

8420

No. 404.

STUDII ASUPRA CANCERULUI
REAȚIUNEA FREUND-KAMINER, BOTELNIC.
ANTAGONISMUL ÎNTRU CANCER ȘI SPIRILLOZA RECURENTĂ



PENTRU DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 18..... MAIU 1928

DE

OVIDIU COMȘIA
PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE IGIENĂ ȘI IGIENĂ SOCIALĂ



No. 404.

STUDII ASUPRA CANCERULUI
REAȚIUNEA FREUND-KAMINER, BOTELHO.
ANTAGONISMUL ÎNTRU CANCER ȘI SPIRILAZA RECURENTĂ



PENTRU DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 13..... MAIU 1928

DE

OVIDIU COMȘIA
PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE IGIENĂ ȘI IGIENĂ SOCIALĂ



24 MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Decan : D-nul Prof. Dr. MIHAIL A. BOTEZ.

Profesori :

Patologia generală și experimentală	Di Dr. Botez A. M.
Istologia și embriologia umană	" " Drăgoiu I.
Clinica infantilă	" " Gane T.
Clinica ginecologică și obstetricală	" " Grigoriu C.
Istoria medicinei	" " Guiart I.
Clinica medicală	" " Hațiegan I.
Clinica chirurgicală	" " Iacobovici I.
Farmacologia și farmacognozia	" " Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" " Michail D.
Clinica neurologică	" " Minea I.
Medicina legală	" " Minovici N.
Igienă și igienă socială	" " Moldovan I.
Radiologia medicală	" " Negru D.
Fiziologia umană	" " Nițescu I.
Farmacia chimică și galenică	" " Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" " Papilian V.
Clinica oto-rino-laringologică (agr.)	" " Predescu-Rion I.
Clinica stomatologică	" " Tătaru C.
Clinica dermato-venerică	" " Thomas P.
Chimia biologică	" " Urechea C.
Clinica psihiatrică	" " Vasiliu Titu
Anatomie patologică	" "

JURIUL DE PROMOȚIUNE :

Președinte :	Di Prof. Dr. I. Moldovan
Membrii :	" " " I. Iacobovici
	" " " I. Hațiegan
	" " " T. Vasiliu
	" " " C. Tătaru
Supleant :	" Doc. " T. Slăvoacă

Prefață.

Credincios tradiției ce s'a creat cu asemenea împrejurări, îmi i-au și eu plăcuta însărcinare, de a-mi exprima viile mulțumiri și de-a asigura de recunoștința mea pe toți aceia, cari prin concursul dat, mi-au ușurat împlinirea acestei lucrări inaugurale.

Părinților mei, pentru dragostea cu care m'au crescut le păstrez cea mai vie recunoștință.

D-lui Prof. Iuliu Moldovan, pentru bunăvoința cu care m'a primit în Institutul condus de D-sa și pentru felul cum înțelege să-mi desăvârșească educațiunea mea științifică, îi exprim cele mai sincere admirațiuni și mulțumiri recunoscătoare.

Adânci considerațiuni D-lor Docenți Mihai Zolog și Titu Slăvoacă, pentru lucrurile învățate dela dânsii.

Devotament nețărmurit, D-lor asistenți Isaicu și Turcu, iar colegilor de laborator, cea mai caldă inimă prietenească.

Vii mulțumiri D-lui Dr. C. Crișan, șef de lucrări al Institutului de Istologie, pentru examinarea sursei noastre de cancer, făcută cu o pricepută promptitudine, precum și colegului Purge, dela Institutul de Biochimie, pentru prepararea exactă a reactivilor.

Pentru trimiterea materialului de analiză, exprim și pe această cale, deosebitele mele gratitudini, d-șoarei Dr. Bulgaru, D-lor Doctori: Apostol, Dragomir, Pop L., Danicico, Dobocan, Jurca, Răduleț, Onaca, Murășan E., Mărginean, Vasilca, Borbil, Prach și Rațiu.

Terminând aceste cuvinte, las să urmeze lucrarea de față, pe care nu o pot privi însă ca o formalitate convențională, menită să timbreze definitiv epoca școlărității mele. Ea e o primă manifestare științifică, o primă picătură în marea largă a științei universale.

Cluj, la 3 Maiu 1928.

OVIDIU COMȘIA.



CAPITOLUL I.

Istoric și generalități.

I. Definiția tumorilor.

Înainte de a intra în studiul propriu-zis al problemei, ași dori ca, în rândurile de mai jos, să arunc o privire resumativă asupra definiției tumorilor, precum și asupra diferitelor doctrine și teorii, cari s'au clădit în jurul nașterii lor.

Cu tot numărul mare de definițiuni, ce umple bibliografia tumorilor, trebuie să recunoaștem, împreună cu *Sternberg*, care spune că: „Eine allgemein gültige, klare Definition des Geschwulstbegriffes dürfte sich zurzeit noch nicht geben lassen“. Toate definițiunile sunt sau incomplete și unilaterale, sau sunt în discordanță cu anumite date, de observațiune recentă.

Borst privește ca un criteriu fundamental al procesului blastomatos, tendința la independență și atipie: „Ohne nachweisbare Ursache entstehendes, örtlich exzedierendes, eigenmächtiges und selbständiges, zweck- und zielloses Wachstum von Zellen und Geweben, welches ein in morphologischer und biologischer Beziehung mehr oder weniger atypischer Product liefert“. (citată după *Sternberg*).

Asemănător este și avizul lui *Marchand*, a lui *Ribbert* și *Lubarsch*, cari toți, recunosc tumorilor unele sau altele din următoarele caracteristice: autonomia, atipia, infiltrarea în țesutul vecin, sau salturi la distanță, creșterea nelimitată, lipsa de țință și de sens. Primul este *Albrecht*, care vine să atace preciziunea unei atare definiții, remarcând faptul că, „majoritatea tumorilor arată — întocmai ca organele — o creștere limitată“. (*Sternberg*) Însă și celelalte criterii au fost puse la îndoială de către acest autor. Și e desigur adevărat, că atât autonomia cât și atipia, lipsa de sens și celelalte, se pot întâlni la tumori, însă sunt departe de a avea sprijinul indubitabil al unei reguli precise. E lucru ușor de'nțeles, că acest motiv de divergență între păreri, se datorește în cea mai mare parte însăși aspectului sub care se privește noțiunea de tumoare. Trebuie să recunoaștem, că nici până la ora actuală, nu s'a ajuns la o limitare a câmpului de expansiune, al acestei noțiuni.

II. Etiologia tumorilor.

Etiologia tumorilor este o problemă, care în ciuda științei secolului, se afirmă încă sub aceeași enigmatică înfățișare, ascunzând cu sgarcenie ochilor scrutători ai experimenatorilor moderni, aproape toată gama mecanismelor intime, a producerii acestor desastre. Dacă chestiunea atrabilei sau a vreunui alt fluid ipotetic al organismului, satisfăcea pretențiunile de savanți a celor de acum o sută de ani, astăzi tot numărul urcat de lucrări ireposabile, toată seria interminabilă de teorii, nu reușește să împace conștiința științifică, nici chiar a celui mai modest cercetător. Părerii s'au emis multe, și multe erau sclipitoare, însă din nenorocire, toate reoglindeau doar sclipirea unei valori efemere. Astăzi, când voim să le redăm, simțim că nu putem fi îndreptățiți, să facem o grupare ierarhică, creind părerii privilegiate, cărora să le subordonăm pe celelalte, căci dacă experimentul modern refuză unora o consacrare științifică, nimic nu garantează că, cercetările de mâine, nu le vor imprima timbrul realității.

Să poate formula o etiologie unitară, comună pentru toate tumorile? S'au poate o aceeași cauză, se prezintă sub o infinitate de variante? Nu știm. Ceeace știm astăzi este că, „se pot da numai condițiunile necesare pentru geneza unei tumori.“ (Ziegler.)

Totuși, cât mă privește pe mine înainte de-a mă conforma pretențiunei lui Ziegler, mi-ăși asumă rolul de istoriograf științific, făcând o succintă reprivere asupra evoluției problemei etiologiei cancerelor. Voi înșira toate teoriile ce prouimă din cadrul problemei, voi reda chiar unele dintre cele „cari se nasc în fiecare zi câte una“, — după cum să exprimă Lewin, în cartea lui Weichardt — cu condiția numai ca cele să nu fie în contradicere cu prea multe date de observațiune recentă.

Teoria embriogenetică.

Teoria embriogenetică a lui Cohnheim ; acuză predispoziția ereditară, în naștere tumorilor. Celulele embrionare, cari nu au luat parte la alcătuirea organismului, ci au rămas ca material de prisos, depozitat în diferite organe, suferă la un moment dat o multiplicare, fără vre-o normă precisă sau vre-un scop rezonabil. Această exuberanță celulară, ar fi condiționată de anumite momente iritative, ce concură în mod accidental, sau ocazional. Faptul că, organismul persoanelor tinere nu permite — decât excepțional — o dezvoltare a tumorilor, trebuie pus în contul unei rezistențe speciale a organelor tinere. Reaua natură a mugurilor embrionari, nu residă deci, în însăși ființa lor. Ea devine o realitate abea atunci, când celulele organismului respectiv își pierd prin epuizare, forța inhibitorie.

Teoria lui Cohnheim nu s'a putut impune în totalitatea ei. Ea e

valabilă doar pentru tumorile mixte — pentru teratoame. Numeroși patologi — *Lubarsch, Orth, Hansemann* etc. — au demonstrat că, celula embrionară nu are de loc tendința la o creștere și multiplicare nelimitată, lipsită de țință și sens. Finalul unei astfel de proliferări e, în majoritatea cazurilor, formarea unui organ, spre deosebire de multiplicarea desorientată a celulei canceroase.

Cu toate acestea, *Askanazy*, pretinde, că ar fi reușit să producă o adevărată tumoare malignă, prin inocularea șobolanilor, cu un terciu de țesut embrionar („Embryonalbrei“). Acest autor, crede că, tumoarea produsă de dânsul, ar deriva din însuși materialul embrionar inoculat. Însă v. *Meyenburg* și *Cavel*, — prin experiențe asemănătoare celor a lui *Askanazy* — voiesc să demonstreze, posibilitatea naturii iritative a a fenomenului. Astfel neoformațiunea malignă, nu s’ar desvolta pe fondul embrionar inoculat, ci din însăși celulele animalului, ca o reacțiune la un proces iritativ special.

Teoria lui Kelling. Explicațiunea pe care o agită acest autor, nu a reușit să câștige nici o aprobare în lumea științifică. Dacă totuși o amintesc, nu fac decât să păstrez șirul teoriilor, expuse în diferite tratate moderne, de specialitate. *Kelling* pretinde că, tumorile n’ar fi altceva, decât un material de import, strein ca specie și gen, material embrionar, adus din afară de anumite insecte carnivore și depuse prin înfepătura lor, în organismul atacat. Însă eterotopia tumorilor e susceptibilă, de diferite alte explicațiuni, plausibile, fără să se riște deducțiuni forțate. Pe de altă parte, nici chiar experiențele autorului, nu’l pot îndreptăți la astfel de concluzii.

Teoria lui Ribbert, nu ar fi decât o complectare a teoriei lui *Cohnheim*. După dânsa, rolul celulelor embrionare, este pe un plan secundar. Tumorile ar fi produse de niște muguri rătăcitori, cari despărțindu-se de celulele mame și fixați în locuri streine, ar dobândi la un moment dat proprietăți speciale de multiplicare, ajungând în ultima analiză la tumoră. *Ribbert* nu admite formarea unei tumori din celule normale. Până azi însă, nu s’a reușit, crearea unei neoformațiuni maligne, pe baza unei eterotopii experimentale.

Tot în seria acestora, ași mai aminti interesanta concepție a lui *Mathias*, care — admișând până la un loc, baza embrionară ca punct de plecare al unor tumor — afirmă originea filogenetică în etiologia altora. El spune că, „în sfera de extindere filogenetică a unui organ, se naște ocazional un rest atavic și anume, într’un loc unde organul nu există în stare normală de dezvoltare fetală“. Pentru aceste tumori, din grupa „recăderilor filogenetice“, el creează numele de progonoblastom, păstrând denumirea de progonom, pentru restul de țesut ectopic, neblastomizat. În cadrul progonoblastomelor, *Mathias*, plasează: cordonul, tumorile de pe traiectul canalului hipofizeo-faringean, tumorile glandelor salivare, cilindromul orbitei, tumorile dezvoltate de-a lungul tubului omfalo-mezenteric, a uracei și altele.

Balfour—Nussbaum și Rotter, sunt convinși de importanța celulelor sexuale, cari s'au rătăcit prin organism, în viața embrionară. Însă „iritațiunile cari împing celulele sexuale extraregionale spre un blastom malign, constituie etiologia genezei causale“.

Teoria lui Virchow.

Teoria lui Virchow, sau teoria iritativă, încearcă explicația tumorilor admițând latura iritativă, ca factor fundamental în producerea lor. Aceste iritațiuni sunt de ordin multiplu. Mă voi limita aici, la o expunere succintă a numeroaselor observațiuni, făcute de diferiți autori, cari observațiuni, au ridicat, o bună parte a părerilor lui *Virchow*, în lumina realității.

Iritațiuni de ordin fizic. Dintre acestea, traumatismele merită locul de frunte. Nu numai traumatismul cronic, dar și cel acut, care s'a exercitat cu putere, o singură dată. Acestui din urmă, i-se împută mai ales, producerea sarcomelor, neputându-se însă exclude, nici pentru carcinom. Locul de onare, deținut de trauma cronică, aproape că nici nu se mai discută. Ar putea însă, după cum ne spune *Bommer* că, alături de iritațiunile mecanice, să mai contribuie și o coasociație consecutivă, de momente parasitare infecțioase, sau chimice. Nici lumina și căldura nu s'au putut sustrage unor incriminări, în aceeași ordine de idei. Acuzațiunea pare destul de motivată dacă considerăm observațiunea lui *Thiersch* în legătură cu carcinomul feței la țărani arși de soare, observațiunea asemănătoare făcută de *Brault* în Algeria, sau cazurile de carcinom esofagian, semnalat de *Bashford*, la Chinezii, cari au obiceiul să ingereze orezul prea ferbinte, și altele.

Nu trebuie pierdut din vedere nici binecunoscutul *cancer* radiologic, mai ales că, această chestiune și-a găsit un tragic sprijin, în *cancerul medicilor și a tehnicienilor*, din laboratoarele de raze X. E verificată însă și din punct de vedere experimental, prin cercetările lui *Lazarus-Barlow*, *Motram*, *Bloch* și alții.

S'au semnalat de-asemenea tumori maligne, lățițe pe un fond de *iritațiune chimică*, prin sucii de tabac, anilina și compușii ei, toluidina, fenilamina, anumite gudroane, parafina, funinginea și o serie ne-numerată, de alți compuși. Partea experimentală a chestiunii e foarte bogată, iar rezultatele, concludente; cu toate că, anumite animale — cobai, șobolani — arată o pronunțată rezistență naturală pentru substanțele carcinogene ale acestor produși. Nu avem de-a face însă, cu o rezistență îninfluitabilă.

Cancerogeneza experimentală a reușit cu aproape toate corpurile chimice, pe seama cărora, cădea greaua răspundere, a cancerului profesional.

Cancerul gudronal.

Ași dori să mi-se permită o mică deviere dela redarea succintă a acestor fapte, căci problema, asupra căreia o să insist ceva mai mult,

prezintă un dublu interes: istoric și experimental. Istoric, fiindcă prin mecanismul producerii cancerului prin gudron, s'a dat o confirmare principală teoriei iritațiilor, iar experimental, fiindcă siguranța cu care e produs, pune la îndemâna fiecărui cercetător, cel mai simplu cancer experimental.

Prima deslegare satisfăcătoare a acestei probleme, au dat-o eminenți autori japonezi, *Yamagiwa și Itchikawa*. Primul prin monografia lui dela 1905, precum și prin o serie de publicațiuni în *Virchows Archiv*, susține cu căldură doctrina virchowiană. El stabilește următoarele concluzii:

1. „Cancerul celulelor epiteliale, e determinat de influența mediului“.

2. „Nu există celule canceroase congenitale, și mai presus de toate, cancerul nu are nici un agent cauzal special.“ (Ytchikawa).

Până la data emiterii lor, nici un experiment nu confirma aceste opinii. Cei doi autori și-au propus s'o încerce. La 15 Septembrie 1915 au publicat prima lucrare „Asupra producerii experimentale a carcinomului.“ Ei au reușit să provoace un cancer tipic, prin simpla badijonare cu gudron a urechei iepurilor de casă. Sunt primii, cari au ajuns la acest rezultat căci, numeroșii autori — Fischer, Haga, Jores, Cazin, Bayon și alții — n'au putut ajunge decât la o proliferare atipică și trecătoare a epitelului.

Aplicarea gudronului s'a făcut în partea internă a urechei, în același loc, la intervale de 3 zile. După a treizecilea sau a șaptezecia zi, se ridică depe regiunea iritată o ecrescență papilomatoasă, pe care dânsii au numit-o „foliculo-epiteliom“. Făcând să înceteze badijonarea la această dată, ecrescența nu-și manifestă deloc tendința la regresivitate, ci adoptă dimpotrivă, mersul progresiv de neformațiune malignă.

Dacă se continuă aplicarea de gudron, asistăm la producerea fazei a doua, cu dezvoltarea gradată a carcinomului adevărat.

Astăzi producerea cancerului gudronal, nu mai întâmpină nici o greutate; o badijonare repetată cu perseveranță, indiferent de regiunea ce se alege, (rădăcina cozii, pielea cefei, spate etc.) îl pune cu ușurință la dispoziția oricărui experimentator.

Dacă acțiunea acestor substanțe este de fapt pur iritativă, sau mai intervin și alți factori de ordin general, rămâne încă de discutat. Lucrările lui *Kreiberg și Leiv*, tind să demonstreze rolul unui factor general, „sistematic“ cum îl numesc ei, care alături de momentul iritativ, intervine în mod decisiv, în producerea tumorilor prin gudron. O părere asemănătoare își exprimă *Lipschütz* dela Viena, cu toate că *Bloch* se îndoiește de exactitatea observațiilor lui.

Metoda culturilor tisurale, care în ultimii ani a 'nregistrat o vertiginioasă ascenziune, nu a 'ntârziat să-și arunce sufragiul ei, cu o energie aproape hotărâtoare, în cumpăna mereu oscilantă a acestei probleme. *Fischer* dă ca sigur faptul „dass ein „spezifisches“ Agens für die Krebsbildung nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Rhoda Erdmann, apoi *Rous* și *Pentimali*, au observat că, asociația unui factor iritativ (inj. de tuș, Krieselgur etc.) favorizează prinderea unei grefe. Se crede că macrofagii, atrași spre regiunea iritată ar purta responsabilitatea cancerizării, după cum reiese din experiențele lui *Carrel*, pe cari le dau ceva mai jos. După ce acest autor obținuse o transformare malignă a celulelor normale — îndeosebi macrofragi — prin simpla lor punere în contact cu filtrate de tumoare *Rous*, s'a născut întrebarea, dacă aceeași cancerizare în vitro n'ar putea fi ajunsă și prin întrebuițarea unei substanțe care să nu derive din tumori. Independent unul de altul, *Careel*, *Landsteiner* și *Fischer*, s'au gândit, dupăcum just era, să înlocuiască filtratul tumoral cu unul din numeroșii agenți, cu reputație cancerogenă experimentală. Atât culturile monocitare cât și cele fibroblastice, s'au opus acestor tentative, cu toate că au fost cultivate luni întregi alături de urme de gudron.

Fischer însă, atrăgând în experiențele sale material embrionar — țesut splenic dela embrioni de găină datând de 17 zile — obține după al 17-lea pasagiu gudronat, transformarea malignă a acestuia. Totuși animalul infectat nu a oferit decât o tumoră pasageră.

Laser, din laboratorul lui *Fischer*, a fost mai norocos, când pentru alcătuirea mediului de cultură, avuse inspirația să se folosească de plasma unei găini, care primise câteva injecții intravenoase, de „Steinkohlenteer“. Materialul embrionar devenit malign, a dat grefe durabile de sarcom fusocelular tipic.

Teoria parazitară.

Teoria parazitară, continuă să funcționeze, ca subdiviziune a capitolului iritațiunilor. Ea n'a reușit, până în clipa de față, să se impună ca un fapt precis și independent. Se referă mai ales la etiologia carcinomelor și se sprijine pe numeroase observațiuni clinice și date statistice. Experimentul însă, a refuzat să atribue importanța cauzală, vreunui din numeroșii parasiți, invocați de clinică. Parasiții protozoari, gregarine, coccidii etc. — precum și „incluziunile“ unor autori italieni, sunt aspru refuzate de către *Marchand*.

Leopold și *Sanfelice*, atribue sacharomicetelor rolul principal al cancerogenezei, fiindcă a putut reproduce la animale cancerul, cu o

levură izolată din tumora umană. Pe când o seamă de autori italieni ajung la concluzii asemănătoare, *Heixheimer* și *Reinike* depreciază energetic importanța levurilor, iar *Roncali*, abandonând unicitatea teoriei parazitare, îmbrățișează cu convingere problema „pluriparazitării.“ *Carl Lewin* și el e un vechiu reprezentant al acestei păreri, recunoscând însă că, această chestiune, deși plausibilă din punctul de vedere teoretic, e lipsită încă de puterea științifică, a unui experiment evident.

Blumenthal și colaboratorii săi, *Auler* și *Paula Meyer*, comunică în niște lucrări recente, existența unui agent din grupul bacteriului tumefaciens, izolat de dânsii din diferite carcinoame ulcerate sau ramolite. Cu ajutorul lui au putut reproduce, la floarea soarelui, un cancer vegetal tipic, iar la șoareci și șobolani, tumori transmisibile. Ei nu au izolat un singur microb, ci zece tipuri deosebite, iar până la data comunicării, trei din aceștia au putut reproduce tumoarea. Nici unul din cele zece tipuri nu are caractere comune cu celălalt. *Reichert*, controlând lucrările acestor autori, reușește să obțină tumori maligne la șobolani. Din tumoarea șobolanului, nu a putut reizola agentul, cu toată că tumoarea e transmisibilă în serie. Bazat pe acesta, el își exprima părerea că, microbii lui *Blumenthal* ar fi niște transmitători pasivi, a virusului real, care e ultravizibil.

Erwin Schmith a constatat prezența bacilului tumefaciens, în tumorile vegetale. *D'Herelle* și *Peyre*, verificând lucrările lui *Smith* arată că bac. tumefaciens, nu este în cultură pură, ci în simbioză cu bacteriofagul. Această infecțiune a bacilului prin bacteriofag duce la o formă protobacteriană, filtrabilă. Filtratul inoculat, provoacă tumori, cari în secțiune nu prezintă de loc bacteriul tumefaciens, de unde concluzia că, principiul tumorigen, este forma protobacteriană a bacilului. Forme simbiotice și protobacteriene, au mai putut constată la sarcomul lui *Rous*, la tumorile prin gudron și la tumorile spontane

Ferd. Blumenthal, crede că ar trebui făcută o deosebire între problema nașterii unui cancer și între proliferațiunea malignă autonomă. Factorii cancerogeni, încovați sub cele mai variate aspecte, nu ar avea decât rolul preparării terenului, în sensul unui stadiu precanceros. Pe terenul devenit prielnic, s'ar grefa agentul proliferațiunei maligne, iar în rândul al treilea, celula malignă ia asupra sa o pronunțată tendință spre multiplicare autonomă.

Originea verminoasă a tumorilor, în jurul căreia se agită lucrările lui *Bullock*, *Curtis*, *Fibiger* și ale altora, a luat ființă în momentul când s'a observat, natura bilharțiozică a unui cancer vesical. *Schistosomum haematobium* și *japonicum*, demodex foliculorm semnalat de *Borrel*, apoi *Chambers* și *Somerset*, trichinoza aflată de *Fibiger*, au produs în nenumărate cazuri, tumori la animale, aducând la baza acestor observațiuni, un puternic sprijin experimental.

Mă simt îndreptăţit, ca în cadrele acestui capitol, să fac o reprivire mai puţin sumară a lucrărilor lui *Fibiger*, cu atât mai mult că aceste lucrări epocale, au fost de curând încununate cu premiul Nobel.

Johannes *Fibiger*, a fost cel dintâi, care a produs după dorinţă un cancer experimental tipic, cu ajutorul unui nematod, descoperit de dânsul. Acestui parazit, *Fibiger* şi *Ditlewsen* i-au dat întâi denumirea de Spiroptera neoplastica, iar mai târziu, după ce zoologii *Ramson* şi *Hall*, îl încadraseră în grupul Gongylonemelor, l'au schimbat în acela de Gongylonema neoplasticum

Nematodul, de-o lungime de 0,5 până la 8 cm, are ouă eliptice, clare conţinând în momentul maturităţii un mic embrion înclăcit. El parazitează prima porţiune a tractului digestiv al şoarecilor şi şobolanilor, alegându-şi de gazdă intermediară, o „blată“, fie Periplaneta americană fie cea orientală. Eliminându-se odată cu fecalele animalelor gazdei, ouăle sunt, reluate de insectele amintite, iar embrionul părăsind găuoaace se aşează în musculatura striată a acestora. De aici, prin ingestia insectelor de către şoareci şi şobolani, parazitul în stare larvară vine să se fixeze în epiteliul pavimentos al gurei, a faringelui şi a cardiei, acestor rozătoare.

Fibiger s'a gândit să alimenteze şoarecii şi şobolanii cu astfel de insecte parazitare şi a observat că, fixarea larvei în zonele amintite, este urmată de o puternică inflamaţie cu întinse proliferări epiteliale. Consecinţa mai tardivă a acestor fenomene este tumefierea infiltrativă şi papilomatoasă. Tumorile cardiei, sunt epitelioame cu celule plate, cu frecvente metastaze pulmonare. Pentru originea metastazică a acestora, pledează faptul că, nici când n'a putut fi găsit în ele parazitul sau vre-un produs parazitar. S'au mai observat carcinome ale limbei, cu aceleaşi celule plate şi infiltraţiuni limfatice.

Experienţele au fost numeroase; rezultatele, întotdeauna precise, au fost primele, cari au venit să confirme teoria parazitară, a cărei baze au fost puse cu mulţi ani mai înainte, de profesorul *Borrel*.

Originală e explicaţiunea lui *Sambon*, care învoacă insectele din jurul locuinţelor, cum ar fi spre exemplu *Blatta orientalis*, *Tenebrio molitor*, *Tenebrio obscurum*, şi altele. Aceste insecte ar adăposti larvele închistate ale diferiţilor viermi, care în stadiul lor adult, parazitează intestinul animal sau uneori acţionând ca agenţi inoculatori, transportă virusul necunoscut şi creiază leziuni favorabile, dezvoltării lui.

Organismele microscopice specifice, sau nu, au fost adeseori învoocate ca motiv de cancer. Spirocheta şi B. Koch deţin rolul conducător. *Herxheimer* şi *Reinke*, *Albertini*, *Schwarz* şi alţii, au observat numeroase cazuri de „Lupuscarinom“. Literatura separat ne mai prezintă unele cazuri singuratic de blenoragie, actinomicoză sau chiar de gripă — după presupunerea lui *Materna* — în etiologia unor tumori.

Julian Loudon, *Glover*, *Scott* şi *James Mc. Cormack*, pretind a fi putut izola în toate cazurile de carcinom sau sarcom uman sau la diferite tumori animale, un microb foarte polimorf, Gram pozitiv. El s'ar

afla atât în celula tumorei, cât și în sângele bolnavului și ar avea în ciclul lui de evoluție și o formă filtrabilă. Comunicate asemănătoare mai face *Yung* și *Nuzum*. *James Young*, admițând importanța naturii parazitare, accentuează și susceptibilitatea terenului celular. Susceptibilitatea aceasta ar fi preformată în materialul embrionar, iar paraziții ajunși într'un astfel de material, ar deslănțui cu ușurință proliferarea. Susceptibilitatea este inexistentă la celulele adulte; ea devine o realitate abia în urma mecanismului de iritațiune repetată.

Un luxuriant polimorfism, caracterizează parazitul lui *Young*; iar faza amorfă, pe care adeseori o îmbracă, e considerată de autor, ca prototipul tuturor formelor observate.

Problema unui virus filtrabil, în etiologia cancerului, pusă în discuțiune întâi de *Borrel*, nu poate fi considerată azi, ca o chestiune neglijabilă. Și dacă s'ar spune că, acțiunea variațiilor paraziți cancerogeni, s'ar resuma la modestul rol de transmitere pasivă a unui virus invizibil, trebuie să recunoaștem că, unei astfel de presupuneri, nu-i s'ar putea imputa nimic.

Haaland și *Morris*, au putut obține cancer la șoareci și șobolani, prin inocularea lor cu un material filtrat, deci fără celule tumorale. Aceleași rezultate le-au obținut și *Keysser*, *Peyton Rous* și alții.

Acest din urmă autor, împreună cu *Murphy*, au arătat în comunicări ce datează din 1911, că materialul filtrat prin Berkefeld, al sarcomului găinilor, inoculat în musculatura pieptului, poate reproduce sarcomul tipic.

Lucrările acestor autori, mai ales importantele lucrări ale lui *Peyton Rous* au fost controlate și completate de către cercetorul englez *Gye*.

Acest autor, reparându-și un filtrat, din celulele tumorale triturate, a transmis cancerul lui *Rous* prin inocularea găinilor cu lichidul lipsit de celule. Din interesantele lucrări ale lui *Gye*, voi remerca următoarele.

Faptul că adăugarea cloformului la filtrat, diminuează sau suspendă virulența acestuia, precum și culturile obținute de dânsul și fotografiate de *Barnard*, denotă destul de clar, prezența unui astfel de virus. Însă alături de acesta, *Gye*, a mai aflat un principiu adjuvant, probabil de natura chimică. Acesta din urmă a putut fi izolat printr'o simplă centrifugare, căci el trece la suprafața lichidului, pe când microorganismul filtrabil se așterne la fund. Nici lichidul dela suprafață, nici cel dela fund, nu nasc neoplasme prin sine însuși. Studiul acesta nu e valabil numai pentru sarcomul găinilor, căci *Gye* l'a reprodus și cu câteva tumori transplantabile ale șoarecilor, ba chiar cu un cancer uman. Din toate aceste el a reușit să cultive organismul invizibil, căruia adăugându-i principiul chimic din filtratele clorofornate al sarcomului lui *Rous*, a

reprodus sarcomul tipic la găini. Concluziunea este că, ființa invizibilă e ubiquitară, aceeași, indiferent de tumoare și animal, pe când principiul chimic, e strict specific pentru fiecare animal, sau chiar fiecare țesut. În lumina acestor experiențe, cauza tumorilor ne apare deci, ca rezultând, dintr'o insumare de forțe, a doi factor concubini. Factorul chimic, accesoriu, neputând fi găsit în tumorile deja existente, a îndemnat la emiterea unei ipoteze, care pretinde că, s'ar produce în organism, sub presiunea diferiților iritanți.

Desigur că seria lucrărilor în acest sens rămâne deschisă și cercetări serioase — din viitor — le vor putea complecta, adevărate, sau infirmă.

Mi-ași lua totuși permisiunea de-a expune modul cum înțeleg diferiți autori, să interpreteze concluziunile experimentelor lui *Gye—Barnard*. Primul loc vulnerabil a doctrinei acestor doi autori, s'a părut multora, a fi procedeul de-a distruge elementul corpuscular prin adăgarea de cloroform, la filtrat. Prezența acestui compus împiedică și anumite procese fermentative și catalitice, mai ales dacă acestea sunt de natură lipoidală. Dată fiind această constatare, nu ne va mai surprinde părerea lui *Twort*, sau *Ewing* care pretinde că, virusul lui *Gye* ar putea fi tot așa de bine o ensimă, căci și acestea au proprietatea de-a se înmulți, deși nu sunt ființe vii. Și nici *Cartan* și *Oswald*, nu vor rămâne izolați, dacă susțin natura catalizică a principiului, natura unui virus chimic, produs de însăși celula, în ajunul proliferării sale.

Metoda de centrifugare, pentru separarea virusului încă nu a rămas infailibilă. S'ar putea, ca un virus enzimatic sau chimic încătușat pe calea adsorbției de un dispers coloidal mai mare, să se grăbească spre fund, împreună cu dânsul. Iar după constatarea lui *Murphy* și lichidul supranatant a culturilor anaerobe de placentă de șobolan, pot reactiva filtratul cloroformat. Acest lucru îl face să susțină cu hotărâre, natura enzimatică a virusului. Pe de altă parte, culturile de țesut embrionar imprimă filtratelor aceeași reactivare a factorului specific, ca și culturile de țesut neoplastice.

Examinarea critică a teoriilor parazitare, ne permite o seamă de constatări, bazate pe date clinice și observațiuni epidemiologice.

N'o să putem afla o analogie între tumori și bolile infecțioase. O boală infecțioasă, lansându-și agentul patogen din focarul primar, în țesuturi, produce o modificare patologică a însuși elementelor țesutului respectiv. Celulele canceroase, se depozitează pur și simplu în organe — metastaze — multiplicându-se pe cont propriu, nemodificând celulele organelor invadate și asemănându-se perfect, cu materialul tumorii mame. Tumorile de contact, observate la om, nu se pot pune pe

seama unei transmisiuni a agentului parazitar, ci se datoresc — mult mai probabil — unei simple implantări de material celular, care în noul teren, își continuă ne'mpiedecat, jocul caracteristic de proliferațiune. Cât privește așa zisul „cancer à deux“ cancerul conjugal, acesta nu poate fi atribuit deocamdată, decât numai unei pure întâmplări.

III. Patogenia Tumorilor.

Toate teoriile enumerate până acuma, au încercat numai o depistare a etiologiei cauzale a tumorilor, trecând cu tăcerea, întrebarea care se afirmă cu toată energia: care este patogenia lor, pentru ce se rupe la un moment dat starea de echilibru — și care este mecanismul intim al devierii, dela tipul fiziologic? — O seamă de autori, pun aceste fenomene în sarcina unei „modificări biologice a caracterului celulelor.“

Hansemann, crede în asimetria mitozelor, pe când *Borst*, privește acest fenomen ca o consecință a proliferațiunii. După acest autor, factorul biologic înăscut, e singurul motiv de anaplasie. *Hertwig*, admite pentru anumite cazuri, o hipertrofie nucleară, care prin descompunerea ei, ar da loc la o multiplicare desordonată. *Ziegler*, pe lângă dispozițiunea înăscută, încearcă să ne convingă de importanța unei dispozițiuni dobândite „durch Verlagerung von Zellen und Zellgruppen, oft aber auch durch Veränderungen in der Nachbarschaft der betrefenden Zellen“. Aceasta ar fi o teorie anaplastică. Concluziuni paralele cu acestea, trage *Boveri*, din lucrările lui făcute pe ouă de arici de mare. După dânsul, proliferațiunea, ar fi determinată de o constituție abnormală a cromozomilor. *Pertimali* admite pentru un număr de casuri, doctrina lui *Boveri*, cu toate imputările ce-i-se aduc din partea lui *Borst*, și *Ribert*.

După părerea acestora, constituția specială a cromozomilor ar fi — ca și asimetria mitozelor lui *Hansemann*, — un element consecutiv proliferațiunii. Pe de altă parte *Fischer*, găsind anomalia cromozomilor în toate multiplicările patologice ale celulelor, refuză acestora orice amestec, în patogenia tumorilor. Cu toate acestea *Beutner*, nu se sfiește să privească teoria lui *Boveri* ca „Gipfelpunct der heutzutage herrschenden morphofologischen Krebsstheorien.“

Orthner, invoacă și el o emigrare a celulelor din leagănul lor de origine, cari în noile așezământe, întâlnind condițiuni vitrege de desvoltare, sunt silite să-și păstreze și să-și acumuleze energia lor potențială. Proliferarea n'ar fi altceva, decât o risipă fără scrupul, a acestei economii de energii.

Ca antipod al acesteia, aflăm părerea lui *Moscooici*, după care „proliferația, începe în punctul cel mai inferior, al regenerării“, când ar avea loc o reorganizare a sistemului nuclear al celulei.

Lubarsch și Israel, cred și ei într-o augmentare a capacității de înmulțire a celulelor, prin anumite iritațiuni cronice. Această nouă proprietate a celulelor, atrage după sine o modificare fundamentală a morfologiei și fiziologiei celulare.

Marchand, Mertens, Seyderhelm și Lampe, văd în procesul de proliferare anumite toxine degajate din însăși celulele epiteliale și a căror acumulare deformează tipul fiziologic. *Mertens* a reușit chiar să extragă o toxină tumorală printr-o soluție de alcool, sau alcool și acid clorhidric.

Ca ultim alineat al acestui capitol, o să dau experimentele lui *Carrel*, care pornind dela principiul lucrărilor lui *Rous* și *Gye-Bernard*, aduce un nou și prețios aport, problemei patogeniei tumorilor.

Evoluția cercetărilor în această direcție e următoarea.

După constatarea lui *Rous*, că filtratele lipsite de celule, ale sarconului găinilor, pot reproduce tumorii la găinile lui *Gye* și *Barnard*, *Carrel* și-a propus să studieze acțiunea virusului carcinogen, asupra culturilor celulare. El voia să știe, dacă celulele normale ale organismului, ar putea fi transformate în celule maligne, prin simpla lor punere în contact, cu principiul filtrant al lui *Rous*? Atenția lui s'a fixat dela început asupra macrofagelor, recunoscând importanța celulelor ameboidale, ca vectoare a virusului tumoral. După o cultivare mai îndelungată a monocitiilor astfel tratați, a obținut prin incorporarea acestora găinilor normale, grefe positive, de sarcom *Rous*, tipic, cu toate că filtratul sarcomatos a fost demult înlăturat, prin spălări repetate, cu lichid nutritiv.

În acele condițiuni, monocitiile, au continuat să crească un timp oarecare, fără să trădeze o modificare a formei lor inițiale. Mai târziu însă, au început să se grupeze în mici grunji de celule bolnave sau mortificate, în jurul cărora, celulele normale, adoptând forma ameboidală se granulează, se vacuolează iar unele se transformă în fibroblaști.

Adausul de filtrat sarcomatos în această fază de evoluție monocitară, provoacă cu grabă dispariția grunjiilor mortificați și începe să lichifacă coagulul fibrinic al cultivei, ceea ce este primul semn de metamorfoză malignă. La marginea zonei de lichefacție, monocitiile în aparență distruși trec într-o formă specială, de fibroblaști degenerați. În același timp asistăm la devierea Ph-ului inițial în sensul unei acidifieri.

După această constatare, *Carrel* înclină să creadă că, tocmai celulele moarte ar fi acelea, cari prin lansarea anumitor principii chimici, din corpul lor desagregat, și-ar asuma răspunderea pierderii benegnității.

O altă interesantă constatare a distinsului autor american este că, virusul lui *Rous*, de-o vitalitate minimă în soluțiile fiziologice sau nutritive obișnuite, se păstrează foarte bine, ba suferă chiar o abondentă multiplicare, dacă se cultivă împreună cu un fragment de mușchiu, o suspensie monocitară sau înfine orice alt țesut viu. El crede că virusul

se multiplică fie la suprafață, fie la profunzimea celulelor adaugate; fără aceste crâmpene de țesut viu, factorul cancerogen își pierde eficacitatea.

Natura țesutului nu pare a fi de loc indiferentă căci exuberanta multiplicare a virusului ultravizibil din culturile leucocitare, nu se poate compara cu aceea din culturile de fibroblaști unde el abea să păstrează. Multiplicarea virusului e în strictă dependență de proliferarea și deci de activitatea metabolismului materialului, pe care s'a fixat.

Expunerea pe larg a acestor recente și interesante observațiuni nu ași putea-o face, fără riscul de-a-mi înunda limitele acestei lucrări, și închei cu cuvintele lui Bisceglie spunând că „Aus dem heutigen Stande unserer Kenntnisse eine endgültige Antwort auf diese Frage zu geben, wäre kaum möglich“.

Toți agenții enumărați până acum, indiferent de natura lor și-ar resuma acțiunea la unul și acelaș mecanism, sub o infinitate de variante. „Sie alle rufen die bösartige Umwandlung wohl nicht direkt, sondern nur indirekt hervor dadurch, dass sie zuerst eine Störung im Zellmetabolismus verursachen, die weiterhin zum Entstehen der onkogenen Substanz führt. Diese Substanz besitzt dann endgültig die Fähigkeit, die Normalzellen in bösartigen umzuwandeln“.

IV. Fondul biologic și cancerogeneza.

În acest capitol voi trece în șir, răspunsurile, ce s'au formulat cu privire la constituția, la predispoziția și la imunitatea în cancer.

Numeroasele momente cancerogene, pe cari le-am analizat mai sus, nu reușesc să modifice orice teren organic, în sensul unui proliferațiuni, cu toate că își desfășoară acțiunea în condițiuni identice. Acest fenomen, a făcut să se nască în mod automat presupunerea unei receptivități diferite, unei rezistențe speciale a organismului față de tumori. Studiile moderne, făcute asupra cancerelor inoculabile, la animale, au permis în totdeauna să se întrezărească, marea importanța a factorilor endogeni. O transplantare de material malign, poate fără nici un scrupul, să provoace tumora la unele animale, pe când altele, din aceeași specie, supuse aceluiași condițiuni de viață și aceluiași operațiuni, se arată uneori foarte refractare, față de cancerul experimental. Marea oscilațiune a rezultatelor, dela autor la autor, nu-și poate motiva vina, fără să învoace acest fenomen de rezistență individuală. Eloquent este iarăși faptul că, pe când la unele animale, proliferațiunea se deslănțuie cu grabă, în câteva zile, la altele dimpotrivă, întârzie luni întregi sau chiar ani. *Uhlenhuth și Seiffert* au observat o rezistență deosebită a șoarecilor și sobolanilor germani, pentru prima generație a tumorei

consanghinilor lor britanici. Primele pasagii însă duc la o grabnică uniformizare a creșterii tumorilor. Același lucru l'am putut constata și noi când — dela un șoarece canceros adus de mine de la Viena — am făcut prima grefă la sursa noastră. După două săptămâni de dezvoltare exuberantă, tumora întrecuse însăși mărimea animalului. O acomodare a tumorei la sursa noastră, s'a întâmplat și la noi, totuși încă, după al 6-lea pasagiu, tumoarea nu pare a fi ajuns la o virulență, definitiv adaptată la animalele noastre.

H. Elsner, admitând existența momentului iritativ ca factor producător de cancer, accentuiază importanța motivului endogen, mai ales în producerea cancerelor organelor interne.

C. Lewin, însă, își manifestă părerea că factorul endogen, nu poate fi decât excepțional, cauza unei tumori „și că boala este produsă — în majoritatea cazurilor — de însumarea anumitor procese iritative, cunoscute, sau nu“.

Problema unei dispozițiuni ereditare, se agită de timp îndelungat. Unii autori, voiesc s'o considere ca un prețios aport a ideii parazitare. Ea e totuși departe de-a înfățișa un adevăr neîndoielnic, cu tot numărul important al observațiunilor clinice. Faptul că, tumorile se pot întâlni în serie, în anumite colectivități familiale, ar îndreptăți în aparență suspectarea factorului ereditar. Inșă interpretarea acestei observațiuni, reclamă o deosebită precauțiune, căci dacă neoplasmalele îmbracă uneori aspectul familial, aceasta n'ar putea fi decât un joc de hazard, al unei boale destul de răspândite.

Controlul experimental al problemei, are o valoare minimă, nu doar fiindcă executarea lui ar lăsa de dorit, sau ar lipsi autoritatea numelor, ci din simplul motiv că, rezultatele sunt atât de opuse, încât adoptarea unei mărturisiri convinse, nu ne pare încă cu puțință. Pe când *Maud Slye*, în urma unui studiu monumental, făcut pe un gigant material de experiență — 40.000 șoareci — instigă pe lângă importanța momentului ereditar, *Borrel* nu a putut observa nici o tumoare la urmașii animalelor canceroase, cu toate că i-a observat mai bine de doi ani. După *Maud Slye*, rezistența și susceptibilitatea în cancer se transmite urmașilor, după toate rigorile legii mendeliene. Susceptibilitatea canceroasă se traduce „ca un caracter mendelian recesiv simplu“. Această contradicție între autori, a îndemnat pe Lewin să-și pună cu drept cuvânt. întrebarea că, „oare care poate fi valoarea eredității sau neeredității, unei constituții blastomatoase?“. Presupunând chiar, că ar exista un factor ereditar, asupra lui nu ar cădea decât vina eredității terenului și nici de cum aceea a tumorei însăși.

V. Fenomenul de imunitate în cancer.

Această problemă a preocupat în cea mai largă măsură pe cercetători. Cu toate acestea, nu s'a ajuns încă, la formularea unei rezoluții definitive. Imunitatea activă, în tumorile maligne s'a observat de către *Jensen*, la șoarecii cu grefe carcinomatoase eșuate. O a doua grefă, găsea animalul refractar. Experiențele lui *Ehrlich-Apolant*, au demonstrat aceeași rezistență, dobândită de animalele vaccinate cu material tumoral, puțin infecțios. În urma acestor constatări, s'a născut întrebarea, dacă această imunitate este sau nu identică cu cea naturală. Fără să intru în discuția amănunțită a chestiunii, destul de complexe, voi aminti observațiunea făcută la animalele lui *Apolant*, cari prin vaccinarea amintită, nu rămân de loc scutite de neoplasiile spontane. Aceasta a făcut pe *Clunet*, *Bashford* și *Haaland* să susțină dualitatea fenomenului de imunitate. *Lewin* însă, dă pentru ambele o singură explicație. După dânsul, celulele proliferate, ale tumorilor spontane, prin noile proprietăți biologice ce și-le câștigă, se pot identifica perfect, din punctul de vedere antigenic, cu materialul tumoral introdus în mod pasiv. Ambele vor atrage după sine stimularea anticorpilor specifici sau generali și deslănțuirea fenomenelor de apărare.

Haenedel, atribuie sist. reticulo-end. o importanță fundamentală, în desfășurarea fenomenelor de rezistență și imunitate, ba chiar și în geneza tumorilor, lucru pe care l semnalez și eu, în una din experiențele de mai jos

Rhoda Erdmann, invoacă și ea facilitarea transmiterii experimentale la cancerului la animale, în urma blocării sistemului reticulo-endotelial al acestora, prin injecții de tuș.

VI. Funcțiunea endocrină și cancerogeneza.

Această problemă a fost pusă pentru prim dată, de către *Beatson*. Până azi nu a reușit încă să recolteze prea multe sufragii, căci respinsă de unii, susținută de alții, ea atârână încă între două păreri. Secrețiunii interne a sferei genitale i-se impută de către *Beatson*, *Lett* și alții, provocarea cancerului mamelei, a uterului, ovarului și a testicului. Nu e cruțată nici tiroida, dupăcum nu e nici suprarenala și hipofiza, căci *Schirtlaw* pretinde a fi obținut o ameliorare într'un cancer esofagian inoperabil, prin administrarea de tablete, preparate din aceste glande.

Felul cum înțeleg diferiții autori, să interpreteze aceste date, nu e locul să l redau aici. Doar glanda timus să fie reamintită, căreia, — după cum o să insist în una din paginile viitoare, — i-se atribuie un

rol fundamental, în apărarea organismului față de tumori. Aceasta este glanda privilegiată a lui *Freund și Kaminer*, care, după acești autori, ar fi marele depositar de substanțe litice antitumorale, a organismului.

Partea experimentală a problemei factorului endocrin, e foarte bogată. *Ko-rentschewsky, Engel, Freund-Kaminer* etc., au demonstrat că timusul inhibează creșterea tumorii la animale. Tiroida ar fi animată de proprietăți opuse acestora, căci după avizul lui *Rhodenberg, Bullock și Johnston*, această glandă ar favoriza creșterea cancerului experimental.

Aceiași autori, împreună cu *Strong, Joanovici și Almagia*, constată momentul inhibitor în urma unei castrări, pe care însă *Graf, Goldzieher și Rosenthal, Sweet, Corson-White și Saxon*, îl pune energic la îndoială, aducând rezultatul experiențelor în legătură cu etatea animalelor, în momentul castrației.

Robertson, Brailsford-Burnet și Engel: găsesse că extractul hipofizar ar favoriza creșterea tumorilor transmisibile, diminuează însă cancerul gudronal (Seel.)

Engel, găsește o necroză a tumorii în urma injecției cu adrenalină, iar *Risse și Poos* o inhibire prin insulină.

VII. Influența rasei și a genului.

Influența rasei și a genului asupra producerii cancerelor, este iarăși o problemă, ce merită cea mai încordată atenție. Nu numai la animale, dar chiar în specia umană, aflăm cele mai interesante diferențe de receptivitate. Predispozițiunea celulară și tisurală, se impune ca un fapt precis. Predominanța neoformațiilor epiteliale, la unele animale, iar cele conjunctive la altele, ne face să ne cugetăm la o susceptibilitate specială, a unuia, sau a celuilalt sistem, pentru aceeași cauză cancerogenă. Pe de altă parte, spiroptera, dă aproape numai epiteliome, parașiții exclusiv sarcome, iar cancerogenii chimici, provoacă în majoritatea cazurilor poliferațiuni epiteliale.

VIII. Alimentațiunea.

Alimentațiunea a fost invocată cu insistență, ca factor ce influențează nașterea tumorilor. Cazul negrilor americani e destul de eloquent. Pe când în patria mamă, cancerul negrilor constituie o raritate, la cei exportați în Lumea Nouă, boala e destul de frecventă. Incercările la animale, au reușit să confirme, o importantă parte al acestui capitol. Astfel lanolina și colesterina favorizează izbucnirea cancerului prin iritațiune gudronală, sărurile de potasiu de asemenea; calciul dimpotrivă, îl împiedică. *Akamatsu* acuză grăsimile, ca factor favorizant al cancerului gănilor. *Händel și Tadenuma*, cred că, zahărul ar avea acelaș rol, prin acidul lactic, la care dă naștere. *Yoshitomo Fujimaki*, pretinde a fi produs un cancer gastric la șobolanii albi, alimentați cu o dietă săracă în vitamina A, sau diete deficiente, în general. Daunele vitaminice, au fost remarcate de altcui, și de *Saiki, Erdmann, Haagen și Börnstein*.

Din cele expuse până acum, se vede clar că, problema cancerului, deși departe încă de o soluțiune desăvârșită, este bine încadrată, de focul concentric al experimentelor moderne. Teoria embrio-genetică, precum și teoria parasitară pură, sau aceea a iritațiunilor cronice, își menține încă locul de frunte în această problemă de enervantă actualitate. Aceasta nu înseamnă însă, că mulțimea celorlalte păreri, înșirate mai sus, trebuiesc numai decât subordonate uneia dintre cele trei păreri autoritare. O deosebită atenție merită desigur, chestiunea celulelor smulse din anturajul lor histofisiologic, cari rătăcind prin organism, sunt aruncate într'un țesut strein ca alcătuire și funcțiune. Dacă acest material de transport adoptă pe cont propriu hiperplasia de rea natură, sau dacă are nevoie de vreo iritațiune, ori un virus special, rămâne încă întrebare fără răspuns. Același lucru se poate spune și despre mecanismul intim al iritațiunilor atât de multiple; dacă acestea pot sau nu pot, acționa cu succes și asupra unui țesut normal, sau cel puțin în poziție normală, sau poate modifică chimismul biologic al celulelor, silindu-le spre multiplicări anormale? Seducătoarea doctrină alui Freund—Kaminer nu e încă destul de controlată, iar Gye nu ne-a spus încă, dacă virusul descris de dânsul, este sau nu o entitate bacteriologică autonomă; sau e o enzimă, un ferment, sau alt produs chimic, sub dependența însăși a celulei viețuitoare?

Bazați pe aceste fapte, suntem siliți să credem toate doctrinele, însă vom fi prudenți, dacă nu ne vom încrede încă, în nici una din ele.



CAPITOLUL II.

Teoria Freund-Kaminer

I. Fondul biologic și predispoziția la tumori.

Un interes deosebit, prezintă cercetările lui *Freund* și *Kaminer*, nu numai din motivul că, ne-a pus la dispoziție o nouă metodă pentru diagnosticul serologic a tumorilor, dar și fiindcă ne desvăluie o latură — nebănuite încă — profund științifică, a problemei cancerogenezei. Aceste lucrări, cari se continuă neîntrerupt de aproape 20 de ani, au avut ca punct de plecare constatarea că, un ser normal — adică serul unui individ necanceros — provoacă topirea *in vitro*, a celulelor canceroase. Serul de bolnav nu numai că nu produce fenomenul de topire, dar și preservă celulele canceroase de acțiunea litică, a serului normal. Metoda de cercetare a autorilor vienezi, este în principiu următoarea:

Se ia țesutul tumoral — preferabil material de autopsie — evitându-se țesutul normal, grăsimile și părțile degenerate, se toacă mărunt și amestecat — cu de 5 ori greutatea lui — cu o soluție de 6 p. 1000 NaCl + 10 p. 1000 fosfat de Na monoacid, se presează puternic cu ajutorul unui pistol, printr'un ștergar de bucătărie, obișnuit. Celulele tumorale trec prin porii pânzei, în lichidul amintit, de unde se adună prin centrifugare și spălare repetată cu același lichid. Sedimentului obținut i-se adaugă o cantitate de 10 ori mai mare din soluția sărată și fosfatată plus o soluție de trikresol sau florură de Na, pentru conservare. Emulsia astfel obținută se poate păstra la gheață — aproxim. +2° — timp foarte îndelungat. Trebuie evitată temperatura prea joasă, căci înghețarea celulelor, face emulsia inaptă pentru orice experiment citolitic. În momentul executării experienței, se aduce numărul celulelor la aproximativ, 20 pe un patrat mare a lamei Thoma—Zeiss se pun 2—3 picături din emulsia celulară + 20 picături ser în câte-o eprubetă mică închisă cu dop și după 24 ore de ședere la termostat, se numără din nou.

Tot dânsii au descris și o reacțiune specifică de tulburare, ca

având loc între un extract tumoral și serul bolnav. Serul normal suspendă tulburarea produsă. Această reacțiune au putut-o produce și cu filtrate de conținut intestinal, indiferent dacă tumoarea era pe tractul digestiv sau în altă parte. Substanța litică se poate extrage în eter, iar serul astfel tratat, își pierde proprietatea de-a topi celulele canceroase. Această substanță nu este dializabilă, e termolabilă și e precipitabilă prin alcool. Ea nu e specifică pentru om, ci există de-o potrivă la o serie întregă de animale. Substanța litică e considerată ca o combinațiune organică saturată, bibasică, de acizi grași și denumită de autori „Normalsäure“; lipsește în țesutul și serul canceros, este precipitabilă din alcool, putându-se obține pură ca sare de barită sau argint. Această substanță ar fi mai abondentă în serul copiilor de sân și a oamenilor tineri în genere, puțină sau deloc în serul indivizilor în vârstă. Însăși organele conțin acest acid gras, iar tymusului îi revine meritul de-a deține primul loc în serie. Organele bolnave nu'l conțin, deasemenea lipsește și în locurile de predilecție ale tumorilor canceroase. O iritațiune specifică — gudron, funingine, suc de tăbac, raze X etc., — ne permite înlăturarea ei experimentală, din pielea animalului expus uneia din aceste iritațiuni.

A doua substanță, a cărei prezență caracterizează serurile bolnave, prezervând celulele blastomatoase de tendința distructivă a serurilor sau extractelor de țesuturi sănătoase, se consideră ca aderând de fracțiunea euglobulinică a serului și ca fiind o nucleoglobulină, bogată în conținut fosforic.

Absența „acidului normal“ din ser, țesuturi sau locuri de predilecție, e considerat de autori, ca un moment predispozant local sau general, pentru dezvoltarea cancerelor. Pe de-altă parte, prezența factorului activ, „Karzinomsäure“ și în conținutul intestinal, a determinat pe *Freund* și *Kaminer* să creadă că, aceasta ar servi țesutului canceros, ca un prim „material de construcție“. Acest principiu ar lua naștere în urma unei descompuneri anormale a grăsimilor, cari se transformă astfel în acizi dicarbonici nesaturați, unde funcțiunea carboxilică e legată de același grup de Carbon situat în același plan. Simpla adăugare a acestor acizi unui ser normal, e suficientă pentru a-i anihila puterea distructivă și a apăra emulsia celulară de topire. Noua proprietate, dobândită astfel de către ser, se pune în contul unei modificări specifice a nucleoglobulinelor, prin augmentarea conținutului lor în hidrați de carbon. Și fiindcă acești produși neobișnuiți, pot fi realizați și în afară de tumori, se presupune „o modificare primară, în urma căreia în organism iau naștere procese false de asimilare, cari în locurile, cu lipoidul epuizat, în urma iritațiunilor, provoacă o creștere abnormală a

tesutului" (Kaminer). Ar exista prin urmasa două momente complimentare: dispozițiunea țesutului și iritațiunea, și numai coexistența ambelor justifică nașterea unei neoplasii canceroase.

Aceste interesante rezultate, deși principial admise, cu majoritate de sufragii, nu se bucură încă, de confirmare definitivă în unele chestiuni de detaliu. Studii din laboratorul lui *Waterman* aduc o confirmare, în general, a lucrărilor lui *Freund* și *Kaminer*. Totuși acest autor își exprimă regretul că, aceste lucrări, sunt prea puțin controlate, afară doar de valoarea diagnostică a citolizei, care nu este de loc capitolul principal al lucrărilor celor doi autori.

Faptul că, substanța litică este de constituția acizilor grași, și-ar găsi o oarecare confirmare în lucrările lui *Nakahara Waro*, care prin injecții de oleat de Na, acid oleic și linoleic, a reușit să mărească rezistența animalelor împotriva tumorilor inoculabile. Adevărat e însă că, nu toate derivatele acizilor grași produc un efect analog, iar mersul tumorii deja grefate, continuă a fi progresiv și neinfluențabil de substanțele amintite.

Lecloux, asociind pensulării cu gudron, badijonării simultane cu oleat acid de Na, a reușit să obțină o întârziere a izbucnirii carcinomului la șoareci.

În aceeași ordine de idei, nu trebuie uitate lucrările lui *Hirschfeld*, care prin adăugarea de ser normal¹⁰ la o tumoră inoculabilă, diminuează în mod apreciabil virulența acesteia. Adăugarea la tumoră de ser canceros nu influențează întru nimic virulența ei.

Albrecht-Joanovicz și *Rhoda Erdmann* recunosc în lucrările lor existența unui principiu protector în plasma cancerosilor, iar *Dungern* și *Werner* susțin deja de 29 ani, părerea că, factorii iritativi sunt incapabili să producă o tumoră, prin forțe proprii, ci numai în urmă deprecierei principiiului inhibitor, care în mod fiziologic apără celulele de multiplicările autonome.

Maximow observă în explantate de țesut mamar de iepure, multiplicări cu aspectul tipic carcinomatos, datorită poate pierderii unui element moderator al creșterii normale.

S'ar putea, ca nici hormonul inhibitor din doctrina lui *Lauterborn* să nu fie altceva decât elementul litic a lui *Freund* și *Kaminer*

Asemănătoare cu doctrina lui *Freund-Kaminer*, e părerea lui *Robin* care atribuie rolul cancerizării, unui ferment proteolitic, ce transformă azotul albuminoid, în azot solubil. Această curioasă elaborare s'ar face mai mult în organele relativ sănătoase. Acest lucru, determină pe autor, să se cugete la o fază de precancerizare anatomică, punându-și întrebarea că, oare cancerul nu ar putea fi la'nceput o boală generală, iar locali-

zarea secundară să fie determinată de acțiunea vre-unui factor iritativ ?

Peracchia, încă privește cancerul ca o boală generală, la baza căreia, stau anumite modificări umorale, ce depind de etate și de atrofia diferitelor organe. În mod identic se pronunță *Fichera*, *Gussio* și *Bracanti*.

II. Lucrări asupra „oncolizei“.

În lucrarea aceasta precum și în alte lucrări cari vor urma, mi-am propus, să încerc o verificare complectă, a părerilor lui Freund și Kaminer. Ori aceste fiind extrem de cuprinzătoare, mi-ar fi fost cu neputință ca în cadrele acestei publicații, în mod forțat limitată, să-mi pot ajunge scopul și să satisfac dorința D-lui Prof. Moldovan, care mi-a creditat mie aceasta plăcută însărcinare.

Am abordat deci un singur capitol și anume pe acela al „oncolizei“ și valoarea ei serodiagnostică.

Intenția mea a fost, să examinez acest procedeu de diagnostic, în comparație cu alte procedee de dată recentă și să stabilesc valoarea exactă a metodei citologiei în cadrul oscilant al celorlalte procedee. Mi-am fixat ca normă de comparație reacțiunea Botelho, Roffo și Kahn dintre cari a trebuit se renunț la ultimile două; la reacțiunea Roffo, fiindcă mi-a refuzat dela început preciziunea susțintă de autor, întrucât din 20 seruri canceroase, n'am înregistrat decât o singură pronunțare pozitivă. Iar la reacțiunea Kahn, fiindcă am întâmpinat prea mari dificultăți în recoltarea materialului. Reacțiunea Botelho mi-a servit însă până la fine ca un prețios criteriu comparativ.

O să redau în câteva rânduri starea actuală a problemei reacțiilor încercate pentru diagnosticul tumorilor.

Aceste reacțiuni nu sunt deloc puține. Și fiindcă nu am intenția să fac un istoric al tuturor reacțiilor căzute de mult în desuetudine, vor fi reamintite numai următoarele: metoda pentru determinarea indicelui antitriptic, propusă de *Brieger*; reacțiunea meiostagminici alui *Ascoli*; reacțiunea de fixare a complementului alui *v. Dungern*, *Yamanouchi* și *Litchowsky*; reacțiunea lui *AlJerhalden*; metoda anafilactică a lui *Ransohoff*; reacțiunea cutanată a lui *Boyksen*, cu ajutorul serului lui *Alderhalden*; reacțiunea *Roffo*, *Kahn*, *Freund-Kaminer* și *Botelho*.

Cu excepția ultimelor 4, aceste reacțiuni nu se mai bucură azi de nici o considerație. Pe lângă că nu sunt specifice, sunt și prea puțin practice și deci clinic inutilizabile.

Reacțiunea lui Roffo constă în acea că, serurile canceroase se nuanțează altfel în prezența roșului neutru, decât cele „normale“. Autorul crede că, aceasta e o proprietate caracteristică a serurilor tumorale.

Ea ar fi independentă pe ph-ul sanghin, însă în strânsă relațiune cu CO₂ din combinația proteică, întrucât îndepărtarea proteinei, duce la suprimarea reacției. Fenomenul se mai pune în legătură cu combinația contractată de roșul neutru cu fermenții proteolitici, sau proteinele în general.

Technica reacțiunei e următoarea: 5 picături roșu neutru 1 p. 1000 + 2 cc. ser clar. Virajul roșu pe care serul îl împrumută, constituie un semn pozitiv, iar păstrarea nuanței galbene, va caracteriza serul necanceros. După constatările lui Roffo, reacțiunea e promptă în toate cazurile de cancer și ne scutește astfel de prejudicii diagnostice. Etatei bolnavului nu o influințează și e indiferent dacă tumoarea datează abea de câteva săptămâni, sau că datează de luni sau ani.

Cei cari au controlat reacțiunea roșului neutru nu au putut confirma aceste date. *Beric*, spre exemplu, repetând lucrările lui *Roffo*, e departe de-a fi ajuns la preciziunea de diagnostic pledată de profesorul brazilian. În mâinile lui *Beric* procentuația pozitivă n'a întrecut deloc cifra de 48 p. 100 a cazurilor precis diagnosticate de cancer. Dintre cele 12 seruri de tuberculoși, examinate de dânsul, 7 au produs virajul pozitiv. Acest lucru determină pe *Beric*, să nu atribue reacțiunei lui *Roffo* nici o importanță în diagnostic. Și mai hotărât este refuzul meu, căci după cât am amintit n'am reușit să obțin decât incidental un rezultat pozitiv.

Reacțiunea albuminei A, a lui Kahn, destul de recentă ca dată, se bazează pe evidențierea în serul bolnav a cantității unei anumite fracțiuni albuminice. Această albumină, numită albumina A, este cea mai hidrofila dintre albuminele organismului, deci foarte solubilă în solvanții obișnuiți ai acestor substanțe. În ceea ce privește valoarea ei acid-aminică ea e cea mai săracă în triptofan; un alt caracter important este că această fracțiune albuminică e mai greu precipitabilă din soluțiuni. E prezentă în sânge, în organe, în diferitele secrețiuni, iar în caz de tumori, scăderea apreciabilă la care e supusă această substanță, se explică prin aviditatea cu care e acumulată de celula tumorală. Această constatare este însuși principiul reacțiunei căci absența ei din ser, pledează pentru acumularea ei în tumoare.

Pentru evidențierea acestei albumine, *Kahn* a propus următoarea metodă simplă: se lasă 3 picături de sânge, să picure libere pe-o hârtie de filtru, se taie hârtia așa fel că între periferia ei și a picăturilor de sânge să rămână o zonă liberă, de 1/2 cm. Cu ajutorul unei agrafe — cu vârf de corn, — se suspendă hârtia în aer spre uscare, până ce hemoglobina părăsindu-și culoarea roșie, trece ușor în gălbui. Pentru a solva albumina A, ne folosim de-o soluție de sultat de amoniu 37,2 la 100.

6,5 cc din această soluție se pune într'o eprubetă în care am așezat hârtia cu picăturile, se lasă la o temperatură de 26° timp de 10 minute, apoi se încălzește într'o baie marină până la fierbere. După răcire, se citesc rezultatele probelor, pe cari din precauțiune le-am făcut în exemplare duble.

Autorul reacțiunei clasifică rezultatele după 4 grade de intensitate, etichetând cu

negativ: lichidele intens tulburi sau tulburi; *slab pozitiv*: cele cu o tulburare medie; *pozitive*, cele cu o mică tulburare; *intens pozitive*, pe cele opalescent-clare. *Tinozzi* le împarte în 3 grupe, din cauza dificultății de a distinge între ele soluțiunile cu o precipitare medie. Cele intens tulburi și tulburi însemnându-le cu — (negativ); slab tulburi, transparente, cu + (pozitiv); pe cele dubioase cu ±. *Wotschall* admite numai două grupe; + și —.

Examinarea se face întotdeauna în plină lumină, proiectând tubul pe un fond întunecat. Opalometrele recomandate de *Hirsch-Stammreich*, *Nelke-Glücksman* și *Wottshall*, nu par a fi necesare.

Procentuația reacțiunilor pozitive, în cazuri de cancer indubitabil, este după *Tinozzi* de 68 p. 100, operațiunile și iradiațiunea influențează sufragiul reacțiunei. Sarcomele nu dau cu ajutorul acestei reacțiuni, rezultate pozitive, decât în jumătatea cazurilor. După indicațiile aceluiași autor, procentuația reacțiunilor pozitive în alte boli e de 33 p. 100, negative 61, 10 p. 100, iar dubioase 5,7 p. 100.

Această reacțiune, departe de-a fi strict specifică, poate duce pe lângă o executare îngrijită, la rezultate destul de apreciable.

Reacțiunea citolitică a lui Freund-Kaminer, expusă principial în una din paginile precedente, se execută în următorul mod: 2 picături din emulsia celulară —cancer— se picură într'o mică eprubetă —de aglutinație—, apoi alte douăzeci de picături ser de examinat, se amestecă și se numără celulele în câteva patrate a lamei *Zeiss* sau *Bürker*. Adăugând câte 2 picături trikrezol în fiecare tub, le astupăm cu un dop de cauciuc — după cum o fac autorii, — însă un dop de plută sau chiar de vată, nu mi-se pare a prezenta nici un inconvenient.

În ceea ce privește emulsia, autorii recomandă, ca ea să fie astfel făcută, încât după adaugarea celor 20 picături de ser, să se numere aproximativ 20 de celule pe un patrat mare a port-obiectului. Dupăcât am putut observa până acuma, aceasta constituie partea cea mai dificilă a reacțiunei, pentru începătorul care, prin centrifugări, numerotări și diluții, tatonează empiric, pentru a ajunge la acest număr convențional, de 20. Chestiunea nu este însă de loc dificilă, o împărțire și înmulțire simplă o rezolvă în câteva minute. Dau aici procedeul pe care l'am urmat eu, când negăsind nici o indicațiune referitor la ea, nu eram nici eu departe de dibuirile celorlalți.

După ultima centrifugare, decantez lichidul și emulsionez masa celulară de pe fundul tubului în câțiva cc., de lichid sărat și fosfatat. Dupăce am amestecat bine cu ajutorul unei pipete de 5 cc., sau 10 cc. — după cantitatea emulsiei, — iau două picături într'o eprubetă mică, îi adaug 20 picături din lichidul *Freund-Kaminer* și fac numerotarea. Să presupunem că am aflat în medie 60 de celule pe un patrat mare al lamei de numărat; ori nouă nu ne trebuiesc decât numai douăzeci.

Cunoscând cantitatea emulsiei, — să presupunem că e de 5 cc. în exemplul nostru — vom înmulți numărul acesta cu numărul ce exprimă media celulelor de pe un patrat — deci 60 — și împărțim cu 20 — media necesară de celule.

$\frac{60.5}{20} = 1.5$ Complectând cei 5 cc., de emulsie nativă la 15 cc., — cu ajutorul lichidului obișnuit, amestecând bine și numărând (2 pic. la 20 lichid) vom constata media dorită.

Un alt lucru, asupra căruia ași atrage atenția, este felul cum trebuie să se facă amestecul serului cu picăturile celulare. Omogenitatea perfectă a acestui lichid este o condițiune principală. Autorii o realizează scuturând puternic tubul, astupat cu un dop de cauciuc.

Eu prefer să o fac cu ajutorul unei pipete Pasteur, aspirând și suflând lichidul de marginea tubului. Fac acest lucru pentru a evita formarea de bule de aer, cari după procedeul distinșilor autori se formează din abundență. Aceste bule, după cum ușor se poate constata privindu-le sub microscop, fixează de suprafața lor, prin mecanismul adsorbțiunii un număr imens de celule tumorale, așa încât picătura de ser pusă pe bara cu pătrățelele va arăta întotdeauna un număr mai mic decât numărul real al celulelor conținute. Acest lucru, n'ar putea fi privit ca o greșală, dacă omogenizarea prin scuturare s'ar executa cu aceeași vigoare sau aceeași durată la ambele numerotări, ca adsorpția bulelor formate, și ne răpească aceiași număr de celule de ambele dați. Lucrul e însă greu; și e suficient ca, la a doua numerotare să se scuture tubul mai mult, sau mai puțin de cât la prima, ca să obținem un rezultat negativ când el de fapt nu există; sau făcând lucrul invers, să ajungem să numărăm și a doua oară, tot atâtea sau aproape tot atâtea celule ca la prima numerotare, conchizând la un rezultat pozitiv ireal.

Acestui procedeu se datorează probabil și cele câteva rezultate, puțin justificate pe cari le-am obținut la primele încercări, cum e spre exemplu liza de 0 la 100 din primul tablou, când ea ar fi trebuit să fie de 10—15 la 100, sau poate chiar mai mult.

Prin procedeul adoptat de mine, pe lângă că se obține întotdeauna numărul real de celule, se exclude și riscul unor rezultate ireale.

Pentru a obține însă o corectă omogenizare prin acest procedeu, va trebui să evităm aspirarea în întregime a lichidului, căci aerul ce năvălește în pipetă împreună cu ultimele picături, va forma aceleași bule indezirabile.

E bine iarăși, dacă picătura de emulsie cade direct pe fundul tubului căci altfel, lichidul evaporându-se celulele rămân fixate de pereții pe cari s'a prelins picătura, obținând la numerotare un număr mai mic decât ar trebui.

Această reacțiune a fost mult controlată, iar asupra utilității ei practice, s'au creat diferite păreri, dintre cari cele mai multe, sunt favorabile autorilor. Astfel *Ranzi* și *Amiradzibi*, pretind a fi putut diagnostica precis cancerul în 75 la 100 a cazurilor, iar procentuația aflată de *Arzt* și *Kerl*, se urcă până la 83 la 100 a cazurilor ireproșabil diagnosticate; *Stämmer* iarăși, o află numai de 80 la 100, pe când *Kraus*, *Graff*

și *Ranzi*, abea de 71,4 la 100. Reacțiunea nu pare a fi strict specifică și adeseori se pronunță cu aceeași lipsă de liză, ce caracterizează serul tumoral, în cazuri de graviditate, malarie, dupăcum am aflat-o eu și în diferite alte boli, așa încât, reacțiunile pozitive întâlnite în cazuri necanceroase pot varia între 10 și 15 la 100. Pe de altă parte, după cum au constatat *Kraus* și *Graff*, serul luat din cordonul ombilical uman, se comportă identic cu un ser canceros.

Ishiwara, a cercetat liza celulelor sarcomatoase prin serul șobolanilor cu grefe de sarcom tip Lewin și a văzut că, rezultatele sunt de parte de-a indica prezența tumorii, cel puțin la început. După o lună, liza se suprimă de obicei la șobolanii sarcomatoși, iar după extirparea tumorii, se restabilește numai decăt.

Technica originală alui *Freund-Kaminer* a fost supusă la diferite modificări, de către *Piccaluga*, *Nather*, *Orator* și *Knipfer*, apoi de *Koritschoner* și *Morgenstern*, cu scopul de-a o face mai expeditivă și în același timp mai exactă. Inovația principală, care i-s'a adus este înlocuirea numărătorii cu examinarea la refractometru. Acest procedeu își datorește rațiunea faptului că, serul, amestecându-se cu substanțele eliberate în urma lizei celulare își mărește indicele de refracție, proporțional cu cantitatea celulelor topite. Serurile cu indicele de refracție nemodificat, sau puțin modificat (ușor urcat) la a doua probă, vor pleda pentru originea lor canceroasă, pe când urcarea promptă a aceluiaș indice, va indica proveniența lor „normală”. Prin acest procedeu, *Koritschoner* și *Morgenstern* ar fi atins procentuația de 100 la 100, pe când *Orator* și *Knipfer*, adoptând aceeași metodă, au obținut rezultate destul de modice, neputând constata abea în 67 la 100 a cazurilor, prezența unei tumori blastomatoase.

Perachia, controlând toate aceste metode de oncoliză, bazat pe numeroasele cercetări proprii, precum și pe ale altora — mai ales ale lui *Nather* și *Orator* — se identifică aproape, cu părerea lui *Freund-Kaminer*. El privește această reacțiune, ca expresia unei predispozițiuni canceroase, o predispozițiune biochimică sau umorală, ce crește cu etatea individului și care depinde de uzura diferitelor sisteme și organe. Topirea celulelor, făcută cu serul „normal” al indivizilor tineri, este mult mai promptă decăt cea cu serul „normal” a celor înaintați în vârstă. Și adeseori constatăm absența lizei la indivizi complect sănătoși, fără să putem învinui prezența vreunui blastom, ci doar numărul anilor, dincolo de 40 sau 50.

Reacțiunea Botelho, reacțiune simplă și expeditivă, se pretează la diagnosticul serologic al tumorilor, într'o procentuație destul de ridicată. A fost mult modificată de-alungul ultimilor ani, însă aceste modificări nu par ar fi adus o urcare prea apreciabilă a preciziei ei. N'o să redau toate aceste modificări ci numai pe aceea de care m'am folosit eu, în executarea reacțiunilor comparative și anume, procedul lui *Todesco-Pollack*. Acest autor crede de-o deosebită importanță examinarea refractometrică a serului și acomodarea cantității întrebuințate, după

indicele refractometric constatat. Valoarea acestui indice depinde de cantitatea albuminei serului.

Serul steril, se examinează la refractometrul Pullfrisch asupra concentrațiunii albuminei, luându-se ca etalon, valoarea de 8 la 100. Când serul are refracțiunea ce corespunde acestui conținut albuminic, se folosesc 0,5 cc. Dacă însă scara refractometrică ne va indica valori mai mici sau mai mari decât cifra etalon, cantitatea de ser întrebuințată va fi într'un raport invers cu cifra de 8 la 100. Vom lua deci mai mult ser, decât 0,5 cc., când refracția ne atrage atenția asupra unor valori mai mici de albumină decât cifra de bază și mai puțin în caz contrar. O formulă simplă dată de acest autor ne permite cu ușurință calcularea serului necesar, în cazul când albumina lui nu se suprapune cu cifra indicată ca normală. Reactivul recomandat de Todesco-Pollack constată din următoarele soluțiuni :

- 1 Ser fiziologic (7.5 gr. pentru 1000 apă destilată)
2. Soluțiunea acidă :
 - a) acid-nitric chimic pur de 360 Beaume 1 cc.
 - b) ser fiziologic 100 cc.
- 3 Soluția iodo-iodurată :
 - a) iod metallic bi-sublimat 1 gr.
 - b) iodură de K 2 gr.
 - c) apă distilată 210 gr.

Această din urmă soluțiune, se păstrează în sticlă brună, hermetic închisă și într'un loc întunecos. Autorul insistă asupra importanței fiolajului în sticlute hermetic topite. Asupra acestui punct, o să revin ceva mai jos.

Etapele reacțiunii sunt următoarele : 3 cc. din soluția acidă, se pun într'o eprubetă obișnuită, apoi cantitatea de ser, refractometric corectată. Se adaugă 0.5 cc. din soluția iodo-iodurată, iar precipitatul ce se formează, dispare la scuturare. O a doua adaugare de 0.5 cc. reactiv iodat dă același precipitat efemer. Adăugat în a 3-a repriză, precipitatul ce va dispărea la agitare, ar indica serul necanceros, iar cel ce persistă va pleda pentru cancer. După gradul de intensitate vom nota : +, ++, +++, sau +++++.

Executând reacțiunea în aceste condițiuni, *Todesco-Pollack* preține a fi obținut 90,4 la 100 reacțiuni pozitive, în caz de cancer indubitabil.

Marja Solecka, controlând datele lui *Todesco-P.* prin același procedeu, nu reușește să 'ntreacă deloc, performanțele realizate în trecut. Dânsa abia atinge cifra de 70% a reacțiunilor net pozitive.

D-șoara *Wilbouchevitch*, obținuse mai acum șase ani procentuația de 75 la 100, în condițiuni tehnice mult mai simple ; (10 dubioase și 15 negative) din 107 seruri normale abea 1 pozitiv și altul dubios.

Sabrazès și Muratet obțin aceeași cifră de 75 la 100, însă reacțiunile pozitive din cazurile necanceroase, par a fi mult mai reale decât cele obținute de autorul precedent, căci din 30 seruri necanceroase au obținut 7 pozitive, ceea ce face 23 la 100.

Cabanis și Foulquier, examinând 18 seruri dela indivizi atinși de carcinom, obțin 14 reacțiuni pozitive și 4 negative, deci 77 la 100.

Serurile recoltate dela 34 indivizi, atinși de diferite alte afecțiuni, au dat reacțiunea pozitivă în 20 de cazuri, iar din 6 seruri de gravide, 4 au fost pozitive.

Surmont, Tirper și Druart, nu obțin decât 65 la 100.

Zinveliu, în teza lui de doctorat, obține 76,4 la 100 reacțiuni pozitive.

Cât privește specificitatea acestei reacțiuni, inexistența ei aproape că nu se mai discută.

Cabanis și Foulquier, au întâlnit-o întotdeauna pozitivă în uremie și febră tifoidă. Astfel, fiecare ser, conținând 0.50 gr. și peste această cifră, uree, au dat reacțiunea pozitivă. Acest lucru determină pe autori să-și pună întrebarea că oare reacțiunea Botelho nu ar putea fi expresia unor produși toxici ai organismului canceros, analogi cu ureea? Pe de altă parte autorii aceștia nu recunosc meritul reacțiunei de-a diferenția, o tumoare benignă de una malignă.

Marja Solecka, o întâlnește pozitivă, în anemia pernicioasă, leucemie și graviditate.

Eu am întâlnit-o în malarie și câteva cazuri de apendicită cronică după cum o să demonstrez ceva mai jos.

III. Prima serie de cercetări proprii.

Materialul celular pentru reacțiunea Freund—Kaminer, l'am obținut din ganglionii limfatici, al unui endoteliom (Tabloul I.); dintr'o tumoră a șoarecilor—tipul Ehrlich (Tabloul II.); dintr'un cancer al porțiunei (Tabloul III.) și în fine din ganglionii limfatici, ai unui hipernefrom. În afară de cancerul porțiunei, care a fost material de operație, toate celelalte, au fost materiale de autopsie, — procurate dela Institutul de Anatomie patologică — fiindcă acest material, după constatarea autorilor, s'ar preta mult mai bine pentru reacțiunile de felul acestora.

Serurile de examinat, le-am obținut dela diferitele Clinici și Spitale, după cum arată fiecare tablou în parte; și n'ași dori să scap plăcutul prilej de-a mulțumi și de data aceasta, tuturor prietenilor și colegilor cari mi-au ușurat recoltarea lor.

În examinarea fenomenului de topire a celulelor carcinomatoase, am ținut să respect toate postulatele, impuse de *Freund și Kaminer*, așa cum le-am citit în cartea lor și după cum a avut ocazia să le execut insumi, în laboratorul savanților autori, în timpul visitei mele la Viena.

Micile corecțiuni a detaliilor tehnice adoptate de mine, au fost expuse din paginile trecute.

Cât despre reacțiunea Botelho, am ales ultimul procedeu descris, (Todesco Pollak; Marja Solecka) eliminând însă examinarea la refractometru, ca un detaliu care, îngreunează inutil mersul reacțiunei. Dovada cea mai bună este că și fără refractometru am obținut aproape procentuația lui Todesco-Pollak.

Reactivul a fost preparat — după indicațiunea acestui autor — de către colegul meu *Purge*, fiolat apoi de mine și păstrat în sticle brune. O sticlă se deschidea după cât a fost cu puțință, o singură dată la zii, sau dacă se întrebuița și a doua zi, ea se închidea hermetic cu un dop de plută și colodiu, asigurându-i șederea la un loc perfect întunecos.

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacțiunei Freund — Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
1	5/II. 1928	cancer al colului	— (40%)	+++	
2	5/II. 1925	cancer al colului	+ (20%)	—	
3	5/II. 1928	cancer al colului	+ (10%)	++++	
4	5. II. 1928	cancer al colului	— (30%)	—	
5	5/II. 1928	cancer al colului	(51%)	(+)	
6	5/II. 1925	cancer al corp. uter.	+ (0%)	+	
7	5 II. 1928	cancer al colului	(68%)	+	
8	5/II. 1928	cancer al corp. uter.	— (70%)	++	
9	5/II. 1928	cancer rectal	+ (10%)	++++	
10	5/II. 1928	cancer al colului	+ (0%)	0	Nu s'a făcut
11	9/II. 1928	cancer al colului	+ (0%)	++++	
12	9/II. 1928	cancer al colului	+ (0%)	(+)	
13	9, II. 1928	cancer al colului	+ (16%)	++	
14	9/II. 1928	molă hidatiformă	+ (0%)	—	
15	9/II. 1928	normal	— (56%)	—	

TABLOUL I. Seruri primite dela Clinica ginecologică și obstetricală. Emulsia celulară obținută dintr'un endoteliom (?) (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie patologică.

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacțiunii Freund-Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
16	6/II. 1928	cancer inoperabil al porțiunei	+ (0%)	—	radioterapie
17	6/II. 1928	cancer al corp. uterin	+ (0%)	+	Wertheim înainte cu 10 zile
18	6/II. 1928	malarie	+ (8%)	+++	
19	6/II. 1928	normal	— (35%)	—	
20	6/II. 1928	normal	— (50%)	—	
21	6/II. 1928	epiteliom al mamelei	+ (7%)	++	extirpat de 13 zile

TABLOUL II. Seruri primite dela Clinica ginecologică și obstetrică. Emulsia celulară obținută dintr'o tumoare a șoarecilor (material de autopsie) tipul Ehrlich.

22	14/II. 1928	neoplasm al porțiunei	+ (10%)	++++	
23	14/II. 1928	neoplasm al porțiunei	— (40%)	—	
24	14/II. 1928	neoplasm al porțiunei	(50%)	++++	
25	14/II. 1928	parametrită	— (60%)	+	
26	14/II. 1928	ulcus rodens	(+) (22%)	—	
27	14/II. 1928	tumoră anexială	+ (10%)	+	
28	14/II. 1928	prolaps	— (30%)	+++	
29	14/II. 1928	anexită	+ (20%)	—	
30	14/II. 1928	neoplasm al porțiunei	+ (10%)	++++	
31	16/II. 1928	neoplasm al corpului uterin	+ (10%)	—	
32	16/II. 1928	epiteliom al mamelei	+ (7%)	++++	

TABLOUL III. Seruri primite dela Clinica ginecologică și obstetrică și Ambulatorul policlinic. Emulsia celulară obținută dintr'un cancer al porțiunei (material de operație) dela Clinica ginecologică.

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacțiunii Freund - Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
33	20/III. 1928	epilepsie	— (60%)	0	din lipsă de ser reacția Botelho nu s'a făcut
34	20/III. 1928	epilepsie	— (60%)	0	ca precedentă
35	20/III. 1928	epilepsie	— (75%)	—	
36	20/III. 1928	epilepsie	— (85%)	—	
37	20/III. 1928	epilepsie	— (88%)	—	
38	20/III. 1928	epilepsie	— (79%)	—	
39	20/III. 1928	gușe	— (69%)	—	
40	20/III. 1928	glosită	— (80%)	—	
41	20/III. 1928	nefrită albuminurică	— (70%)	(+)	
42	20/III. 1928	bronșită gripală	— (52%)	0	Botelho nu s'a putut face din lipsă de ser
43	20/III. 1928	pleuro-pneumonie	— (60%)	0	ca precedentă
44	7/IV. 1928	îndurația vârfurilor	— (87%)	—	
45	7/IV. 1920	pleurită bronșită	— (90%)	++	
46	7/IV. 1928	pneumonie lobară	— (70%)	++	
47	7/IV. 1928	pleuresie exudativă	— (75%)	—	
48	7/IV. 1928	Bazedow	— (74%)	—	
49	7/IV. 1928	pneumonie	— (83%)	0	din lipsă de ser reacția Botelho nu s'a făcut
50	7/IV. 1928	pleurită tuberculoasă	— (59%)	—	
51	7/IV. 1928	epilepsie	— (65%)	++	
52	7/IV. 1928	migrenă oftalmică	— (87%)	—	

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacțiunii Freund-Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
53	9/IV. 1928	sifilis	— (95%)	—	
54	9/IV. 1928	psoriază	— (50%)	—	
55	9/IV. 1928	psoriază	— (67%)	—	
56	9/IV. 1928	sifilis II.	— (80%)	—	

TABLOUL IV. Seruri primite dela spitalul militar. Emulsia celulară obținută din metastazele ganglionare ale unui hipernefrom (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie patologică.

57	10/II. 1928	lupus eritematos	— (84%)	—	
58	10/II. 1928	ulcer atonic	— (54%)	(+) +	
59	10/II. 1928	sifilis III tbc.	— (80%)	—	
60	10/II. 1928	favus	— (65%)	—	
61	10/II. 1928	psoriază	— (67%)	—	
62	10/II. 1928	ulcer atonic	— (60%)	0	din lipsă de ser Botelho nu s'a făcut
63	10/II. 1928	sifilis III malarie	— (45%)	—	
64	10/II. 1928	sifilis latent	— (66%)	(+)	
65	10/II. 1928	tuberculide papulo-necrotice	— (62%)	—	
66	10/II. 1928	carcinom lupic	+ (5%)	++++	
57	10/II. 1928	sifilis II.	— (60%)	—	
68	10/II. 1928	sifilis II.	— (66%)	(+)	
69	10/II. 1928	exemă cronică	— (66%)	—	

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacțiunii Freund-Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
70	10/II. 1928	favus	— (52%)	nedecis	
71	10/II. 1928	favus	— (66%)	++	
72	10/II. 1928	favus	— (74%)	0	Botelho nu s'a făcut
73	10/II. 1928	cancroid	+ (18%)	(+)	
74	10/II. 1928	favus	— (69%)	(+)	
75	10/II. 1928	exemă	— (54%)	—	
76	10/II. 1928	tuberculide	— (63%)	—	
77	10/II. 1928	Wassermann	— (62%)	—	
78	10/II. 1928	Wassermann	— (50%)	—	
79	10/II. 1928	Wassermann	— (67%)	—	

TABLOUL V. Seruri primite dela Clinica dermato-venerică. Emulsia celulară obținută din metastazele gonglionare ale unui hipernefom (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie patologică.

80	22/III 1928	gușe	— (83%)	—	
81	22/III 1928	ulcer duod.	— (63%)	—	
82	22/III 1928	cancer al buzei	— (60%)	++++	extirpat de 7 zile
83	22/III 1928	corp strein intratoracal	— (30%)	—	
84	22/III 1928	cancer al buzei	— (44%)	+++	
85	22/III 1928	ulcer duod.	(+) (26%)	+++	
86	22/III 1928	cancer al buzei	— (55%)	++	extirpat de 4 zile

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reac- țiunii Freund— Kaminer (pro- centuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
87	22/III 1928	tuberculoză osoasă	— (75%)	—	
88	22/III 1928	ulcer duod.	— (60%)	++	
89	8/IV 1928	epitelion al stomacului	— (47%)	++++	
90	8/IV 1928	epiteliom al feței	+ (15%)	+++	
91	8/IV 1928	apendicită cronică	— (94%)	++	
92	8/IV 1928	epiteliom al maxilarului inf.	+ (19%)	+++	
93	8/IV 1928	apendicită cronică	— (66%)	++	
94	8/IV 1928	osteomielită a piciorului st.	— (47%)	—	
95	8/IV 1928	chist hidatic al ficatului	— (85%)	---	
96	8/IV 1928	cicatrice vici- oasă a ceței	— (70%)	---	
97	8/IV 1928	gușe	— (99%)	—	
98	8/IV 1928	hernie inghinală dr.	— (78%)	++	
99	8/IV 1928	gușe	— (60%)	—	
100	8/IV 1928	apendicită cronică	— (64%)	++++	
101	8/IV 1928	apendicită cronică	— (80%)	+++	
102	8/IV 1928	epiteliom al buzei sup.	+ (20%)	+	
103	8/IV 1928	gangrena piciorului st.	— (73%)	+++	
104	8/IV 1928	apendicită acută	— (59%)	—	
105	8/IV 1928	hernie inghinală	— (72%)	++	
106	8/IV 1928	gangrena degetelor	— (38%)	—	

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reac- țiunii Freund— Kaminer (pro- centuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
107	8/IV 1928	fractura coaspei	— (80%)	(+)	
108	8/IV 1928	fractura umerului	— (40%)	—	

TABLOUL VI. Seruri primite dela Clinica Chirurgică. Emulsia celulară obținută din metastazele ganglionare ale unui hipernefom (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie Patologică.

109	10/III. 1928	sarcom periamigdalian	(+) 25%	+++ +	cu infiltrație cerebrală
110	10/III. 1928	tumoră pontocerebeloasă	— (83%)	—	
111	10/III. 1928	tumoră cerebrală	— (50%)	—	
112	10/III. 1928	lues cerebral	— (70%)	—	
113	10/III. 1928	lues cerebral	— (66%)	++	
114	10/III. 1928	cefalee	— (65%)	—	lues?
115	10/III. 1928	paralisie generală	— (79%)	—	
116	10/III. 1928	paralisie generală	— (69%)	—	
117	10/III. 1928	normal	— (69%)	—	
118	10/III. 1928	anexită	— (65%)	—	
119	11/III. 1928	tabes dorsal	— (47%)	+	
120	11/III. 192-	compresiune medulară	(+) (25%)	—	
121	11/III. 1918	sciatică stângă	— (75%)	+	
122	11/III. 1928	paralisie generală	nemodificat	—	lichid cefalo- spinal
123	11/III. 1928	scleroză în plăci	— (50%)	+	

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reacției Freund—Kaminer (procentuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
124	11/III. 1928	siringo-mielie	— (83%)	+	
125	11/III. 1928	Parkinson post-encefalitic	— (72%)	—	
126	11/III. 1928	atrof. muscul. primitivă	— (69%)	—	
127	11/III. 1928	b. Little	— (75%)	—	
128	11/III. 1928	hemiplegie infantilă	— (36%)	—	
129	11/III. 1928	monoplegie specifică	— (71%)	—	

TABLOUL VII. Seruri primite dela Clinica psihiatrică și neurologică (Nrul 117 și 118 dela spitalul de femei). Emulsia celulară obținută din metastazele ganglionare ale unui hipernefrom (material de autopsie) dela Institutul de anatomie patologică.

130	15/III. 1928	parkinsonism post-encefalitic	— (47%)	—	
131	15/III. 1928	cancer gastric	(+) (22%)	+++	resect cu metastaze hepat
132	15/III. 1928	limfosarcom mediastinal	+ (20%)	++	
133	15/III. 1928	stenoză pilorică malignă	(+) (25%)	+++	
134	15/III. 1928	ulcer duodenal	+ (10%)	—	
135	15/III. 1928	cancer pulmonar	— (40%)	++++	
136	15/III. 1928	cancer laringean	+ (20%)	+++	
137	20/III. 1928	bronșectozie	— (73%)	—	
138	20/III. 1928	peritonită bacil.	— (67%)	—	
139	20/III. 1928	empiem bacilar	— (80%)	—	
140	20/III. 1928	Tbc.	— (34%)	++	

No. crt.	Data	Diagnosticul	Rezultatul reac- țiunii Freund — Kaminer (pro- centuația lizei)	Reacțiunea Botelho	Observații
141	20/III. 1928	Tbc. cavitară st.	— (64%)	—	pneumotorax artificial I
142	20/III. 1928	pleurezie interlobară	— (84%)	—	
143	20/III. 1928	Tbc.	— (70%)	—	
144	20/III. 1928	sarcom pulmonar	— (80%)	—	
145	20/III. 1928	Tbc. fibrocaze- oasă, cavitară	— (75%)	—	pneumotorax artificial
146	20/III. 1928	Tbc. fibrocaze- oasă, cavitară	— (67%)	—	pneumotorax artificial

TABLOUL VIII. Seruri primite dela Clinica medicală și Sanatorul acestei clinici. Emulsia celulară obținută din metastazele ganglionare ale unui hipernefrom (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie patologică.

147	12/III. 1928	fistulă vesico-vagin	— (60%)	—	
148	12/III. 1928	neoplasm rectal	— (36%)	+++	
149	12/III. 1928	neoplasm al colului	+ (12%)	++++	operat
150	12/III. 1928	neoplasm al colului	(+) (22%)	+++	vindecat
151	12/III. 1928	retroversie- flexie	— (59%)	+	
152	12/III. 1928	neoplasm al colului	— (44%)	++++	inoperabil
153	12/III. 1928	neoplasm endocervical	— (39%)	+	operat
154	12/III. 1928	cancer al colului	+ (8%)	+++	vindecat
155	12/III. 1928	cancer al corpu- lui uterin	— (32%)	(+)	inoperabil

TABLOUL IX. Seruri primite dela Clinica Ginecol. și obstetr. — Emulsia celulară, obținută din metastazele ganglionare ale unui hipernefrom (material de autopsie) dela Institutul de Anatomie patologică.

Dupăcum reiese din tablourile alăturate; analizele noastre s'au extins asupra alor 155 seruri, supuse simultan la dubla reacțiune: Freund-Kaminer și Botelho. Examinarea s'a făcut, dupăcât ne-a fost cu puțință în aceeași zi cu recoltarea lor, sau cel mai târziu a doua zi înainte de masă.

Pentru a calcula procentul celulelor lizate, ne-am folosit de următorul procedeu: numărul celulelor constatate la a doua numărătoare se 'nmulțește cu 100 și se 'mpărțește cu numărul primei numărători. Produsul obținut scăzut din 100 ne dă procentuația celulelor lizate.

Spre exemplu: la prima numerotare am aflat o medie de 20 celule pe un patrat mare; la a doua însă, numai de 5.

$5 \times 100 = 500 : 20 = 25$, 100— deci 75% din celulele tumorale a fost distruse:

$$\frac{25}{75}$$

reacțiunea e negativă; dacă la a doua numerotare am constatat spre exemplu 17 celule și procedând la fel vom obține:

$17 \times 100 = 1700 : 20 = 85$ 100— 15% din celulele tumorale au fost lizate; reac-

$$\frac{85}{15}$$

țiunea va fi pozitivă.

Noi am convenit să considerăm de reacțiune pozitivă, distrucțiunile celulare, cuprinse între 0 și 20, iar ca reacțiune slab pozitivă (+), pe cele dintre cifrele 20 și 26 inclusiv; distrucțiunea ce trece peste această cifră, e privită de negativă.

Discuția rezultatelor obținute.

Din cele 155 seruri examinate, 45 au provenit dela bolnavi cu afecțiuni maligne, iar restul de 105 seruri, dela indivizi necanceroși.

Tabloul rezumativ, ce urmează, ne va preciza numărul reacțiunilor pozitive, după localizarea tumorii; comparativ prin ambele procedee.

Diagnosticul	N-rul cazurilor	Reacțiunea citolică		Reacțiunea Botelho		Observații
		positive	negative	positive	negative	
Cancer al colului uterin	20	12	8	15	4	r. Botelho nu s'a făcut într'un caz, din lipsă de ser
Cancer al corpului uterin	5	3	2	4	1	
Cancer al mamelei	2	2		2		
Cancer rectal	2	1	1	2		
Cancer lupic	1	1		1		

Diagnosticul	N-rul cazurilor	Reacțiunea citolitică		Reacțiunea Botelho		Observații
		positive	negative	positive	negative	
Cancroid	1	1		1		
Cancer al buzei	4	1	3	4		
Cancer al feței	1	1		1		
Cancer laringean	1	1		1		
Cancer gastric	2	1	1	2		
Cancer piloric	1	1		1		
Cancer al maxilarului	1	1		1		
Cancer pulmonar	1		1	1		
Sarcom pulmonar			1		1	
Sarcom peri-amigdalian			1			
Ulcus rodens	1				1	
TOTAL :	45	28	17	37	7	
Procentuația		62,3%	37,7%	84%	16%	

Tabloul rezumativ No. 1.

Dupăcum reiese din acest tablou, reacțiunea Freund-Kaminer, ne-a dat numai în 62,3 la 100 rezultate pozitive, în afecțiunile canceroase; și o procentuație de 37,7 la 100 rezultate negative.

La reacțiunea Botelho, numărul rezultatelor pozitive se urcă la cifra de 84 la 100, în timp ce procentul rezultatelor negative nu întrece numărul de 16 la 100.

Această superioritate a reacțiunii Botelho nu este decât aparentă, căci dupăcum reiese din al doilea tablou rezumativ, numărul urcat al rezultatelor pozitive, în diferitele alte boli, îi depreciază mult valoarea diagnostică.

Diagnosticul	N-rul cazurilor	Reacțiunea citolică		Reacțiunea Botelho		Observații
		positive	negative	positive	negative	
Ulcer duodenal	4	2	2	3	1	
Scleroză în plăci	1	—	1	1	—	
Sciatică	1	—	1	1	—	
Tabes	1	—	1	1	—	
Lues	7	—	7	2	5	
Tumori cézebrale	2	—	2	—	2	
Gușe	3	—	3	—	3	
Chist hidatic al ficatului	1	—	1	—	1	
Osteomielită	1	—	1	—	1	
Hernie	2	—	2	2	—	
Apendicită cronică	4	—	4	4	—	
Fistulă veziclovaginală	1	—	1	—	1	
Tumoră anexială	1	1	—	1	—	
Parametrită	1	—	1	1	—	
Malarie	1	1	—	1	—	
Wassermann și normale	7	—	7	—	7	
Molă hidatiformă	1	1	—	—	1	
Corp. strein intratoracal	1	—	1	—	1	
Tbc. osoasă	1	—	1	—	1	
Cicatrice vicioasă a cefei	1	—	1	—	1	

Diagnosticul	N-rul cazurilor	Reacțiunea citolitică		Reacțiunea Botelho		Observații
		positive	negative	positive	negative	
Gangrena membrilor	2	—	2	1	1	
Fracturi	2	—	2	1	1	
Lues cerebral	2	—	2	1	1	
Cefalee	1	—	1	—	1	
Paralizie generală	3	—	3	—	3	
Anexită	1	—	1	—	1	
Compresie medulară	1	1	—	—	1	
Apendicită acută	1	—	1	—	1	
Siringomieli	1	—	1	—	—	
Parkinson post-encefalitic	2	—	2	—	2	
Atrofie musculară primitivă	1	—	1	—	1	
Boala lui Little	1	—	1	—	1	
Hemiplegie infantilă	1	—	1	—	1	
Monoplegie specifică	1	—	1	—	1	
Bronșectazie	1	—	1	—	1	
Peritonită bacilară	1	—	1	—	1	
Empiem bacilar	1	—	1	—	1	
Tbc. pulmonară	6	—	6	1	5	
Pleurezie	2	—	2	—	1	
Epilepsie	7	—	7	1	4	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut la 2 seruri

Diagnosticul	N-rul cazurilor	Reacțiunea citolică		Reacțiunea Botelho		Observații
		positive	negative	positive	negative	
Glosită	1	—	1	—	1	
Nefrită albaminurică	1	—	1	1	—	
Bronșită	1	—	1	—	—	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut
Pleuropneumonie	1	—	1	—	—	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut
Pleurită, Bronșită	1	—	1	1	—	
Pneumonie	2	—	2	1	—	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut la 1 caz
Bazedow	1	—	1	—	1	
Pleurită	1	—	1	—	1	
Migrenă oftalmică	1	—	1	—	1	
Psoriază	3	—	3	—	3	
Lupus	1	—	1	—	1	
Ulcer atonic.	2	—	2	1	—	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut la un caz
Favus	5	—	5	2	2	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut la 1 caz
Tuberculide	2	—	2	—	2	
Exemă	2	—	2	—	2	
TOTAL :	105	4	101	29	68	Reacțiunea Botelho nu s'a făcut la 7 cazuri
Procentuația :		3·9%	96·1%	29·7%	70·3%	

Tabloul resumativ No 2

Din aceste 105 seruri recoltate de la indivizi necanceroși, au fost la reacțiunea Freund-Kaminer, 3,9 la 100 positive și 96,1 la 100 negative, iar la reacțiunea Botelho 29,7 la 100 positive și 70,3 la 100 negative. Serurile cari au dat reacțiunea pozitivă prin procedeul lui Freund-

Kaminer, sunt obținute, dela o bolnavă cu molă hidatiformă, dela una cu malarie și 'n două cazuri de ulcer duodenal. Acest lucru nu are în sine nimic ce ar permite vre-o prejudecată defavorabilă asupra reacțiunii. Cele două bolnave, precum și cei doi suferinzi de ulcer, erau persoane înaintatea în vârstă, iar reacțiunea citolitică fiind o reacțiune a dispozițiunii pentru tumori, nimic nu garantează inexistența unei constituțiuni blastomatoase la aceste persoane.

Numeroasele reacțiuni pozitive, obținute după procedeul Botelho, nu vor putea afla o justificare rezonabilă. Ele se produc indiferent dacă bolnavul e tînăr sau înaintat în vârstă. Pe de altă parte, regularitatea cu care s'a pronunțat în cazurile de apendicită cronică și hernie, rămâne inexplicabilă.



CAPITOLUL III.

Lucrări asupra rezistenței și a imunității față de tumori.

Antagonismul cancro-spirilic.

Dupăcum am arătat în capitolul I. al acestei lucrări, problema rezistenței și a imunității față de tumori este una dintre problemele cele mai importante și atrăgătoare ale cancerologiei. Ca principii generale de orientare în domeniul acesta, voi reaminti numai următoarele:

1. Rezistența animalelor față de tumorile eteroloage, e un fapt indiscutabil. Această rezistență a fost privită mult ca neinfluențabilă, ceea ce a făcut pe *Uhlenhuth* și *Weidanz* să susțină cu convingere următorul aforism: „Jedes Tier ist gegen Tumoren, die auf artfremden Boden gewachsen sind, immun.“ Astăzi știm însă că, prin anumite manopere, grefele eteroloage pot deveni o realitate.

2. Rezistența față de tumori a animalelor din sânul aceleiași specii, supuse aceluiași condițiuni de inoculare și de viață, este un lucru care se întrezărește adeseori, ca un important factor de ordin individual.

3. Grefele eșuate, graviditatea, după spusele lui *Slye*, unele infecțiuni, ar conferi o imunitate relativă, pe când anumite blocări, a țesutului reticulo-endotelial frâng starea de imunitate existentă.

4. Pe lângă rezistența generală, există și o rezistență parțială, a diferitelor sisteme, sau organe. Astfel *Bindseil*, prin inoculări intracerebrale, obține grefe mult superioare — ca dezvoltare și virulență — celor subcutane sau intramusculare. Același lucru l-au obținut *Kolle* și *Caan*, prin inoculări intraperitoneale.

5. Rezistența și dispozițiunea pentru tumori, este probabil în strânsă legătură cu momentul ereditar. Aceasta nu înseamnă însă că, rezistența dobândită trebuie abandonată pe un plan secundar; iar în experimentele de mai jos o să insist asupra importanței factorului infecțios, ca un puternic moment modificador al rezistenței sau al dispozițiunei.

6. Modificarea rezistenței în legătură cu înaintarea în vârstă, e cunoscută din lucrările lui *Bashford* și e precizată de *Freund—Kaminer*.

7. Starea funcțională a aparatului endocrin încă nu pare a fi indiferentă pentru rezistența sau dispozițiunea canceroasă.

8. Iar lucrările din zilele noastre, sunt pe cale de-a stabili o relațiune suverană, între sistemul reticulo-endotelial și acest interesant joc al dispozițiunii canceroase.

9. Alimentațiunea și compozițiia minerală a umorilor, e deasemenea invocată, ca modificador al rezistenței.

A II-a serie de cercetări personale.

Antagonismul între spirochetoza recurențială și cancer.

Aceste constatări se referă la modificarea receptivității pentru tumori, a animalelor trecute prealabil peste o infecție anterioară. Deocamdată, m'am limitat numai la starea post-recurențială și influența ei asupra dezvoltării cancerului experimental al șoarecilor. În aceste pagini nu fac decât să le semnaliez ca o comunicare provizorie, întru-cât ele vor constitui subiectul unui articol viitor; experiențele neterminate încă, nu ne permit la data aceasta, formularea unui aviz definitiv.

Prima observațiune, am făcut-o întâmplător, voind să trec tumoarea asupra unor șoareci, folosiți mai înainte pentru conservarea surselor recurențiale, fără să fi avut cunoștință de lucrarea lui *Daels*, asupra antagonismului canbero-spirilic, sau de antagonism canbero-malaric, semnalat de *Loefler*, cu 9 ani înaintea lui *Daels*. Grefele acestor animale se dezvoltau foarte neregulat, contrastând, cu creșterea promptă, grăbită și regulată, din generațiia precedentă, cu toate că modul executare a transmiterii nu a variat deloc.

Procedeu de care mă folosesc eu la executarea grefelor este puțin deosebit de cele citite, sau văzute de mine la Profesorul *Silberstein* și Dr ul *Pirker* (Viena). Cel dintâi, — după excizia tumorei șoarecilor sacrificaiți prin narcoză, — injectează bucățile de tumoare cu ajutorul unui troacar, printr'o butorieă creată pe pielea regiunii sacrate; iar cel de-al doilea — după triturarea tumorei într'un mojar și emulsionarea ei cu ser fiziologic face transmiterea prin insuflare subcutană cu ajutorul unei pipete Pasteur. Faptul că prima este prea scrupuloasă, iar prin a doua riscând într'o anumită procentuație eșuare a grefei, m'a făcut să recurg la următoarea modificare.

Șoarecile sacrizate prin narcoză și întins pe o tablă de plută se desinfectează în regiunea de ales, cu alcool, eter sau tinctură iodată. Se secționează pielea cu ajutorul unui foarfece sterilizat, se decolază tumoarea și se ridică din ea părțile mai caracteristice, evitând cu precauțiune regiunile necrozate. Bucățile culese într'un mojar steril, sunt reduse în bucățele mai mici cu ajutorul unui foarfece curb, iar dușă ce s'au triturat puțin cu pistilul, se emulsionează în ser fiziologic, — aproximativ 1 la 1. — Cu siringa sterilă se aspiră câteva zecimi de cm³ de emulsie și adaptându-i un ac destul de gros, se inoculează sub pielea dorsocervicală a animalului, făcând împunsătura tocmai în regiunea sacrată, și alunecând cu acul pe sub piele, înto.mai ca troarul din metoda expusă mai sus.

Sursele de cancer, de cari m'am folosit în experiențele mele, le datorez Profesorului Silberstein dela Institutul de Patologie generală, a Facultății de Medicină din Viena și doctorului Pircker dela Institutul de Igienă, a aceleiași Facultăți, cărora vreu să le exprim și cu această ocazie, viile mele mulțumiri. Tot Profesorului Silberstein îi datorez și sursa recurențială.

Tumora e sursa Ehrlich (Frankfurt); inoculată ea prinde în 10) la 100 a cazurilor, manifestându-se deja a 3-a sau a 4-a zi sub forma unui mic nodul, de consistență dură. Creșterea ei e progresivă și regulată, infiltrează țesuturile vecine, contractând aderențe cu terenul subjacent (în caz de inoculare subcutană) din care cauză e numai puțin mobilizabilă. După 25—30 de zile animalul cașectizat moare, prezentând o tumoare de-o mărime aproape egală cu însuși corpul său. Structura istologică, e aceea a unui cancer medular.

Recurenta, e sursă africană. Inoculată la animal, ea se manifestă în accese succesive, de-o importanță descrescândă. (Grafica I.) Cel mai puternic este accesul prim, care începe a 3-a sau a 4-a zi după inoculare, ajungând a 4-a sau a 6-a zi apogeul, pentru ca a 5-a sau a 6-a zi sângele periferic să fie complet degajat de paraziți. După 2—3 zile, începe al doilea acces de-o durată și intensitate inferioară primului. Urmează apoi alte câteva accese de-o evoluție capricioasă, pentruca spirochetei să dispară complet și animalul să se vindece.

Prima serie de observații,

s'a făcut asupra alor cinci șoareci, trecuți prealabil peste o infecție cu spirocheta febrei recurente, asupra cărora am întreprins trecerea unor grefe cu *tumora Ehrlich* (Frankfurt).

Șoarecile Nr. 1: tumora se dezvoltă penibil, făcând impresia că ar stagna din timp în timp. La 10 zile s'au constatat două tumorete de mărimea abea a unui bob de porumb, pe când într'un caz normal tumoarea ajunge în acest interval aproape la mărimea unei alune. După 10 zile sacrificat; tumoarea transpusă pe 3 șoareci normali, își reia evoluția obișnuită.

Șoarecile Nr. 2: tumoarea se dezvoltă foarte încet luând o înfățișare cu totul particulară: după o săptămână ea este difuză și dură la palpare. În zilele următoare, duritatea se menține numai în mod insular, încât la palpare face impresia unor grăunțe de nisip, presărate sub pielea animalului. După 3 săptămâni pielea aderentă de tumorete, se crustifică. După o lună numai o cicatrice lineară, crustoasă, pe pielea dorso-lombară a animalului.

Șoarecile Nr. 3: tumora se dezvoltă aproape normal, fără tendința însă, de-a invadea țesutul subcutan. După 2 săptămâni: tumoarea de mărimea unei alunite în partea anterioară a toracelui drept, foarte mobilizabilă, deci aderentă de piele. (În caz normal, prin bogatele conexiuni vasculare ce le contractează cu țesuturile profunde, tumora apare puțin mobilizabilă). Pielea aderă de tumoare, — ca în cazul precedent — se crustifică, iar la un moment dat o breșe lineară permite scurgerea unei substanțe necrotice, ramolite. După 3 săptămâni tumoarea s'a eliminat, iar cicatricea lineară, crustoasă persistă încă și acum (6 săptămâni dela inoculare).



Planșa N1. 1. Șoarece cancerizat de 8 zile. — G.efa de mărimea unui bob de porumb în regiunea cervicală stângă.

Șoarecile Nr. 4: tumora s'a dezvoltat penibil, păstrându-și însă caracterele ei specifice. La 6 săptămâni a ajuns abea la mărimea unei tumori de 15 zile — transmisă dela șoarecile Nr. 1.

Șoarecile Nr. 5: înainte inoculării primește o injecție intravenoasă de țus 0,1 cc. Tumora se dezvoltă aproape normal. La 6 săptămâni e tot atât de mare cât restul animalului.

Experiențele ce au urmat au venit să amplifice și să completeze această primă constatare. Fenomenul de rezistență anticanceroasă l'am observat la toți șoarecii postrecurențiali și mersul de degenerare al tumorei adoptă unul sau altul din tipurile de mai sus.

Studierea mai amănunțită a acestei prime observații ne permite uuele noi și interesante perspective. Într'adevăr, *tumoarea pe cale de eliminare, a animalului Nr. 1, trecute pe 3 șoareci normali, și-a reluat decursul obișnuit, s'au cel puțin noi nu am putut constata nici-o abatere dela decursul normal.*



Planșa Nr. 2. Șoarece cu grefa canceroasă eliminată. Cicatrice crustoasă pe pielea dorsală.

Șoarecile Nr. 4 însă, care a fost *postrecurențial, nu a mai eliminat tumoarea; jenată în dezvoltarea sa, ea a continuat să crească.*

Aceasta a fost punctul de plecare unor noi cercetări, pe cari le reproduc în rândurile ce urmează.

A doua serie de observații.

Dela șoarecile Nr. 4, s'a trecut tumoarea asupra unei serii de 6 animale, fiecare primind de 0,2 cc. de emulsie grobă în ser fiziologic 1:1.

Șoarecile Nr. 6, primise la 5|III o infecție cu spirocheta febrei recurente; la 21|III. este inoculat cu cancer (sursa descrisă mai sus). La 23|III. tumoarea e de mărimea unui bub de mei; la 28|III. de mărimea unui bob de grâu; la 30|III. de mărimea unui bob de porumb, iar la 1|IV. de mărimea unei alunite. În cursul zilelor *tumoarea crește ne jenată*, cu toate caracterele unei tumori normale grefate pe un animal normal.

Șoarecele Nr. 7, recurență la 13|III.; cancer la 21|III. La 23|III. tumoarea devine palpabilă și se comportă identic cu aceea a animalului de sub Nr. 1. Evoluția tumorii nu a putut fi urmărită până la fine, din cauza morții accidentale a animalului.

Șoarecele Nr. 8, recurență la 17|III.; cancer la 21|III.; aceeași perioadă de incubație și o creștere a tumorii aproape analoagă cu a precedentilor. Moartea animalului însă nu ne-a permis decât o scurtă observare.

Șoarecele Nr. 9, pus ca martore nu a primit nici o infecție recurențială; la 21|III. e supus inoculării cu același material canceros (deci luat de la animalul Nr. 4 post-recurențial, din seria precedentă). La 23|III., tumoarea devine palpabilă, la 28|III. e de mărimea unui bob de grâu; la 29|III. mai moale și mai puțin bine conturată; la 30|III. tumoarea devine inpalpabilă. Crezând că a eșuat grefa, animalul nu a mai fost controlat. Examinat incidental în 11|IV., am constatat o tumoră ovalară, regulată, cu o lungime de 3 cm., lungimea și profunzimea de aproximativ 1 cm. Evoluția ei nu s'a deosebit întru nimic de aceea a unei tumori normale.

No. cor.	Data spirilizării	Data cance-rizării	Evoluția tumorii în zilele ce urmează inoculării																						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
6	5. III	21. III			+				(+)																
7	14. III	21. III			+				(+)																
8	17. III.	21. III.			+				(+)																
9	martor ne-spirilizat	21. III			+				+	(+)									(?)		(?)				+
10	grefă eliminată	2. IV			+																				+
11	identic	21. IV							+																+

Schema observațiilor seriei a doua.

Șoarecele Nr. 10, vechiu post-recurențial, cu grefă avortată e inoculat cu cancer la 2|IV. Tumoarea se dezvoltă extrem de rapid. La 11|IV. atinge volumul unei alune, iar la 19|IV., animalul sucombă, cu o tumoră de mărimea unei nuci.

Șoarecele Nr. 11, *vechiu post-recurențial, cu grefă avortată* — de aproximativ 20-25 zile — primește la 21|III., grefa tumorală; la 23|III. tumoarea nu e încă palpabilă — ca la ceilalți —: la 28|III., tumoare destul de regulată, ovalară de volumul unei aluni mari; după o creștere vertiginoasă de două zile ajunge la o lungime de 4 cm., pe o lărgime de 1,5 cm. La 30|III. e sacrificat.

Discuția acestor rezultate.

Observațiunile semnalate de noi în prima serie a acestui capitol le-am aflat, după încheierea experimentelor noastre, descrise destul de asemănat într'o veche lucrare a lui *Daels* — premiată de Academia de Medicină belgiană cu „*Prix Alvarenga*“, — în privința lucrărilor ce au urmat, nu am putut afla nimic similar, în bogata literatură ce ne-a stat la dispoziție.

Am amintit mai înainte că, o tumoare pe cale de eliminare la animalul post-recurențial, crește în condiții bune, dacă se trece din nou pe un șoarece normal. Acest lucru ne-a făcut la început să credem că, ar fi vorba de o modificare specială a terenului și că eliminarea grefei ar constitui meritul exclusiv al organismului prin forța inhibitorie, dobândită, și nu s'ar putea atribui unei scăderi a capacității maligne a grefei. Seria a doua a experimentelor, a venit însă să ne răstoarne această presupunere, arătându-ne și o *modificare a sensului biologic al tumoarei*. Și dacă în prima generație ea e prea puțin perceptibilă — când grea animalului post-recurențial să desvôltă în bune condițiuni la alt animal normal, — în a doua generație, această modificare se întrezărește cu ușurință, spre a deveni evidentă în generația a 3-a sau a 4-a, — după cum o să arăt numai, *decât, în a 3-a serie a constărilor noastre*.

Privind animalele descrise în această a doua serie, se vede că, *la șoarecele Nr. 6, post-recurențial inoculat cu „tumoare recurențială“, grefa e departe de-a se mai elimina*. La animalele de sub Nr. 7 și 8 grefa s'a desvôltat la început în condițiuni favorabile, zic la început, fiindcă moartea prematură, a animalelor, a venit să ne zădărnicească o observație completă.

Animalul de sub Nr. 9, ne-a pus în fața unei noi observațiuni. Acest animal normal, primind o „tumoare recurențială“ ne-a oferit după 8 zile, o dispariție a tumorii care în primele momente ne înfățișa aceeași evoluție ca și tumorile congenerilor lui de sub Nr-ile 6, 7, 8. Această constatare, ne-a făcut să ne gândim pentru prima dată, la *posibilitatea un-i inversări a fenomenului, adică, tumoarea adaptată terenului recurențial, să fie jenată în desvôltarea sa* — eventual eliminată — *de organismul animalului normal*; cu toate că în zilele ce au urmat,

tumoarea a reapărut tipică, însă cu o evoluție grăbită. Aceasta ar însemna o readaptare a tumorii pe terenul original. Asupra acestor lucruri vom reveni cu noi precizii în seria experimentelor următoare.

Animalele de sub Nr. 10 și 11 sunt post-recurențiale cu grefele eliminate. Crediința generală este că, eșuarea grefelor ar conferi animalelor o oarecare imunitate. Experiențele noastre nu au putut confirma acest lucru. Adevărat că perioada de „incubație” a fost ceva mai lungă decât la restul șoarecilor; însă această slabă alură de imunitate, e complet obscurată de desvoltarea extrem de rapidă ce urmează unei inhibiri aparente. Dar mai mult, creșterea neobișnuit de rapidă ne îndreptățește să presupunem chiar o stare de *hipersensibilitate*. Dacă această stare de potențare a receptivității, urmează unei imunități de scurtă durată, sau dacă imunitatea creată e înfrântă de însăși infecția recurențială, nu putem afirma încă.

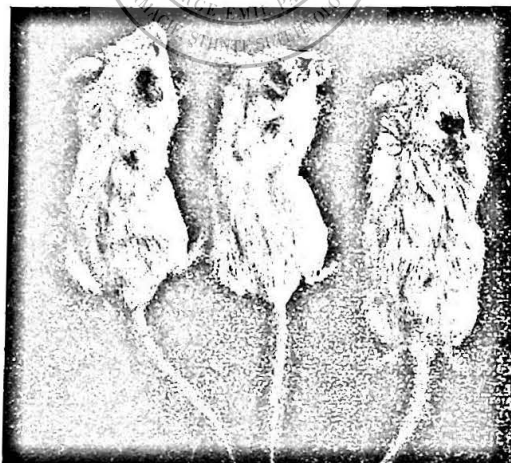
Ca un control a celor anunțate până acuma, dau mai jos:

A treia serie de observații.

Aceasta are de scop să precizeze dacă există de fapt o acomodare a tumorii pe terenul recurențial, însoțită în același timp de scăderea, sau pierderea afinității ei pentru organismul normal. Cu alte cuvinte voiam să constatăm, dacă fenomenul descris în prima serie a observațiilor noastre este sau nu reversibil.

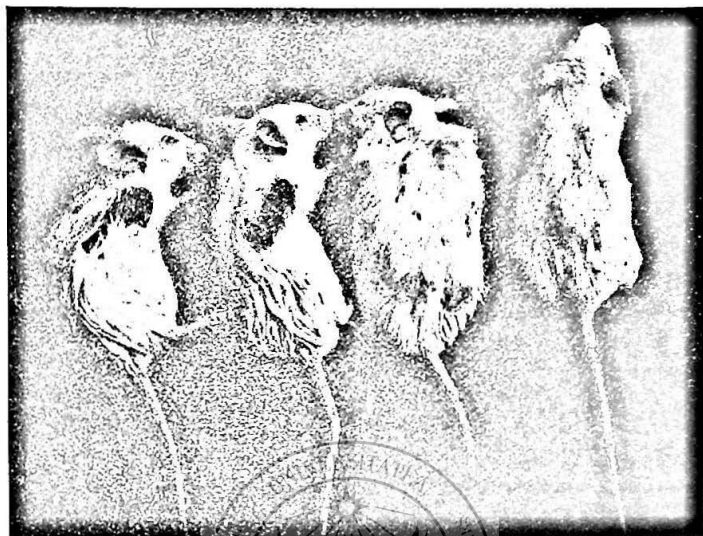
Pentru acest scop, s'au luat 8 șoareci, împărțiți în două loturi: de câte 4 animale.

Primul lot: șoareci normali, inoculați la 2/IV cu o emulsie de fragmente tumorale, dela șoarecile Nr. 11 (post-recurențial) după un procedeu identic cu cel folosit până în prezent.



Planșa Nr. 3. Trei șoareci din lotul prim, fotografiați la 3 săptămâni după inocularea cu cancer. La primii doi (din stânga) tumoarea e invizibilă; la al treilea e de mărimea unui bob de porumb, în regiunea axilară dreaptă, a animalului.

Al doilea lot: 4 șoareci post-recurențiali, primind infecția cu 3, 6, 9, și 12 zile, înaintea grefei canceroase (una picătură de sânge cu spi-rocheți în număr infinit, în 0, 1 cc., ser fiziologic, — subcutan).



Pianșa Nr. 4. Animalele lotului al doilea — post-recurențiale inoculate cu „tumoră recurențială”, — fotografiate la 3 săpt. după inoculare. La primii doi șoareci (din stânga) tumoră ulcerată pe cale de eliminare.

La al treilea tumoră crește ne-jenată.

La ultimul, tumoră e mai mică — în regiunea sacrată — însă nu are tendința la eliminare.

La animalele primului lot, tumoră se dezvoltă penibil, nu are însă tendința la eliminare, ci își păstrează înfățișarea normală. Până la data încheierii observațiilor noastre (22/IV), o singură grefă (ș. Nr. 12) prezintă un decurs mai rapid, cu un volum ce întrece pe acela al unei alune; restul grefelor nu întrec deloc dimensiunile unui bob de porumb (Șoarecii Nr. 13, 14 și 15).

La șoarecii lotului al doilea, tumoră se dezvoltă la început, în condițiuni mult superioare congenerilor primului lot.

Șoarecile Nr 16: tumoră se dezvoltă la început destul de bine, sub forma unei plăci elipsoidale, pe fața dorsală a animalului. La 17/IV tumoră cedează pe alocurea luând o înfățișare lobată. La 18/IV, asistăm la accentuarea fenomenelor din ziua precedentă. La 19/IV, o tumoră insulară; noduli duri aderenți de piele; la 20 IV, unii noduli se elimină parțial ca mici cruste; la 21/IV data încheierii acestei obser-

vații mai persistă un singur nodul, mobil sub pielea dorsală; 3 noduli mici crustificați sunt pe cale de eliminare; restul tumorii s'a resorbit.

Șoarecile Nr. 17: până la data de 16/IV, tumoarea se dezvoltă în condițiuni normale, ajungând la mărimea unei alune, cu sediul în partea superioară a hemitoracelui drept. La 17/IV, părul cade depe partea centrală a tumorii, producându-se o aderență, între ea și piele; la 18/IV, tumoarea se exulcerează; la 19/IV, exulcerațiunea se întinde și se crustifică, iar neoformațiunea cedează ca volum. La 20/IV și 21/IV, tumoarea manifestă o evidentă tendință spre eliminare.

Șoarecile Nr. 18: grefa se dezvoltă în bune condițiuni, ajungând până la data de 16/IV, de mărimea unei alune, situată în partea toraco-abdominală stângă. Cu ziua de 17/IV—18/IV asistăm la modificări analoage, — dacă nu chiar identice — cu ale grefei animalului de sub Nr. 2.

Șoarecile Nr. 19: tumoarea se dezvoltă în condițiuni cu desăvârșire normale, păstrându-și toate caracterele ei tipice.

La 18 April, ajunsă la mărirea unei nuci, a fost excizată depe animalul sacrificat și trecută asupra altor animale spre a desăvârși acomodarea ei pe terenul recurențial. Tumoarea s'a trecut în același timp și asupra unui șobolan post-recurențial, pentru a vedea dacă infecția recurențială nu naște cumva aceleași condițiuni de receptivitate chiar și în sânul animaielor streine ca specie.

No. curent	Data spîrîlizării	Data can-cerizării	Evoluția tumorii																															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23									
12	normal ne-spilizat	2 IV.		+			e	vo	lu	ție															+	+	+							
13	identic.	2 IV		+			e	vo	lu	ție																+	+							
14	identic.	2. IV.		+			e	vo	lu	ție																+	+							
15	identic	2. IV		+			e	vo	lu	ție																+	+							
16	3. III.	2. IV.		+			e	vo	lu	ție																+	+	+	+	+	+	+	+	
17	28 III.	2. IV.		+			e	vo	lu	ție																	+	+	+	+	+	+	+	+
18	25. III.	2 IV		+			e	vo	lu	ție																	+	+	+	+	+	+	+	+
19	22. III.	2. IV		+			e	vo	lu	ție																	+	+	+	+	+	+	+	+

Schema observațiilor seriei a treia.

Studiul acestor date, tinde spre o confirmarea a presupunerii noastre inițiale. *Problema reversibilității a fost în bună parte atinsă.* La animalele primului lot ea e aproape evidentă, întrucât abea un singur șoarece imprimă o evoluțiune quasi-normală, grefei inoculate. Celelalte grefe se dezvoltă extrem de încet.

La animalele lotului al doilea, tumoarea adoptă până la o anumită dată o evoluțiune cu desăvârșire normală, afară de aceea a șoarecelui prim, care se comportă dela început aproape analog cu grefele șoarecilor descriși în prima serie a observațiilor noastre. Tumorile animalelor de sub Nr.-ul 17 și 18 după o dezvoltare promptă de 2 săptămâni, pornesc cu încetul pe calea eliminării. Grefa ultimului animal a evoluat însă fără nici o tendință la eliminare.

Lucrarea de readaptare a sursei canceroase, pe terenul normal e în curs; și cred că părerea noastră provizorie, cum că, *readaptarea e p sibilă*, nu va întâmpina prea multe riscuri. Intradevăr, putem constata astăzi la animalele ce poartă grefele pasajului al treilea, căci aceasta este faza cercetărilor acestora, o evoluție mult mai regulată, decât în prima lor trecere, cu toate remisiunile ce se repetă ici coela, ca un fel de reminescentă ancestrală, dacă o astfel de expresie, ni-se permite aici.

Ca o confirmare oarecum, a celor descrise de noi, în aceste din urmă alineate, v oiu adauga următoarele

Munk, — dela Kopenhaga, — într'un articol recent, (din Zeitschr, f. Krebsf. Martie 1928) amintește între altele, de o constatare a lui *Lignac* și *Kreuzwendedich von dem Barne* că „... das auf gespeicherten Tieren wachsende Sarkom, bei Rückimpfung auf ungspeicherte Tiere garnicht oder sehr mangelhaft angeht, während die weitere Überimpfung auf angespeicherte Mäuse recht gute Resultate ergibt“. Prin urmare sarcomul crescut pe un șoarece supus fenomenului de colorațiune vitală, cu Trypanblau, riscă să eșueze dacă se trece pe un animal înjerm de un astfel de tratament. Analogia între fenomenul acesta și faptele semnalate de noi, nu a putut să nu ne frapceze; și în momentul când scriem aceasta, regretăm că nu cunoaștem încă lucrările celor doi autori. *Munck*, care și-a luat angajamentul să verifice aceste observații, refuză să dea crezământ lui *Lignac* și *von dem Borne*.

Nu cunoaștem încă felul, cum și-au condus lucrările *Lignac* și *Borne*. Însă felul cum înțelege *Munck* să le controleze, ni-se pare incomplet. Acest autor, după ce a inoculat un șoarece cu sarcom și a supus animalul în două reprize la injecția cu colorant, trece grefa, după 40 de zile, pe o serie de 8 șoareci normali. Grefa se dezvoltă neinfluențată. Dacă în loc să fi trecut tumoarea de pe primul pasaj „angespeichert“ ar fi trecut-o de pe al 3-lea sau al patrulea animal supus în seria fenomenului de colorațiune vitală și primind succesiv, grefele precedentilor, nu credem că ar fi întâmpinat dificultăți prea mari, la verificarea completă al acestui fenomen. În felul acesta *s'ar fi putut*

produce adapfarea pe terenul „acumulant“, dupăcum s'a produs, în lucrările noastre, pe cel post-recurențial.

A patra serie de observații.

Reciprocitatea antagonismului cancro-spirilic.

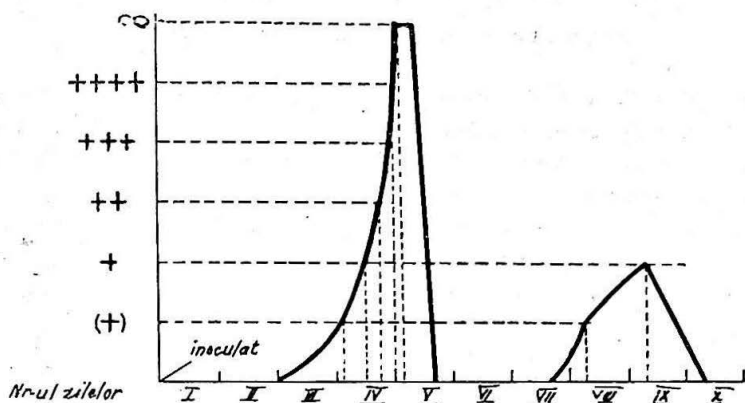
După încercările de urcare a rezistenței, așa cum a făcut-o Daels și noi în prima serie a lucrărilor, ne-am propus să încercăm dacă o grefă pe cale de dezvoltare normală, nu ar putea fi forțată să eșueze prin aceeași infecțiune spirilică.

În același timp, examinând decursul accesului de febră recurentă la animalele cancerizate, am reușit să facem o nouă și interesantă *constatare*. În seria observațiilor acestora, voiu da numai acest din urmă lucru, iar valoarea terapeutică a spirilozei, va fi redată în capitolul proximal, al terapiei tumorilor.

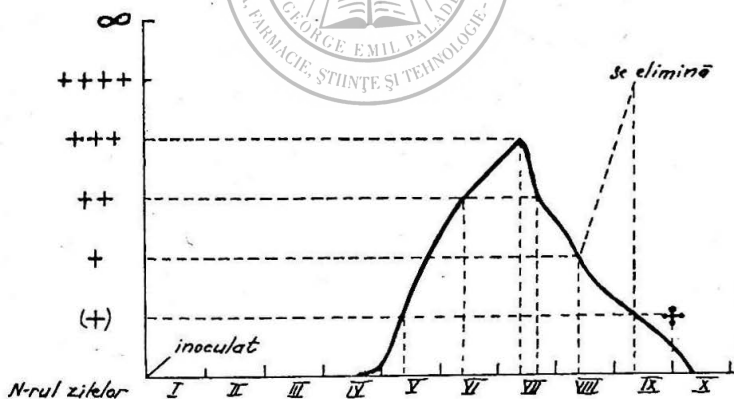
Animalele cancerizate și infectate cu spirocheți au fost examinate asupra evoluției acceselor, în fiecare zi, dela data inoculării. În ceea ce privește notația numărului spirocheților, ca se obișnuiește în diferite feluri. Noi am convenit să ne folosim de semnul pozitivității + (plus), ca fiind mai simplu și mai reprezentativ. Notăm deci,

- cu (+): spirocheții în număr foarte mic (mai puțin de 1/50 de câmpuri, cu obiectivul 1/12 al imersiei),
- cu +: spirocheții în număr mic (1/19—1/15 câmpuri),
- cu ++: spirocheții în număr destul de mare (până la 1/2, pe câmp),
- cu +++: spirocheții în număr mare (până la 20 pe câmp),
- cu ++++: spirocheți foarte mulți (ce trec peste limita numărabilității),
- cu ∞: spirocheții în număr infinit.

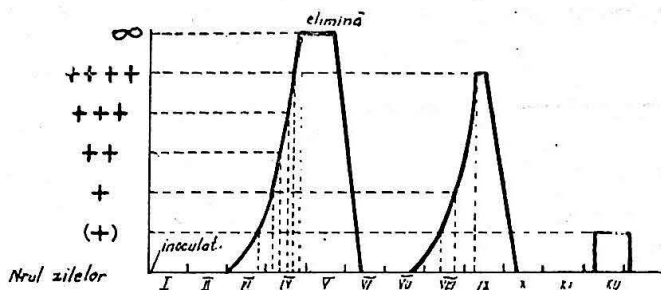
Șoarecile Nr. 20, grefă canceroasă la 20/III; recurentă la 26/III. Examinat asupra spirililor: la 28/III. 0; la 29/II. 0; la 30/III. (+); la 31/II. ++; la 1/IV. +++; la 1/IV seara ++; la 2/IV. +; la 3/IV. seara animalul sucombă. (Grafica Nr. 2).



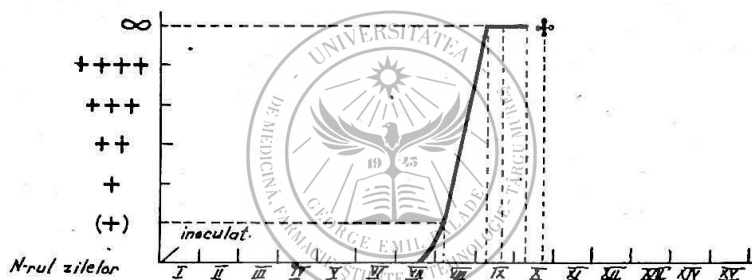
Grafica Nr. 1. Evoluția accesului de febră recurentă la un șoarece normal.



Grafica Nr. 2. Evoluția accesului de febră recurentă la un șoarece recent cancerizat.



Grafică Nr. 3. Evoluția accesului de febră recurentă la un șoarece cancerizat cu 15 zile înainte de inoculația cu spirochetă.



Grafică Nr. 4. Decursul accesului de febră recurentă la un șoarece cancerizat în aceeași zi cu inocularea.

Șoarecile Nr. 21: grea canceroasă la 12/III.; recurentă la 27/III. Examinat asupra spirililor: la 28/III. 0; la 29/III. p. m. (+); la 30/III. ora 10 a. m. +, ora 1 p. m. ++, ora 4 p. m. +++, ora 8 seara +++++, ora 1 seara ∞, 31/III. ∞, 1/IV. 0.

La 2/IV seara începe al doilea acces. La 3/IV. ora 10, + la ora 1 p. m. +, la 4/V. +++++; la 5/IV. 0; la 6/IV. 0.

La 7/IV. (+), la 8/IV. .+), la ora 12; 0, (al 3-lea acces de mică durată) Grafica Nr. 3).

Șoarecile Nr. 22, cancer la 1/V, recurentă la 1/IV.

Numărul spirililor la 2/IV. 0; 3/V. 0; 4/IV. 0; 5/IV. 0; 6/V. 0; 7/IV. 0; 8/V. (+); 9/IV. ∞; 10/IV. ∞ și moartea animalului în acces. (Grafica Nr. 4.)

Următorul tablou sinoptic ne va clarifica mai ușor asupra acestor date.

No. crt.	Data cancerizării	Data injecției recurențiale	Numărul spirililor în cursul zilelor ce urmează infecției													
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
20	20/III.	26/I.	-	-	(+)	++	+++	+++	+	+	+					
21	12/II.	27/III.	-	-	++	∞	∞	-	-	++++	-	-	(+)	(+)	-	
22	1/V.	1/V.	-	-	-	-	-	-	(+)	∞	∞	+				
23	control necancerizat	1/V.	-	-	++	∞	-	-	(+)	+	-	-				

Studiind tabloul, sau graficile corespunzătoare animalelor descrise, putem stabili următoarele date. *Antagonismul între tumori și spiriloză, e reciproc*, dacă transmiterea grefei și infecția recurențială nu sunt prea distanțiale între ele.

Grafica Nr. 2, ne arată o lungire a perioadei de incubație, cu aproximativ o zi, iar accesul în loc să dureze două zile, se prelungește la 5 zile: Pe de altă parte intensitatea lui e mult sub-normală. Nu se întâmplă tot așa dacă, timpul ce se scurge între cancerizare și infecție e mai lung.

Asfel, grafica Nr. 3, ne arată mai degrabă o accentuare a accesului, decât o inhibire. Acest acces durează mai mult decât accesul unui animal îndemn de cancer. Iar accesul al doilea, pe lângă că nu respectă durata celei de a doua latențe, se desfășoară cu o remarcabilă vigoare.

Inocularea simultană de cancer și recurență, lungeste perioada de incubație la 7—8 zile, după cum ne arată grafica Nr. 4. Accesul e foarte intens, iar animalul sucombă, în plin acces.

Din această mică serie de observații, *reciprocitatea antagonismului cancero-spirilic, reiese cu o suficientă claritate.*



CAPITOLUL IV.

I. Noțiuni principiale asupra terapiei tumorilor.

1. Starea actuală a terapiei imuno-biologice a tumorilor.

Evoluțiunea vertiginoasă a problemei cancerului din ultimii 10 ani, a reușit să ne lărgescă perspectivele prea limitate ale unei terapii antitumorale. Experimentul, care ne-a învățat să producem, aproape după dorință, tumori la animale, va fi acela care ne va permite elaborarea unei terapii sistematice, poate chiar etiologice, împotriva tumorilor.

Astăzi nu putem afirma încă, dacă este vindecabil cancerul, sau nu; cu toate că practicianul modern îi place să considere de viedeaț, orice cancer, care în timp de 5 ani, se abține dela recidivă. Putem spune însă, — împreună cu Opitz — „dass wir in einem grossen Teil der Fälle, die wir als geheilt bezeichnen, doch nur eine Latenz der Erkrankung finden.“ Căci dacă e adevărată problema unei dispozițiuni blastomatoase, prin eliminarea sau iradierea tumorii nu am ajunge decât la suprimarea unui efect, fără să fi putut influința prea mult cauza care l'a produs.

Nu e locul să redau aici terapia clinică a tumorilor; iar asupra chemoterapiei voi spune numai că, numeroasele preparate, mai ales metalice întrebuițate fie ca ioni, fie în forme complexe, s'au mulțumit cu unele rezultate, interesante numai în experiment și cu totul neglijabile în terapia curentă.

Ne vom permite însă, *discuția problemei imunobiologice cu valoarea și perspectivele ei, în terapia cancerului.*

Vaccinarea anticanceroasă sau prepararea unui ser anticanceros, a început din momentul când s'au pus primele baze ale imunologiei. Imunizarea activă și pasivă, încercată după cele mai variate procedee și

acomodată diferitelor doctrine etiologice nu a dus până în prezent, la rezultate prea remarcabile.

Imunizarea act vă. Teoria bacteriană, a deschis perspectivele unei vaccinări împotriva ființei pretinse ca agent cauzal, iar vechia observațiune făcută asupra retardării evoluțiunei tumorilor printr'un erizipel, a fost urmată de tentantiva terapeutică, cu vaccin streptococic, sau inoculări erizipelatoase.

Au fost întreprinse încercări de imunizare cu ajutorul diferitelor ciuperci și protozoare, cu ajutorul bacteriului polimorf a lui *Glower-Scott*, *Julian London* și *Mc. Cormack*, iar Gye, — dupăcât ne asigură *Waterman* — pregătește încercări similare prin virusul filtrant, obținut de el și *Barnard*.

Pe lângă acest fel de imunizare, — împotriva ființei, invocate ca agent cauzal — încercările de imunizare împotriva celulei tumorale se urmează neconținut de două decenii încoace. Astfel *Ehrlich*, pretindea la 1906, că ar fi reușit să imunizeze șoarecii — într'o procentuație de 64% — întrebunțând ca vaccin, material din tumorile spontane ale acestor animale.

Autorii englezi au încercat imunizarea cu material embrionar; *Blumenthal*, *Fichera* și alții, cu autolizate.

Imunizările lui *Wood* cu tumori iradiate, n'au dus nici ele la vre-un rezultat și nici tumorile atenuate prin adaus de substanțe chimice.

Imunizarea pasivă, a fost deasemenea afiliată diferitelor sisteme etiologice, încercând să se obțină un ser antitumoral, prin inocularea animalelor cu diferiții agenți presupuși ca etiologici. Ciupercile de genul micetelor și-au aflat iute întrebunțarea și *Wlaeff* nu s'a sfiit să atribue serului preparat de dânsul la rațe, un remarcabil efect antitumoral. Acest ser ar putea avea o influință favorabilă asupra cancerelor, nu fiindcă ar naște anticorpi specifici împotriva cancerului, ci dupăcum ne'nvață lucrările lui *Warburg*, prin principii antiglicolitici, ce se nasc în ser, în urma injecțiilor cu aceste levuri.

Serurile antiépiteliale nu au dus la nici un rezultat.

Rous în încercările sale, nu s'a mai folosit de antigene microbiene nici, de celule tumorale, ci bazat pe lucrările sale asupra virusului filtrabil, injectează material din organele ce conțin acest virus. Și dacă serul obținut de dânsul are un oarecare efect profilactic, întrucât el apără găina față de *filtratele* sarcomatoase, nu reușește totuși să oprească evoluția unei grefe, făcută cu mici bucăți de tumoare.

Ne vom mulțumi cu acestea, fără să recapitulăm întreaga serie de zadarnice tentative terapeutice, desprinse din vastul capitol ale imunizării pentru tumori.

2. A treia serie de cercetări proprii.

Încercările noastre de imunizare — sau poate suntem mai corecți când spunem, de urcare a rezistenței, — au fost descrise în capitolul precedent. Ele s'au adresat însă numai metodei profilactice; animalelor supuse unei inoculări recurențiale, li-se trecea după un anumit timp, grefa tumorală și se urmărea evoluțiunea ei. Asupra acestui punct nu vom mai reveni aici.

Vom reda numai o încercare preliminară, făcută cu scop terapeutic asupra alor 4 animale, dintre cari 3 au fost descrise în a patra serie a observațiunilor din capitolul III. Vom recapitula însă, privindu-le din punctul de vedere care ne interesează acum.

Șoarecele Nr. 20: primise grefa canceroasă la 20/III; recurența la 26/III. În momentul inoculării, tumoarea era de mărimea unui bob de grâu.

28/III: tumoarea crește ne influențată.

30/III: tumoarea mai dură și mai redusă puțin ca volum.

1/IV: fragmentată și aderentă de piele.

2/IV: formarea de mici cruste.

4/IV: începe eliminarea; seara, animalul sucombă. (Grafica Nr. 2).

Șoarecele Nr. 21: cancer la 12/III; recurență la 27/III.

În momentul inoculării, tumoră era de mărimea unei alune mici.

30/III: tumoarea dură, aderentă de piele.

3/IV: tumoarea delimitată printr'un șant. (Planșa Nr. 5.)



Planșa Nr. 5. Grefa în regiunea dorso-lombară delimitată printr'un șant cicatricial, e pe cale de eliminare.

10/IV : șanț adânc, format din cruste; tumoarea uscată.

20/IV : tumoarea complect uscată, mai aderă într'un singur loc, de cicatricea ce se formează.

27/IV : crusta cade, cicatrice lineară.

Șoarecele Nr. 22 : cancer și recurentă simultan (1/III). După 11 zile sucombă, fără să fi putut constata o modificare apreciabilă a tumorei.

Șoarecele Nr. 24 : tratat indentic cu cel de sub Nr. 21. Tumoarea ia un mers aproape analog, cu aceea a animalului de sub Nr. 21, însă puțin întârziat.

La 1/V, tumoarea redusă la o crustă puternică, pe cale de cădere.

Șoarecele Nr. 25 : cancer la 2/IV, spirili la 12/IV.

Cancerul în momentul spirilizării, era de mărimea unei mici alune.

17/IV : tumoarea e dură și puțin micșorată ca volum.

20/IV : nemodificată.

25/IV : aderentă de piele, foarte mobilă, de forma unei plăci elipsoidale ; pe suprafața ei mici nodosități crustoase.

30/IV : același aspect. Sacrificat.

Din această succintă observațiune, reiese, că *urcarea rezistenței anticanceroase, ar putea avea și un efect terapeutic*. Când spunem acest lucru, o facem cu toată rezerva, pe care ne-o impune micul număr de observațiuni.

Dacă ar fi să ne exprimăm prejudecata noastră, cu privire la posibilitatea unui tratament analog a cancerului uman, *eventualitatea unei reușite ni-se pare puțin probabilă*. Aceasta din dublul motiv că, tumoarea umană, nu se poate identifica sub nici un raport cu tumoarea experimentală a șoarecelui, iar starea de imunitate pasageră creată la animal prin spirochetoza recurențială care poate să influințeze evoluția de scurtă durată a tumorei șoarecelui, nu credem că va putea modifica factorul constituțional și evoluțiunea susținută a cancerului uman.

Existența unei imunități naturale și dobândite, împotriva tumorilor, se consideră astăzi ca un fapt real. Că aceasta imunitate nu e identică cu cea cunoscută din bacteriologie, ne-o spune *Waterman*, care crede, că ea nu poate fi atribuită numai anticorpilor împotriva complexelor chimice de aport paraenteral, ci și reacțiunilor hormonale, deslănțuite de substanța celulară vie, inoculată.

Concluziuni.

1. Serul provenit dela indivizi canceroși lizează mai puțin celulele tumorale, decât serul persoanelor necanceroase.

2. Promptitudinea lizei prin serul normal, în reacțiunea Freund-Kaminer, urmează aproape cu regularitate, etatea individului; foarte pronunțată la indivizii tineri, ea descrește cu numărul anilor.

3. Reacțiunea Freund-Kaminer e probabil o reacțiune a dispozițiunei pentru tumori și nu atât o reacțiune a tumorei însăși.

4. Reacțiunea Freund-Kaminer, executată cu îngrijire și folosindu-ne de o emulsie celulară ireproșabilă, poate aduce reale servicii, diagnosticului tumorilor.

5. Reacțiunea Botelho, prin numeroasele rezultate pozitive, pe cari le dă cu serul provenit dela persoane necanceroase, devine din punct de vedere clinic, inpracticabilă.

6. Infecțiunea recurențială diminueă sau suspendă receptivitatea pentru tumori (sursa folosită de noi), căci o tumoare trecută pe un animal post-recurențial e oprită în dezvoltare, sau eliminată de organismul acestuia.

7. Rezistența conferită de spirochetoză, e trecătoare. Ea nu pare a avea o durată mai lungă de trei săptămâni.

8. Tumoarea este adaptabilă organismului post-recurențial; trecută în serie pe alte animale spirilizate, ea ajunge la o dezvoltare normală.

9. Tumoarea adaptată animalelor post-recurențiale, crește greu, sau eșuează, dacă se trece la rândul ei pe un animal normal. Fenomenul de adaptare pare deci reversibil.

10. Tumoarea trecută în serie pe animalele sănătoase, face impresia că s'ar readapta organismului normal.

11. Imunitatea ce s'ar stabili în urma grefelor avortate, nu am putut-o verifica. Noi am constatat mai degrabă o exaltare a receptivității pentru o nouă greafă. Rămâne de văzut dacă această hipersensibilitate

urmează unei imunități de scurtă durată, sau dacă e anulată de infecția recurențială.

12. Antagonismul între tumori și spiriloză e reciproc, adică, la animalul purtător de grevă carcinomatoasă (sursa Ehrlich) izbucnirea accesului de febră recurentă e întârziată, dacă timpul între cancerizare și infecție nu se distanțează prea mult.

Văzută și bună de imprimat:

Cluj la, 7 Mai, 1928.

Președintele tezei:

Prof. Dr. I. Moldovan (ss)

Decanul Facultății:

Prof. Dr. M. A. Botez (ss)



Bibliografie.

Mongrafii de ansamblu :

1. *Abderhalden*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V. T. 1. H. 4. (Urban u. Schwarzenberg Wien I. Mahlenstr. 4 1927.)
 2. *Bisceglie u. Juhasz-Schäffer*: Die Gewebezüchtung in vitro, (Berlin, V. von J. Springer 1928) — cu bibliografie completă.
 3. *Fischer A.*: Gewebezüchtung (München 1927, V. Rudolph Müller u. Steönicke.) pg. 283— Bibliografie completă.
 4. *Freund-Kaminer*: Biochemische Grundlagen der Disposition für Karzinom. (Wien, V. von J. Springer 1925.) Cu bibliografie bogată.
 5. *Kaminer*: Die Biochemie des Karzinoms, (Wien, V. von J. Springer 1925) Cu bibliografie bogată.
 6. *Lewin*: Ergebnisse der Hygiene Bacteriologie Immunitätsforschung u. Experimentellen Therapie (W. Weichardt.) T. 8. pg. 513. Cu bibliografie completă.
 7. *Sternberg*: Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten (Wien, V. von J. Springer. 1926). Cu bibliografie completă.
 8. *Waterman*: Der heutige Stand der Chemotherapischen Carcinomforschung (Berlin, V. von J. Springer, 1926.) Bibliografie bogată.
- * * *
9. *Aldershoff*: Tijdschr. voor sociale Hygiene, X-XI, 1925, pg. 375, 395. Ref. in Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
 10. *Bakker*: Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 6. 5/II, pag. 252.
 11. *Beric*: Zeitschr. für Krebsf. Bd. 24, H. 1. 1926.
 12. *Beutner*: Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 24, pg. 99. 1927.
 13. *Boyksen*: Zeitschr. f. Krebsf. 1926, t. 23. f. 2, pg. 110.
 14. *Blumenthal*: Cbt. f. Bact. Vol. 104, H. 1/4 Febr. 1927.
 15. *Cabanis-Foulquier*: C. R. Soc. Biol. 1923; pg. 1011.

16. *Carrel*: The Journal of. experimental Medicine. V. XLIII, Nr. 5 pg. 647. Mai 1. 1926.
17. *Champy et Vasiliu*: Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer, 16-e année, t. XII. nr. 2. Febr. 1923, p. 111. — Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
18. *Daels*: Arch. f. Hygiene. T. 72, pg. 297, 1910.
19. *Deelman*: Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 22/VII., 922, pg. 334. — Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
20. *Delbet*: Ce que l'on connaît sur les causes du cancer. Ligue Nationale Belge contre le Cancer. 19/XI, 1923; pg. 27.
21. *D'Herelle et Peyre*: C. R. de l'Acad. des Sciences, 18/VI. 1927.
22. " " C. R. de l'Acad. des Sciences, 29/V. 1927.
23. *Erdmann*: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 9. pg. 352, 1926.
24. " *Haagen, Börnstein*: Dtsch. med. Wochenschr. 6./V. 1927, pg. 796.
25. *Fibiger*: Le cancer spiroptérien et les autres cancers à parasites animaux. — Congrès du Cancer, 23—24 VI, 1923, pg. 5.
26. *Fischer R*: La presse Médicale, Nr. 6, 20/I. 1923, pg. 63. — Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
27. *Fujimaki*: The Journal of Cancer Research. vol. X. Dec. 1926. Nr. 4.
28. *Gheorghiu*: Contribuțiuni la problema actuală a cancerului (București, Tipogr. „Lupta“ 1928. — Bibliografie bogată.
29. *Green*: Zeitschr. f. immf. T. 23. f. 5, 1915; pg. 558.
30. *Guerin*: C. R. Soc. Biol. 1923; pg. 1248. —
31. *Haendel*: Cbl. f. Bact. 104, H.21—4, 1927; pg. 2.
32. *Gilarowicz*: Medecyna Doswiadezalna i Spoleczalna. T. V.I. f. 3-4; referat în „Patologica“ vol. XIX. Nr. 433.
33. *Itchikavva*: Sur la production experimentale du Cancer du gudron. Congrès du Cancer, 23—24 VIII. 1923, pp. 29.
34. *Kahn*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 21 și 39, — 1925, Nr. 4—5.
35. *Kreyberg, Leiv*: The Brit. Journal of exp. Path. vol. VIII. Nr. 5. Oct. 1927. pg. 255.
36. *Lumsden*: The Lancet, Nr. 5295, vol. CCVII, 21/II. pg. 383. — Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
37. *Möller*: Acta pathol. et microbiol. Scandinavica T. I. fasc. 4, 1925. pg. 412. — Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
38. *Munck*: Zeitschrift f. Krebsf. 1928. T. 26 f. 5.
39. *Muray*: Resistance primitive et secondaire à la production du cancer du gudron — Congrès du Cancer, 23-24 VI. 1923. p. g. 44.

40. *Nelken-Glücksmann*: Kl. Wochenschr. 1925. Nr. 9.
41. *Opriz*: Zeitschrift f. Krebsf. 1925, 1925. T. 22. pg. 108.
42. *Peracchia*: Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 23. H. 6. pg. 453.
43. *Reichert*: Deutsche med. Wochenschr. T. L. 1925., pg. 1306. —
Referat în Bull. de l'Office International d'Hygiene publique.
44. *Robin*: Bulletin de l'Academie de Médecine, t. LXXXIX, Nî. 5 1923.
pg. 174. — Referat în Bull. de l'Office international d'Hy-
giene puplique.
45. *Roffo-Degiorgi*: Zeitschr. f. Krebsf. 4/VII. 1927. H. 2 3. pg. 137.
46. *Sambon*: The Journal of Tropical Med. and. Hygiene Nr. 11. vol.
XXVII, 1924. pg. 124. — Referat în Bull. d'Office Internati-
onal d'Hygiene publique.
47. *Scott*: The Britich Med. Journal. Nr. 3232., 9/XII., 1922; ag. 1108.
— Ref. în Bull. de l'Office international d'Hygiene publike.
48. *Solecko*: Zeitschr. f. Krebsf. T. 25. f. 4. 1927; pg. 314.
49. *Slye*: Paris Médical, 12, 20 Martie 1926. pg. 257. (Traduction
Regaud).
50. *Strong*: The Journal of experimental Medicine t. XLIII., Nr. 5, 1/V.
1927; pg. 713.
51. *Surmont-Triprer-Druard*: C. R. de la soc. biol. 1926; 1563 și 1927
Nr. 12; pg. 869.
52. *Tinozzi*: Zeithchr. f. Krebsf. 1927. t. 24. f. 5. pg. 477.
53. *Uhlenhuth u. Seifert*: Med. Klinik. — 1925; Nr. 16 și 17 — Cu
fie completă asupra imunității.
54. *Wilbouchevitch*: C. R. de la soc. biol. 1922; pg. 1339.
55. *Wottschull*: Zertschr. f. d. ges. experiment. Med. T. 50. 1926.
56. *Zineveliu*: Teză de Doctorat. Cluj.

