgänge festgestellt ».

Also nicht einen Vortrag hat FICHERA gehalten, sondern er hat zur Diskussion gesprochen, und was er gesagt hat, hat mit meinen Ideen, Versuchen, Versuchsanordnungen nichts zu tun, und ist den meisten Referenten nicht einmal der Erwähnung wert erschienen. Auch das umfassende Referat, welches VIDAL über die bisherigen Versuche von aktiver und passiver Immunisierung und über Serumtherapie des Krebses auf dem Kongress gehalten hat, bringt keine Erwähnung irgend welcher Versuche FICHERAS, weil sie eben gar nichts mit der Frage zu tun haben. Und dass VIDAL die oben zitierten vier bis fünf Zeilen FICHERAS, die sein Thema betreffen, nicht kannte, wird ihm wohl kaum einer übel nehmen. Ich glaube, dass daher meine Nichtkenntnis dieser Zeilen FICHERAS ebenso zu entschuldigen ist, umsomehr, als die Zeitschrift für Krebsforschung, die im allgemeinen sehr sorgfältige Analysen der vorhandenen Krebsliteratur bringt, mit keiner Silbe weder diese, noch auch die anderen Arbeiten FICHERAS erwähnt, worüber er sich allerdings mit mehr Recht beklagen könnte; das gleiche ist der Fall bei dem Bulletin de l'Institut Pasteur, dem wichtigsten wissenschaftlichen Referierblatt Frankreichs, das ebenfalls seine in Frage kommenden Arbeiten nicht referiert hat.

Es hat also FICHERA in der Frage der Behandlung der bösartigen Geschwülste mit aktiver Immunisierung durch abgetötete Tumoren nach keiner Hinsicht irgend etwas Neues und Selbständiges gebracht. Die Behandlung mit abgetöteten identischen Tumormassen ist zuerst von LEYDEN und mir 1902 beim Hund vorgenommen worden, und die gleichen erfolgreichen Resultate wurden von JENSEN an Mäusen erhalten. Das von uns gebrauchte Verfahren hat zuerst JENSEN durch Autolysierung des Tumors modifiziert. Und wenn FICHERA den Anspruch erheben würde, dass er bei der Behandlung mit autolytierten Embryonen als erster autolytische Produkte zur Behandlung der bösartigen Geschwülste angewandt hat, so musste auch dies zurückgewiesen werden, da seine allererste Publikation immer noch fünf Monate später erfolgte, als die von mir zitierte von JENSEN. Wenn also jemand sich ein schweres Versehen hat zu Schulden kommen lassen, so ist es Fiehera, der die Untersuchungen von Jensen mit keiner Silbe erwähnt. Da ich aber die Arbeit von

JENSEN zitiere und die Stelle angebe, wo sie steht (1), so hätte er doch so klug sein sollen, diese Diskussion nicht heraufzubeschwören, denn er brauchte doch bloss die Arbeit JENSENS zu lesen, um zu sehen, dass eine Möglichkeit zu eine Prioritätsstreitigkeit gar nicht vorliegt (2) Während aber FICHERA durch das Nichtzitieren seiner Versuche in so stürmische Erregung gerät, erwähnt er die Versuche von LEYDEN und mir, die doch die Grundlage für die Behandlung mit Tumorextrakten abgegeben haben, ebensowenig im Text wie die von JENSEN. Ich kann ihm daher nur zurufen: Quis tulerit Gracchos de seditione querentes.

Was aber die Behandlung bösartiger Geschwülste mit embryonalem Material, beziehungsweise Autolysat anbelangt, die den Hauptinhalt seiner Arbeiten bildet, so ist die allerdings FICHERAS ureigenste Idee, die ich ihm aber auch in keiner Weise streitig machen will.

Seine Bemerkungen über meine Tätigkeit auf der Krebskonferenz in Paris über den Zusammenhang der Dauer meiner Versuche, welche er falsch angibt, mit den seinigen, über die Wichtigkeit seiner Arbeiten kann ich nur als Ausfluss nicht ernst zu nehmender Selstüberschätzung betrachten. Er darf sich angesichts solcher Proben nicht beklagen, wenn seine Arbeiten und Bemerkungen auf dem Krebsgebiete fast nirgends referiert werden und dadurch nicht die von ihm gewünschte Resonanz finden. Am wenigsten aber wird er dies in den Fachkreisen erreichen, wenn er, wie vor zirka einem Jahr, durch die Tagespresse verbreiten lässt, dass er die Heilung der Krebskrankheit gefunden habe (die Behandlung mit Embryonen-Autolysat).

Colla massima sollecitudine non appena lette le osservazioni di Blumenthal tornai a rivolgermi al Direttore del periodico tedesco. Per evitare che le mie richieste non fossero esaudite, ed impedire che avvenissero strane sorprese, feci precedere l'invio della replica da una lettera (3) fedelmente volta in tedesco :

Roma, 21 febbraio 1911.

Ill.mo Signor Professore,

La ringrazio cordialmente per la cortesia usatami inviandomi le bozze della mia rettifica e della risposta di Blumenthal.

La prego vivissimamente di voler aggiungere la mia breve, tranquilla e documentata replica, con la quale vorrei per mio conto chiusa la polemica.

Devo fare appello alla sua obiettività e garanzia affinché nel caso Ella comunichi a Blumenthal la mia replica, prima della stampa della sua risposta, questa non subisca modificazioni e resti quale si trova ora nelle bozze che Lei mi ha trasmesso.

Come io ho lasciata intatta la mia nota, così desidero che rimanga immutata la risposta di Blumenthal.

(1) Ztschr. f. Krebsf. Bd. 7.

(2) Ein ausführliches Referat des Vortrags von JENSEN auf der I. internationalen Krebskonferenz in Berlin ist am 4. Juni in der Deutschen med. Wschr. 1908, S. 1040 erschienen.

(3) Ricevuta postale n. 1521. Roma, 22 febbraio 1911, ufficio n. 26.

Poichè egli ha scritto che in Parigi io non feci proiezioni o comunicazioni, voglio che non ritiri l'accusa dinanzi alle prove che io porto.

Se non avessi la massima fiducia in Lei circa la pubblicazione integrale delle osservazioni di Blumenthal aspetterei la comparsa di essa ed invierei dopo la replica. Ma sono sicuro non permetterà la soppressione di frasi o la trasformazione della stampa di Blumenthal, di cui Ella mi ha gentilmente fornito un esemplare.

Le sarò riconoscente se mi farà spedire 10 copie del suo pregiato giornale tutte le volte che conterrà ricerche di Blumenthal sui tumori, e se mi farà aver presto gli estratti della discussione svoltasi adesso.

Le licenzio intanto le bozze della mia rettifica ed aggiungo il manoscritto della mia replica.

Con ogni ossequio

Dev.mo G. FICHERA.

REPLICA (1).

Erwiderung auf die Antwort Blumenthals.

Vor allem erkläre ich, den rein objektiven Standpunkt nicht zu verlassen und antworte daher nur mit wirklichen Tatsachen, um vom neuen den genauen Stand der Frage zu bestätigen.

I. Nach Kenntnisnahme von der, in der « Medizinischen Klinik », No. 50, 1910, erschienenen Note Blumenthals, übersandte ich demselben meine hauptsächlichsten, neueren und älteren Arbeiten über die Geschwülste, und stellte ihm zum zweiten Male, auch die bereits früher ihm zugeschickten, wie z. B. *Etiologia del cancro*, 1909 zu.

II. Auf dem Pariser Kongresse, war es mir Dank der Freundlichkeit der Professoren von Czerny, Pierre Marie, Delbet, möglich, in drei verschiedenen Sitzungen, zwei Serien von Projektionen mit mündlicher Erklärung und zwei Mitteilungen abzuhalten, und wendete mich somit drei Mal an die Anwesenden, um auf französisch, Begriffe und Beweise bezüglich der Wirkung der fötalen und neoplastischen Autolysate auf die Geschwülste der Thiere und der Menschen mitzuteilen.

Am Sonntage den 2. Oktober, führte ich, im pathologisch-anatomischen Institute, unter dem Vorsitze des Prof. Pierre Marie, nach Clunet u. a., in den Vormittagsstunden, eine Reihe von Projektionen, von Mikrophographien auf und erklärte dieselben.

Mittwoch 5. Oktober führte ich, im selben Institute unter demselben Vorsitzenden, im Laufe des Nachmittags, nach Courmont, Contamin, u. a., eine Reihe von Projektionen mikroskopischer Präparate auf und erklärte dieselben mündlich.

Dienstag 4. Oktober, nachmittags, las ich im Institut Pasteur, unter dem Vorsitze S. Exzellenz Prof. von Czerny, nach Borrel, von Dungern, u. a., zwei Mitteilungen vor, die sofort dem Sekretariat überreicht wurden.

(1) Ricevuta postale n. 1651. Roma, 24 febbraio 1911, ufficio n. 26.

Die Teilnehmer an der Konferenz (1) wissen es und werden sich dessen erinnern, obwohl meine Mitteilungen, wie viele andere, den wenigen vorher auf der Tagesordnung, die vor der Versammlung vorbereitet worden war, verzeichneten, nicht beigefügt waren oder in den, ausserhalb des bisher noch unveröffentlichten offiziellen Akten, zusammengestellten Comptes-rendus nicht figurieren.

III. In meinem Buche über die Geschwülste, wurden (an geeigneter Stelle: Parte 2., *Terapia*) die Versuche von Leydens und Blumenthals, sowie anderer, die wie man irrtümlich behauptet, ich nicht angeführt haben soll, auf Seite 272, 273, 274, 283 mitgeteilt und untersucht, obwohl sie sich nicht auf die Methode der Autolysis beziehen.

Die Tatsache, dass so viele Zitate und Sätze entgangen sind, beweist, welche Kenntnis Blumenthal von den Arbeiten besitzt, auf die er seine Aufmerksamkeit lenkt, und erklärt, wie ganze Seiten, Noten, und Monographien von ihm unterdrückt, oder auf wenige Zeilen herabgesetzt wurden.

Wie es scheint, will man diesen Widerwillen gegen die Genauigkeit und die Objektivität der vollständigen Unkenntnis in der italienischen Sprache zur Last legen. Dies bezüglich glaube ich, dass die geringe Verbreitung der Sprache, in welcher die fremden Arbeiten verfasst werden, sowie die Verspätung, die sie dadurch erfahren, ehe sie in die internationale Literatur aufgenommen werden, weder das beste Zeugnis zu Gunsten eines Gelehrten ablegen, noch den sichern Index des Wertes der Arbeiten selbst darstellen.

Im vorliegenden Falle nehmen ähnliche Urteile einen weit strengeren Charakter an, und die Unwissenheit erheischt eine andere Definition, wenn man bedenkt, dass bezüglich der in Rede stehenden Fragen, die wissenschaftliche Propaganda in den zugänglichsten Sprachen, auf einem Kongresse, und in der Gegenwart denselben gemacht wurde, der später die mitgeteilten Versuche wiederholt.

IV. Anstatt auf meine genaue Konstatierung zu antworten, nämlich dass die Forschungen nach dem Pariser Kongresse ausgeführt wurden, und dass ihre Dauer von einem Monate, ausserdem keine Berechtigung erteilte, einen begründeten Schluss bezüglich der Rezidive zu ziehen, versucht Blumenthal, nach dem er angestrebt hat, meine Teilnahme an den Arbeiten der Pariser Konferenz in Abrede zu stellen, einen Kontrast zwischen mir und Jensen zu schaffen, in Bezug auf Forschungen, über welche der Verfasser selbst keinen bestimmten Schluss weder ziehen kann noch will.

Ich bin bereit anzuerkennen dass die Erwähnungen Jensens von dem Kongresse in Berlin 1908, wo ich absolut nicht war, aus einem Vortrag im Jahre 1909, veröffentlicht, stammen; dass heisst, als ich die Herstellung und den Gebrauch der Gewebsautolysate begonnen, indem ich einen vorherbestimmten, ausgedehnten und beständigen, schon seit vier Jahren ohne Unterbrechung verfolgte, im 1908 und 1909 experimentell weit gebrachten und ganz abgedruckten Versuchsplan, entwickelte.

Im wesentlichen kann es mir darauf an, festzustellen, dass das virulente Spindelzellensarkom der Ratte vor November 1910, durch Autolysate des Tumors selbst geheilt worden war, wie dies seit langer Zeit aus den medizinischen Archiven, in

den Akademien bekannt war. Dies geht aus der von Blumenthal angeführten Stelle selbst hervor.

Dies war und bleibt die anerkannte, hauptsächlichste Tatsache, und hege ich den Wunsch dass dieser Befund der Ausgangspunkt für Resultate von grösserem Interesse sein möge, d. h. jener Therapie der menschlichen Neubildungen, die das « Neue Wiener Journal » mit enthusiastischen Worten zfeift. Welches am 15. Januar 1911, obwohl es noch nicht zu den medizinischen Blättern gerechnet wird, bezüglich der Note Blumenthals einen ausgezeichneten Artikel veröffentlichte, unter dem Titel: *Vom Kampf zwischen Leben und Tod. Ein neuer Fortschritt der Krebsforschung.*

Obwohl ein anderer Ton angebracht gewesen wäre, habe ich es vorgezogen, die auständigere Sprache der Tatsachen, die ja immer die einfachste und die überzeugenste ist, zu wählen.

Jedermal kann, um sich eine persönliche Ueberzeugung zu verschaffen, die nötigen Tatsachen direkt in der Literatur schöpfen.

* * *

Gelegentlich der Pariser Konferenz sind nach meinen Mitteilungen verschiedene Kongressisten, in liebenswürdiger Weise, mit mir in persönlichen Verkehr getreten, und einige haben selbst später brieflich, der Mitteilungen und der Projektionen Erwähnung getan.

Lyon, octobre 1910.

..... Etant chargé de rédiger deux articles pour des journaux médicaux français, je viens vous demander si je suis un écho exact de vos communications faites au Congrès à Paris.....

Je pense qu'il ne vous déplaira pas de vulgariser même d'une façon aussi schématique vos intéressantes expériences.....

A. CONTAMIN.

Rotterdam, 12 octobre 1910.

..... Je me rappelle toujours de vos belles communications et projections au Congrès de Paris.

J. DE JONG.

Anvers, 3 février 1911.

..... De toutes les communications qui ont été faites au Congrès de Paris, c'est la vôtre qui m'a le plus intéressé.....

L. BERTRAND.

Marburg, 17. Februar 1911.

..... Da Ihre Pariser Mitteilungen mich ausserordentlich interessiert haben.....

G. SCHÖNE.

Stuttgart, 26. Januar 1911.

..... Mein besonderes Interesse hatten ja schon in Paris Ihre prächtigen Demonstrationen über die Veränderungen in Krebsen, deren Behandlung, mittelst Injektionen von Geweben Sie geübt hatten.....

Nun bin ich Ihnen besonders dankbar dafür, dass ich in einem demnächst zu haltenden Vortrag über den Pariser Kongress die Darlegung Ihrer Methode mit der Demonstration der schönen Bilder verbinden kann.

v. REMBOLD.

Pietroburgo, ottobre 1910.

..... Alla Conferenza internazionale per lo studio del cancro a Parigi io ho sentito i vostri rapporti sopra il trattamento dei tumori maligni coi prodotti di autolisi.....

PETROW.

Ich bedauere diese Sätze von Briefen erinnern zu müssen, und bitte die Verfasser um Entschuldigung, aber ich bin darzu gezwungen, obwohl Sie, als mir schon geschehen ist, die Gefahr mit dem Blumenthal'schen System aus der Pariser Konferenz zu verschwinden laufen.

Dem Herrn Prof. Kurt Brandenburg spreche ich meine innigsten Danke, für die Gütige Einsendung der Blumenthal's Antwort Druckbögen, aus.

Considerando che Brandenburg aveva chiesto l'immediato invio delle bozze della mia rettifica per darla insieme con le osservazioni di Blumenthal subito alle stampe sulla « Medizinische Klinik » (rassegna settimanale) tenendo conto che dalla spedizione di tali bozze e dall'invio della rettifica erano trascorsi parecchi giorni, senza che nulla mi facesse dubitare di mutati propositi da parte di Blumenthal-Brandenburg; il 5 marzo 1911 sul « Policlinico », Sezione pratica, facevo comparire il testo italiano della replica stessa, antepoendo in quattro brevi periodi sintetici le accuse e le obiezioni mossemi da Blumenthal.

Ma nel pomeriggio dello stesso giorno la posta mi recapitava:

1° le bozze della mia rettifica già accettata, composta, impaginata, licenziata e di immediata pubblicazione: restituite perchè le modificassi;

2° un nuovo testo di osservazioni di Blumenthal, fuori che nelle prime, inutili righe, completamente diverso dal primo: trasmesso per avere il mio consenso alla sostituzione, che anticipatamente in una lontana previsione, avevo vietato;

3° una lettera del Direttore della Rassegna, il quale riconosce e patrocinia il cambiamento: contro il quale era stata invocata la sua obiettività e la sua lealtà.

Ecco la lettera seguita dalle osservazioni di Blumenthal, nella veste e nel contenuto, tipo due.

Medizinische Klinik.

Berlin, den 2. März 1911.

Sehr geehrter Herr Kollege!

Ich schicke Ihnen heute noch einmal die verschiedenen Drucksachen in Ihrer Streitsache mit Herren Professor Blumenthal.

Es sind folgende Schriften:

1. ein Brief von Prof. Blumenthal an mich, aus dem Sie ersehen werden, dass er nicht soviel Schuld hat, wie Sie anfangs angenommen hatten und dass er sich besonders verletzt fühlt durch eine Bemerkung, in der Sie ihn einen « Sammler von Notizen » genannt haben.

2. *schicke ich Ihnen die Bemerkungen Blumenthals zu Ihrer Arbeit. Sie ersehen daraus, dass er die Sache ganz wesentlich verändert hat und dass er auf Ihre Arbeiten in einer anerkennenden und rühmenden Weise eingegangen ist und dass ferner alle beleidigenden Ausdrücke gegen Sie fortgefallen sind.*

3. schicke ich Ihnen Ihre eigene Arbeit mit der Bitte, auch Ihrerseits nun etwas zu mildern, besonders den blau angestrichenen Teil.

4. *geht an Sie zurück Ihre letzte, noch nicht gedruckte Erwiderung. Diese letzte Erwiderung kann ich auf keinen Fall in der Wochenschrift bringen, da dies gegen die Usancen der Polemik in unserer Presse ist.* Der Sachverhalt ist doch der folgende: Blumenthal hat eine Arbeit in der Wochenschrift gebracht, Sie haben diese Arbeit angegriffen und darüber hat Blumenthal ein Schlusswort geschrieben. Danach von neuem die Diskussion zu eröffnen habe ich keine Veranlassung.

Ich spreche also hierdurch den Wunsch aus, dass Sie

1. die Polemik mildern, so wie es Blumenthal getan hat;

2. sich auf diese eine Arbeit in unserem Blatte beschränken.

Tatsache ist, dass Blumenthal Ihre Demonstration nicht gehört hat und von Ihren Arbeiten zu der Zeit, als er seine Untersuchungen anstellte, keine Kenntnis gehabt hat. Man muss ihm also den Vorwurf machen, dass er die Literatur nicht genau studiert hat, aber man kann ihm nicht vorwerfen, ein Plagiat begangen zu haben.

Diese Sachlage bitte ich dringend zu berücksichtigen und danach Ihre Polemik einzurichten. Ich hoffe, dass, wenn beide Herrn etwas nachgeben, so, wie es Blumenthal bereits getan hat, die Sache in einer anständigen Form erledigt wird.

Ich bitte Sie, mich bei dieser Absicht durch Ihre Bereitwilligkeit zu unterstützen und bin

mit dem Ausdruck kollegialer Hochachtung

Ihr sehr ergebener

BRANDENBURG.

Herrn

Dr. G. FICHERA

Rom.

Bemerkungen zu dem vorstehenden Aufsatz von Fichera

VON FERDINAND BLUMENTHAL.

In meiner Arbeit erwähne ich die Versuche Jensens, aus denen hervorgeht, dass Jensen bereits vor mir mit autolysiertem Mäusetumor Mäusekrese behandelt hat. Durch die Anführung der Versuche Jensens habe ich also eine Entdeckung nach dieser Richtung überhaupt gar nicht für mich in Anspruch genommen. Die Anklage Ficheras fällt also dahin zusammen, dass ich nur Jensen und nicht auch ihn erwähnt habe, beziehungsweise dass er vor Jensen hätte genannt werden müssen.

Ist aber letzteres richtig? Nachdem er mir Ende Januar, seine Arbeiten, die ich bis dahin nicht gekannt habe (1), zugesandt hat, konnte ich eine Vergleichung der Daten der Publikationen vornehmen. Daraus geht hervor, dass die Publikation von Jensen im Mai 1908, die von Fichera erst 1909, geschehen ist. Es bleibt also dabei, dass Jensen der erste war, welcher autolysierte Tumoren zur Behandlung von Krebsgeschwülsten angewandt hatte. Ich hätte nun sicherlich Fichera an zweiter Stelle genannt, wenn ich seine Versuche gekannt hätte, dass dies aber ein so grosses Versehen meinerseits gewesen ist, so dass Fichera ein grosses Unrecht dadurch geschah, kann ich nicht anerkennen. Alles was nämlich Fichera über die in Frage stehenden Versuche schreibt, ist folgendes. Es heisst: (2) « Depuis les expériences précédentes j'ai fait l'étude de l'action des autolyses de sarcome sur les tumeurs, mais les recherches donnèrent un pourcentage d'involution moindre, variant pour les souches très virulentes entre 51 et 56 pour cent ». Nun sagt Fichera, dass er in Paris auf dem Internationalen Kongress in ausführlicher Weise über die Behandlung mit autolysierten identischen Tumoren gesprochen hätte, und mich gewissermassen durch seinen Vortrag zu meinen Untersuchungen angeregt habe.

Ich selbst habe leider einen Vortrag von Fichera, der auch im Programm nicht angekündigt war, nicht gehört. Aus den Referaten der Deutschen medizinischen Wochenschrift und der Presse médicale ist nur zu ersehen, dass er von Embryonenaautolysat gesprochen hat. Der Bericht der Deutschen medizinischen Wochenschrift N. 10, Seite 2127, der sich inhaltlich mit dem Bericht der Presse médicale N. 85 deckt, lautet folgendermassen:

« Herr Fichera hat in malignen Tumoren starke Rückbildungen bis zu einem völligen Verschwinden durch Injektion autolysierter Föten des zweiten bis fünften Monats erreicht. Die Autolyse dauert zwei bis sechs Monate im Brutschrank. Injektion zwei- bis viermal in der Woche führt zu Fieber, Frösteln und Entzündung. Die Wirkung ist eine Allgemeinwirkung. Fichera hat auch bei menschlichen Tumoren Rückbildungsvorgänge festgestellt. »

(1) Die Behauptung Ficheras, dass er mir früher seine Arbeiten gesandt habe, ist unrichtig, wenigstens habe ich erhalten. Uebrigens wird mir von Prof. Lewin aus dem Berliner Krebsinstitut mitgeteilt, dass dort niemals Arbeiten von Fichera eingelaufen sind. Erst vor 14 Tagen habe er diese eingesandt.

(2) A. inter. de Chir 1910. Gand, S. 3-114.

Andere Referate über den Kongress erwähnen den Vortrag überhaupt nicht. Die Tatsache, dass er über die Behandlung mit Tumoreautolysat gesprochen hat, müsste also den Referenten entgangen sein. Aber selbst wenn Fichera, was ich heineswegs bezweifeln will sich auch darüber in Paris geäußert hat, so kann ich nicht anerkennen, dass der Gedankengang der Arbeiten Ficheras und der meinige irgend wie verwandt ist. Man könnte vielleicht aus der bisherigen Discussion entnehmen dass die Idee der Autolyse etwas Prinzipielles in meinen Arbeiten ist. Sie ist für mich eine methodische Modifikation, von der sich übrigens heute noch gar nichts agen lässt ob sie endgültig bleiben wird und in welcher Form. Es ist auch kaum eine Aehnlichkeit in der Methodik bei den einzelnen Autoren vorhanden. Jensen macht gar keine Angaben darüber, wie er autolysiert hat. Fichera hat 2-6 Monate lang die steril zerschnittenen Föten mit physiologischer Kochsalzlösung im Brutschrank stehen lassen. Ich habe im Mörser oder im Latapie-Rubnerschen Apparat mit Chloroformwasser zerriebene Tumorem 3 Tage im Brutschrank verwahrt.

Viel wichtiger ist dagegen der Gedankengang, der unsere Arbeiten leitet. Für mich ist das, was Fichera anscheinend biologisch für sehr ähnlich hält, embryonales und Tumorengewebe, etwas völlig verschiedenes. Ob er mit Autolysat von Föten oder Tumorem arbeitet, das scheint für ihn nichts wesentlich anderes. Er hat sogar festgestellt, dass Behandlung mit embryonalem Gewebe bei Rattensarkom weit besser heilend wirkt, als Tumorengewebe. Mit diesen Versuchen und Gedankengängen haben weder meine ursprünglichen Ideen noch meine jetzigen Arbeiten irgend etwas zu tun. Ich halte die embryonale Aetiologie für die bösartigen Geschwülste für die weitaus meisten Fälle für widerlegt. Für mich sind die embryonalen Gewebe ebenso wenig oder ebensoviel verwandt mit dem Krebsgewebe wie die übrigen Gewebe. Gewisse graduelle Unterschiede gebe ich zu (1) aber ich habe von Anfang an, wie schon die erste Publikation von v. Leyden und mir beweist, auf das schärfste nicht nur die Specificität der Tumorarten, sondern auch der einzelnen Gewebe innerhalb der Arten betont. Bei völliger Würdigung der von Ehrlich entdeckten Panimmunität und der Möglichkeit auch durch Injektion von normalen Geweben eine gewisse Tumoresistenz zu erzielen, bin ich doch davon überzeugt, dass das Problem der Tumorheilung auf diesem Wege nur wird gelöst werden könne, wenn wir möglichst spezifisch vorgehen und die Lösung suchen in der aktiven und passiven Immunisierung mit der identischen Tumorart. Und diese Identität wird am sichersten da gewahrt, wo der Tumorträger mit seiner eigenen Geschwulst aktiv oder passiv behandelt wird. Diese Idee hatte ich von Anfang an im Auge. Daher habe ich auch die Versuche Delbets, der dieser Idee neuerdings beim Menschen eine praktische Durchführung zu geben versucht, so freudig begrüßt und habe, wie ich das in meiner letzten Publikation ausgeführt habe, durch ihn von neuem angeregt, den einzigen mir zur Verfügung stehenden Tumorstamm (Rattensarkom) zu Versuchen behufs Verbesserung meines alten bez. der bisherigen Methode verwandt. So gelangte ich zum Tumoreautolysat. Das was ich mit der von mir bis in die Details beschriebenen Methode gesehen habe, war teilweise recht gut, d. h. ich konnte in einer

Anzahl von Fällen durch *eine einzige Injektion* (1) den Tumor zum dauernden Verschwinden bringen. Drei am Leben gebliebene Ratten sind jetzt 2 ½ bis 3 Monate tumorfrei. Aber in der grösseren Zahl der Fälle war das Resultat nicht so befriedigend. Ein Teil der Tumoren ging zurück, aber unter so starker Nekrotisierung, dass Infektion auftrat und die Tiere erlagen. Einige Tiere verbluteten in Folge der Nekrose. In anderen Fällen trat anscheinend überhaupt keine Heilwirkung ein. Was feststeht ist, dass in einer mehr oder weniger grossen Anzahl von Fällen auf diesem Wege eine Heilung beim Tier zu erzielen ist. Das ist aber noch lange keine Lösung des Problems. Ein solches Problem kann nur am Menschen selbst gelöst werden. Dazu kommt, dass, was bei einem Tumor geht, bei dem andern versagen kann. Hierfür finden wir viel Beispiele in der Lehre von der Geschwulstimmunität. Ich glaube also, und dem habe ich nur in meinen Schlussbemerkungen Ausdruck geben wollen, dass, wenn der v. Leiden und mir zuerst betretene Weg der aktiven Immunisierung mit dem identischen bez. eigenen Tumor zu einem erfolgreichen Ziele führen wird, es nach den verschiedensten Richtungen hin noch vieler bedeutender Arbeit und Arbeiter bedürfen wird.

Noch einmal aber muss ich betonen, die Versuche in normalen Geweben (Pankreas Leber, etc.) oder embryonalen Geweben oder Tumoren im allgemeinen, Heilstoffe für die Krebskrankheit zu suchen, haben mit meinen bisherigen Bestrebungen nichts zu schaffen. Selbst wenn sich gewisse Aehnlichkeiten in bezug auf die Extraktion solcher Stoffe ergeben sollten. Damit will ist selbstverständlich nichts gegen ihre Bedeutung gesagt haben.

Di fronte al tentativo di sostituzione, ed alla richiesta di consenso, io protestai con la lettera (2) che riporto, tradotta con scrupolosa fedeltà.

Roma, 9 marzo 1911.

Chiarissimo signor Direttore,

Quanto rilevo dal suo ultimo invio prova, con la più grande evidenza, che a ragione io definivo « sistema di Blumenthal », quello di far sparire uomini e cose.

In vero egli dopo di aver tentato di far scomparire il mio intervento e la parte da me presa alla Conferenza di Parigi, viene adesso, con la di Lei autorizzazione, a nascondere i documenti da me contrapposti alle sue audaci affermazioni, impedendo la pubblicazione della mia replica a costo di sostituire la propria risposta.

Io chiamo sostituzione e non correzione quella che vorrebbe fare Blumenthal, col suo consenso. Poichè, correggere significa ritoccare, migliorare, non trasformare; ed, invece, Blumenthal, lasciate le prime, inutili righe, ha completamente cambiato tutto il testo.

Tale sostituzione deriva dalla conoscenza della mia replica, da Lei prematura-

(1) Das ist das Neue in meiner Arbeit.

(2) Ricev. post. n. 3353, 10 marzo 1911, uff. n. 26.

mente accordata, con effetti contrari ad ogni imparzialità, e di fronte alla quale Blumenthal, scerperto, ha rinunciato alle sue asserzioni.

Ella si persuaderà che l'evidenza dello strano tentativo è troppo palese, e tale da farmi assai deplorare che Lei non abbia tenuto conto delle esortazioni alla obiettività e dell'appello alla lealtà da me indirizzati a Lei con lettera raccomandata del 22 febbraio 1911.

Io sono, quindi, dolente di quanto si vorrebbe fare, e deciso ad oppormi risolutamente alla sostituzione, che devo anche impedire avendo già pubblicato in Italia la mia rettifica e la mia replica.

Reso certo dalla sua lettera, io ho accolto l'assicurazione che quella speditami il 18 febbraio 1911 era la definitiva risposta di Blumenthal; alla quale la *Mediz. Klinik*, rivista settimanale da Lei diretta, avrebbe fornito pubblicità in appendice alla mia rettifica, non appena questa fosse stata rimessa a Berlino.

Per tale sua comunicazione, dunque, mi trovo ad aver dato il 5 marzo 1911 una replica a cui ho anteposto, in quattro periodi sintetici, le gravi accuse lanciatemi da Blumenthal con quella stessa facilità con la quale egli crede oggi poterle ritirare.

A parte ogni criterio di correttezza, Ella riconoscerà che io dopo aver detto che Blumenthal elevava quelle accuse, contro cui giustamente sono insorto, non posso considerar queste come mai formulate ed inesistenti. Ciò è conseguenza del suo nuovo atteggiamento, che io disapprovo, perchè non è lecito offrire due risposte, una stampata il 18 febbraio 1911 ed una dattilografata il 2 marzo 1911, quando esse sono completamente diverse e separate da una replica alla prima inviata al giornale sin dal 24 febbraio 1911!

Così stando le cose, non posso accondiscendere al suo desiderio, e la invito a pubblicare con sollecitudine:

1° La mia rettifica.

2° La risposta di Blumenthal, 18 febbraio 1911.

3° La mia replica.

4° Ogni eventuale controp replica di Blumenthal, la quale, meglio dei suoi scritti precedenti, sia conforme alla verità.

Ove ciò Lei non voglia fare, per il vantaggio di Blumenthal, ed insista nel proposito di sostituire la risposta tipo 2 (2 marzo 1911) alla risposta tipo 1 (18 febbraio 1911), io non credo di acconsentire che ad un solo patto. Ossia a condizione che Ella aggiunga alla risposta tipo 2, la seguente dichiarazione:

« Conosciuta la rettifica del dott. Fichera, il dott. Blumenthal aveva consegnato una risposta dal Direttore della *Medizinische Klinik*, il 18 febbraio 1911, inviata al primo con l'avvertimento che essa sarebbe stata subito pubblicata.

« Quella risposta del dott. Blumenthal, redatta con altra forma ed altro contenuto, venne rilevata dal dott. Fichera, e gli diede argomento ad una replica inviata alla *Mediz. Klinik* il 24 febbraio 1911 e divulgata in Italia il 5 marzo 1911.

« Nella risposta del dott. Blumenthal, quale oggi è, non sono più contenute le obiezioni esattamente riportate ed esaurientemente respinte dal dott. Fichera, per ciò si crede superfluo dare alle stampe la replica stessa riguardante appunti già mossi ed ora ritirati ».

Le accordo 10 giorni di tempo per farmi conoscere le sue decisioni e per inviarmi la dichiarazione chiestale. Dal 20 corrente mi considererò libero da ogni rapporto con la *Mediz. Klinik*, non riconoscerò alcun articolo licenziato senza mia approvazione, procederò in Italia ed in Germania alla storia di questa polemica; sulla quale chiederò il giudizio del Consiglio direttivo dell'Associazione per gli studi sul cancro, perchè consideri la condotta di Blumenthal come socio; ed invocherò l'interessamento del Consiglio direttivo dell'Associazione della stampa medica, perchè stabilisca se la verità e l'obiettività sono state rispettate dalla *Mediz. Klinik* nei riguardi dei due Autori della controversia.

Con ogni ossequio

Dev.mo G. FICHERA.

Medizinische Klinik.

Berlin, den 13 März 1911.

Sehr geehrter Herr Kollege!

Ich ersehe aus Ihrem letzten Brief vom 8. März, dass meine Tätigkeit als Vermittler Ihren Beifall nicht gefunden hat. Solche Vermittlertätigkeit ist immer etwas Undankbares, da man es beiden Teilen doch niemals recht machen kann. Aber der Gedanke, der mich dabei geleitet hat, war der, den Ton der Polemik zwischen den beiden Parteien möglichst in kollegialer und sachlichen Formen zu halten. Ich glaubte nun, dass mir bei Herrn Kollegen Blumenthal dies gelungen ist, dagegen habe ich Sie noch nicht recht von der Notwendigkeit meines Wunsches überzeugen können.

Ich bitte Sie, sich noch einmal die Fragen ruhig zu überlegen und erkläre Ihnen, dass ich auf demselben Standpunkt stehe, wie in meiner letzten Zuschrift, d. h. wir bringen 1. *Ihre Berichtigung* und 2. *die Antwort Blumenthals* und zwar die 2. Fassung, in der alle verletzenden Wendungen fortgefallen sind. Weiteres wird nicht gebracht werden.

Um diese Absicht, die 2. Fassung des Blumenthal'schen Schlusswortes zu bringen, durchführen zu können, muss ich aber erst von Ihnen den korrigierten Fahnenabzug Blumenthals wieder haben, den ich Ihnen mit meinem letzten Brief zugeschickt habe. Ich hatte Ihnen das Exemplar, das der Verfasser mir zugestellt hatte, zur Kenntnisnahme eingesandt und möchte bitten, es zurückzuschicken, da ich anderenfalls ja gar nicht imstande bin, diese 2. Fassung zu publizieren.

Ich bitte Sie also, mir nochmals ausdrücklich 1. Ihre Einwilligung zu geben zu meinem Vorschlag, d. h. Ihre Berichtigung zu veröffentlichen und 2. die Antwort Blumenthals in der 2. Fassung zurückzuschicken, damit ich sie zusammen mit Ihrer Berichtigung veröffentlichen kann.

Ich sehe Ihrer freundlichen Rückäusserung entgegen und bin

mit dem Ausdruck kollegialer Hochachtung
Ihr ergebener.

Prof. dr. K. BRANDENBURG.

Herrn Dr. med. FICHERA,
Roma.

Poichè il direttore della *Medizinische Klinik* tornava ad insistere nel voler pubblicare la seconda edizione della risposta di Blumenthal, onde a me non restava che rompere ogni ulteriore trattativa epistolare (1).

Roma, 22 marzo 1911.

Egregio Signore,

Ella si mostra dolente del suo insuccesso di intermediario, animato dal desiderio di attenuare il tono della polemica. Io trovo che il suo amore alla pace si è sviluppato soltanto ora, mentre esso non esisteva affatto quando accettava, faceva comporre e mi spediva la violenta risposta di Blumenthal tipo 1. di cui il 18 febbraio Lei mi annunciava l'imminente comparsa.

Per ciò giudico la sua lettera tanto gentile quanto vana; e poichè Ella non riconosce la doverosità della dichiarazione chiestale, stimo inutile discutere ancora e continuare lo scambio di lettere.

Le invio la copia fedelissima della risposta di Blumenthal tipo 2: cioè, quale Lei vuol dare alle stampe. Torno ad avvertirla che omettendo il chiarimento di cui sopra io mi riterrò libero ed agirò nel senso indicatole.

Intanto Ella curerà la pubblicazione della mia rettifica, da inserire nel prossimo numero del suo periodico, conformemente al diritto che mi deriva dalla legge sulla stampa, avendo il suo giornale divulgato un articolo che mi riguarda.

Dolente che Ella non voglia corrispondere alla mia equa domanda, sono costretto a mantenere e realizzare i miei propositi.

Con ossequio.

Dev.mo G. FICHERA.

Il giorno 13 aprile 1910 in Berlino mi presentavo dal Prof. Kurt Brandenburg per vedere di risolvere di persona l'incidente sorto. Egli riconobbe perfettamente le ragioni della mia rettifica e della mia replica, ed espresse giudizi molto severi per l'operato di Blumenthal, ma non volle addivenire alla dichiarazione che gli avevo già chiesto; ad evitare la quale si mostrò deciso a sopprimere ogni parte della discussione, per fino la risposta tipo 2. di Blumenthal e la mia rettifica.

Per ciò io sono stato costretto alla documentazione cronologica di questa sorprendente vicenda, su cui non manifestò le mie impressioni, lasciando ai lettori i commenti.

In un lavoro di Peyton Rous (2) a proposito delle mie ricerche sulla refrattarietà acquisita agli innesti di tessuti embrionali (3), nello stesso tempo in cui son

(1) Ricev. post. n. 2211. 23 marzo 1911, uff. n. 26.

(2) *An experimental comparison of transplanted tumor and a transplanted normal tissue capable of growth.* Journ. of experim. medic, 1910.

(3) *Développement des greffes embryonnaires et foetales; immunisation qu'elles déterminent.* Arch. de méd. expériment. et d'anat. patholog., 1909.

confermati i miei reperti, è detto che una qualche influenza sull'esito poteva avere il lungo periodo di esperimento richiesto da innesti ripetuti, successivi.

Poiché la durata asserita dall'A. il quale si è anche dichiarato primo a istituire lo studio metodico, parallelo degli innesti embrionali e dei neoplastici, era pari a due anni, gli feci notare che un semplicissimo calcolo sui dati del testo dimostrava ch'egli erroneamente aveva più che raddoppiato il decorso vero.

Per evitare il ripetersi di simili sviste spedii all'A. un amichevole chiarimento pregandolo di tener conto delle mie precedenti pubblicazioni e di quelle che contemporaneamente gli indirizzavo. Ed egli non appena ricevuta la mia lettera, avanti che gli pervenissero le stampe insieme inviategli, si affrettò a riconoscere il suo fallo in una risposta, oggi, utile per altre ragioni.

Dear Prof. FICHERA.

Your book « Etiologia del cancro » has not yet arrived, but your letter has had my earnest attention. I thank you for pointing out the error in my citation of the length of time required for your experiment on immunity to embryonic tissue. I regret very much that the mistake occurred.

It had attracted my attention before the paper went to press, and I had intended to correct it then. Of course the period of duration of the four grafts could not upon any calculation be two years.

You take exception to my statement, « Yet when all is said the new facts learnt by tumor transplantation remain to day in large part isolated. Their relation to the facts of tissue transplantation has not been worked out ».

In answer I will state that when this was written there was nothing in the literature accessible to me to point out the extension of your researches on the field mentioned. Indeed when now, with your letter at hand, I shall have to wait for reprints and for your « Etiologia del cancro » before learning more. In the historical resumé in your French article no mention is made of your previous work on embryo-implantations: and the two references to preliminary notes there given both name journals inaccessible to me. Contemporary literature is, as you know, the most difficult to survey thoroughly. While I shall be glad to give you credit in future papers, still I have done you no intentional injustice in the past. Can you not send me some reprints of your work? I am especially anxious to see what you have written about the effect of pregnancy upon embryo-grafts and also about mixture of embryo and tumor.

Thanking you for your letter, I am

yours sincerely
PEYTON ROUS.

June 23, 1910.

Recentissimamente Peyton Rous ha dato alle stampe due lavori (1), apparsi entrambi sul n. 2, vol. 13, 1911, del « Journal of experimental medicine », consegnati per la pubblicazione il 4 novembre 1910.

Gli argomenti svolti rispondono perfettamente, anche per la tecnica di vari gruppi di prove, ad altri da me studiati in precedenza nella « Etiologia del cancro ».

Tale mio lavoro pervenuto a Peyton Rous, almeno dopo la seconda spedizione, sin dal giugno 1910, ha un trattamento affatto diverso nelle citate due note.

Che esso gli sia arrivato ed in tempo per la consultazione, il riassunto ed il raffronto risulta dalle ricerche sugli innesti in gravidanza, ove fra altro con la citazione della fonte, si legge: « Fichera alone has attacked the problem systematically, and he records still another finding. My own experiments were begun without knowledge of those of Fichera »; e verso la fine: « The findings agree on the main with those of Fichera, obtained by iso-transplantation ».

Lo stesso Peyton Rous, invece, nelle altre ricerche sugli innesti misti descritti in pari data, per le mie identiche, mostra non aver avuto tempo per consultare la fonte cui con le frasi sopra riferite prova aver attinto; e fuori-testo pone in minuti caratteri la seguente postilla:

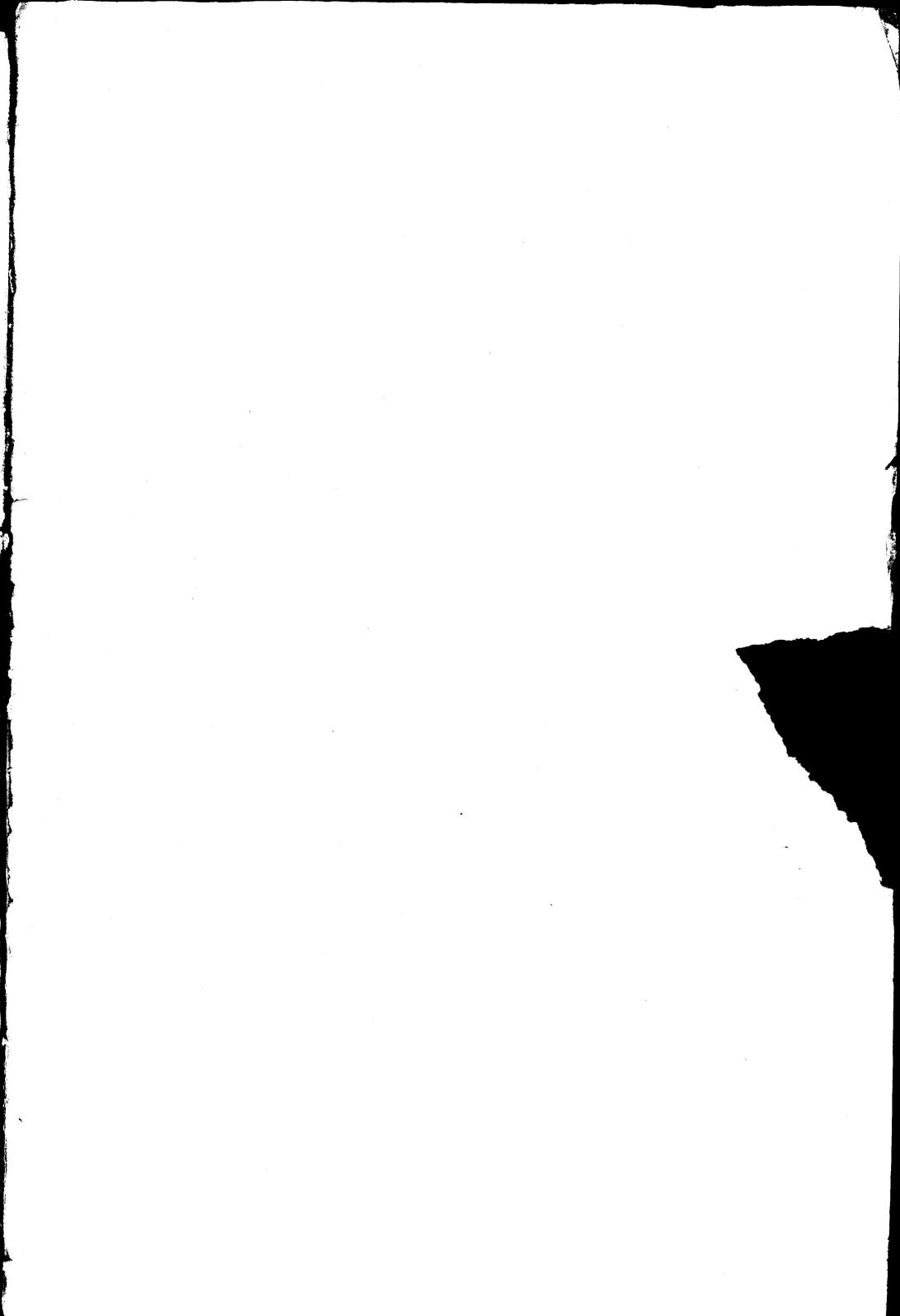
« In a work that has just come to my attention, Etiologia del cancro, Rome 1909, G. Fichera describes briefly a similar experiment ».

Dopo quanto ho rilevato tralascio l'intervallo di oltre un anno (1909-1911) corso tra le pubblicazioni mie e quelle di Rous, l'invio da me fatto e l'attesa con cui fin dal giugno 1910, questi aspettava il lavoro di cui gli annunziavo il rinnovato omaggio. Solo vorrei persuadermi delle legittime ragioni per cui in pubblicazioni proprie, simultanee, l'À. per una possa citare con esatta nozione, per altra non faccia in tempo a prendere in considerazione il medesimo testo.

Intanto constatato che, Peyton Rous con esperimenti, i quali rispondono molto da vicino ai miei, è pervenuto agli stessi risultati.

(1) *The effect of pregnancy on implanted embryonic tissue.
The relation of embryonic tissue and tumor in mixed grafts.*





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri
si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, utte preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il caso medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica una rubrica speciale e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia i più completi possibili e che meglio rispondono alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	L. 15	23
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica >	15	23
3. Alle tre sezioni insieme	30	30
4. Alla sola sezione pratica	10	15

Unum, separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Unum, separato della sezione pratica cent. 50.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine.