

toyées et la fracture clouée. Un mois après l'opération, le malade avait récupéré toutes ses fonctions et il remportait un championnat de natation deux mois après son opération. (Fig. 4).

Nous avons tenu à joindre autant que possible à chacun de nos cas de fractures récentes une fracture ancienne au sujet de laquelle l'opportunité d'une réduction sanglante ne peut être discutée. Dans ce cas-ci, le simple clouage nous a rendu des services énormes. L'intervention a été beaucoup plus facile à pratiquer qu'il nous avait semblé au premier abord, parce que les fragments n'étaient pas soudés, malgré la formation d'un cal exhubérant.

L'ostéosynthèse dans les fractures de la clavicule (notre statistique en comprend 15 dont 4 fractures anciennes) est tellement encourageante et la récupération dans chacun de nos cas a été si parfaite que l'on se demande pourquoi les chirurgiens n'y ont pas plus souvent recours, surtout chez les accidentés du travail.

##### 5. — FRACTURE DE L'EPINE TIBIALE

Il s'agit d'une femme de soixante ans, victime d'un grave accident de bicyclette, qui nous est présentée le jour de l'accident avec un énorme gonflement du genou et des mouvements anormaux dans tous les sens (rotation exagérée, mouvement de tiroir, adduction et abduction anormales). La radiographie montre un large arrachement de l'épine tibiale. L'intervention, pratiquée en présence du Dr. Lambotte (durée 20 minutes), nous permet, par une large incision d'Ollier, transrotulienne longitudinale, de vider le genou de son hémarthrose et de mettre à nu un large arrachement de l'épine tibiale, qui flotte dans l'articulation suspendue par les ligaments croisés. Au moyen d'une pince à griffes, nous la replaçons et la fixons par deux clous enfoncez obliquement en croix. Les fragments de la rotule sont soigneusement juxtaposés par points séparés au clin de Florence. Guérison par primam. La malade reprend la marche à partir de la quatrième semaine. (Fig. 5).

Nous avons utilisé l'incision d'Ollier à plusieurs reprises pour l'exploration du genou, et elle nous a donné pleine satisfaction à condition de la prolonger haut sur le quadriceps et bas jusque sur la tubérosité antérieure du tibia. Elle donne un jour considérable à condition qu'il ne soit pas nécessaire d'explorer les côtés de l'articulation. Dans de tels cas, il est préférable de

recourir à l'incision d'Alglaive ou de Kocher. L'incision d'Ollier permet de reprendre les mouvements très précocement, car la flexion active du genou, à condition de ne pas être poussée à fond, a la tendance, par la contraction du quadriceps, à rapprocher les fragments de la rotule.

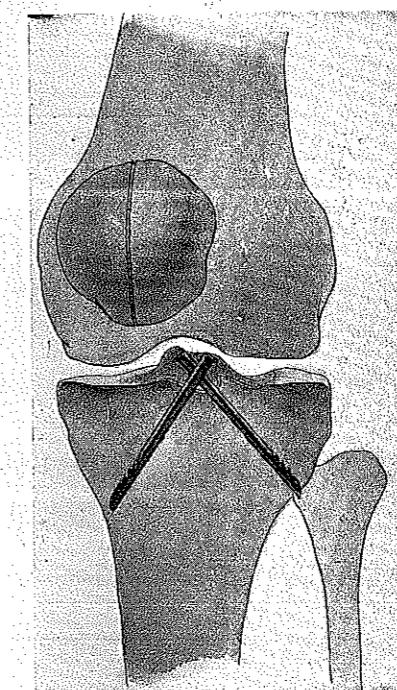


Figura 5

Arrachement de l'épine tibiale avec hémarthrose. Incision d'Ollier transrotulienne longitudinale. Clouage de l'épine au moyen de clous en U. Récuperation totale.

##### 6. — FRACTURE SOUS-CAPITALE RECENTE DU FEMUR

Il s'agit d'une femme de soixante-quinze ans, très bien portante. Notre intention était de faire la résection de la tête, et une opération de Whitman. Mais, devant, la facilité de notre voie d'abord, la rapidité avec laquelle nous avons pu atteindre la hanche et l'excellent état de la tête, nous avons fixé celle-ci. Nous n'avons utilisé pour cette intervention que deux clous. La guérison fut obtenue par primam sans aucune réaction et sans phénomènes de choc. La malade fut très prudemment assise le quinzième jour. Elle fut mobilisée à partir de la troisième semaine et commença à marcher à la cinquième semaine. C'est par suite de son âge que nous avons hâté la reprise de

son activité. Nous venons de la revoir après deux ans. La flexion de la hanche est presque parfaite; l'abduction et la rotation sont limitées à 50 p. 100. Il existe un léger raccourcissement. Mais nous insistons sur l'excellence du résultat fonctionnel éloigné, sur le fait que, quoiqu'elle boite, elle ne ressent aucune douleur et peut faire des marches longues, même sans canne, et enfin qu'elle éprouve une sensation de confiance énorme au niveau de la hanche opérée.

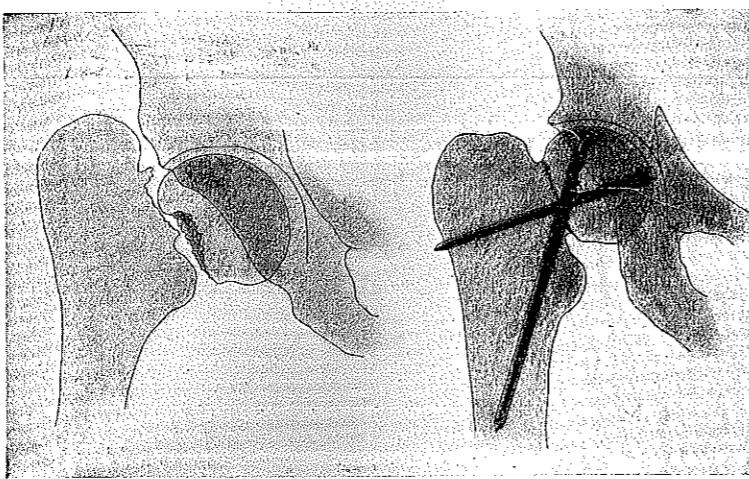


Figure 6

Fracture récente sous-capitale du femur chez une femme de 75 ans. Incision d'Ollier. Clouage. Excellent résultat fonctionnel.

Nous avons insisté sur ce cas dans une communication au Congrès français de chirurgie en 1934.

#### 7. — FRACTURE ANCIENNE SOUS-CAPITALE DU FEMUR AVEC PSEUDARTHROSE

Il s'agit d'une femme d'une trentaine d'années, aliénée, confinée au lit depuis 18 mois par suite d'une impotence complète de la hanche droite, atteinte de pseudarthrose du col du fémur. À la demande du médecin traitant, nous l'opérons:

La tête complètement entourée de cartilage, ressemble à une boule de billard. Nous réséquons à la gouge, le cartilage recouvrant les deux extrémités et fixons la tête par deux clous en U. Guérison par primam. Lever dès la septième semaine. Marche sans cannes, sans douleurs, avec une claudication modérément marquée. Ce cas date de un an et demi. (Fig. 7).

Dans ce cas-ci également, nous avons utilisé l'incision d'Ollier. L'intervention fut plus laborieuse que dans le cas précédent par suite de la disparition partielle du col et de la déformation de la région de la pseudarthrose.

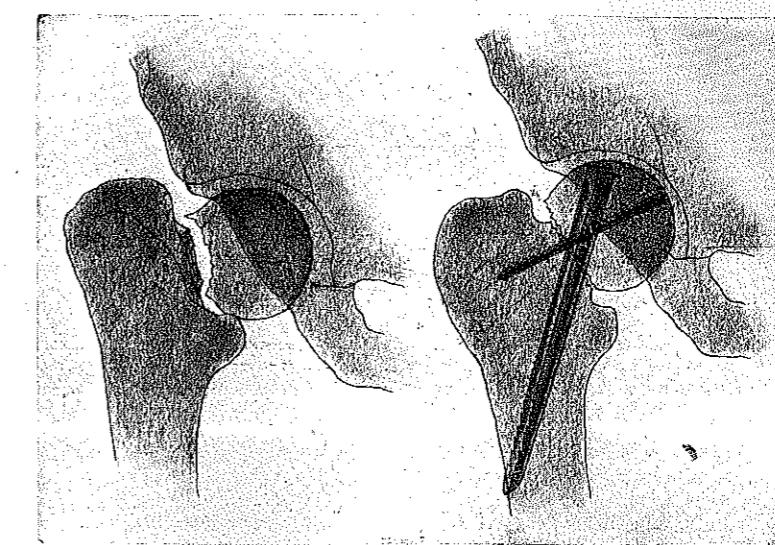


Figure 7

Fracture ancienne sous-capitale du femur, datant de 18 mois avec pseudarthrose totale. Incision d'Ollier. Avivement des extrémités complètement cartilagineuses. Clouage au moyen de clous en U. Excellent résultat fonctionnel.

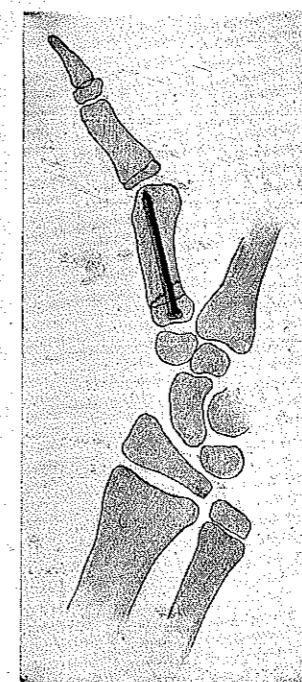


Figure 8

Fracture récente de Bennet du type classique. Exteriorisation de la tête du métacarpien. Clouage. Guérison intégrale.

## 8. — FRACTURE RECENTE DE BENNET

Il s'agit d'un enfant de 12 ans atteint de fracture extra-articulaire transversale de Bennet, à la suite d'une chute sur le pouce en hyperextension. Voici les temps opératoires: Mise à nu du foyer de fracture par une incision longitudinale longeant le côté interne du long extenseur du pouce; incision de la capsule articulaire et extériorisation de l'épiphyse inférieure du 1er. métacarpien; juxtaposition au moyen d'une pince à griffes; clouage après forage préalable. (Durée: 10 min.). Guérison intégrale et récupération totale. (Fig. 8).

## 9. — FRACTURE ANCIENNE DE BENNET

Il s'agit d'une enfant de 14 ans qui nous est envoyée par son médecin traitant 4 mois après une fracture de Bennet, traitée par l'extension continue. La déformation du pouce est telle qu'elle présente une tuméfaction dure et douloureuse de la grosseur

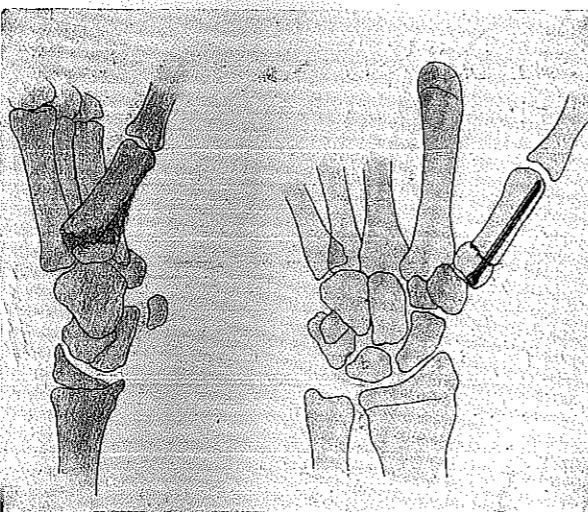


Figure 9  
Fracture ancienne de Bennet, consolidée. Excision du cal. Juxtaposition. Guérison anatomique et fonctionnelle intégrale. (L'impotence était complète avant l'intervention).

d'une noix sur le dos du métatarsien au niveau de la tabatière anatomique. Son incapacité fonctionnelle est absolument totale. Le cal est mis à nu, sectionné au moyen d'une petite gouge très mince et très tranchante; puis excisé à la pince coupante. Les fragments sont remis bout-à-bout et fixés par un clou. (Durée: 20 Min.) (Fig. 9).

Guérison anatomique et fonctionnelle totale.

Si nous obtenons la réduction intégrale par la manipulation, nous fixons la fracture par une toute petite attelle plâtrée. Mais, si cette réduction n'est pas absolument parfaite, nous préférons avoir recours systématiquement à la réduction sanglante qui, si elle est bien exécutée, conduit à une récupération parfaite.

Il est absolument indispensable pour rendre l'intervention simple et efficace d'extraire le fragment épiphysaire avant de le replacer. Il est réellement remarquable d'observer combien l'articulation est peu touchée par cette manière de faire. Toutes nos radiographies nous ont montré qu'elle récupérait sa forme normale.

## 10. — FRACTURE RECENTE DE L'EXTREMITE INFÉRIEURE DU RADIUS

Il s'agit d'un ouvrier chez lequel il fut pratiquée plusieurs tentatives de réduction manuelles d'une fracture transversale et oblique de l'extrémité inférieure du radius. Devant la déformation en dos de fourchette qui subsistait au niveau du poignet, nous

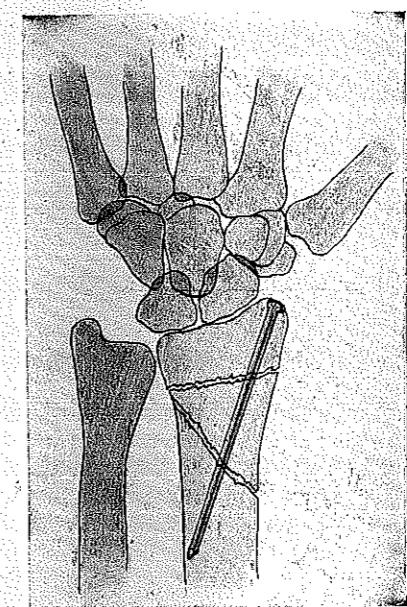


Figure 10  
Clouage transarticulaire d'une fracture de l'extremité inférieure du radius.

décidons d'intervenir; nous mettons le foyer de fracture à nu par une incision longitudinale-dorso-latérale sur l'extrémité inférieure du radius. Par un mouvement de levier au moyen de la spatule de Lambotte insinuée entre les deux fragments, nous réduisons le fracture avec beaucoup de facilité et en un geste. Nous maintenons cette réduction par un clou. (Fig. 10). Guérison par primam.

## 11.—FRACTURE RECENTE DE PHALANGE

Il s'agit d'un ouvrier de trente ans, atteint de fracture diaphysaire de la phalange du médius droit. Réduction et clouage. (Fig. 11).

Cette intervention très simple, préconisée depuis des années par notre Maître, le Dr. Lambotte, ne semble pas avoir été très en faveur. Elle consiste à faire une incision longitudinale sur le dos du doigt et sur la ligne médiane.

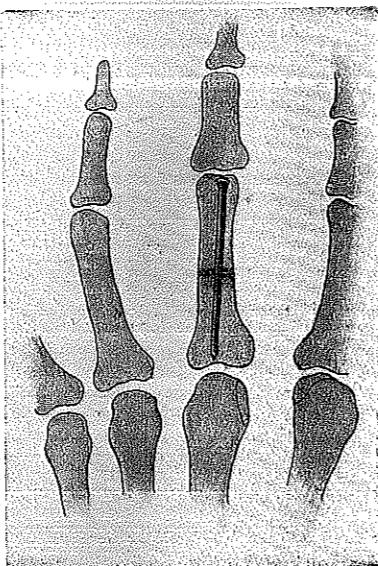


Figure 11

Fracture récente de la phalange du médius droit. Clouage transarticulaire. Guérison intégrale.

Le tendon extenseur est sectionné en son milieu jusque sur la tête de l'articulation phalango-phalangienne. La capsule de celle-ci est incisée. Une fois la fracture réduite et fixée temporairement au moyen d'une pince de Museuz, après forage, un clou, dont la dimension est mesurée exactement avant l'intervention sur la radiographie, est enfonce à travers la tête vers l'extrémité distale de la phalange.

## 12.—FRACTURE ANCIENNE DU GROS ORTEIL

Vous voyez par le décalque de la radiographie que cet ouvrier avait une déformation assez marquée de la diaphyse du premier métatarsien du pied droit. La fracture datait de plusieurs semaines et n'était pas consolidée. L'intervention, très simple consista à nettoyer les deux extrémités et à les juxtaposer par un clou de menuisier. (Fig. 12).

Le clouage peut encore être pratiqué au niveau de la tête humérale, de la tête radiale, de l'extrémité inférieure du cubitus, du scaphoïde et de l'articulation sterno-claviculaire. Il ne peut être utilisé dans les fractures où les forces tendent à écarteler les fragments les uns des autres, telles les fractures de l'olécrane, celles de la rotule ou les fractures longitudinales de l'épiphyse inférieure de l'humérus.

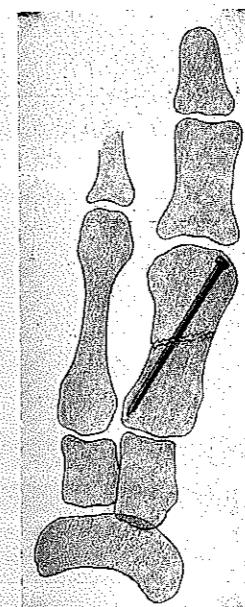


Figure 12

Pseudarthrose de la diaphyse du 1er. Métatarsien. Avivement des extrémités. Clouage.

## EL EMPLEO DEL CLAVO EN LAS FRACTURAS RECIENTES Y ANTIGUAS

## RESUMEN

Comienza el autor exponiendo las ventajas del clavo sobre el tornillo, que, sumariamente son las siguientes: A diámetro igual, un clavo es más resistente que un tornillo. Puede ser enterrado a ras del hueso; es fácil de introducir en el tejido óseo; fácil de extraer, poco costoso, y sobre todo admirablemente tolerado. Por otra parte, el tiempo operatorio, se reduce considerablemente.

Pasa luego a exponer la técnica empleada en los casos que van a continuación:

- 1.—Fractura reciente superacondilea de codo en el niño.
- 2.—Fractura antigua superacondilea de codo.
- 3.—Fractura transversal reciente de clavícula.
- 4.—Fractura transversal antigua de clavícula con seudoartrosis.

- 5.—Fractura de la espina de la tibia.
- 6.—Fractura reciente de cuello de fémur.
- 7.—Fractura antigua de cuello de fémur con seudoartrosis.
- 8.—Fractura reciente de Bennet.
- 9.—Fractura antigua de Bennet.
- 10.—Fractura reciente de la extremidad inferior del radio.
- 11.—Fractura reciente de falange.
- 12.—Fractura antigua del primer metatarsiano del pie derecho.

Dedica el autor este trabajo "en homenaje de respeto y profunda admiración al Profesor Roffo".

## Remarques sur les conditions électriques d'apparition des cancers spontanés des souris au sol: influence des différences de potentiel cage-terre

par le

Prof. F. Vlès et le Dr. A. De Coulon.

A la suite de l'apparition, dans la Science, du problème des modifications de comportement qu'apporte à un être vivant le fait qu'il est électriquement isolé de la terre ou au contraire en connexion électrique avec celle-ci (1), nous avions entrepris, depuis le début de 1931 une expérience de grande envergure sur l'effet que pourraient avoir de telles conditions dans l'apparition du cancer spontané de la Souris. On avait réalisé des lots de Souris dont les uns, au moyen de suspensions particulières, étaient privés de toute connexion électrique avec le sol, et d'autres au contraire, avaient le fond de leur cage relié par un fil à une prise de terre; on avait suivi au jour, le jour l'apparition des cancers spontanés dans ces deux conditions, et constaté qu'il pouvait apparaître entre eux une inégalité en vertu de laquelle les cancers spontanés semblaient plus fréquents dans les lots au sol. Le fondement de ces expériences a déjà fait l'objet de nombreuses publications (2), et nous nous contentons de renvoyer à celles-ci pour les résultats généraux. Nous avions cherché à mettre les phénomènes en relation avec deux facteurs que l'étude d'autres phénomènes biologiques avait déjà montré prépondérants, d'une part la conductance électrique de l'atmosphère, et d'autre part la différence de potentiel réalisée dans la chaîne entre la cage et le sol (coefficient de circulation efficace).

(1) Voir: F. Vlès. — Revue des données actuelles sur le comportement des organismes électriquement connectés ou non au sol. 1er. Congrès d'Electro-Radiobiologie, Venise 10-15 Septembre 1934.

(2) F. Vlès et A. De Coulon:

C. R. Ac. Sc. 1932, t. 194, p. 750.

C. R. Ac. Sc. 1932, t. 195, p. 586.

Arch. Phys. biol. 1932, 14<sup>e</sup> partie, t. IX, N° 3-4, p. 257-266.

Arch. Phys. biol. 1933, 16<sup>e</sup> partie, t. X, N° 2, p. 119-126.

Sur les relations entre certaines conditions électriques et le cancer expérimental Congrès du Cancer, Madrid, 1933, p. 392-399.

Pour étudier les modalités du processus par lesquelles la mise au sol intervenait ainsi dans l'accroissement de fréquence de la cancérisation, nous avons donné à la différence de potentiel cage-sol des valeurs déterminées par intercalation de batteries d'accumulateurs en série sur les fils de terre. On a installé 19 lots de 6 ou 7 cages, dont les fonds étaient en substances diverses conductrices (métaux, charbon, etc.); les différences de potentiel prises comme représentatives ont été; par convention, celles entre une solution physiologique de NaCl placée en contact du fond de la cage, et la terre. Les statistiques ont porté sur un intervalle de temps allant, pour certains lots de cages, jusqu'à plus de 40 mois.

Dans ces conditions on a évalué pour chacun des lots de cages au sol le *chiffre moyen de cancers par mois*, c'est-à-dire le nombre total des cancers spontanés apparus dans le lot entre janvier 1931 et le bilan de juin 1934, divisé par le nombre de mois pendant lesquels l'élevage a vécu. Il faut évidemment considérer dans tout cela, avec les réserves convenables, que dans chaque lot la population flottante de Souris, qui s'y renouvelait constamment, s'est maintenue sur un niveau de régime approximativement régulier; la longue durée de l'observation fait que les chiffres moyens des cancers (dont le total dépasse actuellement, en Mai 1935, 250) peuvent être admis comme ne subissant pratiquement plus de variation de la part des influences saisonnières et locales. Or en comparant ce chiffre moyen de cancers par mois aux différences de potentiel réalisées entre les fonds des cages et la terre, on a constaté des répartitions régulières des points expérimentaux: ceux-ci, pour une même nature de fonds de cages, ont semblé se grouper, de telle sorte que le *nombre moyen de cancers croît quand la différence de potentiel s'élève davantage vers les valeurs positives*. (Fig.).

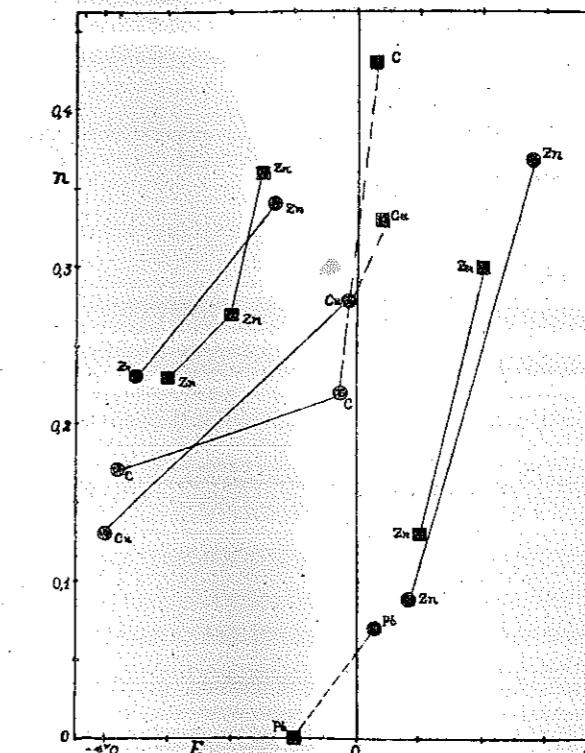
Il est intéressant de remarquer que pour le Zn, avec lequel on possède plusieurs séries d'expériences indépendantes, les points se sont classés en deux zones très différentes, l'une pour les potentiels négatifs, l'autre pour les potentiels positifs, rien n'indiquant pour le moment comment les deux groupes pouvaient se rejoindre dans la zone du potentiel nul. Mais cette disposition particulière a paru s'expliquer par les propriétés électrochimiques du Zn: celui-ci possède en effet un point isopotentiel (1), région où dans l'échelle des pH on passe du territoire d'existence du cation  $Zn^{++}$  au territoire du Zn anion (oxydes, zincates, etc). Le point isopotentiel (pH 5-6) tombe précisément au voisinage du potentiel nul; dans la branche négative le métal est donc dissociable à l'état de cation  $Zn^{++}$ , mais dans la branche positive il l'est à l'état d'anion: de sorte que vis-à-vis des organismes placés sur la lame de métal, le Zn doit

(1) F. Vlès et A. Ugo. — Arch. Phys. biol. 1929, VII, 3, p. 119.

se présenter effectivement sous deux formes non comparables entre elles, et se comportant en somme comme deux métaux différents.

Notons que d'autres métaux de fonds de cages (Cu, Pb) ont aussi des points isopotentiels situés dans la même région, mais le hasard expérimental a fait que pour eux ont seules été réalisées pratiquement les branches négatives; de sorte que le problème ne se pose pas à leur point de vue dans les présentes expériences, et qu'on devra dans l'avenir chercher de ce côté une confirmation de la manière de voir précédente.

Le tableau ci-dessous montre l'aspect général de cette évolution des Souris au sol.



Nombre moyen de cancers par mois (*n*) pour des valeurs différentes de différences de potentiel entre le fond des cages et la terre. ● cages du local A; ■ cages du local B. La nature du fond est marquée à côté du point.

#### CANCERS SPONTANÉS DES SOURIES AU SOL (de Janvier 1931 à Juin 1934)

E, différences de potentiel entre les cages et le sol; *n*, nombres moyens de cancer par mois; *t*, nombres de mois pendant lesquels les lots ont été observés. Ces cages étaient placées dans deux lieux différents (A ou B); quoiqu'on doive envisager séparément les cages A ou B dans les comparaisons, néanmoins les deux séries sont sensiblement concordantes entre elles. Nous indiquons par (\*) des expériences faites avec 7 cages, dont les nombres ont été, pour la comparaison, amenés proportionnellement à 6 cages.

Zn (+)			Zn (-)			Pb			Cu			C		
E	n	t	E	n	t	E	n	t	E	n	t	E	n	t
+0.8	0.087*	40(A)	-3.5	0.23	35(A)	-1.0	0	30(B)	-4.0	0.13	23(A)	-3.8	0.17	23(A)
+1.0	0.13	30(B)	-3.0	0.23	30(B)	+0.3	0.06*	40(A)	-0.01	0.27*	40(A)	-0.25	0.21*	40(A)
+2.0	0.30	30(B)	-2.0	0.27	30(B)	-	-	-	+0.4	0.33	30(B)	+0.30	0.43	30(B)
+2.8	0.37	35(A)	-1.5	0.36	30(B)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-1.3	0.34	38(A)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

La conclusion de ces observations est que des conditions optima pour augmenter (ou pour diminuer) la cancérisation ont été réalisées lorsque la chaîne au sol travaillait en parallèle (ou en opposition) avec le champ terrestre; c'est-à-dire que dans les deux cas les échanges ioniques vis-à-vis de l'atmosphère, avec toutes leurs conséquences (modifications du métabolisme, des équilibres d'oxydoréduction, captation éventuelle de virus extérieurs, etc.) se sont faits de façons dissemblable.

Cette intervention apparente, dans un phénomène de longue durée, des différences de potentiel entre cages et sol, sur l'apparition statistique des tumeurs spontanées de la Souris, est un jalon d'importance indiscutable pour l'orientation de nos recherches sur la cancérisation expérimentale.

**OBSERVACIONES SOBRE LAS CONDICIONES ELECTRICAS DE LA APARICION DE LOS CANCERES ESPONTANEOS DE LAS LAUCHAS EN CONTACTO CON EL SUELO: INFLUENCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POTENCIAL ENTRE JAULA - TIERRA**

**RESUMEN**

Los A.A. han hecho una serie de experiencias con el objeto de ver la influencia que la diferencia de potencial entre jaula-tierra, ejerce sobre la cancerización espontánea de las lauchas.

Experiencias realizadas durante un lapso de tiempo corrido entre Enero de 1931 y Junio de 1934, sobre lauchas dispuestas en 19 lotes, en jaulas cuyos fondos eran de sustancias de distinta conductibilidad (metales, carbón, etc.), y cuya diferencia de potencial era por convención, la acusada entre una solución de Cl Na al 7.5 o/oo, colocada en el fondo de la jaula, y la tierra, les han permitido establecer:

Que el término medio de cánceres es mayor cuando la diferencia de potencial adquiere valores positivos.

## Sites of cancer in mouth and throat in relation to the professions of the sufferers

by

W. F. WASSINK  
Director of the Clinie.

It was my good fortune to have at hand an as yet unpublished paper which I could not possibly have dedicated to any man more worthy of it. So it is a great honour and pleasure to me to offer it to Dr. Roffo, who ranks among the first to disclose the field of cancer-research on which the subject treated in this article also bears.

More than 10 years ago already we had got the impression that among the men suffering from cancer of the oral and pharyngeal cavity the professions of innkeeper, barman and waiter figured in percentage far surpassing the frequency of the members of these professions in relation to the total number of the male population.

Being convinced of the untrustworthiness of clinical impressions in general so long as they are not supported by a solid foundation of carefully gathered figures, we set ourselves to do this preliminary work as soon as a review of the literature had informed us, that no suitable material for testing our impressions was available.

So the first question to be answered was the precise number of our cases of cancer of the mouth and throat, divided according to their exact starting places. For practical purposes we thought it sufficient to distinguish 8 cancer localisations: (1).

1. Palatum (soft and hard palate and uvula).
2. Processus alveolaris (mucosa of the gums).
3. Bucca (mucosa of the cheek).
4. Fundus oris (mucosa of the bottom of the mouth).
5. Lingua (in front of the papillae circumvalatae).

(1) In the meantime the clinical and histological dates were reviewed. Cases of adenocarcinoma were discarded as a rule, as probably most of them are of other origin.

6. Basis linguae (base of tongue and valleculae epiglottidis and epiglottis).
7. Tonsilla (region of the tonsils and tonsillar tissue).
8. Pharynx (taking together oro— and hypopharynx, sinus pyriformis and plica ary-epiglottica).

We got the following figures: table I.

TABLE I  
ALL PATIENTS WITH CARCINOMA OF THE MOUTH AND PHARYNX

	"Non alcoholic" professions	"Alcoholic" professions
1. Palatum .....	43	2
2. Proc. alv. ....	22	4
3. Bucca .....	61	3
4. Fundus oris.....	59	4
5. Lingua .....	119	6
6. Tonsilla .....	49	3
7. Basis Ling.....	82	11
8. Pharynx .....	176	47
	611	80

So to a total of 611 patients with cancer of the mouth and throat 80 were occupied as innkeepers, barmen and so on. A detailed list of the professions of these 80 persons may follow here.

1. Innkeepers and publicans .....	36
2. Barmen and waiters .....	20
3. Brewers and assistants .....	9
4. WinemERCHANTS and winebottlers .....	8
5. Innservants and bottlers .....	5
6. Liquordistillers .....	1
7. Alcoholmerchants .....	1
	80

Henceforth in this paper we will call this group of occupation "alcoholic professions" without wishing to intimate thereby, that the consumption of alcohol is the only aetiological factor at work in this group.

Looking at table I one will be struck by the different parts taken by the persons of the "alcoholic professions" in the totals of the 8 sites we distin-

guished before. In connection with the results of a former investigation on this subject (1) (set down in a paper on the consumption of alcohol and tobacco with regard to the different localisations of cancer in the mouth and throat) induced us to divide these sites into 2 groups: the first comprising base of tongue and throat (localisations 7 and 8) and a rest-group, composed of the 6 first sites in our list of eight (localisations 1, 2, 3, 4, 5 and 6).

Now we see, that to a number of 375 men, belonging to this rest-group, 22 were employed in the alcoholic professions. On the other hand, of the men suffering from cancer of base of tongue and throat, (localisations 7 and 8) these figures were respectively 316 and 58, so that among this group, — the patients with cancer of "alcoholic" localisations — the percentage of men, working in the alcoholic professions amounts to 18 % against 6 % only in the group of sufferers from cancer of "non-alcoholic" localisation.

So we also see that among the group of men employed in the alcoholic professions cancer of the base of tongue and throat strongly pre-dominates. Thus it seems probable that it is the considerable consumption of alcohol which as a rule attends these professions that creates these special forms of cancer.

In order to increase our insight into this matter we considered it worth while to split up the group of men employed in "non-alcoholic" professions into 2 sub-groups; one comprising agricultural labourers, a part of our population in which the consumption of alcohol is low, and the other sub-group composed of urban labourers.

Doing this we get the following figures: table II.

TABLE II  
ALL PATIENTS WITH CARCINOMA OF MOUTH AND PHARYNX. OLD AND NEW SERIES COMBINED

	Non-alcoholic professions		Alcoholic professions
	Rural group	Urban group	
1. Palatum .....	1	42	2
2. Proc. alv. ....	5	17	4
3. Bucca .....	10	51	3
4. Fundus oris.....	2	57	4
5. Lingua .....	3	116	6
6. Tonsilla .....	3	46	3
7. Basis Ling.....	3	79	11
8. Pharynx .....	5	171	47
	32	579	80

(1) Vlaamsch Geneskundig tijdschrift, 1925 W. F. Wassink. Observations cliniques sur quelques facteurs exogènes d'une valeur possible. Leeuwenkoekvereniging, 1930.

Taking together sites 1, 2, 3, 4, 5 and 6, called above "non-alcoholic" localisations and also adding sites 7 and 8, the "alcoholic" professions, we will obtain the following table: table IIa.

TABLE IIa.

	Alcoholic localisations (sites 7 and 8)	Non-alcoholic localisations (sites 1, 2, 3, 4, 5 and 6)
Rural group .....	8	24
Urban group .....	250	329
Alcoholic professions ...	58	22
	316	375

We can at once see that the contrasts are rendered sharper, the group of farmers and agricultural labourers (Rural group) being still more in opposition to the group of alcoholic professions; than the rest-group (Urban group).

So in the rural group the "non-alcoholic" localisations of oral carcinoma are considerably in advance of the alcoholic ones; the reverse is true for the "alcoholic" profession-group.

As in my first note upon this question I had found a still more striking contrast I was induced to think that of late the contrasts are getting less pronounced than in the first period of the existence of our Institute. Therefore I divided our material into a first part, consisting of patients seen in our former hospital (from 1915 until the end of 1929) and in a second, consisting of patients treated in our new building (from 1929 until now). Doing this the result is as follows: table III.

TABLE III

Sites	Non-alcoholic professions			Alcoholic professions		
	Rural group		Urban group			
	Formerly	At present	Formerly	At present	Formerly	At present
1. Palatum .....	1	0	21	21	2	0
2. Proc. alv. ....	4	1	10	7	1	3
3. Bueca .....	7	3	35	16	3	0
4. Fundus oriz. ....	2	0	42	15	3	1
5. Lingua .....	2	1	78	38	5	1
6. Tonsilla .....	2	1	28	18	1	2
7. Basis Ling. ....	2	1	49	30	8	3
8. Pharynx .....	4	1	110	61	36	11
	24	8	373	206	59	21

If now we take together the sites 1, 2, 3, 4, 5 and 6, named "non-alcoholic localisations" and the sites 7 and 8, the "alcoholic ones" we get the following table for both parts of our material: table IIIa.

TABLE IIIa.

FORMERLY (1915 - 1929)

	Alcoholic localisations (sites 7 and 8)	Non-alcoholic localisations (sites 1, 2, 3, 4, 5 and 6)	Proportion
Rural group .....	6	18	= 6:18
Urban group .....	159	214	= 6:8
Alcoholic professions ...	44	15	= 6:2
All professions .....	209	247	= 6:7

AT PRESENT (1929 - 1935)

	Alcoholic localisations	Non alcoholic localisations	Proportion
Rural group .....	2	6	= 6:18
Urban group .....	91	115	= 6:7½
Alcoholic professions ...	14	7	= 6:3
All professions .....	107	128	= 6:7

An inspection of this table will prove the rightness of this impression; although the principal features are the same, indeed the former part shows them somewhat more clearly.

The conclusion that the prevalence of cancer of base of tongue and throat in the alcoholic profession-group is due to a greater exposure is very plausible. Are there more arguments in favour of this supposition?

As a rule a greater exposure to a cancerogenic agent occasions an earlier appearance of a carcinoma.

So if we could show that the cancer in the supposedly more-exposed alcoholic group of persons developed at an earlier age than in the other groups

and especially than in the rural-group, this would plead in favour of this assumption.

Fortunately we were able to make this calculation. The results are given in the next table: table IV. We again divided our material in an old and a new part.

TABLE IV  
Average age in the *alcoholic* professions, all sites taken together:

Formerly	At present
55,3 years	59 years

Average age in the *non-alcoholic* professions, all sites taken together:

Formerly	At present
60,6 years	64,6 years

TABLE IVa.  
Average age in the *non-alcoholic* professions, divided according to sites:

	Formerly	At present
Sites 1, 2, 3 ...	64,1 years	66,4 years
Sites 4, 5, 6 ...	59,9 years	62 years
Sites 7, 8 ....	60,4 years	65,1 years

It is now clear, that in the old material cancer in the alcoholic group (55,3 years) (table IV) appears nearly 9 years earlier than in the group with the highest average (64,1 years), namely sites 1, 2, 3, of the non-alcoholic group (table IVa.).

The non-alcoholic group as a whole takes up a position between both extremes (60,6 years).

In both parts of our material the difference in the average age between the alcoholic and non-alcoholic trades, irrespective of the localisations, is about 5 years, although at present the average age is  $\pm$  4 years higher than formerly. This is valid also if only we look at the sites 7 and 8, that make up the majority of the cancers in the alcoholic professions.

Although we had already collected strong evidence for the importance of the use of alcohol as a pre-disposing factor for Carcinoma of base of tongue and throat we were not quite satisfied.

Still we were anxious to know whether the number of men, employed in the alcoholic branch (numbering 80) was much in excess of what might be expected if the rate of oral and pharyngeal carcinoma in the alcoholic and non-alcoholic profession groups were the same. The only way to investigate this matter was to calculate what proportion the group of men employed in

the alcoholic branch held in relation to the total male population. For that purpose it was necessary to analyse the occupational statistics of the Netherlands, that appeared in 1925 as a result of the census of the population in 1920.

First of all the statistical groups connected with the production and trade of alcohol were looked up. The groups XVII, consisting of all men employed in the production of alcohol (sub-group 32), all men employed in the production and trade of liquors (subgroup 35) and all men occupied in breweries and maltfloors (subgroup 33), as well as group XXI, sub-group 14, concerning hotels and restaurants, and XXI sub-group 16, concerning coffee-houses and inns. The men employed in these groups were divided according to age and also to position. All these figures were gathered as well for the whole Kingdom as for the city of Amsterdam. It is necessary to make this distinction as it is evident, that our patients do not form a sample taken at random from the rural and urban population as a whole but that, our Institute being established at Amsterdam, the town-people might pre-dominate. The tables added at the end of this article contain the principle figures we will have to use.

So the totals of the men working in inns and coffee-houses in all positions as well as all men employed on the production and trade of beer, wine and distilled beverages, distributed according to age are as follows:

In the age-groups .....	40-49	50-69	70 and older
In the Kingdom (1) .....	5786	6222	592
At Amsterdam .....	1089	859	36

In the same years the male population in the same age-groups was:

In the Kingdom .....	367.318	448.202	111.791
At Amsterdam .....	36.499	42.072	8.348

Consequently in the above-named trades and professions are working the following percentages of the male population of these age-groups:

	40-49	50-69	70 and older	average of these 3 groups
In the Kingdom .....	1,57%	1,38%	0,53%	1,32%
At Amsterdam .....	2,9%	2,04%	0,43%	1,9%

Now in our patients, generally speaking belonging to these same age-groups, the proportion of men occupied in the alcoholic professions was 80 to 691 = 11,16 %.

(1) Including Amsterdam, to be exact, this should be excluded.

If we divide them according to their dwelling-places we see: that to 347 men living in Amsterdam 49 belong to the alcoholic professions = 14 %, whereas of the 343 men living in the country 31 belong to this group = 9 %.

Consequently there are found among our patients, living in Amsterdam, more than 7 times as many employed in the alcoholic branch as corresponds with their frequency in the population, whereas in the country there are found approximately 5 times as many.

If now we look at the sites where all these cancers are situated we see that out of the so-called "alcoholic localisations" numbering 302, 168 are found in inhabitants of Amsterdam, while 134 were seen in people living in the country, which is a proportion of nearly 4:3.

On the other hand out of 387 cases of the "non-alcoholic localisations" 178 were living in Amsterdam and 209 in the country, i.e. nearly 3:4, so the relations are reversed.

If we combine these facts with the dates concerning the relative frequency of alcoholic professions in our material in relation to the dwelling place, the result is as follows:

Of the patients of Amsterdam, suffering from cancer of alcoholic localisations  
to 168 men

38 were employed in the alcoholic professions,  
that is 22,6 %.

Of the non-Amsterdam patients, suffering from cancer of alcoholic localisations  
to 134 men

18 were employed in the alcoholic professions,  
that is 13,4 %.

Now there are working in these professions

In Amsterdam ..... 1,9 %

In the Kingdom ..... 1,32 %

Thus the rate for cancer of these particular sites in patients working in the alcoholic branch is nearly 12 times too high for Amsterdam and about 10 times too high for patients outside Amsterdam. Following this line we have taken together all statistical groups, having but the slightest relation to the alcoholic professions in the right sense of the word. So we calculated several groups and sub-groups that did not appear in the list of our own table of alcoholic professions on page 1. If we would restrict our calculations to the groups that really are found in this profession among our patients the amount

would be much smaller, and therefore this would result in a still higher rate for pharyngeal cancer in the alcoholic group.

#### SUMMARY

The figures above show clearly that the rate of cancer of mouth and throat in men employed in the alcoholic professions is a multiple of that encountered in the average men of the same age. If we divide these cancers into two groups, the first consisting of cancers of base of tongue and pharynx, the second containing the 6 other sites, that we distinguished before, the predilection in the alcoholic professions appears to be much more pronounced in the first group, while it is seen in a far minor degree in cancers of the six other sites in the mouth and at least in cancers of the sites 1 and 3 (table I). We may infer from this that especially cancers of base of tongue and pharynx are aetiologically closely related to the consumption of alcohol.

In accordance with this the town-people show a much higher percentage of these cancers, especially of the alcoholic sites, in comparison with the country-people; the alcoholic sites surpassing in percentage the non-alcoholic localisations in the town, while the reverse is true in the country.

In this way the relative frequency of the two types of cancer in mouth and throat may be used as an indicator for the importance of the consumption of alcohol as an aetiological factor in a given group of men. On the other hand an enquiry into the professions of the sufferers of any given type of cancer is able to give important information. Besides it seems to us to be an interesting fact that the average age for the different sites of cancer in the mouth and throat is not the same and may differ by 9 years in the most contrasting groups.

The appearance of cancer among men, who are working in the alcoholic professions is more than 5 years earlier than in the non-alcoholic professions.

A fact not yet clearly understood by us is the changing of our material during recent years, consisting in the decrease in the number of men in the alcoholic professions in relation to the number in the other professions.

At the same time the differences in the average ages in the above mentioned groups and subgroups are less sharply defined.

All these facts seem explicable by a decline in the use of alcoholic beverages, that without doubt has taken place. On the other hand the shifting of our material the fact that of later years more patients have come from the country than formerly would probably have the same effect.

TABLE V

IN THE KINGDOM		14-39	40-49	50-59	60-64	65-69	70 and older	Total
<i>XVII, 32.</i>								
Distilleries and Liqueur-distilleries	A	94	53	47	13	11	6	224
	B	22	21	6	4	0	3	56
	C	51	37	24	5	1	2	120
Liquor distiller	D	157	46	20	4	8	4	239
Distiller-servant	D <sub>2</sub>	179	42	50	17	17	2	307
Total		503	199	147	42	37	17	942
<i>XVII, 33.</i>								
Breweries-malt-floors	A	61	65	55	14	9	6	210
	B	16	17	11	2	1	0	47
	C	39	37	21	5	2	0	104
Malt-laborers	D	72	49	42	6	10	1	180
Brewers	D <sub>2</sub>	218	99	71	12	14	3	417
Yeast-workers	D <sub>3</sub>	365	74	57	13	6	0	515
Total		771	341	257	52	42	10	1473
<i>XVII, 35.</i>								
Wine and Brewery stores	A	255	226	179	49	35	18	762
	B	15	16	9	2	0	0	42
	C	68	27	19	5	2	1	122
Wine and Brewery stores	D	1166	260	185	61	27	20	1719
Total		1504	529	392	117	64	39	2645
<i>XXI, 14.</i>								
Hotels and inns	A	884	845	590	161	81	75	2636
	B	67	60	22	5	2	2	158
	C	221	119	64	16	3	2	425
Waiters	D	3466	776	408	101	35	19	4805
Total		4638	1800	1084	283	121	98	8024
<i>XXI, 16.</i>								
Café's, ale-houses, etc.	A	2151	2357	2036	695	449	414	8102
	B	3	5	2	1	0	0	11
	C	532	381	159	48	15	4	1133
Bar and Kitchen-servants	D	854	174	126	32	27	10	1223
Total		3540	2917	2323	770	491	428	10469

TABLE VI

AT AMSTERDAM		14-39	40-49	50-64	65-69	70 and older	Total
<i>XVII, 32.</i>							
Distilleries	A	8	2	4	2	0	16
	B	1	2	0	0	0	3
	C	5	5	2	1	0	13
Liquor distillers	D	55	16	9	3	0	83
Distillers-servants	D	7	1	1	0	0	13
Total		76	26	16	6	0	128
<i>XVII, 33.</i>							
Breweries and malt-floors	A	0	0	0	0	0	0
	B	3	0	2	1	0	6
	C	1	9	6	0	0	16
Malt-laborers	D	8	5	1	1	0	15
Brewers	D	19	15	3	1	0	38
Yeast-workers	D	15	8	2	0	0	25
Total		46	37	14	3	0	100
<i>XVII, 35.</i>							
Wine and Bewery stores	A	16	26	18	7	0	67
	B	3	7	4	0	0	14
	C	6	5	5	1	0	17
Wine and Bewery stores	D	0	101	57	17	0	175
Total		25	139	84	25	0	273
<i>XXI, 14.</i>							
Hotels and Inns	A	84	55	57	5	8	209
	B	10	11	1	1	0	23
	C	22	25	17	1	0	65
Waiters	D	1142	219	174	14	9	1558
	D	684	101	50	3	2	840
Total		1942	411	299	24	19	2695
<i>XXI, 17.</i>							
Café's ale-houses, etc.	A	218	226	241	31	10	726
	B	3	4	0	0	0	7
	C	84	61	43	3	0	191
Bar and Kitchen-servants	D	260	66	53	17	7	403
Total		565	357	337	51	17	1827

**LOS SITIOS DEL CANCER DE LA BOCA Y GARGANTA EN RELACION CON LAS  
PROFESIONES DE LOS ENFERMOS**

**RESUMEN**

Las cifras observadas por el autor demuestran claramente que el porcentaje de cáncer de la boca y garganta en personas empleadas en la industria y venta de bebidas alcohólicas es varias veces mayor que aquel de las otras personas de la misma edad. Divide estos cánceres en dos grupos. El primero se compone de los cánceres de la base lingual y faringe, que llama "sitios alcohólicos" y el segundo de las otras localizaciones, las "no alcohólicas". La predilección del cáncer en las profesiones en relación con la elaboración y venta de bebidas alcohólicas es mucho más pronunciada en el primer grupo, mientras que se lo observa en un grado muy inferior en los otros sitios bucales, por lo menos en los sitios 1 y 3 del cuadro I. De esto se puede concluir que los cánceres de la base lingual y faringe están etiológicamente en relación estrecha con el consumo de alcohol.

De acuerdo con esto, los habitantes de la ciudad demuestran un porcentaje mucho más alto de estos cánceres, especialmente en las localizaciones "alcohólicas", en comparación con los campesinos, sobre pasando en la ciudad los sitios "alcohólicos", mientras que es al revés en el campo.

De esta manera, la frecuencia relativa de estos dos tipos de cáncer en la boca y garganta puede ser empleada como indicador de la importancia del consumo de alcohol como factor etiológico en un grupo dado de personas.

Por otra parte, una investigación de las profesiones de los pacientes de un cierto tipo de cáncer es capaz de proporcionarnos informes importantes. Además, parece ser un hecho importante que el promedio de la edad para los diferentes sitios de cáncer bucal y de la garganta no es el mismo, pudiendo diferir hasta nueve años entre un grupo y otro.

La formación del cáncer en las personas empleadas en la industria y venta de bebidas alcohólicas ocurre 5 años antes que en las otras profesiones. Un hecho aún no bien aclarado es la modificación del material del autor en los años recientes, consistiendo en un descenso del número de personas ocupadas en las profesiones "alcohólicas" en comparación con aquél de las "no alcohólicas". Al mismo tiempo se observa que las diferencias en el promedio de la edad de los grupos y sub-grupos mencionados son menos netamente definidas. Todos estos hechos parecen interpretar una declinación en el uso de las bebidas alcohólicas, que ha ocurrido sin duda alguna. Por otra parte, en la modificación del material puede haber ejercido algún efecto el hecho de que en los últimos años más pacientes han venido del campo que anteriormente.

El autor dice que es para él un gran honor y placer, el ofrecer este trabajo al Dr. Roffo, quien figura entre los primeros en aclarar el campo de la investigación del cáncer.

**A method of treating malignant growths**

by

W. WELCHMAN M.B. F.R.C.S. (Eng.)

Honorary Surgeon Johannesburg Hospital.  
Vice-President National Cancer Association of South Africa. Johannesburg

It is with great pleasure and a full appreciation of the honour that I am privileged on behalf of the National Cancer Association of South Africa to add its tribute to the valuable and widely recognised services rendered by Professor Roffo to the cause of cancer research.

There are others better qualified than I am to comment on his numerous and masterly works, but I can affirm without hesitation that his strenuous campaign against cancer in the Argentine will, alone, be a lasting monument to his fame, and is an object lesson which is truly the envy of less fortunately placed countries.

I regret that the short time at my disposal prevents me from submitting a contribution more worthy of this occasion. Had it been possible it would have been my choice to present the paper, which is now in the course of preparation, and in which it is proposed to illustrate a method of treating malignant growths that I have been advocating for several years. As this paper will unfortunately not be completed for a considerable time, I shall have to content myself with a brief resume of the principles underlying this treatment, and trust that it may evoke sufficient interest to lead to its extended application and development in a wider field.

For many years past it has been my belief that the treatment of cancer, based as it now is on a conception that the disease is entirely local in its initial stages, is inadequate. In fact such limited treatment is almost as illogical as would be a similar limitation of ones therapeutic attentions to the local manifestations of such diseases as diabetes, scurvy, rickets, tuberculosis, etc.

With the scanty knowledge which has up to now been at our disposal it is naturally very difficult to prove such an assumption. Is it not probable, however, that there may be some constitutional precancerous predisposition, be-

it lack of growth restraint or some other defensive mechanism which enables a malignant cell, however it be produced, once it has obtained a footing to develop its capacity for unlimited growth and its career of destructiveness? In other words, may not cancer, as we see it clinically, be a local manifestation—and not necessarily early—of a general condition?

That there is some deviation from the normal in a cancerous individual is no mere speculation. Biochemical and biophysical investigations have revealed many such abnormalities; not the least interesting of which is the deficiency or absence of certain defensive enzymes which in normal individuals are believed to be capable of cytolyzing cancer cells.

We have moreover many clinical examples which point to varying resistance to cancerous processes in different individuals. Thus, we must have all come across cases in which an apparently early cancer has been completely—and as we hope successfully—extirpated by surgical or other means and yet rapid and disappointing dissemination has subsequently occurred at an early date. The reversed picture also appears occasionally where patients with advanced and quite inoperable growths have, in spite of the absence of treatment, unexpectedly survived for long periods. Again we not infrequently see examples in which chronic irritation of any type—the presumed cause of cancerous transformation of normal cells—is in some individuals rapidly succeeded by the development of a malignant growth, whereas equal irritation in others may exist for years without such change.

Similar variable susceptibility to carcinogenic agents in experimental animals, and the possibility of modifying such susceptibility by artificial breeding, is too well known to elaborate. Lastly the varying radiosensitivity of different malignant cells and the inconstant response to radiation of the same type of cell, all point to some defective constitutional factor as the result of which the defensive mechanism of the body is impaired. Whether such a constitutional defect is hereditary or acquired and what such a defect actually consists of, it is at present not possible to decide, but there are many features which suggest that cancer may eventually have to be ranked amongst the deficiency diseases.

Such a conception is not claimed to be original and has been postulated in many guises, but if correct, it clearly indicates that in our present day attack on cancer we are concentrating too much on the local manifestation to the exclusion of the equally, if not more, important general factor.

It was such an assumption that induced me some years ago to consider the feasibility of supplementing the local radiation of malignant growths, whether combined with operation or not, with the internal secretion of organs

whose normal functions, amongst others, was believed to direct or control cell growth.

It appeared reasonable that such natural products would be preferable to the potentially harmful heavy metals and other extraneous cytolyzing agents which had previously, and still are being, recommended for a similar purpose. For various reasons, which need not be discussed now, it seemed to me that the pancreas might satisfy these requirements. It was not, however, until the discovery of insulin that a suitable extract became available for this purpose.

I hoped at that time, and still do, that insulin would prove to be a composite extract which, in addition to its carbohydrate metabolizing function, might also include some other constituent which could either inhibit the growth of the malignant cell, or by some means render it more vulnerable to radiation. An interesting and possibly significant bearing on such use of this internal secretion was the subsequent discovery by other workers that cancerous tissue does not contain insulin.

My first opportunity of utilizing this extract in this manner was in 1925, when at the urgent request of the patient to do anything that might prove helpful, I tried such preradiation therapy on a man who appeared to be dying and was actually in extremis, from chorion epithelioma of the testis, associated with a histologically confirmed metastasis in the neck, and clinical and radiological evidence of multiple metastases elsewhere. (4).

The insulin, in this case, was administered in 10 unit doses twice a day for a few days prior to the proposed deep X ray therapy. Unfortunately for the patient but perhaps fortunately for the subsequent evolution of the method, such a severe hypoglycaemia was induced thereby that the immediate administration of glucose became necessary and was continued later in conjunction with the insulin to prevent further mishaps.

The effect of this treatment was dramatic and exceeded my most sanguine expectations. In the course of a few weeks all the metastases had disappeared and now more than 10 years later he has remained free from any recurrence and has actually not had a day's illness since that time.

This combined method of treatment, with later modifications, has been applied to many patients afflicted with various types of malignant disease, and although not always equally successful, has justified itself so frequently that a brief description of its rationale may be worth recording.

As has already been mentioned it was my earlier belief that the insulin was the major factor in this preradiation therapy and that the glucose was initially added merely as an antidote to its action. It soon appeared probable, however, that the glucose might be the more effective agent.

The recent well known work on the metabolism of tumours indicates that

not only can the glycolytic function, and the consequent lactic acid production, of the malignant cell be modified by increasing its carbohydrate supply, but that such lactic acid enrichment might enhance its degree of malignancy. (1)

With such an apparent scientific confirmation of what was at first a purely empiric method, it is feasible to assume that glucose, when employed as above, may increase the activity of the malignant cells and presumably render them more radiosensitive.

That glucose actually does have some effect on malignant cells, even if not in the manner suggested, appears to be borne out by the transient pain that I have occasionally noted in osteogenic sarcomata and other dense tumours, shortly after its intravenous administration.

Incidentally, too, the marked radiosensitivity of carcinomatous tumours in diabetic patients, as evidenced by their early necrosis after radiation, supports this suggested influence of glucose enrichment.

In spite of the now apparently predominant action of the glucose in this combined method of treatment, I have persisted in the simultaneous use of insulin, partly for my belief in its presumed growth controlling function, partly in the hope that it might aid the malignant cells in utilizing and metabolizing the glucose.

I have accordingly, during the past 10 years, treated all cases of malignant disease, whether operated upon or not, with radiation preceded by the administration of insulin and glucose. Where surgical removal of the primary growth has been required, such radiation has been applied to the affected area, and sometimes generally, both before and after operation.

It is interesting to note that it has been recently shown that radiation in cancer treatment may, in addition to its local destructive effects, produce a generalised increase of the defensive mechanism, as indicated by the raised enzymic efficiency of the serum. (2). It is possible, therefore, that this advocated preradiation therapy produces its undoubted beneficial effects by the further augmentation of such immunity.

The method of using these products is still being modified from time to time and the technique has by no means reached finality.

The dosage and its manner of administration varies somewhat with the type of growth, its cell anaplasia and its presumed degree of malignancy, but, in general each patient is given approximately 30 grammes of glucose by mouth two or three times a day, followed each time by the subcutaneous injection of 10 units of insulin, for a week prior to every exposure to deep X ray or radium. Two hours before each radiation 60 ecs. of a 30% solution of glucose is administered intravenously, and again followed by insulin.

Where interstitial radiation is employed the combined treatment is continued throughout the period that the needles are in situ.

Recently I have endeavoured in a few instances, in the case of readily accessible tumours, to inject the glucose solution directly into the growth. Although it is yet to early to pass any exact judgement on this modification my impression is that it has accelerated the regression of the growth.

I do not for one moment claim that this method is uniformly successful, but it has already produced so many encouraging results, that I trust it will be given a more extended trial than is possible amongst our relatively limited local population.

Unlike some of the other drastic remedies that have been advocated, it is practically harmless, and when it falls short of the actual purpose at which it aims, it does at all events improve the nutrition and well-being of the unfortunate sufferer and increases his fitness for other remedial measures.

The present somewhat haphazard and variable results of this treatment appear to indicate that there are many problems with regard to its technique and suggested mode of action that require amplification. Such can only be scientifically achieved by animal experimentation (for which there are at present no proper local facilities) and by its controlled use in a large series of human cancers.

Problems that I would like to see elucidated and for which I would welcome assistance from others are: The substitution of the present empirical dosage by one based on correct scientific principles; the proper spacing of the treatment; the most effective route for the introduction of the medicaments, and the advisability of supplementing the general administration of glucose by its direct inoculation into the tumour; the possibility of augmenting the results by the addition of other endocrine products; whether it is the insulin per se, or its combination with other unidentified hormones of the pancreas, which produces the supposed therapeutic effects (I have an impression that the older, and presumably less purified, insulin extracts were more (efficacious) than the modern product); the type of wave length most suited to the activated growth and so on.

As stated before it is a matter of extreme regret that the short time which has been allowed me in preparing this contribution, has prevented me from submitting a complete record of the successes and failures in all cases in which this treatment has been applied up to date.

The majority of the cases are ones either in which the treatment has included the operative removal of the tumour, or the latter has belonged to the normally radiosensitive types, so that the successes thus obtained cannot be ascribed solely to the treatment which is now being advocated. Of the remainder, some

have already been recorded elsewhere; and these together with a few others, who have survived sufficiently long to permit assessment of the value of this treatment, and which it has been possible to follow up, will be referred to now.

The latter are of interest in that they were quite inoperable and consisted of types which are generally regarded as being resistant or irresponsible to radiation; and further, as the only treatment they received was the one that is now being advocated, it is justifiable to attribute the beneficial results to it alone.

It should be added that the malignancy in each of these cases has been verified by histological examination.

Male aet. 58: Adeno carcinoma of Rectum. Treated in January 1929 by surface application of radium. Well at the present time.

Male aet. 44: Adenocarcinoma of Rectum. Treated in March 1928 by colostomy plus deep X ray therapy. Died of Pneumonia in 1933. No recurrence of growth.

Male aet. 52: Adenocarcinoma of Rectum, invading anus. Treated in August 1929 by colostomy plus interstitial radiation with radium needles and deep X Ray therapy. Still alive and well in 1933; since lost sight of.

Female aet. 44: Fungating Scirrhous carcinoma of breast with large adherent axillary metastases. Treated in March 1928 by diathermic excision of fungating mass plus deep X ray therapy. Death reported in 1933. Cause unknown.

Female aet. 59: Scirrhous Carcinoma of breast adherent to skin and underlying muscles with axillary metastases. Treated in February 1929 by interstitial radiation with radium needles and subsequent deep X ray therapy. Still well. No evidence of recurrence.

Female aet. 45: Large fungating Scirrhous Carcinoma with axillary and cervical metastases. Treated in January 1933 with deep X ray therapy. Complete disappearance of growth. Recurrence in February 1935. Refuses further treatment having adopted Christian Science.

Female aet. 51: Scirrhous Carcinoma of breast, adherent to thoracic wall. Treated in February 1931 by interstitial radiation with radium needles and deep X ray therapy. Still well. Presence of recurrent growth doubtful. Refuses further treatment.

Male aet. 72: Epithelioma of glans penis with inguinal metastases. Treated in January 1932 with interstitial radiation with radium needles in all three sites and deep X ray therapy. Still well. No signs of recurrence as yet.

Male aet. 40\*: Carcinoma of stomach, involving spleen and liver. Laparotomy. Treated in December 1929 by deep X ray therapy. Still well and presents no clinical evidence of growth.

This case is of further interest in that he developed a carcinoma of his left tonsil 22 months ago. This has also disappeared with interstitial radiation with radium needles.

Male aet. 62\*: Alveolar carcinoma of head of pancreas, invading stomach. Laparotomy. Treated in January 1930 by deep X ray therapy. Quite well and back at his work as a fitter for nearly 3 years.

Girl aet. 14\*: Osteogenic Sarcoma of lower end of femur (3) with metastases in inguinal glands. Treated in April 1929 by deep X ray therapy. Later, owing to bulk of tumour, by disarticulation at the hip. Remains well at present time. Contemplating marriage.

\* (These cases were exhibited at a meeting of the Southern Transvaal Branch of the Medical Association of South Africa on 10th November, 1933) (5).

I have recently had two opportunities of confirming the effectiveness of such preradiation therapy in increasing the response of growths to radiation and in which previous uncombined radiation had failed.

The first case was a woman suffering from an inoperable carcinoma of the breast, associated with the most extensive "carcinoma en cuirasse" it has ever been my lot to encounter. Ordinary deep X ray therapy applied over a period of 6 months, prior to coming under my care, had not effected the slightest improvement. The combined treatment, at various intervals during the past year, has however led to the complete disappearance of every vestige of growth. It is yet too early to predict what the ultimate result will be as the treatment was only completed as recently as 3 months ago.

The other is a young man, still under my care, suffering from a large fungating and bleeding metastases in the groin, secondary to a malignant embryoma of the testis which had been removed some seven months earlier (Incidentally he had refused post operative radiation after the castration). Ordinary radiation produced no response and the radiologist reported that it was radio-resistant. Profuse haemorrhage brought him back under my care as an in-patient. Subsequent radiation with preradiation therapy (by the same radiologist) resulted in an immediate shrinkage of the growth and arrest of the haemorrhage. I fear that the outlook is hopeless as there is evidence of additional secondary growths in the spine, abdomen and thorax.

It is admitted that the above cases are too few to draw any definite conclusions from, or to lay claim to the discovery of a panacea for cancer, but I do feel that this method of treatment indicates a new path of investigation which may ultimately confirm my optimism.

#### REFERENCES

- 1.—Bierich R. — Klin Woch. 2. 287, 1927.
- 2.—Russ S. — Quoted by E. C. Low B. M. S. 687, 1934.
- 3.—Welchman W. — Journal of the Medical Association of S. A. Vol III, 558. 1929.

- 4.—*Welchman W.* — S. A. Medical Journal. Vol. VII, 395. 1933.  
 5.—*Welchman W.* — S. A. Medical Journal. Vol. VII, 821. 1933.

#### UN METODO PARA TRATAR LOS TUMORES MALIGNOS

##### RESUMEN

El autor empieza su exposición diciendo: "Es con mucho placer y entera apreciación del honor el haber sido privilegiado por la Asociación Nacional contra el Cáncer del África del Sud, de agregar su tributo a los servicios importantes y ampliamente reconocidos del Prof. Roffo en la cancerología.

"Hay otros mejor calificados que yo para comentar sus numerosos y magistrales trabajos, pero puedo confirmar sin hesitar que sólo su activa campaña contra el Cáncer en la Argentina será un monumento duradero a su fama y es además una lección que puede provocar la envidia de los países menos afortunadamente colocados".

Partiendo de conocimientos dados por la experiencia, que le han llevado a creer que el cáncer no puede ser considerado como una enfermedad local, sino que para explicarlo es menester aceptar que hay otros factores, entre los cuales se destacaría la disminución de una enzima, capaz de lisar las células neoplásicas, el A. agrega al tratamiento local del cáncer, radiación combinada o no con tratamiento quirúrgico, la tentativa de regularizar el funcionamiento del sistema endocrino, que sería el que tiene el control directo sobre el crecimiento de los tumores.

Entre las hormonas conocidas, la que le ha dado mejor resultado es la insulina, con la cual ha logrado algunos éxitos.

El suministro de glucosa, a pesar de la paradoja aparente que encierra, sería eficaz porque al activar el crecimiento celular, las haría más radiosensibles.

En general en su tratamiento mixto, el autor prefiere dar 30 grs. de glucosa por boca dos o tres veces al día, acompañada de una inyección subcutánea de 10 unidades de insulina, durante la semana previa a la exposición a los rayos X o radium. Agrega algunos resultados obtenidos.

Finalmente el A. agrega que, no cree que su procedimiento sea el desideratum, sino que es necesario perfeccionarlo, estableciendo la mejor vía para el suministro de la glucosa, y agregar alguna otra hormona, de cuya eficacia sospecha.

#### El concepto del prognóstico en relación con el problema del cáncer

por el

Dr. MAX WESTENHÖFER

Profesor de la Universidad de Berlín.

Entre los investigadores del mundo científico, que se dedican al estudio y tratamiento del cáncer, el profesor Dr. Angel H. Roffo ocupa un lugar bien marcado y alto. No sólo logró fundar en Buenos Aires, con la ayuda eficaz de su señora, fallecida por desgracia demasiado temprano, el precioso y renombrado Instituto para el estudio y tratamiento del cáncer, que a mi visita, en el año 1930, me impresionó profundamente y como nunca nada igual había visto antes, si no que año por año en el boletín de ese instituto él y sus colaboradores nos dan a conocer trabajos incansables y los progresos alcanzados en tan difícil materia. El ha aumentado nuestros métodos de diagnóstico y tratamiento y nuestros conocimientos de las condiciones externas e internas que alteran el terreno en que nacen los tumores.

Sin ninguna duda, el estudio de estas condiciones es de suma importancia, y a pesar de que no han llegado a esclarecer las verdaderas causas del cáncer, a lo menos en mucho ha contribuido al conocimiento de las llamadas alteraciones precancerosas, y así a la profilaxis. Casi puede decirse, que hoy no existe en nuestro ambiente ningún agente de cualquier clase que no sea capaz de producir un tumor. Pero el hecho mismo de que hay ya tantos individuos que nacen con tumores congénitos debidos a malformaciones en la época del primer desarrollo intrauterino, nos dice claramente que la verdadera causa íntima del cáncer no puede ser fundada en las condiciones antes mencionadas, si no en la naturaleza misma del organismo, en sus tejidos y células que lo componen. Y cuando hoy más que antes miramos el cuerpo como unidad y en totalidad, con su regulación nerviosa y hormonal, sin embargo, para los tumores hay que quedarse con el aspecto de una agrupación celular del organismo, en el cual las células conservan hasta cierto punto su independencia. De esto y de la observación real macromicroscópica y clínica, deducimos con absoluta seguridad que en principio

*cada tumor, sea benigno o maligno, es un proceso patológico local.* Si no fuese así, ningún cirujano se atrevería, eliminando con su bisturí un cáncer, a sanar con absoluta seguridad a un enfermo, siempre que se logre sacar el tumor entero y antes de que se hayan ya producido metastasis. No existe una llamada "enfermedad cancerosa", cuyos síntomas sean únicamente las consecuencias del tumor en sus diferentes localizaciones y formas del desarrollo (degeneración, ulceración, infección secundaria y metastasis). Esto no excluye que un tumor pueda producir substancias químicas específicas, capaces de intoxicar hasta cierto punto el organismo y que nos dan la posibilidad de diagnósticos específicos. Y aun cuando aceptamos que en ciertas familias hay predisposición exagerada para la adquisición de un tumor, esto no cambia el concepto de la "localidad primaria" del mismo, porque en tal situación vemos generalmente los tumores también localizados en los mismos lugares, donde regularmente también se desarrollan entre las otras personas, es decir, donde existen predisposiciones especiales anatómicas o fisiológicas.

Según mi juicio y fundándome en mis experiencias de muchos años, la disposición para tumores es general en el hombre (y los animales) y pertenece a su naturaleza como cualquier otra cualidad, está dentro de su variabilidad. Si un tumor será o no manifiesto depende solo del mayor o menor grado de la disposición y más aún, de la mayor o menor frecuencia de intensidad de la exposición a los agentes condicionales, que cada día, con los progresos de la técnica e industrialización aumentan más y más. Cuántos tumores benignos existen en las diferentes partes de los seres humanos, que no se cuentan o sólo como casualidades insignificantes, porque no progresan y se vuelven malignos! Y sin embargo, son verdaderos tumores blastomas, y tienen desde el punto de vista biológico el mismo valor y el mismo origen, generalmente en un foco de malformación primaria de un tejido. Pero en cualquier momento, teóricamente, ese tumor benigno puede cambiarse en maligno e invadir el organismo.

Ya con estas consideraciones bastante sumarias estamos en el centro del problema del cáncer. Si verdaderamente el problema, como hemos visto, es un problema celular, ligado íntimamente a la naturaleza de la célula y si únicamente las condiciones del ambiente son capaces de mover lo que hay en esta célula normal para transformarla en autónoma y maligna, entonces sólo quedan dos preguntas para indicar el camino de la investigación de las causas íntimas de la adquisición de la autonomía e independencia hasta la invasión ofensiva de las células, que se comportan con el organismo como un verdadero parásito, a pesar de ser hijas legítimas del mismo organismo:

Estas preguntas son:

1. *O la célula ha adquirido nuevas cualidades que antes no existían,*
2. *o en la célula se han manifestado cualidades que antes estaban latentes.*

La primera pregunta incluye el concepto de *mutación*, es decir, una transformación genética de la célula, por la cual la célula habría adquirido una nueva cualidad por ejemplo autónoma o maligna y parasitaria. La segunda incluye el concepto de *progonismo*, lo que significa conservación de caracteres de nuestros "progonos", es decir, antecedentes ancestrales de tiempos más o menos remotos de la evolución.

Hoy día la *teoría de la mutación*, que en toda la biología, sobre todo en la genética y en las teorías de la formación de especies y razas tienen un gran papel, tal vez exagerado, rige también entre las teorías del origen del cáncer. Pero hay que advertir que, como he explicado antes, existen probablemente sin excepción en todos los hombres, tumores de diferentes clases, y la predisposición especial del cáncer existe seguramente en la mayoría, tal vez en todos. Así, según esta teoría, en los seres humanos (y muchos animales), se producirían continuamente mutaciones celulares a través de innumerables generaciones, siempre en la misma forma y muy frecuentemente en los mismos lugares, sin producir nunca algo verdaderamente nuevo, porque este suceso se repite en la misma forma general y siempre de una manera semejante como p. ej. el brotar de las flores en cada primavera. Además, por las diferentes formas especiales de tumores de valor (de vista antropocéntrica) benigno o maligno, se necesitarían mutaciones de diferentes clases e intensidades, es decir, influencias diferentes especiales en los genes (las cromosomas) de las células. De esto sacamos en conclusión que la facultad de mutarse en esta forma debe existir en las células del organismo desde los tiempos más remotos en forma de una potencia latente y ya determinada en el primer desarrollo embrionario. Por eso estas llamadas mutaciones ni son ni pueden producir algo nuevo, irreversible en el sentido genético. Según mi modo de ver entre las llamadas mutaciones genéticas, hay que distinguir bien las que nacen por destrucción de ciertos genes, p. ej.: por radios, desapareciendo por completo los caracteres respectivos, lo que es una mutación verdadera y frecuentemente una letal. La mayoría de mutaciones, que aparecen espontáneamente sin influencias perceptibles internas o externas y sin destrucción de genes, yo las miro como reacciones debidas a facultades innatas y hereditarias de reacciones en cierta determinada dirección, bajo influencias de distinta clase, que generalmente no conocemos. Representan un caso especial exagerado de la llamada variabilidad, que es una cualidad fundamental de cada organismo vivo. Con otras palabras, una mutación que a primera vista parece ser un salto en la naturaleza, no es un verdadero salto si no se compone de pequeñísimos preexistentes precursores inobservables y por cualquier motivo aparece lo que ll-

mamos mutación: "Natura non facit saltus", célebre frase del filósofo Leibniz, a la cual agrego yo mi tesis: preexistencia de las disposiciones, evolución de los caracteres (1).

La teoría de la mutación, como hemos visto, no sirve para explicar la naturaleza del cáncer y el problema se pierde a través de innumerables generaciones en las tinieblas de la filogenia y con esta conclusión llegamos al terreno de lo que yo llamo *progonismo*. Mi primera publicación sobre este problema data del año 1907 (2) y sólo con largas interrupciones he vuelto más o menos casualmente a repetirle en la literatura (3) y ahora con la presente oportunidad de la fiesta de mi eminente colega *Angel Roffo*. En la biología (botánica y zoología) se usa desde mucho tiempo el concepto del *atavismo*, que significa la aparición de ciertos caracteres en los seres vivientes que actualmente habían desaparecido completamente en la línea de los ascendentes y que pertenecían a esos seres en tiempos remotos p. e. en el hombre la politelia (mamas supernumerarias), fistulas congénitas o tumores branquiales del cuello como recuerdos de branquias de la época de la vida aquatil. También en la psicología se habla con frecuencia de atavismo. Pero fuera de tal atavismo existe el mismo proceso solo, sin interrupción en la serie de las generaciones. Se mantienen los caracteres ancestrales en gran número de individuos y en ciertas épocas de la vida y son visibles p. ej. ciertas formas del pulmón, bazo y riñón en los niños (*progonismo manifiesto*) o invisibles latentes y aparecen únicamente bajo ciertas influencias externas o internas (*progonismo latente*). Cuando p. e. en el hombre, debido a degeneraciones de los hemisferios del cerebro aparecen funciones primitivas o simples reflejos antes suprimidos por los centros superiores, esto podemos mirarlo bajo el concepto de *progonismo latente*. El atavismo así es sólo una forma especial del *progonismo*, su concepto menos preciso y no toca el fundamento de los hechos tan claramente como el concepto del *progonismo*. No hay ningún inconveniente por eso al presumir también un cierto *progonismo* en nuestras células. No hace mucho tiempo se discutió intensamente el problema, si las células de los tumores no representarían un simple estado embrionario, una recaída en tiempos embrionarios, pero se omitió que las células embrionarias no crecen sin freno y no son salvajes y anárquicas, si no que crecen siempre en armonía

(1) Vergleichend morphologische Betrachtungen über die Entstehung der Ferse und des Sprunggelenks der Landwirbeltiere mit besonderer Beziehung auf den Menschen. Archiv f. Frauenkunde und Konstitutionsforschung 1926, Bd. XII.

Sobre el llamado problema de la herencia de caracteres adquiridos. Archivos de la Sociedad de Cirujanos de Hospital, Santiago de Chile, año 2, 1932, 6.

(2) Über das Wesen und die Natur der Geschwülste. Berliner klinische Wochenschrift, 1907, Nr. 19.

(3) Über die Erhaltung von Vorfahrenmerkmalen beim Menschen, insbesondere über eine progonische Trias und ihre praktische Bedeutung. Medizinische Klinik 1923, Nr. 37.

Über das Wachstum von Geschwüsten (Diskussion zu Blumenthal). Medizinische Klinik 1924, Nr. 14.

con las demás células dirigidas por las necesidades del organismo. Sólo la rapidez del crecimiento embrionario puede compararse con el crecimiento de ciertos tumores. Para entender el crecimiento celular de tumores tenemos por eso que buscar tiempo antiembrionarios, es decir, antes que se formaran las metazoas, antes de la unión de esperma y óvulo. Aceptemos teóricamente el caso de que un individuo encontrara nadando en el agua un trozo suelto de un cáncer medular y lo trajera a un zoólogo para preguntarle qué clase de animal o planta es esta substancia blanca y blanda, uniforme y casi homogénea, el zoólogo con su microscopio encontraría únicamente células y células con un poco de substancia intercelular, seguramente contestaría que se trata de una especie de zoogea, de una agrupación de células como resulta en ciertas clases de protistas. Y de veras, la misma impresión tenemos observando p. e. la masa enorme, que frecuentemente produce un cáncer en el hígado, que le invade y destruye como un enorme parásito una impresión, que ya tenían los antiguos médicos de los tiempos de Aristóteles e Hipócrates y que le comparaban con el quiste hidatidio. Para nosotros, que conocemos muy bien histológicamente el desarrollo del cáncer, y que sabemos que estas células malignas son de nuestro propio cuerpo, que han perdido su relación funcional con el organismo y lo aprovechan únicamente como terreno nutritivo semejante a un cultivo artificial, surge la pregunta de cómo estas células de nuestro propio cuerpo pueden abandonar su deber altruístico, volviéndose independientes, anárquicas y destructivas. No nos queda otra explicación que las células de las metazoas se han guardado a través de innumerables generaciones la facultad de vivir tan independientemente como la tienen los protistas. Esto no indica un regreso a tal estado primitivo, si no que esta facultad nunca se había perdido, si no que quedó latente y fué resucitada, manifestándose por las condiciones que hemos anotado más arriba y que han contribuido a quitar los frenos regulatorios del organismo (*progonismo latente*). Este modo de ver me parece esclarecer completamente el problema del cáncer, sin naturalmente explicarnos de dónde y cómo las células del organismo han podido conservar estas facultades progónicas y sin aclararnos por qué la naturaleza, la gran madre creadora, ha permitido tal increíble desorden que nuestras propias células nos coman y maten, que un mal día nuestros tatarabuelos ancestrales de la época de las protistas se levanten contra su pobre tardío e inocente nieto? ¡O tendríamos, tal vez en este fenómeno una especie de "pecado original", por habernos levantado del primitivo pantano a la luz del día, al aire libre, al sol, un fenómeno que incansablemente generación por generación nos recuerda nuestra proveniencia de una simple célula?

El problema del *progonismo latente* del cáncer toca otros problemas más aún y no menos importantes. En mi primera publicación había pensado que en los tumores tendríamos que ver la resurrección de la célula original primaria (die

Urzelle), la hipotética madre primitiva de todos los organismos y los tumores, y tanto más cuanto son malignos tendrían que perder su especificidad serológica p. e. del hombre. Esto no pudo comprobarse todavía. Pero puede ser que la supuración *monofilia* no exista para el conjunto de los seres vivos, si no que cada especie ha tomado desde el primer momento de la creación su camino propio, como aceptó Linneus, lo que llamamos hoy *polifilia*. Ya muchos investigadores, sobre todo paleontólogos, aceptan la polifilia y el problema se encuentra actualmente en plena discusión". Con la teoría de la polifilia, no sería tan sorprendente que las reacciones serológicas de un cáncer del hombre p. ej., con células de otros animales o plantas sean negativas y que la inoculación de células cancerosas en otros animales no tenga éxito positivo. La teoría de la polifilia tal vez pueda ser apoyada en ciertas enfermedades por las experiencias de los llamados virus invisibles. Estos, probablemente, no tienen los caracteres que atribuimos a células y su tamaño no puede ser mayor que el de las moléculas mayores de la albúmina, y sin embargo, ya son seres vivos con la facultad de reproducción y crecimiento. Esto permite pensar que las verdaderas primeras células ya estaban bastante altamente organizadas y ya distintas entre sí (como lo vemos p. ej. en las protozoas), y que no ha existido solamente una célula primaria, sino varias o muchas entre sí diferentes, saliendo de las composiciones mínimas vitales albuminosas.

Además, se hizo la objeción a mi teoría del progonismo del cáncer, que según la ley de Dollo tal recaída en estados vencidos (unielulares) no podrían resultar, pero hay que advertir que no es el organismo total que "recae", sino unas células aisladas. La ley de Dollo (1893), del célebre paleontólogo belga, dice que la evolución no es reversible, p. ej. un órgano desmedrado en la corriente de la filogenia no alcanza nunca más su tamaño anterior y un órgano completamente desaparecido no vuelve nunca. Pero en nuestro caso del progonismo las facultades primitivas de cada célula, que son la irritabilidad, la movilidad, la nutrición y propagación, no han desaparecido nunca y la facultad de una relativa independencia y autonomía no se ha perdido nunca tampoco, como lo muestran otras células del organismo p. e., las leucocitas, y como lo muestran los cultivos artificiales fuera del organismo.

La teoría del progonismo, a pesar de ser hipotética, porque no existe hasta hoy una prueba absoluta, tiene suficiente fundamento científico para tener el derecho de ser considerada en el problema de la naturaleza del cáncer.

(4) Das Problem der Menschwerdung, dargestellt auf Grund morphogenetischer Beobachtungen über Gehirn und Schädel, Berlin, 1934, Nornen-Verlag, (Medizinische Welt Nr. 31 bis 44).

## Carcinom und Entzündung

von

Prof. Dr. med. et phil. HERMANN WINTZ

Direktor der Universitäts-Frauenklinik und des Röntgen-Instituts, Erlangen

Herzliche Glückwünsche meinem verehrten Kollegen Angel II. Roffo zu seinem Jubiläum! Höchste Anerkennung dem Manne, der seit 25 Jahren einen unermüdlichen Kampf gegen eine der schlimmsten Erkrankungen führt. In vorbildlicher Weise hat Professor Roffo ein Institut aufgebaut, in dem er und seine Mitarbeiter durch experimentelle Forschung schon manches Licht in die Biologie des Carcinoms gebracht haben. Aber Roffos Arbeiten haben sich nicht in einseitiger Theorie verirrt. Wie fest er auf dem Boden der praktischen Krebsbekämpfung steht, zeigt der Erfolg seiner gross angelegten Propaganda zur Aufklärung weiter Bevölkerungskreise. Gelang es ihm doch, die Frühfälle unter den Zugängen seines Institutes von 3% im Jahre 1923 auf 53% im Jahre 1931 zu steigern.

Nur wer selbst an der Carcinombekämpfung arbeitet, vermag ein solches Resultat gebührend zu würdigen. Mit der frühzeitigen Erfassung der Krebserkrankung steht und fällt heute die Krebstherapie.

Möge es Kollegen Roffo vergönnt sein, noch mindestens weitere 25 Jahre in gleicher Weise befruchtend in der Carcinomforschung zu wirken zum Nutzen der ganzen Menschheit!

H. WINTZ.

Die Ergebnisse der Behandlung des lokalisierten Carcinoms mit Röntgenstrahlen sind zweifellos recht günstig. Dies gilt in erster Linie für das Uterus-Carcinom und das Mamma-Carcinom, für die nun schon Heilungsziffern zwischen 60 und 70% für 5 Jahre nach Abschluss der Behandlung aufgestellt werden konnten.

Es zeigte sich aber, dass eine Verbesserung dieser Heilungsziffern nur sehr schwer erreicht werden kann, dass es wohl für einige Jahre gelingt, die Prozentsätze auch über 80% zu erhöhen; aber die Durchschnittswerte für etwa 15 Behandlungsjahre, wie sie mir nunmehr vorliegen, überschreiten 70% nicht.

Nun verfügen wir doch über eine im Laufe der Jahre immer mehr verbesserte Bestrahlungstechnik, die sich auf besonders zuverlässigen Messverfahren aufbaut. Trotzdem erscheint es nicht möglich, den Durchschnittsprozentsatz wesentlich zu steigern.

Da nun unsere Statistik ohne jeden Abzug aufgestellt wurde, so ist es

zweifellos durch die normale Absterbekurve, die nun einmal auch für unsere bestrahlten Patientinnen gilt, unmöglich, 100% Heilungen zu erreichen. Dieser Einfluss ist etwa mit 8% anzusetzen.

Weiter ist zu berücksichtigen, was vornehmlich für das Uterus-Carcinom gilt, dass der Begriff lokalisiertes Carcinom sich nicht absolut fassen lässt und dass wir infolgedessen unter dieser Statistik Fälle aufführen, bei denen schon Carcinomzellen im übrigen Organismus disseminiert waren. Mag man diese diagnostischen Irrtümer auch mit 8% ansetzen, was sicher übertrieben ist, so müsste doch für ungefähr 15% der Fälle erklärt werden, warum die Röntgenstrahlenbehandlung nicht zur Heilung geführt hat.

Damit ergibt sich für die Forschung die Forderung, dass man immer mehr nach jenen Einflüssen fahnden muss, durch die an sich günstige Heilungsaussichten verschlechtert werden. Auf der Grundlage solcher Erkenntnisse ist es dann möglich, auch die unterstützenden Massnahmen für die Carcinombehandlung auszubauen. Darauf kann wohl heute kein Zweifel mehr bestehen, dass die Röntgenbehandlung eine zerstörende Wirkung auf das Carcinom auszuüben vermag wie kein anderes Verfahren; für die Heilung des fortgeschrittenen Carcinoms braucht der Organismus noch eine besondere Nachhilfe.

Um eine solche zu finden, ist es zunächst notwendig, alle die Einflüsse, die bei der Carcinombehandlung eine besondere Rolle spielen könnten, genau zu prüfen. Das gilt sowohl für die möglicherweise heilenden als auch für die unzweckmässigen Umstände.

Für diese Abhandlung sei die *Entzündung* herausgestellt.

Das Auftreten einer Entzündung beim Carcinom wurde früher vielfach günstig bewertet. Es wird in der Weltliteratur von Fällen berichtet, bei denen Carcinome oder Carcinom-Recidive durch ein Erysipel oder auch eine andere lokale Infektion so günstig beeinflusst wurden, dass sie sogar ausheilten. *Nélaton, Dauchez u.a.* sprechen sogar von einem Erysipèle saluaire beim Carcinom. Aber auch nach allgemeinen Infektionskrankheiten, wie Typhus, Pocken und Malaria, sollen Carcinomheilungen vorgekommen sein. *Lomer* hat den Standpunkt vertreten, dass auch das Fieber Carcinomheilungen begünstige.

Ich habe selbst den Fall eines Mamma-Carcinom-Recidivs, mikroskopisch ein Adenocarcinoma mammae, heilen schen, nachdem durch Einbruch eines vereiterten Knotens in die Blutbahn ein schwer septischer Zustand aufgetreten war.

Erst kürzlich berichteten die Athener *Papadopoulo, Kopp und Hadjigeorgos* über eine Heilung bei Brustdrüsencarzinose nach schwerer Infektion des Tumors, die infolge einer Probeexcision auftrat. Es kam zu einer Zerstörung der ganzen Brustdrüse und schliesslich zur Heilung, die seit 3½ Jahren andauert.

Unterzieht man diese Ergebnisse einer Kritik, so bleibt zunächst der Eindruck eines ursächlichen Zusammenhangs mit der Entzündung bestehen. Trotzdem ist es schwer, zum mindesten bei einigen Fällen, eine Erklärung für diese überraschenden Heilerfolge zu geben.

Bei dem letztgenannten Fall kann man sich eine Zerstörung des Carcinoms durch die Nekrose vorstellen. Die Voraussetzung für eine solche Annahme wäre aber, dass das Carcinom nur auf die Brustdrüse lokalisiert war.

Für diejenigen Fälle aber, bei denen Achselhöhlendrüsen und supraclavikuläre Drüsen getastet werden konnten, bleibt, vorausgesetzt, dass es sich tatsächlich um carcinomatöse und nicht entzündliche Drüsen gehandelt hat, nichts anderes übrig als anzunehmen, dass der Organismus durch die mächtige Anregung seiner Abwehrkräfte das Übergewicht über die Carcinomerkranzung bekam.

Dass aber bei den so geheilten Fällen eine Reihe günstiger Umstände zusammengewirkt haben muss, beweisen die zahlreichen, in der Weltliteratur beschriebenen Beobachtungen, nach denen das Auftreten einer Entzündung geradezu deletär und in stärkstem Masse propagierend auf das Carcinom gewirkt hat.

An sich ist das Zusammentreffen pyämischer Infektionen, auch von Erysipel und Carcinom, garnicht selten. Das gleiche gilt von hohen Fiebersteigerungen. Im Vergleich zu diesen häufigen Vorkommnissen ist die Zahl der in der Literatur als durch eine Infektion geheilt beschriebenen Carcinomfälle ausserordentlich gering. Viel öfter finden wir Berichte über schnelle Verschlechterung (*Kopary, Waldapfel, Neelsen, Temeswary, Steinbüchel, Kermann, Schallehn, Giesecke, Hoehne*).

Das Bestreben, beim Kampf gegen das Carcinom jede therapeutische Massnahme, auch wenn sie wenig Aussicht auf Erfolg bietet, zu prüfen, hat viele Autoren veranlasst, das Zusammentreffen von Carcinom und Entzündung künstlich herbeizuführen.

So hat *Coley* zur Behandlung bösartiger Tumoren eine Mischung von Erysipeltoxinen und *Bacillus prodigiosus* angewendet. Nach seinen Veröffentlichungen seien mit diesem Toxingemisch bis zu 10% inoperabler Fälle von Knochensarkom, Melanosarkom, Hodgkinscher Krankheit und Lymphogranulomatose endgültig zur Heilung geführt worden. *Braunstein* schlug Malariaimpfungen zur Krebsbehandlung vor, weil angeblich in Malaria-gegenden Carcinome selten vorkommen. Außerdem existiert ein Bericht über Beobachtungen von *de Kozowitz* über Heilung Carcinomkranker nach Malariainfektion.

Es kann aber das gelegentliche Ansprechen eines Carcinoms auf eine Malaria ebenso wenig praktisch ausgenutzt werden wie die Heilungen nach einer septischen Infektion. *Kirstein* hat mit der Malariabehandlung bei weit

fortgeschrittenen Genitalcarcinomen garnichts gesehen. Auch die Versuche von A. Döderlein ergaben ein vollkommen negatives Resultat. Nocht sah zwei mit Malaria geimpfte Carcinome sehr schnell sterben.

Alle diese Versuche sind zweifellos sehr wichtig; ihre Ergebnisse dürfen aber weder überwertet noch allzu gering eingeschätzt werden. Sie lehren uns, dass irgendwelche Möglichkeit besteht, bei einer *geeigneten Konstitution* die Abwehrmassnahme so zu stimulieren, dass auch die Kräfte des Organismus die Vitalität der Carcinomzelle übertreffen können.

Die negativ ausgefallenen Versuche beweisen keineswegs, dass die gesuchten Heilungen Irrtümer waren. Sie zeigen vielmehr, dass eben in diesen Fällen jene Bereitschaft des Organismus gefehlt hat, die wohl sehr selten vorhanden ist.

In ähnlicher Weise ist es auch zu erklären, wenn Forscher, die sich mit der Serumtherapie oder mit sonstigen Injektionen artfremden Eiweißes oder mit Organextrakten für die Behandlung des Carcinoms bemüht haben, hier und da überraschende Heilerfolge sahen. Das erlebten wir schon vor mehr als 20 Jahren, als wir versuchten, mit Carcinompressäften Carcinome zu beeinflussen.

Damals sahen wir ein weit fortgeschrittenes Kiefer-Carcinom in geradezu wunderbarer Weise klinisch heilen. Der Patient starb 2 Jahre später an einem Rezidiv: die wiederum vorgenommenen Injektionen hatten gar keinen Zweck, ebenso wie sie an vielen anderen Carcinomen vollkommen wirkungslos waren, trotzdem auch diese Patienten hohes Fieber mit Schüttelfröstern bekamen.

Ueberprüft man kritisch die Behandlungsergebnisse, wie sie von den verschiedensten Autoren mit allen möglichen Präparaten erzielt wurden, so kommt man auffallenderweise immer wieder auf Prozentzahlen, die zwischen 3 und 4% liegen. Diese Zahlen zeigen, dass all die angewendeten Mittel keinerlei spezifische Wirkung haben, sondern dass vielmehr unter den Menschen eine geringe Anzahl Reaktionsbereiter ist, bei denen lediglich ein Anstoss genügt, dass ein vorübergehender und in seltenen Fällen auch ein dauernder Rückgang des Carcinoms eintritt.

Daher wird nur ein spezifisch auf das Carcinom wirkendes Agens den Heilungsprozentsatz wirklich in auffallender Weise ansteigen lassen. Dass auch die in den letzten Jahren mit mehr oder weniger Nachdruck propagierten Mittel eine augenscheinliche Besserung dieses Prozentsatzes der Heilung nicht herbeigeführt haben, beweist, dass auch sie keinen Anspruch auf Spezifität erheben können.

Was die *Entzündung* anbelangt, so kann ich heute auf Grund meiner Untersuchungen und jahrzehntelanger Beobachtungen wohl behaupten, dass sie keineswegs einen spezifischen Einfluss auf das Carcinom auszuüben vermag.

Zum Beweis bedarf es nicht der in der Weltliteratur aufgeführten

ungünstigen Beobachtungen. Schon die allgemeine klinische Erfahrung lehrt, wie nachteilig häufig eine lokale Entzündung auf das Carcinom wirkt. Es sei nur an die Beobachtungen beim Uterus-Carcinom erinnert: nach einer glatten Operation —Exstirpation des Uterus ohne Ausräumung der iliacalen Drüsen— tritt eine an sich harmlose Entzündung im Pelveoperitoneum und Parametrium auf. Fast immer setzt dann ein ungeheuer schnelles Wachstum der zurückgelassenen, bei der Operation makroskopisch nicht erkennbaren Krebsnester ein, sodass auch die für einige Wochen nach der Operation geplante Röntgenbestrahlung nicht das geringste mehr ausrichten kann.

Aber nicht nur für die operative Behandlung eines Carcinoms bedeutet die Entzündung eine schwerwiegende Komplikation, sondern sie verschlimmert bei der Röntgen- und Radiumbehandlung die Prognose bei scheinbar günstig gelegenen Fällen in besonders hohem Masse.

Das hat das Studium der Rückbildung des bestrahlten Carcinoms und die Beobachtung des Heilverlaufes mit Sicherheit gelehrt. Freilich konnten solche Untersuchungen erst angestellt werden, als eine auf zuverlässigen Messmethoden aufgebaute sichere Bestrahlungstechnik vorhanden war. Denn erst dann durfte man Misserfolge, wie die ausbleibende Rückbildung eines bestrahlten Carcinomtumors einer Störung im biologischen Geschehen zuschreiben, wenn man einen Fehler im Bestrahlungsvorgang mit weitgehender Sicherheit ausschalten in der Lage war.

Zuerst ergab sich, dass unter den verlorenen Fällen der Fünfjahresstatistik der Anteil an infizierten Carcinomen ein besonders grosser war; auch bei der vorläufigen Beurteilung, die sich mit dem Rückbildungsvorgang bestrahlter Carcinome befasste, war es auffallend, dass infizierte Carcinome offenbar schlecht auf eine bestimmte Röntgenstrahlendosis ansprachen.

Von diesen beiden Beobachtungen ist die erste leicht verständlich; denn nach der Bestrahlung eines carcinomatösen Tumors hat der Organismus nicht bloss die Aufgabe, die zu Tode getroffenen Carcinomzellen abzubauen und ihre Toxine zu eliminieren, er muss auch die übrigen Schädigungen, die an den gesunden Zellen gesetzt werden, wieder ausgleichen. Schliesslich ist eine Restitution notwendig; an Stelle des zerstörten Carcinomtumors muss zum mindesten eine feste Narbe gebildet werden. Dass eine Entzündung dem Ablauf dieser Vorgänge nur hinderlich ist und für den in Anspruch genommenen Organismus eine neue Belastung bedeutet, braucht wohl nicht weiter begründet zu werden.

Nicht erklärlich war aber zunächst die Beobachtung der verhinderten oder verlangsamten Rückbildung eines exakt bestrahlten, aber infizierten Carcinomtumors. Wir hatten uns durch sorgfältige Untersuchungen am Portio-Carcinom —dessen exophytisch gewachsener Tumor besonders geeignet ist— darüber hinreichend unterrichtet, wie ein solcher, mit einer bestimmten Dosis

bestrahlter Tumor sich zurückbildet und wie diese Verkleinerung im Verhältnis zur Zeit vor sich geht. Wenn nun bei einem solchen infizierten Carcinom die erwartete Reaktion ausblieb oder in nur geringem Umfange erfolgte, so blieb nur der Schluss übrig, dass die Entzündung eine Resistenz erhöhung des Carcinoms bewirke. Das infizierte Carcinom ist weniger radiosensibel als das nicht infizierte.

Gleicher ergab sich nicht bloss beim Portio-Carcinom sondern auch bei Carcinomen anderer Lokalisationen, vornehmlich beim Mamma-Carcinom. Auch dort ist der Rückbildungsvorgang des Carcinomtumors, der die Haut durchbrochen hat und infiziert ist, offensichtlich gestört. Dieses Resultat war unerwartet. Es stand im Widerspruch zu den anderen Beobachtungen.

Die Bestrahlung eines Eierstocks war damals bereits dosimetrisch exakt ausgearbeitet. Wir hatten auch die nötigen Erkenntnisse über die nur in sehr geringen Grenzen schwankende Radiosensibilität des Eierstocks. Deshalb konnte mit Sicherheit nachgewiesen werden, dass in Fällen von Oophoritis und Pelveoperitonitis der Eierstock eine wesentlich höhere Radiosensibilität hatte als das nicht entzündliche Ovar.

Während für dieses zur Herbeiführung der Daueramenorrhoe 34 % der HED notwendig waren, gelang bei bestehender Entzündung im Ovargebiet die Ausschaltung des Ovars mit einer Dosis von 25 bis 28 % der HED, einer Strahlenmenge, mit der im gesunden Ovar niemals die Daueramenorrhoe erreicht werden kann.

Zieht man nun noch die alten Beobachtungen heran, dass die entzündlich veränderte Haut gegenüber den Röntgenstrahlen eine verstärkte Reaktion aufweist, so war der Schluss berechtigt, dass die Entzündung die biologische Wirkung verstärke.

Beim infizierten Carcinomtumor war aber offensichtlich das Gegenteil der Fall.

Es war nun das Verdienst von *Regaud* (1920) und seiner Mitarbeiter (*Mutermilch, Lavedan und Baud*) als erste darauf hingewiesen zu haben, dass ein infiziertes Carcinom eine erhebliche Komplikation für die Curietherapie bedeutet. Neben diesen Autoren haben auch *Kehrer* (1920), *Benthin* (1920), *Schmitz* (1920) und *Stacy* (1920) die Schwierigkeiten hervorgehoben, die der Radiumbehandlung des Collum-Carcinoms durch eine lokale Infektion erwachsen.

Inzwischen gingen unsere Untersuchungen weiter. Es musste zunächst festgestellt werden, ob es sich tatsächlich um eine Verringerung der Radiosensibilität des Carcinoms handelte oder ob eine allgemeine Vitalitätssteigerung der Carcinomzellen, die eine Erholung von dem Strahlenschock erlauben, vorlag. Daher bestrahlten wir solche infizierte Carcinome mit Dosen, die 20 bis 30 % über den normalen Dosen lagen, fügten auch berechnete Additionsdosen

hinzu, wenn auf die normale, carcinomzerstörende Dosis eine Rückbildung nicht einsetzte. Das eindeutige Resultat war, dass nunmehr eine der normalen Beobachtung entsprechende Rückbildung erfolgte.

Bei den mit erhöhter Dosis bestrahlten Fällen trat aber eine geradezu deletäre Komplikation zu Tage: Der Carcinomtumor wurde zwar zerstört, aber nach dem Verschwinden des Carcinoms blieb ein Zerfallskrater, zum mindesten aber ein torpides Geschwür bestehen, das keinerlei Tendenz zur Vernarbung zeigte. Auch die Schädigungen im umliegenden gesunden Gewebe waren ungewöhnlich starke, vor allem im Beckenbindegewebe. Wir haben daher mehrere dieser Gruppe angehörige Fälle an Beckenphlegmone verloren.

Die Auswertung all dieser Ergebnisse war nun die, dass durch die Infektion (Entzündung) eine verringerte Radiosensibilität des Carcinoms entsteht, während das umliegende Gewebe, besonders das Bindegewebe, offensichtlich radiosensibler wird. Dies stimmt mit der bekannt verstärkten Reaktion auf der entzündlichen Haut oder auch bei anderen Geweben überein. Die erhöhte Radiosensibilität beim Carcinom kann mit dem beschleunigten Stoffwechsel der Carcinomzelle erklärt werden wenn man dies auch als eine Hypothese bezeichnen muss.

Die Feststellungen von *Regaud* über die Entstehung von Komplikationen bei der Curietherapie des infizierten Carcinoms und schliesslich die Erkenntnisse über die Veränderung der Radiosensibilität des Carcinoms und seiner Umgebung zwangen dazu, geeignete Gegenmassnahmen anzuwenden.

Für die Curietherapie ist insofern zu berücksichtigen, dass beim infizierten Carcinom bei jeder Manipulation, wie durch die Einführung eines Radiumpräparates, Läsionen entstehen, durch die Infektionserreger in tiefere Schichten gebracht werden. Einer weiteren Ausbreitung der Infektion ist damit Tür und Tor geöffnet. Durch die Fixation des Radiumpräparates mit einer sekretstauenden Tamponade wird sie weiter begünstigt. Fiebersteigerungen werden deshalb bei der Curietherapie häufig beobachtet; sogar Todesfälle sind durch die Ausbreitung der Infektion eingetreten. Aus all diesen Gründen gilt heute bei uns als oberster Grundsatz, dass die Radiumtherapie nur dann zur Anwendung kommen darf, wenn eine strikte Indikation dafür besteht.

Gerade beim Collum-Carcinom ist die Infektion des Tumors garnicht selten. Untersuchungen an meiner Klinik zeigten, dass Streptokokken in 91 % der Fälle gefunden wurden, davon hämolytische Streptokokken in 66 %. Es scheint aber, dass doch ein ziemlich grosser Virulenzunterschied unter den Streptokokken besteht, sodass man wohl mit wirklich hochvirulenten Streptokokken nur in etwa 30% aller Fälle zu rechnen braucht.

Es ist hier nicht der Ort, auf die sich widersprechenden Ergebnisse und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen einzugehen, da sie sich in der Hauptsache auf die operative Behandlung der Collum-Carcinome beziehen. Trotz

der sich widersprechenden Ergebnisse und der verschiedenen Beurteilung der einzelnen Virulenzproben gelten doch auch heute noch die hämolytischen Streptokokken als die gefährlichsten. Wie wir gezeigt haben, finden sich diese bösartigen Keime bei vielen Collum-Carcinomen. Aber auch die stets vorhandenen harmlosen anhämolytischen Streptokokken, ebenso die grünen Streptokokken können schwere Infektionen auslösen. Diese Tatsache und die Beobachtung, dass jede Entzündung den Erfolg der Strahlenbehandlung ungünstig beeinflusst, waren für die Pariser und Erlanger Schule der Anlass, der Strahlenbehandlung besondere desinfektorische Massnahmen vorauszuschicken, um das infizierte Carcinom möglichst keimfrei zu machen.

Dass eine solche Desinfektion nicht einfach ist, braucht wohl nicht auseinandergesetzt zu werden. Vorschläge, die von allen möglichen Seiten gemacht wurden, sind ungemein zahlreich. Am häufigsten nennt man die Ausspülung mit antiseptischen Lösungen, Tamponeinlagen, hypertonische Salze, Glyzerin- oder Zuckerlösungen; Impfmaßnahmen nach der *Besredkaschen* Methode empfehlen *Mutermilch* und *Lavedan*, Vaccination mit einfachen oder polyvalenten Autovaccinen schlagen *Grandclaude* und *Wickham* vor.

Für uns hat sich am zuverlässigsten die Methode der *Verkupferung* erwiesen. Die desinfektorischen Spülungen mit Rivanol oder Chinosol, Chloramin u. a. sind für die Reinigung und für die Desordiminierung sehr brauchbar, bringen aber keine wirksame Tiefendesinfektion mit sich.

Die Impfmethoden, wie sie von *Regaud* und seiner Schule durchgeführt werden, sind zweifellos sehr wirksam. Aber man muss eben doch die Methode von 8 bis 10 Tage lang fortsetzen, um einen Erfolg zu erzielen. Die beiden von *Grandclaude* und *Wickham* ausgeübten Verfahren sind ebenfalls zweckmäßig, doch sind auch hier mindestens 6 bis 8 Tage notwendig.

Dem gegenüber übt die Verkupferung einen so schnellen Einfluss aus, dass der am ersten Tage vorgenommenen Verkupferung am zweiten bereits die Röntgenbehandlung folgen kann.

Als Verkupferung bezeichnen wir jene Maßnahme, bei der mit Hilfe eines galvanischen Schwachstromes von einer in die Scheide eingelegten Anode aus Kupferteilchen und Kupfersalzteilchen in den carzinomatösen Tumor und seine Umgebung gebracht werden.

Als Anode dient ein Kupferrohr von 1 em Durchmesser, das an seinem Ende feine Öffnungen aufweist. Meist ist dieses Ende auch als ein kleiner, oben verschlossener Trichter geformt. Das Kupferrohr ist auf eine Länge von 5 cm frei, der übrige Teil mit Hartgummi umschlossen. Vor dem Einlegen wird die Kupferröhre mit Zellstoff und Gaze umwickelt, sodass eine Art Schwammelektrode entsteht. Die Größe wird jeweils der Scheide angepasst, damit nach Einlegen die Scheide fest austamponiert ist. Wird diese Maßregel nicht beachtet, dann entstehen Stromübergänge, die nach dem Jouleschen

Wärmegesetz zu Verbrennungen der Scheideschleimhaut führen. Das aus der Scheide herausragende Rohr wird nun an einen Irrigator mit Tropffvorrichtung angeschlossen, sodass Kupferselenlösung in geringen Mengen — etwa 15 bis 20 Tropfen pro Minute — zugeführt werden kann. Die Tamponade soll gut feucht sein.

Als Kathode dient eine mit Kochsalzlösung getränkte Tonplatte, die auf dem Abdomen aufliegt. Damit durch Abfließen der Kochsalzlösung kein ässerer Schluss entsteht, muss rings herum um die Kathode mit zähem Wollfett eine Isolation gelegt werden. Es ist auch während des ganzen Vorganges peinlich darauf zu achten, dass nicht etwa Flüssigkeit über die Fettisolation hinwegläuft. Diese Anordnung ist von manchem, der die Verkupferung ebenfalls angewendet hat, nicht beachtet worden, natürlich konnte dann kein Kupfer im Gewebe nachgewiesen werden.

Die Stromquelle besteht aus einem Akkumulator von etwa 4 Zellen. Im Stromkreis ist eine Voltabschaltung anzubringen mit einem grossen Ohmschen Widerstand, damit man langsam den Strom einschließen lassen kann. Die normale Stromstärke beträgt 40 bis 50 Milliampère, höhere Stromstärken werden im allgemeinen von den Patienten nicht vertragen.

Für eine Verkupferung beim Portio-Carcinom sind 250 bis 300 Milliampèrestunden zweckmäßig.

Durch diese Maßnahme wird Kupfer als isoliertes Kupfer nicht bloss in das Gewebe, sondern auch in die Zellen gebracht. Die Kupfersalzlösung wird in die Zellzwischenflüssigkeit transportiert.

Den Wert der Verkupferung erblicke ich in folgenden Umständen: Die Kupferionen wirken als Sekundärstrahler, und zwar durch Eigenstrahlung und Streustrahlung. Kupferionen und die Kupferselenlösung wirken als kräftiges Desinfizient, vor allem als Tiefenantisepticum. Das Kupfer wirkt auf die Zellen giftig. Wahrscheinlich sind die malignen Zellen gegen dieses Gift empfindlicher als die normalen Zellen. So entsteht eine Summation zur Röntgenstrahlenwirkung; auch die noch ungeklärte oligodynamische Wirkung des Kupfers ist in Betracht zu ziehen.

Die Wirkung der Verkupferung wurde am Tier und an der menschlichen Haut ausprobiert. Es hat sich gezeigt, dass der Gesamteffekt der Röntgenstrahlenwirkung um 20 % gesteigert wird. Das hat sich zum Beispiel durch versuchsweise Verkupferung einer Hautpartie ergeben. Die eine Seite wurde verkupft, die andere Seite nicht. Beide wurden mit genau der gleichen Dosis bestrahlt, die Wirkung an der verkupften Stelle war etwa 20 % erhöht. Dabei ist in Betracht gezogen, dass die Jontophorese allein auch ohne Kupfer eine erhöhte Radiosensibilität hervorruft. Beim Portio-Carcinom wurde klinisch einwandfrei beobachtet, dass die Rückbildung des Carcinoms wesentlich rascher vor sich geht als bei den Fällen, die nicht verkupft wurden. Auch die Vernarbung

und die Konfiguration der normalen Portio ging gleichfalls beschleunigt vor sich.

Zweifellos dürfte der grösste Wert der Verkupferung in der Tiefendesinfektion liegen. Was die Erhöhung der Röntgenstrahlenwirkung durch die Einbringung von Sekundärstrahlen anbetrifft, so ist diese Frage in der Literatur nicht unbestritten.

Der statistische Vergleich der Fälle infizierter Carcinome, die mit der Verkupferung behandelt wurden, gegenüber den nicht behandelten spricht absolut zugunsten unserer Methode.

#### CANCER E INFLAMACION

##### RESUMEN

El Prof. Wintz dedica su trabajo al Prof. Roffo en los siguientes términos: "Cordiales felicitaciones a mi distinguido colega, Prof. Angel H. Roffo por "su jubileo. El más alto reconocimiento al hombre que lleva desde hace 25 años "una lucha contra una de las peores enfermedades. De manera ejemplar el "Prof. Roffo ha organizado un Instituto en el cual él y sus colaboradores han "aportado luces a la biología del cáncer por sus trabajos experimentales. Pe- "ro los trabajos de Roffo no se han desviado en una teoría unilateral. Cuán "firme él está en el terreno de la lucha práctica contra el cáncer, lo demuestra "el éxito de su amplia propaganda para la difusión de los conocimientos sobre "cáncer entre la población. Consiguió aumentar la cifra de los diagnósticos "precoz del 3 % en el año 1923 al 53 % en el año 1931.

"Sólo nosotros que nos ocupamos de la lucha contra el cáncer, sabemos "dar a un tal resultado su verdadero valor, pues la actual terapia del cáncer "depende exclusivamente del diagnóstico precoz.

"Espero que le sea dado actuar, por lo menos otros 25 años, de la misma "manera fecunda en la investigación del cáncer en bien de toda la humanidad".

El A. reconoce que si bien la cirugía es el procedimiento generalmente indicado cuando se encuentra frente a un carcinoma, es necesario que en los casos avanzados se agregue un coadyuvante, que estaría representado en algunos casos por un proceso inflamatorio.

En la misma forma actuarían algunos estados infecciosos, tales como el tifus, malaria, erisipela, en cuyos casos se sumaría a la infección en sí, la fiebre que también actuaría como coadyuvante.

Así Coley ha propuesto como tratamiento, el empleo de toxina erisipélica con bacilo prodigioso, con el cual obtuvo un 10 % de curaciones definitivas en casos inoperables.

Tanto con los métodos antes citados como cuando se apela a la proteino-terapia, habría que aceptar que todos tienen por objeto exaltar las defensas generales del organismo.

En radiología es sabido que cuando los tumores están infectados, los rayos actúan mal sobre los mismos. En curiaterapia sucede otro tanto con el agravante que favorece el avance de la infección, por cuyo motivo sólo se la debe aplicar en casos estrictamente indicados.

La experiencia del autor le indica que cuando se trata de carcinomas de cuello uterino, en un 91 % había infección estreptocócica y que en un 66 % se sumaba a aquella la de estreptococo hemolítico, lo que hace sumamente necesaria la desinfección previa al tratamiento. Toda la serie de procedimientos aconsejados para la desinfección, tales como los lavajes, taponamientos, antovacunas, vacunas simples o polivalente, el empleo de soluciones salinas hipertónicas, etc., no dan resultados satisfactorios.

Otros desinfectantes químicos como el rivanol, chinosol, cloramina, etc. son eficaces como desodorizantes pero no actúan en profundidad.

Frente a tales inconvenientes el A. ha usado con éxito lo que él llama la cobrización del tejido infectado, demostrando tanta eficacia que al día siguiente de haberla practicado, ya es posible hacer la aplicación de rayos o radium.

Para practicar la cobrización el A. emplea como anodo un tubo de cobre de 1 cent<sup>o</sup> de diámetro, cubierto de goma en forma tal que queden descubiertas 5 centímetros de su extremidad libre; se le envuelve en gasa y se introduce en la vagina, haciéndole correr luego de ello, 15 a 20 gotas por minuto de una solución de Selenio y Cobre.

Como anodo emplea un pan de tierra refractaria embebido en ClNa que lo aplica sobre el abdomen, rodeando todo con grasa para que no corra el líquido.

Como fuente de corriente usa un acumulador de 4 células, al que se le intercala un voltímetro de gran resistencia ohmica, trabajando con una intensidad media de 40 a 50 M. A.

El mecanismo de acción de los iones Cobre, sería por radiaciones secundarias de los rayos primitivos dispersados, y por sí solos para lo cual es necesario tener presente su actividad oligodinámica.

Tiene la ventaja de actuar en profundidad pues el Cobre es un veneno celular.

## Quelques considérations relatives à la digestion gastrique des protéines chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac

par le

PROF. DR. EDGARD ZUNZ

Directeur

Président de l'Académie de Médecine.

### I. INTRODUCTION

Les données dont on dispose concernant les transformations subies par les protéines dans l'estomac chez l'homme normal ne sont pas très nombreuses. On s'est néanmoins cru autorisé à les mettre en regard des constatations, beaucoup plus nombreuses, effectuées dans plusieurs états pathologiques. Divers observateurs ont signalé, dans l'estomac des personnes atteintes de cancer de cet organe, la présence de ferments spéciaux (peptidases) qui amèneraient une désintégration plus profonde des protéines dans ces conditions qu'à l'état normal (1). On n'a malheureusement pas toujours tenu suffisamment compte, dans ces recherches, de la nature du repas d'épreuve. Or, celle-ci ressort très nettement des travaux d'*Emerson* (2) et de *Rosenberg* (3). Ces considérations nous ont engagé à examiner la composition du contenu de l'estomac humain, normal et cancéreux, après divers repas d'épreuve.

### II. REPARTITION DE L'AZOTE ENTRE L'ACIDALBUMINE, LES PROTEOSES ET LES AUTRES PRODUITS DE SCINDAGE DES PROTEINES.

On ne parvient pas, chez l'homme, à procéder à l'examen du contenu de l'estomac avec la même rigueur que lors d'expériences effectuées chez l'ani-

mal. On est, en effet, obligé de recourir à l'extraction du contenu gastrique au moyen de la sonde. Or, ce procédé présente de multiples inconvénients (4). Même en adoptant l'excellente technique préconisée par *Sahli* et en se servant de la sonde à plusieurs ouvertures de cet éminent clinicien (5), on n'est pas assuré de retirer tout le contenu stomacal. Les ennuis inhérents à l'emploi de la sonde oesophagienne empêchent bien des personnes de s'y soumettre à plusieurs reprises. On n'est pas autorisé à la sonde dans les cas de cancer avancé, mais seulement dans les cas suspects, pourvu qu'aucun symptôme clinique ne s'y oppose.

Grâce à la grande obligeance de M. le Dr. *Godart-Danhieux*, de M. le Dr. *Maurice Cœrf* et de M. le Dr. *Herman Koettlitz* auxquels nous présentons tous nos remerciements, nous sommes parvenus à procéder au cours des années 1910 à 1914, à l'examen du contenu de l'estomac chez des personnes normales et chez des malades atteints, d'après les signes cliniques, de cancer de l'estomac. Les progrès de l'affection ont permis de confirmer par la suite de façon certaine ce diagnostic.

L'état normal de l'estomac a été constaté chez les diverses personnes en bonne santé, grâce à l'étude de la constitution du contenu de cet organe tant à jeun qu'après ingestion d'une soupe au gruau d'avoine d'une part, à l'examen radioscopique d'autre part. Les personnes atteintes de cancer de l'estomac ont été soumises aux mêmes manipulations.

Quelques jours après la fin de l'examen clinique préalable, chacune des personnes en expérience a reçu le matin, à jeun, soit de la viande crue de cheval, soit un mélange de poids égaux de cette viande et de pain, soit une soupe au gruau d'avoine. On a retiré le contenu de l'estomac au bout d'une heure. Huit à quinze jours plus tard, on a procédé à une nouvelle expérience. Le nombre d'examens effectués ainsi chez une même personne a été le plus souvent de 2 à 4, de telle sorte qu'on a fait en général prendre à deux reprises différentes un repas de même nature à chacune des personnes examinées.

Afin d'éviter toute transformation ultérieure de la bouillie alimentaire retirée de l'estomac, celle-ci a été recueillie dans un flacon en verre hermétiquement fermé. Ce flacon était entouré de toutes parts de glace et se trouvait ainsi placé au centre du récipient métallique destiné au transport immédiat de la clinique au laboratoire. Dès son arrivée à ce dernier endroit, le bol

alimentaire était porté à l'ébullition après addition, le cas échéant, d'une certaine quantité d'eau distillée. Après refroidissement, on a séparé par filtration les matières non attaquées et les protéines coagulées du liquide contenant l'azote soluble. On a lavé le résidu resté sur le filtre au moyen d'eau bouillante additionnée d'un peu de thymol jusqu'au moment où l'eau de lavage n'a plus donné la réaction du biuret. Ce lavage a été effectué à la glacière. On a dissous dans l'acide sulfurique le résidu resté sur le filtre et l'on en a dosé la teneur en azote par la méthode de Kjeldahl. On a ainsi déterminé l'azote coagulable du contenu de l'estomac. On a réduit dans le vide au bain-marie, à une température ne dépassant pas 35 à 40 degrés, le liquide provenant de la filtration des protéines coagulées et les eaux de lavage correspondantes, de façon à ne pas dépasser un volume total de 200 c.c. On a établi dans ce liquide la répartition (6) de l'azote incoagulable entre les divers groupes de produits de transformation ou de désintégration des protéines: acidalbumine, premier groupe de protéoses (héteroalbumose et protoalbumose de Kühne), second groupe de protéoses (deutéroalbumose A de Pick), troisième groupe de protéoses (deutéroalbumose B de Pick), quatrième groupe de protéoses (deutéroalbumose C de Pick), composés non précipités par le sulfate de zinc mais bien par l'acide phosphotungstique (peptones, polypeptides et peut-être, en outre, acides aminés dans l'estomac cancéreux), composés précipités ni par le sulfate de zinc ni par l'acide phosphotungstique (polypeptides et peut-être, en outre, acides aminés dans l'estomac cancéreux).

Nous nous bornerons à donner dans le tableau I le pourcentage de l'azote coagulable du contenu de l'estomac sous forme, d'une part, d'acidalbumine, d'autre part, de l'ensemble des protéoses et enfin à l'état des autres produits de scindage des protéines chez 8 personnes atteintes de cancer de l'estomac.

Ainsi que le montrent les données du tableau I, on constate de grandes variations dans la répartition de l'azote incoagulable entre l'acidalbumine, les protéoses et les autres produits de scindage des protéines d'une fois à l'autre après ingestion d'un même repas d'épreuve chez une même personne atteinte du cancer de l'estomac. Ces différences sont plus marquées après ingestion de viande crue de boeuf ou d'un mélange de parties égales de cet aliment et de pain qu'après ingestion de soupe au gruau d'avoine. Sous ce rapport, il

TABLEAU I

Personne examinée	Âge	Sexe	Nature du repas	Numéro de l'analyse	Pour-cent de Pazote incoagulable à l'état		
					d'acidalbumine	de protéoses	d'autres produits de scindage des protéines
1 (G) ...	65	masculin	Viande	1	2.51	76.03	21.41
				2	29.01	22.22	48.77
				Moyenne	15.76	49.15	35.09
2 (H) ...	54	masculin	Viande ½ viande + ½ pain	3	31.35	35.96	32.06
				4	10.00	50.81	30.19
				Moyenne	20.675	43.385	35.94
3 (PVL)	60	féminin	soupe au gruau d'avoine	1	2.35	75.56	22.09
				3	15.83	35.81	48.36
				4	10.93	43.18	45.89
4 (A-D)	57	masculin	soupe au gruau d'avoine	Moyenne	13.38	39.495	47.125
				1	11.68	63.14	25.18
				2	2.99	27.43	69.58
5 .....	59	féminin	soupe au gruau d'avoine	Moyenne	7.33	45.29	47.38
				1	2.16	38.87	58.97
				2	4.22	51.20	44.58
6 .....	64	féminin	soupe au gruau d'avoine	Moyenne	3.19	45.03	51.78
				1	3.15	32.29	64.56
				2	4.10	44.68	51.22
7 .....	66	masculin	soupe au gruau d'avoine	Moyenne	3.62	38.49	57.89
				1	1.90	37.82	60.28
				2	3.54	49.16	47.30
8 .....	68	masculin	soupe au gruau d'avoine	Moyenne	2.72	43.49	53.79
				1	2.23	42.61	55.11
				2	3.46	34.29	62.25
				Moyenne	2.37	38.45	58.68

(\*) Les résultats détaillés des analyses des quatre premiers cas ont été publiés antérieurement (7-8).

n'existe pas de différences bien appréciables entre les personnes dont l'estomac paraît fonctionner dans des conditions normales et celles qui sont atteintes de cancer de cet organe. Mais tel n'est plus le cas si l'on se base sur les moyennes générales obtenues après les divers repas d'épreuve d'une part chez ces malades et d'autre part chez des personnes bien portantes. On trouvera dans le tableau II les chiffres ainsi obtenus.

TABLEAU II

Nature du repas	Estomac	Nombre de personnes examinées	Pour-cent de l'azote incoagulable en moyenne à l'état		
			d'acidalbumine	de protéoses	d'autres produits de scindage des Protéines
Viande	normal	11	10.47	62.95	26.58
	cancéreux	2	11.98	54.37	36.65
$\frac{1}{2}$ viande + $\frac{1}{2}$ pain	normal	7	13.05	60.51	26.44
	cancéreux	2	17.03	41.44	41.53
grauau d'avoine	normal	12	11.25	60.62	28.13
	cancéreux	6	3.68	47.72	48.60

Quelle que soit la nature du repas, l'estomac humain normal renferme en moyenne 10 à 13 % de l'azote incoagulable à l'état d'acidalbumine, 60 à 63 % à l'état de protéoses et 26 à 28 % à l'état de peptones et de polypeptides.

Le contenu de l'estomac retiré une heure après l'ingestion des divers repas envisagés renferme, en moyenne, moins d'azote incoagulable à l'état d'acidalbumine et sous forme de protéoses chez les cancéreux que chez les personnes à digestion gastrique normale. Au contraire, la proportion d'azote non coagulable représentée par les produits de clivage non précipités par le sulfate de zinc (peptones, polypeptides et peut-être acides aminocarboniques en cas de cancer) est beaucoup plus considérable chez les cancéreux que chez les autres personnes examinées.

Malgré les réserves imposées par le petit nombre de cancéreux examinés, la désintégration des protéines paraît plus prononcée dans l'estomac cancéreux que dans l'estomac humain normal.

### III. TENEUR EN AZOTE AMINE DU CONTENU DE L'ESTOMAC.

La détermination de la répartition de l'azote entre l'acidalbumine, les protéoses et les autres produits de clivage des protéines exige malheureusement une quantité relativement considérable de contenu stomacal et demande un laps de temps relativement long. Ces inconvénients paraissent s'opposer à la généralisation clinique de ce procédé. Aussi importait-il d'essayer de se rendre compte s'il n'était pas possible, au moyen d'un procédé n'exigeant

qu'une faible quantité de contenu gastrique et pouvant être effectué en un laps de temps relativement court, de mettre en évidence des différences entre le contenu de l'estomac dans des conditions normales et chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac.

Ainsi que les travaux fondamentaux d'Emil Fischer l'ont montré, les protéines sont essentiellement constituées par des chaînes d'acides aminés analogues à celles rencontrées dans les polypeptides synthétiques préparés par l'éminent chimiste berlinois. On doit, par conséquent, considérer les radicaux peptidiques —CONH— comme la partie principale des molécules protéiques. Toute scission de protéines constitue, en réalité, une hydrolyse avec formation de groupes carboxyles et aminés en nombre égal aux débuts des radicaux peptidiques. On se rend aisément compte du degré de l'hydrolyse par le nombre de radicaux peptidiques scindés. Pour cela, il suffit d'établir la teneur en azote aminé avant et après hydrolyse totale par l'acide chlorhydrique bouillant et de calculer le rapport entre ces deux chiffres.

Divers procédés permettent de doser l'azote aminé. Tous offrent des avantages et des inconvénients. Nous avons eu successivement recours à la méthode de Sörensen au formol, puis, au dosage gasométrique proposé par van Slyke.

#### a) Résultats obtenus par la méthode de Sörensen au formol.

Dans une première série de recherches, nous avons employé la méthode de Sörensen, en ayant soin de déterminer l'azote ammoniacal et l'azote aminé. Ce procédé exige, lors des recherches effectuées sur le contenu gastrique, une série de précautions sur lesquelles nous avons appelé antérieurement l'attention (9). Même en les observant rigoureusement, le point de neutralité à partir duquel on doit commencer le titrage au formol du contenu gastrique n'est pas toujours aisément déterminer de façon précise. En outre, la coloration de la portion soluble du bol alimentaire retiré de l'estomac et le traitement nécessaire pour le débarrasser au préalable de l'ammoniaque entraînent parfois des erreurs dans le dosage de l'azote aminé.

Les personnes atteintes de cancer de l'estomac ont reçu une soupe au grauau d'avoine préparée par cuisson dans l'eau. Ce repas présente le grand avantage de donner un contenu stomacal clair et presque incolore après filtration et ne paraissant renfermer dans ces conditions que peu ou pas d'azote titrable par le formol. Ce liquide ne contient que très peu de protéines dissoutes et non transformées en produits de scindage. La proportion d'azote titrable par le formol, obtenue avant et après coagulation du filtrat provenant de la bouillie alimentaire retirée par la sonde une heure après le repas, est à peu près la même. Nous ne disposons malheureusement pas, chez les can-

céreux, de données très nombreuses avec détermination séparée de l'azote ammoniacal par la méthode de *Folin et Denis* (10) et de l'azote aminé par le procédé de *Sörensen*. Le tableau III les rassemble (\*).

TABLEAU III

Personne examinée	Âge	Sexe	Numéro de l'analyse	Azote titrable par le formol en pourcentage de l'azote total du contenu stomacal filtré		
				ammoniacal	aminé	total
9 (CF)	62	masculin	1	7.14	6.55	13.69
			2	4.81	13.44	18.25
			3	1.56	13.54	15.10
			moyenne	4.50	11.18	15.68
10 (L.O.)	54	feminin	1	7.47	13.86	21.33

Le tableau IV permet de comparer les moyennes obtenues chez les cancéreux et celles trouvées à l'état normal.

TABLEAU IV

Estomac	Nombre de personnes examinées	Azote titrable par le formol en pourcentage de l'azote total du contenu stomacal filtré		
		ammoniacal	aminé	total
normal ....	38	1.36	4.32	5.62
cancéreux	2	5.24	11.85	17.09

Il en ressort nettement que la teneur en azote ammoniacal et surtout celle en azote aminé, déterminées par la méthode de *Sörensen* au formol, sont relativement élevées en cas de cancer de l'estomac.

D'après *Steinitz* (11), la teneur en ammoniaque du suc gastrique, tant prélevé à jeun qu'après injection d'histamine ne diffère guère des valeurs normales chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac.

(\*) Les résultats détaillés de ces deux cas ont été publiés antérieurement (9) ainsi que ceux obtenus chez quatre autres personnes atteintes de cancer de l'estomac. Nous n'envisageons pas ces derniers, car on s'est borné à rechercher l'azote total titrable par le formol (ammoniacal et aminé); il représentait 3.30 à 33.34 % de l'azote total du contenu filtré retiré de l'estomac une heure après l'ingestion de soupe au gruau d'avoine.

b) Résultats obtenus par la méthode de *van Slyke*.

Comme lors des déterminations effectuées par la méthode de *Sörensen*, c'est une soupe au gruau d'avoine qui a servi de repas d'épreuve et le prélèvement du contenu gastrique a été effectué une heure après le repas.

En opérant de la façon proposée par *van Slyke* (12), on considère comme azote aminé une partie de l'azote ammoniacal des liquides soumis à une digestion pepsique; elle peut représenter le tiers de l'azote ammoniacal total. Si l'on se base sur les résultats du tableau IV, on doit s'attendre, par conséquent, à une erreur moyenne de 0.45 % pour le contenu provenant de l'estomac normal, de 1.75 % pour le contenu provenant de l'estomac cancéreux. Malheureusement on ne peut pas doser successivement l'azote ammoniacal par la méthode de *Folin et Denis*, puis l'azote aminé par le procédé de *van Slyke*. Les manipulations nécessaires pour se débarrasser du pétrole, du chlorure de sodium et de l'alcali ajoutés au liquide soumis à la méthode de *Folin* et pour ramener ce liquide à son volume initial ainsi qu'à une réaction faiblement acide accroissent, en effet, dans une plus ou moins grande mesure la teneur en azote aminé du contenu stomacal. On arrive de cette manière à des résultats présentant davantage de causes d'erreur qu'en opérant directement sur le contenu gastrique non débarrassé au préalable de l'ammoniaque.

Lors des examens dont les résultats sont relatés dans le tableau V, on a déterminé, par la méthode de *Kjeldahl*, la teneur en azote total du liquide obtenu par filtration du contenu gastrique et sa teneur en azote aminé aliphatique par la méthode de *van Slyke* en laissant l'acide nitreux agir pendant cinq minutes. On a dû parfois recourir à l'addition de quelques gouttes d'alcool caprylique lors du traitement par l'acide nitreux afin d'éviter la formation d'écume.

Chaque liquide soumis à l'hydrolyse a été additionné d'acide chlorhydrique concentré en quantité suffisante pour réaliser une solution 5% normale de cet acide. Ce milieu a été chauffé pendant une heure et demie à 150° C à l'autoclave sous 8 atmosphères de pression. On s'est débarrassé de l'acide chlorhydrique par évaporation au bain-marie. Le résidu a ensuite été amené par addition d'eau distillée bouillie au volume initial de liquide soumis à l'hydrolyse. Après filtration, on a déterminé, dans des quantités appropriées de filtrat, l'azote total et l'azote aminé aliphatique.

On a calculé combien de % de l'azote total se trouve dans chaque liquide hydrolysé à l'état d'azote aminé aliphatique. Le tableau V mentionne, en % de l'azote total, la teneur de l'azote aminé avant et après l'hydrolyse, on y trouve aussi le degré d'hydrolyse.

TABLEAU V

Personnes examinées	Âge	Sexe	Numéro de l'analyse	Azote aminé aliphatique, en % de l'azote total		Degré de l'hydrolyse
				avant l'hydrolyse	après l'hydrolyse	
1 (PVL)	60	féminin	1	1.17	21.45	5.45
3 (AB)	57	masculin	1	5.50	55.88	9.08
			2	8.54	21.28	40.13
			moyenne	7.02	38.58	18.20
11 .....	62	féminal	1	6.24	57.85	10.79
			2	7.19	62.18	10.56
			moyenne	6.72	60.02	11.20
12 .....	65	masculin	1	7.43	63.82	11.63
			2	8.96	69.55	12.88
			moyenne	8.20	60.69	12.30

Le tableau VI indique les moyennes obtenues, par la méthode de *van Slyke*, d'une part, chez des personnes à estomac normal, d'autre part dans des cas de cancer de l'estomac.

TABLEAU VI

Estomac	Nombre de personnes examinées	Pour-cent de l'azote total à l'état d'azote aminé aliphatic		Degré de l'hydrolyse
		avant l'hydrolyse	après l'hydrolyse	
normal .....	14	4.33	52.38	8.27
cancéreux ..	4	5.78	45.19	12.79

Signalons que, pour aucune des catégories de personnes étudiées, il n'existe de relation nette entre d'une part la teneur en azote aminé aliphatique ou le degré d'hydrolyse du contenu stomachal et d'autre part soit l'acidité totale ou la quantité d'acide chlorhydrique libre, soit la teneur du contenu gastrique en azote coagulable, en acidalbumine, en protéoses ou en autres produits de scindage des protéines. On ne décèle pas non plus d'influence nette de la nature du repas sur la quantité d'azote aminé aliphatique trouvée dans le bol alimentaire retiré de l'estomac au bout d'une heure. Ces diverses considérations ne s'appliquent naturellement qu'aux deux repas considérés.

La teneur en azote aminé aliphatique du contenu gastrique subit des variations relativement considérables d'une personne à l'autre pour la même

catégorie de sujets, et parfois même d'un repas à l'autre chez une même personne. Il en est de même du degré d'hydrolyse. Néanmoins tant la teneur en azote aminé aliphatique que le degré d'hydrolyse du contenu gastrique ne varient, d'ordinaire, que dans des limites restreintes d'une fois à l'autre après ingestion du même repas chez une personne donnée.

Si l'on fait abstraction des divergences individuelles et si l'on considère les chiffres moyens obtenus par la méthode de *van Slyke*, on constate que la teneur du contenu gastrique en azote aminé aliphatique dépasse quelque peu 4 % de l'azote soluble chez les personnes à chimisme stomachal normal. Elle se rapproche de 6 % chez les personnes atteintes de cancer de cet organe. La désintégration des protéines paraît donc poussée plus loin que normalement dans l'estomac humain lorsque cet organe présente les lésions du cancer.

Ces faits ressortent encore plus nettement si l'on envisage le degré d'hydrolyse. Celui-ci représente environ 50 % de plus dans l'estomac des malades souffrant de cancer de cet organe que chez les personnes à estomac normal.

Mais si l'on soustrait des valeurs moyennes d'azote aminé obtenues par la méthode de *van Slyke* dans le contenu gastrique tel quel, les valeurs moyennes d'azote ammoniacal basées sur les considérations théoriques envisagées plus haut, on obtient 3.88 % de l'azote total à l'état d'azote aminé aliphatique pour le contenu gastrique des personnes à estomac normal, et 4.03 % pour celui des malades atteints de cancer de cet organe. La différence entre les deux catégories de sujets n'est plus très considérable dans ces conditions.

Il était toutefois indiqué de s'efforcer de déterminer de façon plus précise la quantité d'azote ammoniacal afin de calculer avec plus de précision la quantité d'azote aminé aliphatique. Pour cela, il suffit de procéder au dosage de l'azote aminé aliphatique par la méthode de *van Slyke* et au dosage de l'azote ammoniacal par le procédé de *Folin* et *Denis* sur des échantillons séparés, puis de soustraire du chiffre d'azote aminé le tiers de l'azote ammoniacal provenant du même volume de liquide.

Nous ne disposons malheureusement pas de beaucoup de données à ce sujet, surtout dans les cas de cancer de l'estomac. Elles se rapportent (tableau VII) au contenu gastrique retiré de l'estomac une heure après ingestion de la soupe au gruau d'avoine et par conséquent à la teneur en azote ammoniacal et en azote aminé de ce contenu filtré et examiné à suite tel quel.

TABLEAU VII

Personne examinée	Âge	Sexe	Numéro de l'analyse	Pour-cent de l'azote total à l'état d'azote		
				ammoniacal (méthode de Folin et Denis)	aminé (méthode de van Slyke)	aminé (valeurs corrigées)
13	63	masculin	1	3.81	5.62	4.35
			2	4.17	6.54	5.15
			moyenne	3.99	6.08	4.75
14	65	féminin	1	5.32	7.83	6.06
			2	6.40	8.46	6.33
			moyenne	5.86	8.15	6.40

Comparons les valeurs moyennes obtenues de cette manière chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac et chez les personnes à estomac normal. C'est ce que permet le tableau VIII.

TABLEAU VIII

Estomac	Nombre de personnes examinées	Pour-cent de l'azote total à l'état d'azote		
		ammoniacal (méthode de Folin et Denis)	aminé (méthode de van Slyke)	aminé (valeurs corrigées)
normal ...	8	1.47	4.26	3.87
cancéreux ...	2	4.93	7.12	5.58

Dans une série d'expériences, le contenu gastrique recueilli une heure après l'ingestion de soupe au gruau d'avoine renferme en moyenne environ 45 % d'azote aminé en plus chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac que chez les personnes à estomac normal.

#### IV. CONSIDERATIONS GENERALES

Malgré les réserves imposées par le petit nombre de cancéreux examinés, les recherches qui viennent d'être exposées tendent, à première vue, à montrer que la désintégration des protéines semble d'ordinaire plus prononcée dans l'estomac cancéreux que dans l'estomac humain normal.

Mais Hans Fischer (13) a démontré la présence de tyrosine, de leucine, de lysine et d'arginine dans le contenu de l'estomac cancéreux. Ces composés

pourraient prendre naissance sous l'influence du suc gastrique aux dépens des protéines de la tumeur elle-même (14). Dès lors, il n'est nullement certain que l'accroissement par rapport à la normale de la teneur en produits non précipités par le sulfate de zinc du bol alimentaire retiré de l'estomac cancéreux décale uniquement un scindage plus accentué des protéines introduites dans cet organe.

Et on ne peut pas non plus considérer que la plus forte teneur en azote aminé de la bouillie alimentaire retrouvée dans l'estomac une heure après l'ingestion d'une soupe au gruau d'avoine signifie réellement une accentuation du clivage des protéines dans l'estomac cancéreux. En effet, le suc gastrique recueilli à jeun ne renferme d'ordinaire pas de quantités appréciables d'azote aminé titrable par le formol à l'état normal, alors qu'il peut en contenir 5.04 % de l'azote total en cas de cancer de l'estomac, chiffre qui comprend, il est vrai, l'azote ammoniacal qu'on n'a pas déterminé séparément par suite de la trop faible quantité de liquide.

Toutefois, d'après Steinitz (11), le suc gastrique recueilli à jeun contient la même quantité d'ammoniaque (2 à 9 milligr. %) en cas de cancer de l'estomac que chez les personnes bien portantes. A l'état normal, le suc gastrique présente la même teneur en azote résiduel (comprenant par conséquent l'azote ammoniacal et l'azote aminé) que le sang. Il n'est plus ainsi, selon Steinitz (15), chez les personnes atteintes de cancer de l'estomac. Lors de cette affection, le suc gastrique, tant recueilli à jeun qu'après injection d'histamine, contient une plus forte proportion d'azote résiduel et d'azote total qu'à l'état normal. Le suc gastrique des cancéreux renferme 25 à 119 mgr. % d'azote résiduel, suivant Steinitz (15) au lieu de 35 à 60 mgr. à l'état normal. Ajoutons encore que cet auteur a toujours trouvé davantage d'azote aminé dans le suc gastrique que dans le sang des personnes atteintes de cancer de l'estomac, tandis qu'à l'état normal les valeurs obtenues dans le suc gastrique sont analogues à celles constatées dans le sang.

De nombreux arguments tendent, d'ailleurs, à s'opposer à l'admission d'une exagération du clivage des protéines dans l'estomac cancéreux, alors qu'on n'y décèle d'ordinaire pas d'acide chlorhydrique libre, et qu'on n'y constate guère ou pas de pouvoir pepsique (16).

Mais il ne faut pas oublier, d'autre part, que l'évacuation de l'estomac est parfois retardée par suite de l'existence d'un carcinome de cet organe, même ne siégeant pas au pylore (17). La prolongation du séjour du bol alimentaire dans l'estomac pourrait assurément permettre à un suc à pouvoir enzymatique diminué par rapport à la normale d'amener une désintégration des substances albuminoïdes poussée plus loin que normalement. Les constatations faites chez le chien soumis à l'influence de la morphine viennent dans une certaine mesure à l'appui de cette façon d'envisager les choses (18).

Ainsi qu'on le voit, les observations, certes trop peu nombreuses, que nous avons eu l'occasion de faire de 1910 à 1914 et que des circonstances indépendantes de notre volonté nous ont empêché de reprendre par la suite, ne permettent pas une conclusion bien ferme. Il nous a néanmoins semblé qu'elles ne sont pas entièrement dépourvues de tout intérêt. C'est ce qui nous a engagé à les exposer dans le recueil offert en hommage bien mérité à l'illustre cancérologue argentin, le Professeur Angel H. Roffo.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1.—*H. Stahl.* — Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, 6e édition, Leipzig et Vienne, 1913, t. I, p. 631.
- 2.—*Ch. S. Emerson.* — Der Einfluss des Carcinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1902, t. LXXII, pp. 415-441.
- 3.—*E. Rosenberg.* — Ueber den Umfang der Eiweissverdauung im menschlichen Magen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Zeits. f. klin. Med.*, 1905, t. LVII, pp. 449-473.
- 4.—*Fr. Penzoldt.* — Beiträge zur Lehre von der menschlichen Magenverdauung unter normalen und abnormen Verhältnissen. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1893, t. LI, pp. 535-582; 1894, t. LIII, pp. 209-234. — *J. P. Pavlow.* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden, 1898, p. 126. — *P. Grützner.* — Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. *Plueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1905, t. CVI, pp. 463-522. — *E. Zunz.* Die Eiweissverdauung im Magen. *Ergebn. d. Physiol.*, 1906, t. V, pp. 622-663.
- 5.—*H. Sahli.* — Loc. cit., p. 583.
- 6.—*E. Zunz.* — Methoden zur Untersuchung der Verdauungsprodukte. *Emil Abderhalden's Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden*. Berlin et Vienne, 1910, t. III, pp. 230-237; 1912, t. VI, pp. 500-508.
- 7.—*E. Zunz et M. Cefr.* — Recherches sur la digestion gastrique des protéines du pain et de la viande crue chez l'homme. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belgique*, 4es, 1913, t. XXVII, pp. 552-581.
- 8.—*E. Zunz.* — Recherches sur l'azote aminé titrable dans le contenu stomacal par la méthode de van Slyke. — *Int. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstör.*, 1913, t. V, pp. 1-25.
- 9.—*E. Zunz.* — Recherches sur l'azote aminé, titrable dans le contenu stomacal par la méthode de Sörensen au formol. *Int. Beitr. z. Pathol. u. Ther. d. Ernährungsstör.*, 1910, t. II, p. 372-412.
- 10.—*O. Folin et W. Denis.* — New methods for the determination of total non-protein nitrogen, urea and ammonia in blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, t. XI, pp. 527-536.
- 11.—*H. Steinitz.* — Ueber die stickstoffhaltigen Bestandteile des reinen Magensaftes. *Arch. f. Verdauungskrankh.*, 1932, t. LIII, pp. 31-37.
- 12.—*D. D. van Slyke.* — Die gasometrische Bestimmung von primärem aliphatischen Aminostickstoff und ihre Anwendung auf physiologisch-chemischen Gebiete. *E. Abderhalden's Handb. der biochem. Arbeitsmethoden*. Berlin et Vienne, 1911, t. V, pp. 995-1019. — The quantitative determination of aliphatic amino groups. II Communication. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, t. XII, pp. 275-284. — *D. D. van Slyke et G. M. Meyer.* The

amino-acid nitrogen of the blood. Preliminary experiments on protein assimilation. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, t. XII, pp. 399-410.

- 13.—*H. Fischer.* — Kenntnis des karzinomatösen Mageninhaltes. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1908, t. XCIII, pp. 98-106.
- 14.—*K. Sick.* — Fortschritte auf dem Gebiet der Magenkrankheiten. *Die deutsche Klin.*, 1909, t. XII, pp. 512-513.
- 15.—*H. Steinitz.* — Ueber die stickstoffhaltigen Bestandteile des reinen Magensaftes. II Rest-N und Gesamt-N, besonders beim Magenkarzinom. *Arch. f. Verdauungskrankh.*, 1932, t. LIII, pp. 249-253.
- 16.—*J. Boas.* — Ueber Magen- und Darmcarcinome. *Ibid.*, 1905, t. V, p. 299.
- 17.—*L. Krehl.* — Pathologisch Physiologie. 6e éd., Leipzig 1910, p. 346.
- 18.—*E. Zunz.* — Contribution à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. *Mém. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 1909, t. XX, fasc. 3.

## ALGUNAS CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA DIGESTION GASTRICA DE LAS PROTEINAS EN LAS PERSONAS ATACADAS DE CANCER DEL ESTOMAGO

## RESUMEN

A pesar de las reservas impuestas por el poco material de cánceres examinados, la desintegración de las proteínas parece más pronunciada en el estómago canceroso que en el estómago humano normal.

En lo que respecta al ázoe amoniácal, y sobre todo a aquel del ázoe aminado, determinado por el método de Sörensen al formol, son relativamente elevados en casos de cáncer de estómago.

El ázoe aminado alifático, determinado por el método de Van Slyke, mientras que representa un poco más de 4 % del ázoe soluble en las personas cuyo quimismo estomacal es normal, se aproxima al 6 % en las personas atacadas de neos de estómago.

El contenido gástrico recogido una hora después de la ingestión de sopa de granos de avena, acusa en término medio 45 % más de ázoe aminado (Van Slyke), en las personas atacadas de cáncer de estómago, que en las personas con este órgano normal.

## Recherches sur l'action du plasma sarcomateux sur les fibroblastes cultivés in vitro

par

JUL. ZWEIBAUM et J. FLAKS

Dans un travail précédent (1) fait en collaboration avec Ostrouch il a été démontré sur une grande série d'expériences que le plasma des animaux sarcomateux (poules et rats) exerce une action nettement toxique sur les fibroblastes de l'embryon de poulet cultivés in vitro. Cette action se traduit par une diminution progressive de l'accroissement des cultures et conduit à leur épuisement total. Dans le plasma des poules avec sarcome de Rous les cultures finissent en effet par disparaître complètement après 14 passages au maximum, quelquefois même cette disparition a lieu déjà après 3 passages. Le plasma en question exerce une action délétère sur la structure du noyau de la cellule. Les cultures faites dans ce milieu montrent de nombreuses cellules binucléaires. La toxicité du plasma de rats porteurs de sarcome de Jensen est plus fortement prononcée. Les cultures meurent dans ce milieu après 4 passages au maximum, souvent même après 2 passages. L'action de ce plasma est due en partie à sa hétérogénéité, car les cultures faites dans du plasma normal périssent au bout de peu de temps. Les résultats auxquels ont donné lieu nos recherches ont nécessité des expériences avec du plasma humain pour nous permettre d'analyser le plasma sarcomateux au point de vue de la spécificité de son action.

Nous avons cultivé à cet effet des fibroblastes provenant du cœur de l'embryon de poulet de 8 jours avec la méthode dont nous nous servons habituellement. Pour obtenir un caillot convenable nous avons préparé nos cultures dans un mélange de plasma ou serum humain avec du plasma de poules normales en proportion de 4:1 qui nous a paru la meilleure. Une dilution plus grande avec du serum d'homme par ex. en proportion de 5:1 empêche la formation du caillot. Il est à noter que le mélange en proportion de 4:1 n'arrive pas toujours à former un caillot convenable. Les cultures ont été tenues à la température de 39° C. et les passages faites toutes les 48 ou 72 h. Nous avons ex-

périmenté en tout 15 plasmas d'individus porteurs de tumeurs pris soit aux cliniques ou aux hôpitaux de Varsovie soit à l'ambulance du Comité Polonais de la Lutte contre le Cancer. Le plasma ou serum des individus cliniquement sains et plus ou moins du même âge nous a servi de contrôle. Ce plasma a été tenu à la glacière pendant toute la durée de l'expérience. Chaque série d'expériences comprenait de 8 à 10 cultures effectuées dans des conditions identiques. Nos cultures ont été conduites pendant 4 à 6 passages (12 à 14 jours) seulement, car ce temps nous semblait suffisant pour faire apparaître les différences de l'accroissement dues à l'action du plasma sarcomateux. Le tableau ci-dessous présente les valeurs moyennes de l'accroissement relatif (R) et l'index d'accroissement (E/K) pour chaque série d'expériences après 12 jours de la culture, faites avec 12 différents plasmas. Pour ce qui est des trois autres plasmas il nous manquait les données exactes sur l'état des malades.

Nº de la serie	Provenance du plasma	Age	Accroissement relatif (R)	E/K
1.	Ca ventriculi	44	5.2	0.8
	Contrôle	48	6.0	
2.	Ca ventriculi	59	7.8	1.3
	Contrôle	66	5.6	
3.	Ca ventriculi	56	13.2	1.0
	Contrôle	23	12.5	
4.	Ca ventriculi inoper.	45	8.2	0.9
	Contrôle	66	8.4	
5.	Ca labii infer.	51	6.9	1.1
	Contrôle	56	5.8	
6.	Melanosarcoma	57	7.6	0.9
	Contrôle	83	8.3	
7.	Ca mammae	53	11.4	1.2
	Contrôle	34	9.3	
8.	Ca colli uteri inoper. prop. vesica urin.	38	5.9	0.6
	Contrôle	48	9.6	
9.	Ca mammae. Metas. ad abdom. et gl. lymphat.	53	8.2	1.0
	Contrôle	45	7.9	
10.	Neoplasma malig. ovar/grande tumeur dans la cav. abdom.	50	6.6	0.7
	Contrôle	45	8.3	
11.	Seminoma (carcinoma), propag. ad abdom.	33	8.3	1.0
	Contrôle	34	8.0	
12.	Ca colon ascen. e. metas. ad hepat.	53	7.9	1.1
	Contrôle	66	6.7	

Il résulte de ce tableau que l'index moyen d'accroissement est dans quelques cas un peu inférieur à l'unité dans d'autres, au contraire, il lui est un

peu supérieur. Si l'on tient compte pourtant des erreurs toujours possibles causées par la méthode de mesure (méthode d'Ebeling) ainsi que des erreurs inévitables dans ces recherches nous pouvons admettre que l'index d'accroissement dans nos expériences est égal à l'unité. Il s'en suit que le plasma des hommes porteurs de tumeurs n'exerce aucune action sur les fibroblastes du cœur de l'embryon du poulet cultivés *in vitro*. Contrairement donc à notre supposition l'action de ce plasma est toute autre que l'action du plasma des animaux sarcomateux, comme il a été démontré antérieurement.

D'où vient cette divergence des résultats? Faut-il en conclure, d'accord avec Rubens-Duval (2) que le sang se défend contre le passage des produits des néoplasmes? Les recherches faites avec du sang de poules sarcomateuses ainsi qu'avec celui des rats porteurs de sarcome de Jensen mettent hors de doute que le sang contient des principes rattachés au développement des tumeurs. C'est d'ailleurs aussi l'opinion de Roussy (3). Il n'y a pas de raison suffisante pour conclure que seul le plasma humain ait la propriété de se défendre contre le passage des produits sécrétés par les cellules cancéreuses ou contre le passage des produits liés au développement des tumeurs. Ces substances doivent exister aussi dans le sang humain dont l'action nous avons étudié, mais leur concentration dans le sang doit être extrêmement petite. Cela nous paraît probable si l'on prend en considération le volume des tumeurs par rapport à la quantité totale du sang de l'individu. Pour les animaux ce rapport en effet est de beaucoup plus grand que pour l'homme, où les tumeurs constituent généralement une partie extrêmement petite de la quantité du sang.

Si l'on admet donc que les produits de ces tumeurs circulent dans le sang en quantité très petite il faut conclure, que les causes des résultats négatifs que nous avons obtenus doivent être recherchées dans la faible sensibilité des cellules que nous avons choisies pour nos cultures. Peut-être les cellules du tissu humain seront plus sensibles aux petites quantités de substances toxiques dues au développement des tumeurs humaines.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1.—Zweibaum J. et Ostrouch M. — Bull. de l'Ac. Pol. Sc. et des Lettres. Cl. de Med. 1931.
- 2.—Rubens-Duval H. — Congrès du Cancer. Strasbourg, 1923.
- 3.—Roussy G. — Le Cancer. Paris 1929.

INVESTIGACIONES SOBRE LA ACCIÓN DEL PLASMA SARCOMATOSO SOBRE LOS FIBROBLASTOS CULTIVADOS *IN VITRO*

## RESUMEN

Ha sido demostrado, dice el autor, que el plasma de los animales sarcomatosos, —pollos y ratas— ejerce una acción nefantemente tóxica sobre los fibroblas-

tos de embrión de pollo cultivado *in vitro*. Esta acción se traduce por una disminución progresiva del crecimiento de los cultivos conduciéndolos a su desaparición total.

Explica luego la técnica utilizada, empleando fibroblastos provenientes de corazón de embrión de pollo de 8 días, en un medio de plasma o suero humano con plasma de pollo normal en proporción 4:1.

De los resultados de su experiencia, admite que el índice de crecimiento es igual a la unidad. Se desprende que el plasma de hombres portadores de tumores no ejerce ninguna acción sobre los fibroblastos de corazón de embrión de pollo cultivados *in vitro*.

Contrariamente a nuestra suposición —dice— la acción de este plasma es distinta a la acción del plasma de los animales sarcomatosos, como ha demostrado anteriormente.

La razón de esta disparidad de resultados trata de explicarlos por la cantidad relativamente pequeña de productos segregados por las células cancerosas, en relación con la masa sanguínea en los seres humanos. Esta relación es mucho más grande en los animales.

“Puede ser, —termina diciendo— que las células de los tejidos humanos sean más sensibles a las pequeñas cantidades de substancias tóxicas debidas al desarrollo de tumores humanos”.