

V. RUSSO - S. MAGALINI - F. SALVIUCCI

# LA PREVENZIONE DEL CANCRO



PONTIFICIA  
ACADEMIA  
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

—  
MCMLXIII

V. RUSSO - S. MAGALINI - F. SALVIUCCI

# LA PREVENZIONE DEL CANCRO



PONTIFICIA  
ACADEMIA  
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

MCMLXIII

*Memoria presentata alla Pontificia Accademia delle Scienze  
dall'Accademico Pontificio S.E. ALDO CASTELLANI il 9 aprile 1962.*

*« La clinica rappresenta, per lo più, la fase se non terminale dei morbi, per lo meno la loro rivelazione; ma la malattia prima di manifestarsi si svolge e si ordisce a luci spente nella notte silenziosa dei tessuti.*

*Là è la radice dei morbi e là va tempestivamente scoperta e bonificata.*

*Questo vuole essere uno dei compiti più alti e più proficui cui ognuno deve dare opera diuturna di lavoro, di pensiero e di esperienza ».*

CESARE FRUGONI 5

## LA CLINICA DINAMICA

### IL METODO SCIENTIFICO ED IL CONCETTO DI MALATTIA

« L'uomo, afferma CLAUDE BERNARD<sup>3</sup>, può osservare i fenomeni che avvengono intorno a lui solo entro limiti assai ristretti: la maggior parte di essi sfugge normalmente ai suoi sensi e la semplice osservazione non basta. Per allargare le sue conoscenze, l'uomo ha dovuto perciò aumentare, per mezzo di apparecchi speciali, la potenza dei suoi organi di senso e provvedersi nello stesso tempo di strumenti svariati che gli consentissero di penetrare nell'interno dei corpi per analizzarli e studiarne le parti nascoste...

Ma l'uomo non si contenta di osservare: egli pensa e vuol conoscere il significato dei fenomeni che gli sono stati rivelati dall'osservazione. Perciò egli ragiona, confronta i fatti, li interroga e, per mezzo delle risposte che ha, li controlla gli uni con gli altri. E questo controllo appunto, fatto per mezzo dei dati e del ragionamento, costituisce, a rigor di termini, l'esperienza ed è anche l'unico metodo per conoscere la natura delle cose che sono al di fuori di noi ».

Stabilito così il metodo della conoscenza scientifica in medicina ecco come CLAUDE BERNARD<sup>3</sup> lo chiarifica.

« Dovremo perciò distinguere due tipi di osservazioni: le osservazioni passive e le osservazioni attive. Supponiamo che per esempio, come è spesso accaduto, in un paese scoppi una certa malattia endemica e che essa si presenti all'osservazione di un medico. Il medico farà così una osservazione spontanea o passiva, casualmente e senza esservi stato condotto da alcuna idea preconcepita. Ma, se dopo aver osservato i primi casi, questo medico pensa che l'insorgere della malattia possa essere in rapporto con alcune circostanze metereologiche o igieniche particolari, egli si mette in cammino e si reca in altri paesi in cui c'è la stessa malattia per vedere se essa si manifesta nelle stesse condizioni. Questa seconda osservazione, fatta in considerazione di una idea preconcepita sulla natura e sulla causa della malattia, si dovrà chiamare evidentemente osservazione provocata o attiva.

Potremmo portare infiniti esempi di questo genere per dimostrare che nella osservazione dei fenomeni naturali che avvengono, la mente ora è passiva, ora è attiva, cioè in altre parole che l'osservazione è fatta ora senza idee preconcepite e per caso, ora con idee preconcepite, cioè col proposito di verificare l'esattezza di una idea sorta nella mente dell'osservatore.

D'altra parte se si ammette, come abbiamo detto sopra, che l'esperimento sia caratterizzato dal fatto che lo scienziato accerta solo i fenomeni da lui artificialmente provocato e che non si sarebbero verificati da soli, è difficile dimostrare anche qui che la mano dello sperimentatore debba sempre intervenire attivamente nel rendere manifesti questi fenomeni. Dovremo distinguere perciò, per quel che riguarda la partecipazione materiale dello sperimentatore, esperimenti attivi da esperimenti passivi. Supponiamo che un fisiologo voglia studiare la digestione per sapere quello che avviene nello stomaco di un animale vivo; egli aprirà la parete dell'addome e quella dello stomaco secondo le note regole operatorie e farà una cosiddetta fistola gastrica. Il fisiologo crederà di aver fatto un esperimento

perchè ha provocato personalmente la manifestazione di fenomeni che spontaneamente non si sarebbero presentati ai suoi occhi.

Ma possiamo chiederci adesso se il dott. W. BEAUMONT abbia fatto delle osservazioni o degli esperimenti quando incontrò quel giovane cacciatore canadese che aveva ricevuto a bruciapelo un colpo di fucile nella regione gastrica ed aveva conservato, dopo la cicatrizzazione della ferita, una larga fistola dell'organo. Per parecchi anni il dott. W. BEAUMONT prese infatti quest'uomo al suo servizio, e poté così studiare *de visu* i fenomeni della digestione gastrica, come riferì più tardi nell'interessante resoconto che scrisse su questo argomento.

Nel primo caso il fisiologo ha agito con lo scopo di studiare i fenomeni della digestione ed ha fatto perciò un esperimento attivo; nel secondo invece la fistola gastrica venne prodotta da una disgrazia e si presentò per caso al dott. W. BEAUMONT il quale, secondo la nostra definizione, fece un esperimento passivo, se così si può dire ».

L'osservazione e l'esperimento, come ha chiaramente dimostrato CLAUDE BERNARD<sup>3</sup>, rappresentano la base del metodo scientifico dalla cui applicazione si è avuto, come frutto, tutto lo sviluppo della fisiologia umana e la postulazione della prima legge della fisiologia; legge che rappresenta un tentativo di interpretazione piena del significato reale dell'insieme dei processi biologici. Essa può essere espressa nei seguenti termini: tutti i processi biologici tendono ad un unico scopo; mantenere cioè nelle condizioni ottimali l'organismo, assicurando la costanza delle caratteristiche chimico-fisiche dei fenomeni biologici che si svolgono nell'ambiente interno.

Questo concetto ci fa comprendere come i fenomeni fisiologici siano dominati da un insieme di forze, ognuna delle quali sviluppa un effetto che viene contemperato da altre che agiscono in concorrenza o antagonisticamente. Il tutto tenderebbe ad una cosiddetta finalità, quella cioè di mantenere all'interno degli organismi un equilibrio dinamico la cui conservazione è condizione di salute.

Su queste basi si sono venute delineando le differenze che permettono di separare i processi fisiologici da quelli patologici ed abbiamo raggiunto la odierna definizione di malattia che è espressione dello scompensamento definitivo o dell'insufficienza delle forze che sono preposte all'equilibrio interno.

Nel campo della ricerca, questo concetto di omeostasi è servito, poi, per riconoscere come agiscono queste forze dinamiche, quale sia il loro effetto utile, come esse cedano di potenza equilibratrice di fronte alla noxa od in che modo dobbiamo comportarci per aiutarle nel loro compito.

#### LA PATOLOGIA FUNZIONALE E LA CLINICA DINAMICA

Si è così pervenuti alla nozione che ogni elemento organico non possiede un unico fattore compensativo, ma ne ha molteplici, tanti quanti sono i tessuti che, comunque, abbiano con esso rapporti, anche se esiste, nei riguardi dell'evento finale, cioè lo scompensamento, una gerarchia di importanza.

Si è inoltre assistito allo spostamento della ricerca dalle strutture anatomiche, che erano ritenute alla base della malattia, alla indagine sulle funzioni degli organi riconoscendo a molti attributi disfunzionali il significato di quadri patologici veri e propri.

« Ciò che nella nuova patologia, afferma G. VON BERGMANN<sup>2</sup>, possiamo spesso riassumere nel concetto di malattia, è l'alterazione dei meccanismi regolatori nel senso di un compenso come nel senso di un danno, è l'unità nei processi funzionalmente alterati e ciò almeno fino a quando si può parlare di unità morbosa. Insomma noi non dovremmo dare importanza principale per lo più al lato causale, cioè etiologico, della malattia e neppure vedere al centro dell'avvenimento morboso la localizzazione e il grado di una alterazione morfologica. Oggi, l'ambizione principale del clinico non può consistere nel concepire in clinica quello che è il reperto anatomico-patologico come al

tempo di BICHAT. È vero che il reperto anatomico tiene il suo posto indispensabile, decisivo, come documento conclusivo del decorso della malattia, ma all'origine di essa sta spesso una « *functio laesa* » non visibile. Solo dal disturbo funzionale si sviluppa in seguito, come reazione morfologica, il substrato anatomico, a documentare l'avvenimento, esso non si può comprendere dalla sola descrizione, bensì deve essere dedotto nella sua patogenesi in base al manifestarsi delle turbe funzionali ed è indissolubilmente legato all'alterata funzione.

Il substrato anatomico è, in certo qual modo, l'epicrisi morfologica di un « disturbo funzionale » spesso esistente da anni. Esso si comporta come un documento relativo ad un periodo storico: alcuni particolari si sono fissati, ma non è dato ricavarne gli elementi essenziali e decisivi del corso dei fenomeni morbosi ».

Il concetto di Patologia Funzionale ha permesso e favorito una serie di studi che hanno approfondito notevolmente la conoscenza della fisiopatologia; nel campo chirurgico ha poi stimolato alla ricerca di tecniche che tendono alla correzione di errori funzionali; nel campo dell'insegnamento universitario e nell'organizzazione medica, specie negli Stati Uniti d'America, la figura del Patologo ha preso il posto dell'Anatomo Patologo, ma ha avuto scarsi effetti nei riguardi di una modificazione strutturale della clinica delle malattie.

La grande riforma che era stata preannunciata non ha cioè raggiunto effetti maggiori in questo campo, e il tutto si è limitato, come lo stesso G. VON BERGMANN<sup>2</sup> riconosce, solo ad una diversa impostazione del pensiero medico, mentre ha trascurato di riportare anche nel campo clinico il metodo scientifico che pure è stato largamente utilizzato nel campo della patologia, ottenendo tutti i progressi finora conseguiti. Il corpo della attuale conoscenza scientifica è stato ottenuto, infatti, mediante la osservazione e l'esperimento; con l'osservazione, nella sua forma attiva e passiva, si ha la nozione dei fenomeni così come sono espressi in natura, il che, nel campo clinico, significa il riconoscimento delle malattie già costituite con tutte



le sue caratteristiche palesi o nascoste; l'esperimento richiede, invece, un atto o una serie di atti che tendono a svelare un fenomeno non ancora strutturato e serve — come si esprime CUVIER, nella citazione fattane da CLAUDE BERNARD<sup>3</sup> — ad interrogare la natura e costringerla a svelarsi.

La clinica delle malattie, finora, si è sviluppata utilizzando principalmente l'osservazione, soprattutto nella sua forma passiva, cioè raccogliendo per ogni malattia tutto ciò che essa presenta di caratteristico e trascurando, o per lo meno non ponendo alla sua base, l'indagine sia sottoforma dell'osservazione attiva oppure sotto forma dell'esperimento.

La odierna medicina clinica ha, infatti, fondato il suo maggiore pilastro sull'esame dell'organismo malato ottenendone una serie numerosa di quadri morbosì con una propria sintomatologia ritenuta effetto singolare e conseguenziale.

Tutto ciò è, però, oggi, meno valido perché è riconosciuto che la sintomatologia non sempre è l'effetto unico di una determinata malattia mentre si sa che l'evento patologico con il suo corredo sintomatologico non è del tutto singolare, cioè diretta ed esclusiva conseguenza di una causa, anche perché l'organismo, per la conservazione delle proprie condizioni di equilibrio, si muove costantemente all'unisono partecipando tutto intero e mettendo in opera tutti i meccanismi di compenso a propria disposizione.

È per questo che cause diverse possono provocare eguali condizioni patologiche, com'è stato dimostrato da SELYE<sup>10</sup> con la sindrome generale di adattamento, oppure processi patogenetici diversi possono provocare eguali condizioni patologiche dovute alla alterazione fondamentale di vari organi o delle loro funzioni.

Si parla, infatti, per esempio, di iperglicemia insulare, epatica, surrenalica, ipofisaria, ecc.; di ipertensione renale, *con tutte le sue varianti*; surrenalica, ipofisaria, ecc. volendo cioè denotare quegli organi o funzioni di organo, il cui deficit è il principale responsabile dell'evento patologico che, a noi, appare sotto un unico aspetto.

Infine, per una stessa causa si possono avere condizioni patologiche diverse, come avviene nelle complicazioni umorali post-traumatiche (RUSSO, SALVIUCCI e PROIETTI<sup>9</sup>). L'organismo attua, cioè, prima di tutto una correzione del fattore nocivo attraverso un riequilibrio interno e dà segni della malattia in seguito all'esaurimento di quei fattori compensativi che maggiormente si trovano ai limiti della loro normale funzione.

Il non aver sufficientemente applicato nel campo clinico il metodo scientifico, ha impedito il salto qualitativo che era implicito nel pensiero della riforma della patologia funzionale la quale, pur avendo compreso l'importanza del momento funzionale come fattore preponderante e che precede la forma anatomica, ha trascurato di indirizzare, con impegno, l'indagine almeno verso la ricerca delle modalità che possono consentirci di rivelare le condizioni che stanno alla base di una conseguente malattia.

Con il concetto di Clinica Dinamica ci si intende richiamare, ora, proprio a queste ultime considerazioni e si vuole esprimere lo sforzo che la Clinica deve compiere, nell'esaminare il soggetto, non limitando il proprio compito a raccogliere i dati di per sé evidenti, ma ricercandoli attivamente, con l'osservazione attiva, o sperimentalmente, ponendo i soggetti in esame non più nelle loro condizioni ottimali ma sotto particolari condizioni dinamiche od, infine, utilizzando quei mediatori biologici che, in queste condizioni dinamiche, si producono.

Bisognerà cioè tener presente che quando l'organismo è sottoposto ad azioni stressanti, per mantenere la costanza delle proprie condizioni chimico-fisiche è costretto ad impegnare tutti i fattori compensativi e l'effetto patologico sarà l'espressione proprio dell'insufficienza di uno di questi molteplici fattori, la quale andrà ricercata e riconosciuta prima che essa diventi stabile e duratura.

Le conoscenze nel campo della risposta organica allo stress sono ancora parziali e si limitano, in gran parte, agli effetti umorali come conseguenza dell'esaltata attività di alcuni or-

gani; ma non è difficile prevedere che ogni parte dell'organismo dia una propria risposta, tanto più che si conoscono mediatori biologici i quali agiscono sul complesso dei tessuti connettivali ed epiteliali, risposta che sarà tipica o atipica, cioè normale o patologica, se verrà a trovarsi di fronte a fattori compensativi ad ampio margine, oppure ai limiti della loro capacità. Lo stress perciò diventa un potente modificatore dei processi fisiologici ed attraverso i bioregolatori provoca molteplici azioni che si traducono nell'esaltare le normali funzioni di organo e perciò nell'impegnare maggiormente le reciproce azioni di compenso.

La prima di queste azioni è diretta, farmacologica, e si risolve nell'esaltazione dell'attività funzionale dell'organo bersaglio, qual'è la potente azione di stimolo che, per esempio, l'ipofisi esercita sul surrene attraverso il suo principale ormone (ACTH) tanto da provocare la iperplasia di questa ghiandola.

Unitamente a questa prima azione ve n'è una seconda che condiziona e permette una serie di processi metabolici senza esserne la causa diretta.

Utili, a questo proposito, sono i risultati ottenuti da INGLE<sup>5</sup> il quale è riuscito a dimostrare che l'aumento del metabolismo dell'azoto, che è caratteristicamente associato con la risposta al trauma, può essere prodotto negli animali surrenalectomizzati mantenuti ad un costante dosaggio di estratti cortico-surrenali, ritenendo perciò che il surrene, con i suoi ormoni, non è un vero e proprio regolatore dei fenomeni metabolici ma ha un semplice ruolo « permissivo ».

Infine vi è una terza azione che, pur integrando le precedenti, per quanto ne riguarda il meccanismo, riveste però un significato del tutto differente e ci permette di dare una spiegazione a tutte quelle manifestazioni post traumatiche (come la iperglicemia transitoria, le crisi ipoglicemiche, crisi di ipertensione o di ipotensione, attacchi acuti di gotta, ecc.) che non sono effetti diretti del trauma, in quanto non si verificano sempre in conseguenza di esso, anche se esiste uno stretto rapporto causale nel loro determinismo. Il trauma e lo stress in

generale, in tutte queste condizioni, esercitano esclusivamente un ruolo « rivelatore » di una condizione patologica che trova la sua essenza in una precedente disfunzione non in atto e non evidente, pertanto, ancora clinicamente.

L'effetto rivelatore del trauma trova la sua base nella conseguente esaltata attività funzionale di ogni organo e perciò responsabili di questo fenomeno sono proprio l'insieme delle secrezioni che in maggiore quantità, ma non nelle stesse proporzioni, vengono a trovarsi nel circolo. Il che significa che anche i bioregolatori hanno una triplice azione: una diretta farmacologica, una indiretta permissiva ed infine quella rivelatrice.

Quest'ultima assume, nel campo clinico, un significato di somma importanza perché consente, in alcuni casi, di ottenere, con la somministrazione di farmaci, l'effetto rivelatore e di svelare pertanto alcune condizioni parafisiologiche, che rappresentano, di fatto, stati di premalattia.

L'introduzione del metodo sperimentale nella clinica raggiunge così la sua attuazione pratica e schiude vasti nuovi orizzonti nella prevenzione delle malattie croniche.

#### L'ODIERNO CONCETTO DI PREVENZIONE E LA MEDICINA ASINTOMATICA

Un secolo fa, circa, la prevenzione si limitava allo studio dei fattori meteorologici, per evitare i diretti ed indiretti effetti dannosi di questi sull'organismo, ed allo studio delle misure igieniche generali. Nell'era batteriologica, poi, la medicina preventiva affrontò lo studio dei caratteri biologici degli agenti causali, scoprendo così che gli agenti infettivi non erano soltanto i batteri, ma che molte malattie infettive erano provocate da funghi protozoari (malaria, dengue, febbre gialla). Infine, si scoprirono i virus quali potenti fattori di malattie.

Lo studio delle malattie carenziali e la scoperta delle vitamine consentì di aprire un nuovo grande capitolo della prevenzione e di debellare una serie numerosa di malattie di notevole gravità (pellagra, beri-beri, rachitismo).

Attualmente si assiste ad un ulteriore sviluppo dei compiti della prevenzione.

L'eugenetica, per il controllo dei fattori metagenesici (viroso, avitaminosi, ipoalimentazione, traumi fisici e psichici ecc.) tende ad impedire che le gestanti subiscano gli effetti di questi fattori che potranno dare ripercussioni sul prodotto del concepimento e sono state, per questo, proposte particolari misure preventive. La profilassi infine, secondo MAGALINI<sup>7</sup>, viene applicata anche attraverso un'attività di educazione igienico-sociale quando prospetta a particolari individui — emoglobinopatici, ad esempio — gli svantaggi di matrimoni tra portatori dello stesso carattere ereditario morboso, anche se sintomatologicamente indenni, matrimoni che fatalmente portano ad un'alta mortalità e grave morbilità nelle generazioni successive.

Nel campo cancerologico, il concetto di prevenzione ha trovato motivi di applicazione particolarmente dalla scoperta della attività cancerogena di alcune sostanze di uso anche comune.

Grande valore hanno, per questo, assunto il riconoscimento, segnalato prima da RECHN e poi da HUEPER, citati da BAKER<sup>1</sup>, dell'alta incidenza del cancro vescicale nei lavoratori con colori di anilina, riconoscendo nella B-naftilamina l'agente principale cancerogeno. Lo studio degli effetti degli ormoni maschili ha infine provato che il loro uso non oculato può attivare l'accrescimento di un cancro prostatico silente. È stato dimostrato infatti che la fisiologica concentrazione dell'estrogeno o una diminuita concentrazione del testosterone rappresentano i fattori capaci di mantenere inattivo un piccolo cancro della prostata.

Nei soggetti al di sopra di 50 anni, la somministrazione anche di piccole dosi dell'ormone maschile può, secondo BA-

KER<sup>1</sup>, spezzare il delicato equilibrio estrogeno-androgeno ed attivare l'accrescimento del cancro prostatico.

Tutti questi interessanti aspetti della prevenzione hanno fornito un efficacissimo contributo nella lotta contro le malattie e queste ricerche meritano di essere ulteriormente sviluppate, anche se non possono rappresentare l'intero contenuto che noi possiamo ricavare dal concetto di prevenzione.

La modificazione della morbosità, come afferma MAZZETTI<sup>8</sup>, ci pone infatti davanti a nuovi problemi: le grandi malattie epidemiche sono scomparse dai paesi civili — la t.b.c. o le altre malattie non compaiono più tra le maggiori cause di morte — ma il loro posto è stato preso dai tumori, dalle cardiopatie e dalle malattie metaboliche.

Per questo la prevenzione, in questi ultimi anni soprattutto, ha assunto, come si esprime BIERRING<sup>4</sup>, un nuovo diverso significato venendo oggi utilizzato, per comodità di espressione, per indicare il riconoscimento delle malattie in un particolare stadio della loro evoluzione.

Il termine prevenzione che con questo significato abbiamo qui utilizzato, vuole racchiudere le finalità che si propone la medicina preclinica o asintomatica, la quale rivolge la sua principale attività all'accertamento delle malattie ad uno stadio in cui non danno segni evidenti, mentre il processo morboso sta per costituirsi o si è già costituito.

La prevenzione, muovendosi col metodo scientifico, si realizza secondo due metodiche principali:

- 1) *con l'osservazione attiva*: sviluppando l'indagine con il compito di scoprire ed accertare i fenomeni più o meno nascosti che avvengono nel nostro organismo, ottenendo così il riconoscimento delle malattie già costituite, ma al loro inizio;
- 2) *con l'esperimento*: stimolando l'organismo perché manifesti i suoi difetti quando ancora sono corretti per riequilibrio interno, per poter consentire l'attuazione di misure terapeutiche che evitino, o procrastinino, nel tempo, l'evento clinico manifesto.

Il concetto di prevenzione, così definito nel suo significato e nei suoi compiti, vuole inoltre esprimere una modificazione strutturale della visione che oggi si ha della clinica delle malattie croniche, ed inserirsi, con proprio peso, nel campo della ricerca per un ulteriore progresso della medicina, per aiutare a conservare la salute e guarire dalle malattie mantenendosi, in questo, fedele all'obiettivo che la medicina, come afferma CLAUDE BERNARD<sup>3</sup> si è posta fin dalla sua origine, e del quale cerca ancora oggi la risoluzione scientifica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 BAKER R.: *Studies on cancer prevention in urology. I. Prostate*. « Ann. of Surg. », 1955, 137, 29.
- 2 BERGMANN VON G.: *Patologia funzionale*. I.S.M. Serafino Belfanti, 1941.
- 3 BERNARD CL.: *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*. (Traduzione Vernoni). Universale Economica, Milano.
- 4 BEERING W.L.: *Preventive medicine - Its changing concepts 1859-1959*. « J.A.M.A. », 1959, 171, 2196.
- 5 FRUGONI C.: « La Federazione Medica », 1961, pag. 3.
- 6 INGLE D.S.: *The role of the adrenal cortex in homeostasis*. « J. Endocrinology », 1952, 8, 23.
- 7 MAGALINI S.: *Verso una caratterizzazione sanitaria delle colonie organizzate dagli enti previdenziali*. « I problemi della sicurezza sociale », 1960, 15, 2.
- 8 MAZZETTI G.: *Igiene e medicina preventiva*. « Rass. Clinico-Scient. », 1960, 36, 251.
- 9 RUSSO V., F. SALVIUCCI, P. PROIETTI: *La vescica artificiale*. Pontificia Academia Scientiarum Scripta Varia, n. 17, 1958.
- 10 SELYE H.: *La sindrome di adattamento*. I.S.M. Serafino Belfanti, 1955.

# LA PREVENZIONE DEL CANCRO



## INTRODUZIONE

La lotta contro i tumori maligni si è sviluppata, nella prima metà di questo secolo, attraverso molteplici linee di attacco ed i risultati conseguiti sono tutt'altro che modesti (PACK e ARIEL, 1955).

Sappiamo, infatti, che taluni Paesi hanno raggiunto un tasso di guarigione, al quinto anno, del 30% circa, con medie che per il cancro della cute arrivano all'80% e per il cancro della mammella (URBAN 1956) e del retto al 55%, mentre alla fine del secolo scorso, in pratica, nessun paziente con cancro poteva ritenersi completamente curato della propria malattia (Russo 1958).

Tali risultati si sono ottenuti solo utilizzando, sviluppando e perfezionando i tre indirizzi cosiddetti classici che alla fine del secolo scorso erano già noti; e qui tralasciamo di considerare le recenti ricerche teoriche che hanno concorso all'istituzione di tutta una serie di terapie medico-chirurgiche (ormonoterapia, antifimitoticoterapia ecc.) il cui valore di impostazione e potenziale trascende i risultati pratici che si sono avuti, avendo esse terapie influito quasi esclusivamente sull'andamento e durata della malattia.

In tutti questi anni: 1) si sono migliorate, potenziate e meglio utilizzate le energie radianti, così da raggiungere i tumori situati in organi profondi con una dose-tumore capace di agire selettivamente sulle cellule neoplastiche e distruggerle; 2) si sono ulteriormente perfezionate le tecniche chirurgiche in maniera da ridurre sempre più le percentuali di mortalità opera-

toria; contemporaneamente si sono ampliate le resezioni degli organi colpiti dal cancro e, partendo dall'inscindibile unità che esiste tra il tumore primitivo e quello secondario regionale, si sono messe a punto le moderne tecniche operatorie per l'ampia chirurgia in blocco, le quali meglio consentono di evitare le recidive tumorali nel tessuto intermedio (RUSSO e coll. 1958); 3) si è infine dato largo posto allo sviluppo delle metodiche che consentono la diagnosi precoce nell'intento di raggiungere il tumore nei suoi primi stadi di sviluppo.

I tre indirizzi testè elencati, sono derivati da considerazioni di natura eminentemente clinica: l'attenta osservazione dei malati con cancro suggerisce che la maggior parte delle neoplasie iniziano come malattia locale, si diffondono a stadi e che la lesione primitiva è riconoscibile, per solito, prima che le metastasi si sviluppino.

\* \* \*

Esaminando, in maniera ipotetica, i miglioramenti del tasso di curabilità che si potranno ottenere sviluppando ulteriormente i tre indirizzi testè citati, non è difficile vedere come solo con il potenziamento delle metodiche diagnostiche per il riconoscimento precoce delle neoplasie si potrà, effettivamente, incrementare ulteriormente il tasso di guarigione al quinto anno (WIGH e coll. 1953, OVERHOLT 1950, LIBERTI 1960, JOHNSON 1960, FIGHEL e coll. 1958).

Per quanto riguarda, anzi, l'indirizzo chirurgico, sembra farsi sempre più strada, per i non soddisfacenti risultati con esso ottenuti, grazie ad una indiscriminata e talvolta non appropriata indicazione, l'idea di ritornare a tecniche che sembravano superate perchè ritenute meno efficaci.

È stata messa in dubbio infatti l'efficacia della mastectomia radicale che fu il primo intervento che venne, all'inizio di questo secolo, programmato ed eseguito con l'intento di migliorare i risultati a distanza del trattamento chirurgico e che introdusse

il concetto della chirurgia cosiddetta radicale, indicando con questo aggettivo il massimo sforzo curativo. I risultati ottenuti da MAC WHIRTER (1948) con la mastectomia semplice, sono stati paragonati con quelli ottenuti con la mastectomia radicale e si è creduto di aver provato che con questa ultima non si raggiungevano maggiori successi. In seguito, questa critica si è estesa a tutti gli altri tumori ed anche per essi si sono proposte terapie meno demolitive.

Naturalmente, nel campo della medicina non è possibile pretendere di raggiungere l'unità in ogni campo e, per questo, è comprensibile che nello stesso tempo si abbiano posizioni teoriche e pratiche che sembrano, e sono, in netto contrasto tra loro. Quello che avviene, ora, nel campo delle terapie chirurgiche, è però singolare e dà una luce sinistra a tutto il trattamento dei tumori maligni.

Intanto va subito rilevato che le statistiche dei vari AA presentano tutte contrastanti risultati. Il che è, evidentemente, dovuto alla eterogeneità del materiale preso in esame e perciò le deduzioni che se ne ricavano risultano, ad una analisi, unilaterali e inconclusive, cosicchè il loro valore è sempre relativo e limitato alla particolarità di ambiente e alla posizione mentale di chi ha ricavato i vari dati statistici.

Comunque oggi non esiste ancora uno sforzo serio e disinteressato per ottenere un criterio discriminante che consenta una valutazione obiettiva dei vari trattamenti; e nella pratica si verifica, troppo spesso, che ognuno dia risalto e tenda ad utilizzare gli strumenti che possiede e dei quali ha più diretta esperienza. Certamente il fenomeno è complesso e difficile è dare ad esso una soluzione univoca e valida per tutti: a nostro parere, non si pone neppure il problema di raggiungere questa unità di vedute, mentre ci sembra evidente come sia essenziale cercare nuove strade che possano farci superare la presente caotica situazione in cui è venuto a trovarsi il problema della terapia dei tumori maligni.

La difesa ad oltranza di posizioni particolari nel campo delle terapie e il pretendere che esse siano valide per tutti ed in tutti i casi, finisce col provocare caustiche, ma giuste, reazioni; « In my experience — afferma G.T. PACK (1957) in polemica con altri AA — the greatest criticism of the radical surgery performed for advanced cancer has not come from general practitioners, nor from patients, nor even from relatives of patients from whom the therapy failed, but from other surgeons who seek a defense, an apology and an excuse for not doing it », le quali, mentre provano le difficoltà in cui si trova oggi il campo terapeutico, non consentono, tuttavia, di fare alcun passo in avanti.

A nostro parere, l'utilizzazione dell'ampia chirurgia in blocco, pur avendo rappresentata un notevole progresso nell'interesse dei malati, non ha raggiunto gli obiettivi che si era proposta, poichè ne è mancata la giusta collaborazione e si è sviluppata alla luce di una visione semplicistica del problema, provocando, all'inizio, un entusiasmo non giustificato. D'altra parte, solo in questo modo si può spiegare come proprio taluni dei sostenitori della grossa chirurgia siano stati, in seguito ai propri disastrosi risultati, colpiti dal pessimismo.

L'ottimismo, con l'entusiasmo che ne consegue, pur essendo un aspetto valido per lo sviluppo di talune iniziative, ha scarso peso ed influenza nel campo scientifico perchè, col tempo, si mostra fattore negativo e controproducente.

L'ampia chirurgia in blocco, entusiasticamente denominata radicale (Russo e coll. 1958), aveva ed ha il semplice compito di contribuire a risolvere il problema delle recidive nel tessuto intermedio. Essa era destinata fatalmente al sicuro insuccesso quando la si è voluta utilizzare, indiscriminatamente, con finalità curative per tumori la cui estensione era, ormai, ai limiti o oltre gli ambiti loco-regionali.

Tuttavia il pessimismo reattivo agli entusiasmi iniziali che è subentrato in taluni, si è mostrato particolarmente dannoso: 1) perchè si è abbandonata o si tende ad abbandonare questa

chirurgia quando anche il maggiore ostacolo è superato, quello cioè dell'alta mortalità operatoria; 2) perchè si è finito col considerare alla stessa stregua le varie localizzazioni tumorali.

L'utilizzazione, infatti, della cosiddetta chirurgia radicale per i cancri dello stomaco, esofago, pancreas e polmone ha dato i peggiori risultati soprattutto per la particolare configurazione topografica di questi organi, per i quali è impossibile concepire una rimozione in blocco del tumore primitivo e secondario, ed essa si risolve, invece, nella semplice rimozione radicale dell'organo sede del tumore. Ben diverse sono le considerazioni che si possono fare per i tumori della testa e del collo e per i tumori endopelvici: per questi, come abbiamo dimostrato in più lavori (RUSSO 1952, RUSSO 1954, MARGOTTINI e RUSSO 1954, MARGOTTINI, RUSSO e MONTANARI 1957, RUSSO e MONTANARI 1958, LOTTI, RUSSO e BASILE 1954, RUSSO e coll. 1955, RUSSO e coll. 1957) l'ampia chirurgia in blocco trova infatti le più idonee indicazioni.

Strano è però che proprio questa chirurgia che meglio risponde è, almeno nel nostro paese, la meno utilizzata e finora non è stata posta all'attenzione generale della classe medica per un approfondito dibattito ed una più appropriata utilizzazione.

L'accertamento del cancro nei suoi primi stadi, mantenendosi entro l'ambito della attuale ipotesi concettuale, resta, comunque, l'unico aspetto che ancora ci può consentire di sperare in una modificazione qualitativa del giudizio di curabilità dei tumori maligni.

## BASI TEORICHE DELLA PREVENZIONE

### BASI TEORICHE E FINALITA' DELLA DIAGNOSI PRECOCE

Il concetto di diagnosi precoce è stato, finora, quello che meno si è sviluppato e meno ha risposto come presupposto da elevare a valida barriera contro i tumori maligni.

Esso ha, infatti, dato qualche contributo limitatamente a taluni cancri solo dal 1913 al 1940 (HAMMOND 1957), periodo in cui fu, con maggior risalto, posta al medico la necessità di una più vigile attenzione nella diagnostica delle malattie neoplastiche e fu iniziata la larga azione di informazione verso il pubblico.

Da principio, infatti, il concetto di diagnosi precoce era basato soprattutto sulla necessità di diffondere tra il pubblico le nozioni più grossolane sui sintomi, così da fornire a tutti la capacità di notarli e valutarli giustamente, cogliendo cioè le possibili relazioni con una malattia neoplastica, e spingerlo a consultare il medico; questi, a sua volta, grazie alla migliore conoscenza della clinica delle malattie neoplastiche e alla utilizzazione dei nuovi strumenti di indagine diagnostica, era posto nelle migliori condizioni per dirimere il dubbio diagnostico individuando i casi affetti dal cancro.

Fu appunto su questi presupposti programmatici che sorsero le Leghe Nazionali contro il cancro le quali, oltre che favorire

L'istituzione di Asili per cancerosi inguaribili (A. ARAIA LAMPE 1953) hanno avuto, specificamente, il compito di tenere il contatto con il pubblico e di contribuire alla sua educazione (RYAN 1951). Ad esso si rivolgevano, utilizzando tutti gli strumenti di propaganda e popolarizzando i sintomi che, più spesso, si collegano al sospetto di un tumore maligno e formando così una mentalità cancerologica intesa come accettazione della possibilità di essere colpiti da tale malattia quando si è raggiunta una determinata età e infondendo, infine, la fiducia negli strumenti terapeutici allora noti. In Inghilterra (AMULREE 1953) Francia (LAPORTE 1953), Italia, Russia, Belgio (CAILLE 1953) ed in altri paesi, furono create filiali della Lega contro il cancro nelle maggiori città. Nell'Illinois (Stati Uniti) l'organizzazione contro il cancro, come riferisce JONES (1953), ha fatto di tutto per educare la popolazione ed avere una più realistica e positiva attitudine verso il problema del cancro. A Chicago fu creato un centro permanente di informazioni ed un museo per il pubblico, per allontanare soprattutto la paura irrazionale nei confronti del termine « cancro » che in molti individui provoca un atteggiamento negativistico e li spinge ad evitare il ricorso verso qualsiasi misura diagnostica piuttosto che affrontare, per quanto possibile, serenamente questa malattia, formando così una barriera psicologica non indifferente da superare. Per questo scopo vennero utilizzati la radio e i giornali con articoli divulgativi, furono compilati dei consigli pratici che vennero affissi nelle sale di attesa, degli ambulatori, nelle fabbriche e negli uffici (LAPORTE, 1953).

Nei paesi nei quali le Leghe contro il cancro si sono impegnate con serietà in questo senso, si è ottenuto un certo successo, aumentando le percentuali dei cancri diagnosticati e trattati ai primi stadi; il che, di conseguenza, ha visto migliorare il tasso di cura al quinto anno.

Il « Connecticut Cancer record register », in una inchiesta eseguita da GRISWOLD e coll. (1956) su tutti i casi che si sono registrati dal 1935 al 1951, ha potuto osservare l'andamento

del tasso di sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro e valutare il progresso che è stato compiuto nella lotta contro i tumori maligni. L'inchiesta, condotta su 75.494 pazienti, ha mostrato che si è avuto un graduale progressivo miglioramento (fig. 1) legato principalmente al riconoscimento della malattia ad un precoce stadio oltre che, naturalmente, al potenziamento dei trattamenti, per cui gli AA. concludono che se si vuol controllare meglio il cancro, dovranno essere potenziate le ricerche per scoprirlo quando è ancora allo stadio silente o nascosto; Purtroppo, i risultati ottenuti coll'accertamento precoce sono stati modesti e non mostrano che grandi passi siano stati compiuti com'è provato dalla seguente inchiesta.

Nel Connecticut, di tutti i cancri accertati dal 1935 al 1940 il 50% era localizzato, il 23,6% mostrava invasione regionale e il 18,5% metastasi a distanza; i cancri della cute erano localizzati nel 91% dei casi, quelli del labbro nel 92%, quelli della cervix nel 53%, quelli del corpo dell'utero nel 74%.

Questi risultati, senz'altro notevoli se paragonati a quelli ottenuti prima del 1913, nei successivi periodi sono stati, di poco, migliorati pur essendo accresciuta, almeno negli Stati Uniti, l'azione di propaganda verso il pubblico e l'azione educativa verso i medici. Nel periodo 1947-51, infatti, sempre nel Connecticut, si osservarono i seguenti dati: 50,5% dei cancri localizzati, il 27% con metastasi regionale, il 14% con metastasi a distanza.

Per quanto riguarda il cancro gastrico, sull'esperienza fatta in 34 anni al Presbyterian Hospital di N.Y., Fr. F. BOYCE (1953) concludeva che la durata dei sintomi, prima del consulto medico, era eguale sia nei primi che negli ultimi anni.

Gli stessi risultati ottennero WELCH e ALLEN in uno studio fatto al Massachussets General Hospital. GERSHON-COHEN e coll. (1956) del New Orleans Carithy affermano infine che, nonostante la « self examination » e i periodici « check-up » clinici, la sopravvivenza delle donne con cancro alla mammella è ancora del 30%.



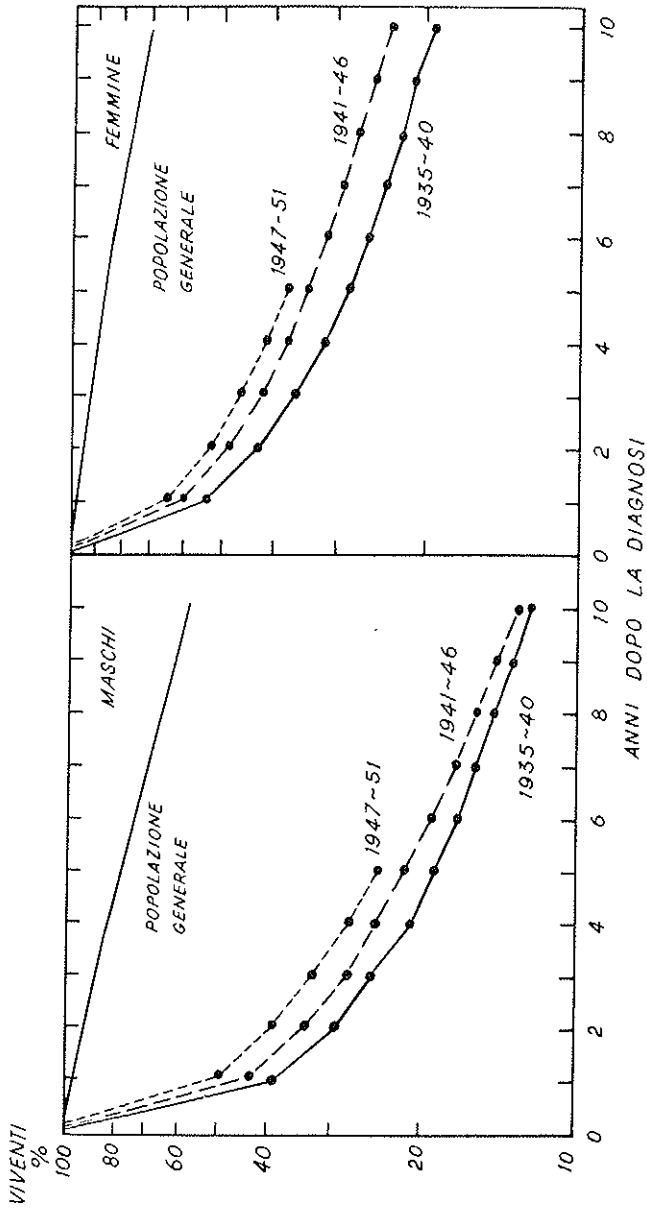


FIG. 1 — Percentuale dei pazienti viventi al 10° anno dopo la diagnosi.  
Da: Griswold M.H. e coll. *New Engl. J. of Med.*, 1956, 254, 1062.

L'effetto cioè che si sperava di poter ottenere con la diagnosi precoce e su cui erano fondate le maggiori speranze nel passato per un serio contributo nella lotta contro il cancro, non si è raggiunto.

\* \* \*

Le cause di questo mancato successo sono state diversamente interpretate dai vari autori:

a) Taluni, partendo proprio dall'insuccesso nel miglioramento dei tassi di curabilità, hanno rigettato, dichiarandoli del tutto infondati, i presupposti alla cui base si trova il concetto di riconoscimento precoce delle malattie neoplastiche, sostenendo la inutilità degli sforzi che si compiono per raggiungere questo obbiettivo, ed anzi affermando che l'andamento dei tumori maligni ha un decorso obbligato e su di esso le terapie che oggi possediamo hanno solo un effetto palliativo.

Attraverso un sottile calcolo statistico si è tentato, infatti, di dimostrare che i risultati di sopravvivenza o mancata ricorrenza al quinto anno, non hanno significato reale, inteso come indice dell'arresto della malattia nel suo decorso, mentre il loro unico valore consisterebbe nel calcolo del periodo muto o di latenza sintomatologica ed essendo essi prova di un andamento particolarmente protratto della malattia.

Si sono così avute, gridando quasi allo scandalo, affermazioni come: « Di cancro non si guarisce mai » (DENOIX 1957).

Si è poi cercato di trovare nel cosiddetto predeterminismo biologico un quasi nuovo concetto filosofico interpretativo delle malattie neoplastiche, il cui carattere saliente sarebbe di avere, fin dal loro inizio, un particolare destino contro il quale nulla si è potuto fare finora.

Afferma infatti CRILE (1956) che col predeterminismo biologico, introdotto da J. MAC DONALD (1951), si attribuisce ad ogni cancro una particolare caratteristica biologica che tende a rimanere più o meno costante durante la vita.

Secondo questo concetto è il tipo di tumore e la resistenza dell'ospite che determinano la diffusione del cancro, mentre il fattore tempo è meno importante. Partendo poi da queste premesse, si sono avute le seguenti conclusioni negative: non è corretto nè leale, secondo KREYBERG (1953), pubblicare statistiche per propinare al pubblico la credenza che se le donne si esaminano da sè, regolarmente e attentamente, e vanno a farsi visitare da un medico competente al primo sintomo del cancro, la loro possibilità di cura completa raggiungerà il 90%.

Non è provato, secondo W.W. PARK e I.C. LEES (1951) che il tasso di sopravvivenza dei pazienti con cancro della mammella, usando i cinque anni come indice di curabilità, sia stato influenzato dal trattamento, mentre l'esperienza fa pensare che esso sia del tutto inefficace nel ridurre l'indice di mortalità per diffusione metastatica della malattia.

b) Per altri AA, invece, le cause del mancato successo vanno ricercate, più che in uno scarso effetto della propaganda sul pubblico — che, nei suoi limiti, ha contribuito validamente a far riconoscere i casi di cancro in fase iniziale — nella incapacità dei medici di riconoscere, nonostante l'arricchito patrimonio culturale nel campo della diagnostica sintomatologica, il cancro ai primi stadi, soprattutto per le localizzazioni negli organi profondi.

Che il medico abbia larga parte nel ritardo diagnostico, è fatto ben noto e comprovato. A questo proposito ROBBINS e coll. (1953) hanno compiuto uno studio prendendo in considerazione due periodi: 1923-38 e 1938-49. Dall'esame dei loro dati, questi AA arrivarono alla conclusione che mentre i pazienti avevano ridotto la loro colpevolezza dal 41,3% al 32,2% i medici l'avevano aumentata, invece, essendosi resi maggiormente responsabili del ritardo diagnostico passando dal 17% al 23,4%. A tragica conferma, poi, di questi dati, gli autori citano le storie cliniche di alcuni dei maggiori radiologi e i casi di distinti chirurghi i quali, pur avendo contribuito grandemente

all'accertamento diagnostico del cancro gastrico e al miglioramento tecnico della gastrectomia, ebbero e morirono di un cancro gastrico, avendolo scoperto troppo tardi.

Denunzie, comunque, che addebitano al medico le maggiori responsabilità del ritardo diagnostico, se ne trovano numerose nella letteratura: ecco, per esempio, ciò che di recente ha affermato STEFANINI (1959) a proposito dei cancri del colon: « Potrà apparire pleonastico parlare ancora oggi di quadri clinici e di diagnosi di queste affezioni a chi non consideri che nonostante il problema sia agitato da più di un secolo ed ampiamente trattato in magistrali monografie ed in numerosi congressi, nonostante che fin dal 1810 THOMAS COPELAND indicasse nell'esplorazione digitale il mezzo semplice per giungere alla diagnosi del cancro del retto, pur tuttavia ancora nel 40% dei casi circa la diagnosi all'ingresso è errata e, generalmente, un lungo tempo trascorre prima che la malattia venga riconosciuta e non di rado i pazienti subiscono, prima del riconoscimento della malattia, interventi derivanti da grossolani errori diagnostici ».

A parte, comunque, i grossolani errori i quali possono provare quanto scarsamente, in taluni paesi, i medici siano sensibilizzati verso il riconoscimento dei tumori maligni, esistono però serie ed oggettive difficoltà che rendono particolarmente difficile il compito del medico generico.

Ecco, infatti, come i medici giustificano gli errori diagnostici: « Molto opportunamente i chirurghi — scrive GAMBIGLIANI-ZOCCOLI (1952) a proposito del cancro del polmone — richiedono insistentemente a noi medici di porre la diagnosi in tempo utile perchè essi possano addivenire ad una resezione totale o parziale del polmone, tale da consentire una adeguata sopravvivenza dell'ammalato. A tale riguardo crediamo necessario porre una premessa e cioè che le prime manifestazioni della malattia spesso insorgono abbastanza tardivamente, dopo un decorso più o meno lungo che difficilmente anche un medico accorto può attribuirle direttamente a un

cancro del polmone. Si suol dire che ogni volta che ci si trovi di fronte ad un individuo che ha oltrepassato la quarta decade di vita e presenta una tosse insistente o resistente alle comuni terapie, è obbligatorio correre col pensiero alla possibilità di un tumore polmonare. Se tuttavia i medici dovessero sistematicamente inviare a un esame radiologico e, ancor più, ad esami bronchiologici più accurati, quali ad esempio la broncoscopia e la broncografia, tutti quei pazienti che oltre il quarantesimo anno di età denunciano una tosse più o meno insistente o dei dolori toracici, praticamente non piccola parte degli ammalati che si presentano agli ambulatori dovrebbero essere sottoposti a queste indagini... ». « Ma i medici sono molto cauti nel proporre ai malati esami radiologici o specialistici quando, in base alle risultanze di un coscienzioso esame, non ne appaia netta la indicazione. Né viene perciò la tendenza, di fronte a quadri clinici semplicemente sospetti, a dilazionare, tenendo il malato sotto controllo. Il criterio perciò del "depistage" del cancro del polmone in base ad un sintomo così vago e così comune come può essere la tosse insistente, ci sembra non possa essere, almeno da noi, praticamente, sempre ed utilmente attuato. Le stesse considerazioni valgono per i dolori toracici di tipo reumatologico che sono indubbiamente manifestazioni frequenti in corso di carcinoma bronchiale. Non bisogna poi dimenticare che vi sono casi i quali, tutto al più ad una anamnesi accurata, denunciano l'insorgenza, dopo qualche mese, talvolta anche un anno o più prima del rinvio al reparto clinico, di un certo grado di astenia o di brevi periodi febbrili che erano classificati come comuni e banali forme grippali. Vi sono poi dei casi in cui il cancro polmonare può decorrere, per un tempo abbastanza lungo, del tutto silente. Di conseguenza vi è da concludere che la prima fase della malattia si caratterizza per una sintomatologia estremamente banale e vaga, essendo anzi talvolta completamente incerta. Perciò, voler risolvere la questione della diagnosi precoce del cancro polmonare col pretendere dai medici generici una diagnosi basata su una sintomatologia così indefinita, ci

sembra esageratamente semplicistico. Anche ammesso che questa diagnosi possa essere sospettata e formulata non di rado, benchè precoce nei riguardi dell'inizio della sintomatologia soggettiva, sarebbe pur sempre tardiva nei confronti della fase evolutiva dell'affezione ».

Lo stesso fenomeno, d'altra parte, si verifica nella diagnosi dei tumori gastrici.

Ancora oggi, infatti, si insiste, da parte di taluni autori, per ottenere una diagnosi precoce, nel descrivere una serie numerosa di sintomi che dovrebbero essere il primo avviso per il sospetto del cancro gastrico anche se da tutti viene riconosciuto che nel 70% dei casi la sintomatologia compare solo pochi mesi prima che il processo tumorale abbia assunto una tale estensione da essere considerato del tutto intrattabile. È infatti noto che l'insieme dei sintomi che tuttora si descrivono per sospettare il cancro gastrico, sono indici di uno stadio terminale della malattia, oppure non hanno alcunché di caratteristico da permettere di riconoscerli e valutarli nel diagnostico differenziale.

Quale valore infatti possiamo attribuire ai cosiddetti effetti costituzionali o tossici (GILMOUR 1958), quale la stanchezza e il malessere, l'apatia mentale, l'anoressia e la perdita di peso, la costipazione e l'ipotensione? È noto che ciascuno di questi sintomi è comune e riconoscibile in una infinità di stati, anche se parafunzionali, ed essi non sono, certamente, sempre legati ad una malattia organica. Chi infatti non ha almeno per qualche periodo dell'anno una breve oscillazione del proprio peso legata, il più delle volte, a fattori stagionali, di lavoro; chi non ha ogni anno periodi di inappetenza, di apatia mentale, ecc., senza per questo essere affetto da cancro gastrico?

Tutta l'attività fisiologica degli organismi viventi è frutto di una continua, vivace lotta per mantenere, attraverso una serie di meccanismi compensativi, una condizione di stabilità organica. Tuttavia anche entro i limiti del compenso esistono margini i cui estremi, sul piano funzionale, possono provocare sensazioni le quali, pur essendo considerate fisiologiche, costitui-

scono o possono costituire segni di malessere soggettivamente avvertiti. Naturalmente, quando essi persistono nel tempo o si accentuano, il loro significato è notevole, indicando effettivamente un definito scompenso non di un solo elemento equilibratore ma di tutto l'insieme dei processi, i quali sono molteplici e interessano più organi, che tendono all'equilibrio organico. Se poi ci si riferisce agli equivalenti chimici che sostengono i fenomeni soggettivamente avvertiti, come il senso di stanchezza e il malessere, l'apatia mentale, ecc., facilmente si comprende quale lungo e grave processo debba intercorrere prima che esse siano stabilmente avvertiti.

I segni disfunzionali che raggiungono la soglia della sensibilità propria, hanno perciò scarso valore se intesi come fatti isolati, mentre indicano un grave squilibrio se persistenti e denotano una offesa di molteplici funzioni di organi contemporaneamente lesi.

Le stesse considerazioni valgono per gli effetti del tumore ulcerato sull'organismo: il pallore, le vertigini, l'anemia ipercromica, a tipo Biermier, sono tutti segni dell'esaurimento non solo di una singola funzione dell'organismo malato, ma dei fattori compensativi e denotano non tanto l'alterata funzione di un organo, ma di tutto l'organismo che non riesce a contenere gli effetti dannosi.

Circa, poi, gli effetti meccanici causati dal cancro gastrico, è ben noto che, ad esclusione di quei pochi tumori a localizzazione pilorica e di tipo vegetante, i quali possono dare talvolta, anche precocemente, una sintomatologia ostruttiva, i tumori delle altre sedi causano sintomi che non sono caratteristici, oppure denotano un interessamento diffuso della parte gastrica. Tale è, per esempio, il significato dei disturbi dispeptici i quali possono essere presenti in una serie di processi morbosi gastrici non neoplastici o di lesioni di organi addominali con i quali lo stomaco ha stretti rapporti di innervazione.

La dispepsia da riempimento, la sindrome pilorica digestiva, la sindrome da ulcera gastrica, ecc. considerate al loro apparire,

hanno, più che valore discriminativo verso un'altra lesione benigna, il significato di scompenso terminale della funzionale che è stata gravemente turbata.

Tutte queste considerazioni, d'altra parte, trovano una chiara conferma nel dato che quotidianamente noi possiamo ricavare esaminando soggetti che si presentano, per il resto, ben conformati ed euristicamente funzionali, i quali, quando vengono colpiti dal cancro gastrico, incominciano ad avvertire i primi sintomi quasi sempre tardivamente; i dispeptici costituzionali, i denutriti e gli anemici, si presentano, in genere, più precocemente al riconoscimento clinico della malattia, perché in essi gli effetti dannosi si manifestano prima, proprio per una carenza nei processi compensativi.

A tutte queste difficoltà oggettive, che rendono impossibile l'accertamento diagnostico precoce, se ne aggiungono altre soggettive quali i fattori umani, cioè l'attitudine della mente del medico verso il proprio paziente, che influenzano il giudizio rendendogli più difficile il compito di pervenire ad una corretta diagnosi.

Le cause di ciò, secondo ELLIOT-BINNS (1958), possono essere molteplici: 1) il medico può trovarsi in una disposizione d'animo, per stanchezza, noia, o fretta, da deviare seriamente il suo giudizio; 2) altre volte il medico, avendo stretti rapporti col paziente, finisce col ritenerlo neurotico od ipocondriaco ed a questa causa attribuire i disturbi dei quali si lamenta, e mal volentieri lo sottopone ad un esame digitale del retto o della vagina. Un ultimo fattore che devia seriamente dalla giusta diagnosi è legato al fatto che nella pratica del medico generico le malattie organiche formano una piccola parte del lavoro quotidiano, mentre la maggioranza dei disturbi che si riscontrano sono vaghi, di poco conto, neurotici, il che non si verifica, invece, nella pratica ospedaliera dove ogni disturbo viene considerato sempre legato ad una malattia organica seria fino a quando non venga provato altrimenti.



A tutte queste difficoltà, va poi aggiunta la tendenza dei medici a voler minimizzare il valore diagnostico dei sintomi che vengono considerati segni precoci della malattia tumorale, anche per il timore, purtroppo largamente diffuso, di porre troppo spesso un sospetto diagnostico che sarebbe scarsamente capito dai malati o, peggio ancora, male interpretato.

« Nonostante che tutte queste considerazioni siano largamente note, è assurdo — affermavano IVANISSEVICH e coll. (1960) — che ancora sui libri di patologia si continuino a descrivere come sintomi del cancro l'emorragia, la tumefazione e la occlusione che esso produce nel tubo gastro-enterico e nelle vie aeree. Il cancro — continuano questi autori — è asintomatico nelle sue tappe iniziali, e quando diventa palpabile o dà occlusione, ha già raggiunto il periodo delle complicazioni. Tali complicazioni fanno parte delle ultime tappe della sua evoluzione, quando le lesioni sono di solito inoperabili.

Tutti sanno riconoscere, a prima vista, il cancro della pelle e delle mucose quando esso è ancora asintomatico e si mostra con un solo segno: la disepiteliosi. Dimenticano però che nella superficie delle mucose profonde il cancro si origina nella stessa maniera, ed inizialmente si esteriorizza con la stessa alterazione locale dell'epitelio.

Perciò non è possibile accettare, nell'anno 1960, che sui libri di patologia si descrivano ancora tre-quattro forme cliniche del cancro gastrico: forma tumorale, forma emorragica, forma anemica e forma ostruttiva. Queste sono forme cliniche del cancro complicato, che si manifestano solo quando i sintomi e i segni iniziali sono trascorsi inavvertiti per l'infermo o per il medico ».

Vero è che il cancro non dà mai una sintomatologia specifica tale da permettere il suo riconoscimento ai primi stadi, mentre essa è comune a tante altre formazioni patologiche e troppo spesso il diagnostico differenziale riesce difficile se si utilizzano i classici sintomi che la clinica pone a nostra disposizione.

La diagnosi precoce del cancro secondo il concetto preceden-

temente enunciato, cioè riconoscimento precoce sintomatologico, si è mostrata generalmente insufficiente anche perché, quando essa viene posta, specie nella maggioranza dei casi di cancri situati in organi profondi, ci si trova di fronte ad un tumore maligno che è ormai avanzato e oltre ogni limite di curabilità, comunque anche quando la diagnosi precoce viene fatta sotto le più favorevoli circostanze, quando cioè il paziente va dal medico al più presto possibile, dopo aver notato i primi sintomi, il medico fa la diagnosi corretta subito ed avvia il paziente immediatamente al trattamento, il quale viene tempestivamente attuato, più del 35% di questi pazienti, com'è provato da TRUELSEN sulla base dell'esame di 4000 casi, presentano la malattia nello stadio avanzato e quasi il 10% va considerato incurabile.

Il termine « diagnosi precoce » ha finito perciò col perdere tutto l'importante significato e valore che inizialmente gli era stato attribuito ed ha, purtroppo, ingenerato nel pubblico e nei medici un ulteriore motivo di sfiducia verso gli attuali criteri di indagine diagnostica e verso le possibilità di cura dei tumori maligni.

Forse poche volte nella storia della medicina si è verificato il fatto che un'errata terminologia abbia causato tanto danno quanto ne ha fatto quella, non appropriata, di diagnosi precoce. Essa, infatti, riposa sul concetto che il cancro, nel suo iter evolutivo, si sviluppa per gradi, passando da una localizzazione iniziale in cui il tumore è confinato al punto originario di insorgenza e poi si diffonde alle strutture continue a quelle contigue ed infine alle stazioni linfo-ghiandolari ed a distanza.

La difficoltà di riconoscere, clinicamente, ognuna di queste tappe le quali, d'altra parte, non sono obbligatorie, rende aleatorio qualsiasi giudizio prognostico e, nello stesso tempo, ci spiega la diversità di risultati che abbiamo nel trattamento dei vari tumori.

Il termine « diagnosi precoce », come comunemente viene ancora oggi usato, non corrisponde, come concetto, al signifi-

cato di cancro iniziale, con cui si deve intendere lo stadio in cui la malattia è localizzata al tessuto originario di insorgenza e tanto meno e neppure ad uno dei primi stadi di organizzazione del tumore, mentre il suo unico valore risiede nel localizzare la fase iniziale sintomatologica, soggettiva, avvertita cioè dal paziente, la quale varia ed è in rapporto al tipo di cancro (differenziato o indifferenziato), alla sua maniera di organizzarsi (cancri vegetanti, infiltranti o ulcerati) ed alla sensibilità soggettiva dei pazienti di avvertire e saper cogliere i primi sintomi, sensibilità quanto mai variabile da soggetto a soggetto.

Le terapie che oggi possediamo per il trattamento dei tumori maligni possono avere efficacia curativa se utilizzate quando il tumore è ancora entro i confini che si riescono a raggiungere con esse; quando il cancro si è esteso oltre questi limiti, si comprende come i risultati che si possono conseguire siano unicamente palliativi, non riuscendo più a contenere il fatale decorso della malattia.

L'aver tenuto in poco conto queste ultime considerazioni, è stata la causa non soltanto di trattamenti chirurgici o radiologici seguiti da insuccesso, ma, cosa più grave, ha provocato il senso di sfiducia verso queste terapie, anche nei limiti delle loro elettive indicazioni.

La ricerca per il riconoscimento degli stadi iniziali del cancro ha quindi condotto ad una visione più adeguata degli obiettivi che bisogna perseguire. Riconosciuta l'insufficienza della partecipazione attiva della popolazione e dell'educazione della classe medica per una diagnosi precoce e soprattutto, tenendo conto che il riconoscimento del cancro quando ha già dato i primi sintomi è, nella maggioranza dei casi, oltre ogni possibilità di cura (HITCHCOCK e Coll. 1956) da più parti si è ravvivata la necessità, di ricercare il tumore quando è ancora nella sua fase silente di sviluppo, avendo così non soltanto migliori risultati ma, soprattutto, un nuovo criterio di accertamento della malattia.

## BASI TEORICHE E FINALITA' DELL'ACCERTAMENTO ALLO STADIO ASINTOMATICO DELLE MALATTIE NEOPLASTICHE

La medicina clinica attuale fonda le sue basi sull'indagine anamnestica e sui sintomi, definiti con espressione poetica da John Brown « la voce della natura », che vanno a costituire le fondamenta dell'edificio diagnostico ed il senso od occhio clinico rappresenta la forma più elevata e genuina di interpretazione e verso lo sviluppo di esso si concentrano i maggiori sforzi educativi nella formazione dei medici.

Tale indirizzo, mentre ha consentito di sviluppare tutta la odierna clinica delle malattie e, per questo, resterà nella storia della medicina come la pietra miliare su cui si sono accresciute tutte le moderne acquisizioni mediche, oggi non solo è di remora per una più precisa e tempestiva diagnosi, ma toglie quelle azioni di stimolo necessarie per maggiori conquiste nella ricerca medica e nella terapia.

L'indagine anamnestica e lo studio sintomatologico, inteso come espressione dei sintomi soggettivamente avvertiti dal paziente ed i segni rivelabili attraverso l'indagine semeiologica classica, per essere indici di un processo morboso in avanzata evoluzione, ai fini di una terapia attiva, hanno perduto il loro precipuo valore. « Essi infatti — affermano IVANISSEVICH e coll. (1960), sono sempre tardivi rispetto all'inizio delle lesioni e non rispecchiano l'intensità né la gravità di un processo morboso mentre è noto che nel maggior silenzio di sintomi e di segni possono nascondersi, a volte, lesioni gravi e irreparabili ».

Il senso clinico, inteso come processo mentale principalmente aprioristico e che fondava il suo maggiore attributo su

una ipotetica maggiorazione psichica, è perciò oggi di scarso significato e resta solo a ricordo di vecchie e senz'altro notevoli personalità mediche le quali erano riuscite, attraverso un certo lavoro personale, ad assommare in sé talune particolari nozioni che per il pubblico medico di allora costituivano verità eccezionali.

Ecco infatti come si esprime a questo proposito uno dei più eminenti clinici del nostro Paese, il prof. C. FRUGONI (1961): « Oggi dobbiamo pur riconoscere, per esempio, che di fronte alle malattie infettive allora svolgevamo, sì, solerte, affettuosa assistenza al malato, ma non terapia attiva contro il morbo. Allora, radiologia e laboratorio non avevano ancora donato tanta luce interpretativa e tanto aiuto terapeutico. Eppure, allora il medico appariva socialmente più considerato perché erano le sue proprie capacità e doti individuali che lo facevano emergere e che in talune condizioni riuscivano a risolvere e a chiarire problemi ardui e oscuri. Era allora certo difficile, ma non impossibile, superare ostacoli diagnostici e la finezza semeiologica, lo stretto argomentare e la capacità e l'esperienza individuale potevano giungere egualmente a diagnosi anche precoci e tempestive di neoplasmi, di affezioni polmonari ed altre; con la differenza che tutto, allora, era più oscuro e velato e si svolgeva in un serrato colloquio tra il medico, malattia e malato ».

Naturalmente, ancora oggi una precisa diagnosi richiede uno sforzo di interpretazione il quale, però, se esige l'apporto di persona particolarmente dotata è indice che ancora molti punti oscuri esistono, e per delucidarli saranno necessarie ulteriori indagini, non tanto per rendere accessibili i concetti la cui acquisizione, quando sono chiari, richiede soltanto una intelligenza media, quanto per sciogliere i difficili nodi della conoscenza.

Oggi, comunque, è non solo la medicina personalistica che ha perduto ogni suo valore, ma è tutta l'architettura, che essa aveva creato con l'indagine anamnestica e le metodiche sinto-

matologiche, che cominciano a non soddisfare pienamente le odierne aspirazioni mediche.

Intanto, esse sono di remora per l'ulteriore progresso della ricerca medica clinica, perchè è facile comprendere quale scarso valore potrebbe avere l'aggiungere qualche altro sintomo ai già noti, per meglio circostanziare una determinata diagnosi, soprattutto dopo il largo sviluppo che in questi ultimi decenni si è avuto nel campo degli strumenti diagnostici.

La clinica sintomatologica trova poi più difficile l'individuazione delle malattie poiché nel loro evolversi vengono a sovrapporsi una serie di processi epifenomenici la cui differenziazione, dal punto di vista clinico, provocherà, talvolta, vere e gravi difficoltà diagnostiche: È nozione comune, infatti, che quando un processo patologico evolve, esso compromette sempre più altri organi la cui poliedrica sintomatologia toglie quanto di caratteristico vi è nella prima malattia e gli errori diagnostici sono troppo frequenti e di grave significato.

Naturalmente, pur sostenendo la scarsa utilità del dato sintomatologico ai fini della diagnosi precoce delle malattie, non si vuole affatto disconoscere l'utilità di una approfondita conoscenza della fisiopatologia degli organi; nè, tanto meno, come qualcuno ritiene, abbandonare alle ortiche molto del bagaglio tecnico speculativo razionalizzatore; anzi, in questo modo, si vuol mettere in particolare evidenza la necessità di una approfondita conoscenza dei fenomeni elementari, primordiali, i quali consentono di colpire singolarmente le funzioni degli organi, sì da rivelare il processo patologico quando è ancora all'inizio e perciò più facilmente reversibile (ROBERTS e coll., 1956) e trattabile. Nei riguardi dei tumori, ciò significa, almeno, il riconoscimento della malattia quando è ancora confinata ad un piccolo segmento dell'organo colpito e prima, perciò, che abbia potuto dare un qualsiasi sintomo rivelatore.

La medicina clinica non può pretendere, comunque, di rinnovarsi e di restare al passo dei tempi solo con l'apposizione di nuove nozioni nell'ambito dell'attuale base concettuale, ma

dovrà, se vuole schiudere davanti a sè nuovi orizzonti, guardare tutti i suoi problemi da una differente visuale, scoprendo così la nuova strada da percorrere.

D'altra parte, questo nuovo capitolo si è già aperto ed ha trovato anche una propria adatta terminologia. Il termine « detection » utilizzato dagli americani, vuole appunto intendere, secondo la definizione che ne ha dato la Commissione sulle malattie croniche, « The identification of ordinarily unrecognized disease or defect by application of screening tests, examinations and diagnostic procedures » (LEVIN 1951). La Detection è infatti una varietà di diagnosi che va distinta dalla normale diagnosi clinica in quanto questa è la determinazione della natura della malattia che già produce sintomi.

Ecco come M. L. LEVIN, direttore della Commissione delle malattie croniche, chiarisce questi concetti: « ...Vi sono due principali varietà di Detection, quella clinica e quella non clinica, ma entrambe sono forme di una definitiva diagnosi. Il termine « screening », che è talvolta erroneamente usato come sinonimo di detection, vuol significare l'applicazione di tests presuntivi per determinare se vi è necessità per l'applicazione di procedimenti diagnostici più definitivi. Esso può essere usato nella diagnosi clinica, nella detection clinica e nella detection non clinica.

Lo « screening non è una forma di diagnosi, ma uno dei passi verso la diagnosi »; perciò, aggiunge Levin: « per completare questo tentativo di definizione, è necessario stabilire che, benchè la detection sia una diagnosi precoce, non è la stessa cosa della diagnosi precoce clinica. La diagnosi precoce clinica si riferisce alla identificazione della natura o della causa della malattia nel suo decorso clinico, cioè quanto più presto essa produce i sintomi. La detection, d'altra parte, è la diagnosi della malattia prima che il decorso sia cominciato ». « Nei riguardi della Detection », precisa LEVIN, « si distinguono tre diversi tipi di diagnosi o di identificazione della malattia: la diagnosi clinica precoce, la detection clinica, la detection non

clinica e un quarto procedimento, lo screening, che può essere usato in connessione con ognuna delle precedenti. La distinzione tra i tre processi diagnostici è giustificata perchè essi si riferiscono a tre differenti situazioni. Per esempio, riferendosi alla t.b.c., la diagnosi clinica precoce può essere praticata solo su persone che hanno sintomi di t.b.c.; la Detection clinica su persone che hanno sintomi legati ad altre malattie, e la Detection non clinica su persone che non hanno sintomi ».

La medicina sintomatologica, comunque, sta per perdere sempre più il suo valore precipuo ed imprescindibile e ciò non soltanto nei riguardi della diagnostica delle malattie tumorali, ma verso tutta la medicina clinica che prende in particolare considerazione lo studio delle malattie a decorso cronico. Per il cancro la necessità di abbandonare il criterio sintomatologico, come presupposto base della diagnosi, è ormai largamente provato dalla stasi in cui è venuto a trovarsi lo sforzo per il miglioramento del tasso di curabilità; per le altre malattie croniche esistono maggiori e più importanti ragioni che rendono più pieno ed indispensabile questo cambiamento di indirizzo clinico.

Prendendo in considerazione, infatti, l'insediarsi e lo svilupparsi delle malattie metaboliche, si riconosce subito come esse siano tutte legate in modo particolare ad una graduale alterazione di uno o più dei tanti organi che sono interessati alla regolazione di quel determinato metabolita che mal controllato finisce, col tempo, col creare una condizione stabile di malattia.

Eviteremo di occuparci ora dell'accertamento preclinico delle malattie croniche non neoplastiche; il loro richiamo però è di somma importanza perchè serve a dimostrare come le modificazioni dell'indirizzo nell'accertamento diagnostico del cancro non siano un fatto isolato ma si siano sviluppate anche in coincidenza con lo studio di altre malattie con le quali, pur non trovando, oggi, motivi di affinità, hanno in comune un nuovo criterio di accertamento.

La diagnosi delle malattie allo stadio asintomatico non rap-



presenta, perciò, una nuova, ma accessoria metodica di indagine che si può sovrapporre alle già note; essa vuole invece indicare una modificazione strutturale di fondo del vecchio concetto di diagnosi e perciò non dovrà essere presente alla mente del medico come dato accessorio e secondario, ma essere il principale motivo a cui dovrà richiamarsi giornalmente nella impostazione della ricerca clinica e nell'esercizio delle sue funzioni.

Il medico dovrà, cioè, considerare l'indagine anamnetica non più come l'indicatore fondamentale per catalogare i propri pazienti, ma dovrà sempre più intenderla come secondaria e non indispensabile per la definizione dello stato di malattia.

Si tratta, in conclusione, di rinunciare a considerare la diagnostica delle malattie croniche dal loro classico punto di vista e di fare giustizia dei termini, e del significato che sta alla loro base, di diagnosi precose, di ricerca del sintomo minimo e del conseguente sospetto sistematico che dovrebbero essere di guida per la ricerca diagnostica.

Per le malattie, comunque, che al loro inizio presentano, come unica manifestazione, un'alterazione strutturale parziale di organi, che, dal punto di vista funzionale, rivestono — o noi oggi riteniamo che rivestano — una scarsa importanza, l'accertamento asintomatico richiederà un esame diretto che ne consenta l'osservazione o un esame indiretto con l'intento di raccogliere tutte le più piccole modificazioni che sono effetto della influenza esercitata dall'organismo sull'organo sede della malattia.

E da questo punto di vista, l'accertamento asintomatico non soltanto ci consentirà di ottenere il riconoscimento del cancro al suo inizio, ma permetterà di riconoscere e valutare conseguentemente quell'insieme di modificazioni patologiche che il più delle volte stanno alla base di un successivo cancro.

In questo modo, l'accertamento asintomatico viene ad assumere il vero significato di prevenzione delle malattie neoplastiche, possibilità, questa, che è rimasta finora solo come un

senso mal definito di aspirazione che, pure ammessa sul piano della ricerca e dello studio, è, però, ancora lontana da ogni possibilità di realizzazione pratica. Per il cancro, in particolare, la limitazione del concetto di prevenzione si trova principalmente nell'impossibilità di documentare in maniera irrefutabile l'interdipendenza, per tutte le localizzazioni tumorali, tra talune formazioni patologiche e lo sviluppo successivo del tumore.

Eppure si sa, e da decenni ormai, che certamente esistono taluni tumori maligni che trovano un terreno su cui più facilmente si possono sviluppare, ed altri tumori che hanno una base su una formazione tumorale benigna. Largamente noti sono, per esempio, gli intimi rapporti che esistono tra le formazioni polipose del colon e lo sviluppo di un successivo cancro, e nella letteratura esistono affermazioni chiare in questo senso.

I polipi sono, secondo PORTES e coll. (1957), veri tumori e perciò vanno considerati come il risultato di un difetto nella crescita delle cellule e non di un processo infiammatorio e per questo debbono essere ritenute come formazioni premaligne. La forma polipoide, afferma SHERMAN (1960), è apparentemente la più comune assunta dal cancro precoce asintomatico. Ora, affermano GIANTURCO e coll. (1953), è generalmente accettato che molti cancri si sviluppano da polipi adenomatosi, originariamente benigni; per questa ragione il riconoscimento di questi piccoli tumori è importante per la prevenzione e la cura delle lesioni precoci maligne del grosso intestino. SWINTON (1954), afferma di aver trovato modificazioni di tipo adenocarcinomatoso nel 14% di 827 polipi. Comunque, secondo VIGONI, anche questa percentuale non rispecchia completamente la vera incidenza del cancro da polipi, perchè molti di essi vengono scoperti precocemente, mentre si sa che la degenerazione si verifica nei più anziani. Secondo VIGONI, si può affermare che un gran numero di cancri origina da trasformazione di un polipo, ma che non esiste alcun argomento decisivo che possa impedire di pensare che quasi tutti i cancri del colon abbiano come punto di partenza un polipo.

Che questa questione sia definita o non, non ha, a nostro parere, alcuna importanza; ciò che si sa è sufficiente a designare il polipo come il nemico numero uno da combattere per la profilassi razionale delle neoplasie dell'intestino terminale.

La stessa cosa si verifica per i papillomi vescicali che, secondo BAKER, tutti diventeranno maligni.

Ciò nonostante, e per essendo stato da più parti (secondo SZABAD (1960) le lesioni precancerose sono una definita entità dal punto di vista sperimentale, morfologico, anatomopatologico, immunologico e forse biochimico) e più volte affermato che il cancro generalmente non prende origine da un tessuto in precedenza normale, il dissenso, tra gli autori, su questo argomento, persiste ancora vivace ed insoluto. Oltre questo dibattito resta, però, il fatto, certamente provato, che esistono formazioni patologiche benigne che precedono e su cui si sviluppa poi il cancro in alta frequenza, per imporre dal punto di vista clinico la necessità di prendere in considerazione il trattamento non soltanto di quelle lesioni per le quali oggi vige il pieno accordo, ma anche per tutte quelle che si sono mostrate essere associate frequentemente col cancro. Giustamente, a questo proposito, ERICKSON e coll. (1956), pur senza entrare nel merito degli argomenti pro o contro il fatto se il cancro « in situ » sia uno stadio preinvasivo del cancro cervicale, affermano che la esperienza raccolta su centinaia di migliaia di soggetti esaminati, rivela che questa lesione è frequentemente associata con un cancro invasivo e che i dati oggi a disposizione indicano che il cancro intraepiteliale può spesso essere un cancro preinvasivo.

La storia della medicina è stata finora sempre un susseguirsi di opinioni contrastanti le quali, bisogna riconoscerlo, hanno avuto il grande merito di costituire il fermento per successive nuove conquiste. Esaminando le conclusioni di questi dibattiti, afferma H.W. SMITH (1951), si trova sempre che in entrambe le tesi esisteva qualche aspetto reale ma che, alla fine, entrambe si sono trovate non rispondenti completamente alla verità asso-

luta. Tutto ciò, naturalmente, si verifica maggiormente nel campo dell'applicazione clinica dove, però, non si può tener conto di entrambe le tesi se non si vuole finire nell'ineffettività; tanto più, poi, si può tener conto dell'opposizione, per così dire, di principio la quale, anche se ha la funzione di mostrare la limitatezza della tesi, è insignificante e talvolta del tutto dannosa ai fini di un temporaneo indirizzo terapeutico.

Tale nostro criterio di valutazione e di giudizio non è, comunque, una pretestuosa tesi a sostegno di una determinata posizione concettuale, ma rappresenta l'indirizzo a cui generalmente bisogna richiamarsi nella pratica. Non esiste, infatti, oggi, come non esisteva nel passato e non esisterà certo nel futuro, alcun tema di medicina, che sia attuale, su cui si abbia unicità di vedute: eppure la pratica clinica, pur variando continuamente, riesce ad apprezzare ed utilizzare quegli aspetti che possono dare un qualche contributo nella lotta contro le malattie.

La critica, sia nel campo teorico come in quello pratico, può trovare una maggiore e più giusta collocazione quando sa spingere in avanti i problemi ed aprire nuovi campi di indagine. Qualora essa, invece, si ponga su sole posizioni negative, isterilisce non soltanto il suo contenuto, ma finisce col perdere essa stessa ogni significato.

## QUALI SONO I MOTIVI CHE ANCORA IMPEDISCONO LA LARGA APPLICAZIONE DEL CONCETTO DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE NEOPLASTICHE?

I motivi che si adducono contro una larga applicazione, in pratica, della prevenzione delle malattie neoplastiche sono vari e molteplici e derivano da considerazioni teoriche e pratiche.

Per taluni, il dato fondamentale si trova nella tesi la quale sostiene che il cancro ha un proprio decorso obbligato e che il riconoscerlo in fase precoce, asintomatica o meno, non può influire, in alcun modo, sulla durata della malattia che sarà sempre caratterizzata dal lasso di tempo insito nella natura di ciascun cancro. Si sostiene cioè che i vari tumori non occupino per quanto riguarda la loro malignità, un eguale posto, che esistano formazioni neoplastiche le quali hanno un andamento a lungo decorso, mentre ve ne sono altre a rapida evoluzione, le prime ricevono beneficio dal trattamento, proprio perché sono tardive nella crescita, ed esso agirebbe solo sull'aspetto clinico della malattia, mentre mancherebbe l'effetto sul suo andamento intrinseco e sulla sua storia naturale.

« Malgrado che — afferma DENOIX — innegabilmente oggi si vedano malati in fase più precoce, malgrado che la chirurgia abbia visto accrescere il proprio campo di azione e le proprie possibilità, si constata che nella maggior parte degli Istituti che hanno serie importanti di malati, i risultati rimangono pressoché stazionari; e ciò si verifica — aggiunge DENOIX — perché vi sono cancri che evolvono inesorabilmente, qualunque cosa facciamo, e che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non possiamo impedire, mentre ne esistono altri i quali non

chiedono che di guarire, ed essi rappresentano il trionfo della chirurgia e della roentgenterapia ».

« Per cancro precoce si intende — afferma OGDEN (1958) — una piccola lesione circoscritta, senza segni di metastasi, ed una breve od assente storia clinica. Questo potrebbe essere facilmente un vecchio cancro, ma a limitato sviluppo e lento a metastasizzare; il trattamento di una tale lesione condurrà ad un ragionevole periodo di sopravvivenza, ma ciò è dovuto piuttosto alla natura del cancro che non al tempo in cui viene effettuato il trattamento, essendo la lesione a lenta crescita e lenta a metastatizzare ». E per meglio stigmatizzare quanto oggi avviene, OGDEN aggiunge che « non è saggio nè veritiero istillare nella mente del pubblico l'idea che alcuni cancri, come quelli riconosciuti precocemente, siano curabili, non essendovi alcuna prova assoluta che ciò effettivamente si verifichi, mentre il miglioramento che si è avuto nelle ultime decadi sarebbe interamente dovuto al fatto che le trasfusioni di sangue, i chemioterapici, gli antibiotici e i progressi nel campo anestesiológico hanno causato meno morti operatorie ».

PARK e LEES (1951) e SMALL e DUTTON (1955), a proposito del cancro della mammella, affermano che non è stato ancora dimostrato che il tasso di sopravvivenza per questo tumore sia stato modificato dal trattamento, mentre vi sono segni i quali suggeriscono che esso è del tutto inefficace e che la mortalità per cancro è in costante progresso.

Come si è veduto, DENOIX, OGDEN, SMALL e DUTTON, e PARK e LEES non solo mettono in dubbio l'utilità della prevenzione, ma ritengono di aver demolito ed annullato tutti i passi che sono stati compiuti soprattutto nella prima metà di questo secolo, riportando tutto il problema del cancro a quello che era alla fine del secolo scorso.

Per giustificare questo notevole passo all'indietro, si sono adottate più ragioni pratiche: le statistiche sono state perciò le prime ad essere chiamate in causa, anche perché con esse si ritiene di raggiungere il massimo del ragionamento ogget-

tivo, ma si dimentica che per ottenere questo intento non si può fare alcuna distinzione tra statistiche buone e quelle non utili al proprio ragionare.

Tutti sappiamo, infatti, che esistono statistiche le quali mostrano, in maniera significativa, che nella prima metà di questo secolo si è ottenuto un certo successo terapeutico contro i tumori maligni e perciò non è esatto nè corretto richiamarsi a statistiche parziali per trarre deduzioni di ordine generale certamente errate, poichè, così, non soltanto non si solleva il problema dalle difficoltà in cui attualmente si trova, ma si creano maggiori difficoltà di interpretazione.

Che esista, tuttavia, una diversità di comportamento clinico tra uno stesso tumore e tra tumori e tumori è, ormai, noto ed accettato da chiunque si sia occupato di fare indagini sulla loro storia naturale. Noi stessi, in più occasioni e per più localizzazioni, abbiamo avuto modo di far risaltare questi caratteri, ponendo l'accento sul fatto che le attuali terapie possono avere un valore curativo proprio su quelle formazioni neoplastiche che, per il loro andamento protratto, consentono di essere raggiunte non solo in una fase clinica iniziale, ma soprattutto ad uno *stadio di scarsa attività biologica*.

Basandoci infatti proprio su questi aspetti clinici, li abbiamo distinti in due categorie (Russo 1958) comprendendo nella prima i cancri a sviluppo loco-regionale e nella seconda quei tumori maligni la cui fase finale è contrassegnata da una diffusione generale a distanza del processo neoplastico.

Questa distinzione, comunque, sta ad indicare che molti tumori superano la fase di guaribilità ed arrivano al loro stadio terminale, non per una diffusione generale della malattia, cioè per una particolare esaltata malignità del tumore, ma perchè i trattamenti eseguiti erano erronei o per lo meno inadeguati.

Si sa infatti, e ciò è da tutti riconosciuto, che i cancri cutanei a cellule basali solo eccezionalmente danno metastasi a distanza e nei linfonodi regionali e perciò dovrebbero tutti raggiungere una guarigione clinica definitiva; eppure, chi non sa

che ciò non si verifica e che i cancri basocellulari rappresentano ancora un piccolo, ma non trascurabile, gruppo di tumori che raggiunge la fase di inguaribilità?

Sono, a nostro parere, proprio questi tumori i quali provano, in modo chiaro, che nel trattamento del cancro non si può non tener conto dello stadio in cui esso viene attuato, nè tanto meno del tipo di trattamento che viene eseguito; e tutto ciò, d'altra parte, spiega perchè non si sia riusciti a risolvere neppure il problema curativo dei cancri che, dal punto di vista della loro malignità o attività biologica, meglio si presterebbero ad un criterio di trattabilità e curabilità (Russo e coll.).

Voler perciò ricavare, come fanno gli Autori teste citati, considerazioni di origine generale sulla guaribilità dei tumori maligni da un'esperienza limitata e male impostata significa non tener conto dell'insegnamento che deriva, nell'ambito clinico, dallo studio evolutivo dei cancri.

Per altri Autori, ulteriori maggiori appoggi al concetto di incurabilità si sono ottenuti dagli studi di ENGELL (1958) il quale è riuscito a documentare la presenza di cellule neoplastiche nel sangue delle vene che drenano i cancri del colon, stomaco, mammella e polmoni e nel circolo sistemico sì da far esprimere l'ipotesi che esse sarebbero simili ai batteri, con la unica differenza per il decorso che per il cancro sarebbe più lento e più difficile ad osservare.

Intanto, va subito rilevato lo sproposito deduttivo che si è voluto ricavare da questa ricerca. G. CRILE Jr. (1956), l'autore che con più impegno se ne è fatto il banditore, afferma: « I linfonodi regionali vanno considerati come una barriera alla diffusione dell'infezione, ed i linfonodi sembrano agire come una barriera alla diffusione del cancro. Nell'infezione noi proteggiamo i linfonodi per conservare la loro funzione localizzatrice, raramente li escidiamo mai li manipoliamo, per paura che queste escissioni e manipolazioni spezzino le barriere naturali e diffondano la malattia. Nessuno, prima dell'era antibiotica, avrebbe preso in considerazione la rimozione radicale di



un linfonodo, acutamente infiammato, della ascella di un paziente con infezione da streptococco emolitico della mano, mentre oggi pochi chirurghi esitano ad escidere i linfonodi ascellari anche se essi sono grossolanamente invasi da un cancro della mammella di quarto grado ».

È chiaro come il paragone con l'infezione non sia calzante, sia erroneo e senza alcuni significato, proprio perchè il cancro e le infezioni si differenziano tra di loro in ogni minimo aspetto.

Per quanto riguarda, infatti, il trattamento dei flemmoni, per restare all'esempio di CRILE jr., esso consisteva semplicemente nel praticare grandi incisioni, quanto più precocemente era possibile, perchè in questo modo anche la linfoangite e la tumefazione delle ghiandole linfatiche regredivano, di solito, spontaneamente.

« Se, malgrado queste misure — scriveva BAETZNER nell'era preantibiotica — non si ha arresto del processo, talvolta anche la ghiandola subisce la suppurazione, le singole ghiandole si agglutinano tra di loro e con la pelle, e interviene rottura di ascessi ghiandolari verso l'esterno o verso la cavità ascellare e così si arriva alla produzione del flemmone progressivo dell'ascella e sotto i muscoli toracici. Gli ascessi ghiandolari e le suppurazioni flemmonose delle ghiandole richiedono anche naturalmente un'ampia apertura ».

Come si è veduto, l'inutilità di agire sulle ghiandole ascellari in caso di flemmoni è dovuta al fatto che la guarigione della lesione primitiva comporta anche quella linfoghiandolare, mentre è certamente noto che giammai — ed i casi descritti di guarigione spontanea comparsi nella letteratura non possono modificare questo giudizio — noi vediamo scomparire un linfonodo invaso da cancro dopo la rimozione del tumore primitivo.

Per quanto riguarda, poi, l'intervento chirurgico sull'ascella per la rimozione di linfoghiandole massivamente invase dal cancro della mammella, nessun chirurgo che abbia una qualche conoscenza di cancerologia, lo esegue, a meno che non

lo faccia per evitare che esse si ulcerino e siano fonte di complicazioni locali. I linfonodi regionali grossolanamente invasi dal cancro, non vanno asportati comunque, non perchè in questo modo si riducono le forze di difesa contro il cancro, ma perchè è ormai clinicamente riconosciuto ed accettato che quando il cancro ha raggiunto in forma massiva i margini dell'area linfoghiandolare, va considerato non più confinato, e perciò non più curabile con terapie ad azione loco-regionale. D'altra parte, quando il trattamento è eseguito a questo stadio, è chiaro che non modifica l'andamento della malattia nè nel senso di ritardarla nè in quello di affrettarla, ed i casi che tutti conosciamo di larghe disseminazioni a breve distanza dall'intervento chirurgico vanno addebitati, più che all'azione chirurgica sulle linfoghiandole, a quella più generale che il trauma, come è stato documentato anche sperimentalmente (WERDER e coll. 1959 e BUINAUSKAS e coll. 1958), esercita sulla crescita tumorale. Il paragone perciò con le malattie infettive è, almeno per gli aspetti clinici a noi noti, non effettivo, e trarre deduzioni sulla etiologia del cancro, per i caratteri suaccennati, è concetto irreal e completamente erroneo.

Del lavoro di ENGELL resta comunque, il dato, ampiamente provato anche da altri autori, che effettivamente si possono trovare cellule neoplastiche nel torrente circolatorio anche quando il tumore è ancora localizzato, e ciò dimostra che la visione semplicistica della diffusione del cancro secondo vie obbligate e tutto l'insieme delle classificazioni e sottoclassificazioni che si sono fatte delle metastasi (CONSOLANDI 1949, 1950, 1959) sono irreali e non più sostenibili; conclusione, questa, che noi avevamo raggiunta anche col solo ragionamento clinico.

In una indagine da noi eseguita (GIANNATTASIO-RUSSO-CARBONE, 1956) su 104 donne con cancro della mammella in fase avanzata, avevamo, infatti, concluso che, « pur essendo valida la regola generale del trasporto embolico ematico, che le ricerche di BARSON (1940) hanno resa più comprensibile, avendo questo autore potuto accertare che la corrente venosa dei

vasi mammari, in particolari condizioni dinamiche, drena nel sistema delle vene verterali, non è però sufficiente da sola a spiegarci l'alta frequenza delle metastasi ossee, come prima localizzazione rispetto a quelle polmonari. Non è, infatti, possibile accettare l'idea di una direzione a senso unico degli emboli neoplastici quando la malattia è largamente diffusa nelle ossa e c'è da supporre che, almeno da questi focolai multipli, numerose cellule si dirigano verso il filtro polmonare che, ciò nonostante, resta libero da metastasi.

Verosimilmente altri fattori intervengono, oltre a quello della posizione topografica del tumore primitivo, per spiegare la precoce e diffusa invasione ossea. Ci sembra, perciò, giusto accettare la suddivisione fatta da BORAK, COLEY e da altri, di tumori ossofili ed ossofobi, essendo necessario un terreno particolarmente adatto a ricevere ed a sviluppare la malattia metastatica.

A noi sembra, concludevamo, che si debba chiamare in causa la disposizione dell'organo colpito e per essa intendiamo sia la situazione topografica che le ricettività del terreno. Ciò può renderci conto delle metastasi di alcuni tumori, quelli della mammella principalmente ».

Certo, queste ultime considerazioni sono di grave remora per il criterio classico di trattamento dei tumori maligni e denotano che solo scarsi miglioramenti del tasso di curabilità potremo raggiungere con un ulteriore loro potenziamento, mentre il maggiore sforzo dovrà essere rivolto proprio verso il riconoscimento della malattia quando è ancora in uno stadio di scarso potenziale di malignità. Non è sufficiente, infatti, per spiegare la sede e la formazione di riproduzioni metastasiche, la semplice presenza di cellule neoplastiche in circolo (ROBERTS e coll. 1961), ma occorrono diversi fattori e tra questi, oltre alla recettività di organo, vi è la carica cellulare che raggiunge un determinato tessuto e ciò è provato dall'esperienza che si ha con i trapianti di tumori autoplastici e dalla facilità con cui essi possono attecchire.

Un altro motivo critico contro la curabilità dei tumori maligni lo si è dedotto dal fatto, clinicamente accertato, che si possono avere recidive a notevole distanza di tempo (DANCKERS e coll. 1960) da un primitivo trattamento seguito da successo e con questo si è creduto di aver trovato il punto fondamentale per introdurre nel campo cancerologico il sospetto della inguaribilità assoluta e il senso di sfiducia nell'accertamento precoce e nelle attuali metodiche di trattamento.

« Se gli interventi radicali — afferma infatti DOUGLAS (1957) a commento di uno studio statistico compiuto al Royal Newcastle Hospital sui cancri della mammella e dell'utero — fossero di effettiva cura, la sopravvivenza dovrebbe essere la stessa di quella che ha la popolazione non affetta da cancro, mentre se si seguono i pazienti per 2-5-10 anni, si nota che i risultati diventano sempre peggiori, per cui c'è da chiedersi se dopo 20-30 anni si abbia ancora qualche paziente vivente o, piuttosto, non siano tutti morti di cancro ».

I cancri, contrariamente a quanto oggi si sostiene, mostrebbero fin dal loro inizio la caratteristica malignità che si tradurrebbe in una diffusione esplosiva, cioè nella contemporanea proprietà della proliferazione locale e della disseminazione per via linfatica ed ematica; e perciò i risultati che si ottengono, nei riguardi della sopravvivenza, con gli attuali trattamenti sono esclusivamente palliativi, cioè rimuovono soltanto le cause di complicazioni, in gran parte meccaniche, che taluni tumori, nella loro crescita, provocano.

Quando, poi, si incontrano cancri nei quali si abbia una sicura guarigione, secondo DOUGLAS, essi vanno considerati falsi tumori maligni, essendo di scarso significato la diagnosi istologica che è sempre opinabile e che può incorrere in gravi errori, come si verifica per il *molluscum pseudocarcinosum* che può essere facilmente confuso con un cancro epiteliale.

Sul piano strettamente clinico, il concetto di esplosione adattato allo sviluppo del cancro, non è difficile a comprendersi ed anche ad accettare; anzi, esso può essere adattato a tutte

le altre malattie croniche che, ad un esame superficiale, si rivelano tutto d'un tratto. Quando poi impariamo a spingere l'indagine più a fondo, riusciamo però sempre a trovare che esse sono l'esito di una lunga e difficile lotta che si è avuta nell'organismo.

Questo concetto, perciò, valido molti decenni fa, oggi non può più essere adottato, proprio perchè noi siamo già riusciti, sia pur grossolanamente ed a posteriori, a distinguere tra formazioni maggiormente maligne ed altre meno maligne, il che significa che l'esplosione è soltanto apparente ed indica solo la nostra attuale incapacità ad afferrare tutti i processi che sono alla base dello sviluppo dei tumori maligni.

Per quanto riguarda, comunque, gli errori istologici di interpretazione, essi sono frequenti se si vuole dedurre il carattere biologico del cancro, tanto è vero che oggi si tende a rinunciare alle varie classificazioni che secondo BRODERS (1920) avrebbero consentito di pronosticare l'evoluzione e l'andamento del tumore. L'esempio del *molluscum pseudocarcinomatousum* rappresenta però l'eccezione, poichè non risulta, dalla letteratura, che esistono altri tumori i quali, pur presentando caratteri istologici propri dei tumori maligni, regrediscono spontaneamente entro un breve periodo di tempo (BURMAN e coll. 1956).

Neppure valido è poi il concetto che, siccome si hanno tumori maligni che recidivano anche dopo 20 e più anni dal trattamento (DANCKERS e coll. 1960, MORGENSTERN 1960), per questo tutti vadano considerati inguaribili. Intanto va ricordato che queste recidive tardive non sono frequenti e che non sempre sono effettive riproduzioni del vecchio tumore ma nuovi cancri, come nel caso comunicato da WAWRO (1954). Questo autore, nel 1954 pubblicò un lavoro intitolato: " The case for de novo origin of late recurrence of cancer of the female breast » in cui presenta il caso di una donna operata 17 anni prima di mastectomia radicale per un cancro e che mostrava un tumore parasternale sottocutaneo che risultò essere un fibro-

carcinoma. L'esame del lembo cutaneo soprastante alla lesione mise in evidenza la presenza di tessuto mammario che, secondo WAWRO, dette origine al nuovo tumore.

Comunque, proprio per questi caratteri, i tumori maligni rappresentano le malattie di maggior impegno per la medicina, anche se molti dei loro caratteri e particolarmente quelli biologici, non siano loro esclusivi, ma possono essere riconosciuti in altre malattie a decorso cronico.

Come esempio utile a chiarire questi rapporti, possiamo prendere l'ulcera duodenale, che è tra le malattie chirurgiche che con maggior frequenza noi osserviamo, la quale, si sa, viene oggi trattata con successo. Intanto, anche in questa malattia troviamo diversi caratteri di attività biologica, come nei tumori maligni, poichè alcune hanno un andamento benigno, tanto da guarire spontaneamente; altre risentono benefici dal trattamento medico, altre richiedono un intervento chirurgico e possono recidivare a distanza di anni (MARSHALL 1954), altre, infine, recidivano con successioni ripetute, come si ha nella sindrome di ZOLLINGER-ELLISON (1955-1956). Possiamo, solo per questi caratteri, considerare l'ulcera duodenale malattia inguaribile e ritenere che i trattamenti che vengono oggi attuati abbiano solo un significato palliativo, cioè servano soltanto per agire sul quadro sintomatologico lasciando invariato l'andamento fondamentale della malattia?

Le stesse considerazioni valgono per l'ernia inguinale diretta o da debolezza che può recidivare a varia distanza dal trattamento chirurgico; per essa, anzi, si può affermare che se tutti i soggetti con questa malattia, e trattati con successo, vivessero a lungo, con grande probabilità potrebbero avere tutti una recidiva. Solo per questo possiamo noi affermare allora che l'ernia inguinale da debolezza è inguaribile?

Eguali considerazioni si potrebbero fare per tutte le malattie a tipo cronico, a trattamento medico, verso le quali gli attuali sforzi vengono rivolti a contenerne gli effetti dannosi

sull'organismo, pur lasciando invariato il terreno su cui esse si sono sviluppate.

Possiamo noi, per questo, inquadrarle tutte tra le malattie inguaribili e ritenere che il riconoscerlo allo stadio iniziale o terminale abbia lo stesso valore ai fini del trattamento?

Certo, se noi intendiamo per guarigione la correzione dell'errore patologico per riequilibrio interno da parte dell'organismo, si può senz'altro affermare che poche siano le malattie guaribili: tra queste, comunque, vi è però il cancro, poichè talune sue localizzazioni scompaiono proprio grazie ad un nuovo equilibrio interno che si stabilisce in seguito alla correzione della funzione di taluni organi.

I casi di regressione spontanea (FLECTHER 1949, MORTON e coll. 1953) numerosi ormai e soprattutto i risultati conseguiti con la chirurgia ghiandolare di sottrazione ormonale, impostata da CH. HUGGINS (1942), hanno infatti posto in evidenza proprio questo nuovo aspetto dell'andamento evolutivo di talune formazioni neoplastiche le quali mostrano, sia pure per un tempo limitato, una regressione delle loro multiple manifestazioni.

Gli effetti ottenuti con la endocrino-chirurgia hanno, infatti, provato che il cancro non è, e perciò non va più considerato come una proliferazione cellulare a sviluppo infinito e self-perpetuating (DAO 1962), perchè trova anch'esso nell'organismo condizioni che ne possono favorire o ritardare lo sviluppo.

Il predeterminismo o fatalismo biologico ha così trovato, proprio nei riguardi del cancro, la smentita più piena, essendosi mostrato concetto negativo e deteriore poichè nega la solidità dell'attuale concezione del cancro e non indica, in alcun modo, le nuove strade da seguire. Esso ha, infatti, alimentato nei medici e nel pubblico la sfiducia negli attuali strumenti diagnostici ed ha creato la più ampia ed irresponsabile confusione nel campo terapeutico (CH. J. SMITH 1956) sicchè oggi ci si trova di fronte alle più gravi enormità, dato che trovano posto

e giustificazione forme di terapia le più inconsulte ed inadeguate.

Noi non sappiamo se sia giusto quanto afferma RIGLER (1957), che cioè il predeterminismo biologico sia un conveniente paravento oltre il quale si nasconde una propria inadeguatezza, essendo più facile sollevare la propria coscienza da un errore diagnostico quando si è convinti che il destino del paziente è predeterminato. Certo è, però, che il predeterminismo biologico va oggi bandito dalla medicina, anche perché pretende di assumere sempre maggiori impegni di interpretazione teorica di tutti i fenomeni biologici tanto da considerarsi come un dato permanente della nostra conoscenza.

L'aspetto attuale più grave del predeterminismo, comunque, si nota proprio nei confronti dei tentativi di prevenzione che oggi si sviluppano in molti paesi, additandoli come misure destituite di alcun valore e destinate al sicuro insuccesso perché il cancro, a qualunque stadio esso venga diagnosticato, è incurabile o curabile nella stessa maniera.

Naturalmente tutti riconosciamo che, nonostante si abbia, oggi, attorno ai tumori maligni gran copia di nozioni, di esse però manchi ancora una coordinazione logica. Finora nessuno sforzo è stato fatto in questo campo, e le varie concezioni del cancro sono difettose e inconclusive per una visione generale, completa di questo problema, la qual cosa vale, però, per tutti gli aspetti della patologia umana. Tutti comprendiamo quindi come i nostri sforzi debbano essere rivolti, dopo una approfondita valutazione delle attuali conoscenze, verso posizioni concettuali nuove che ci consentano di conquistare aspetti diversi ed oggi sconosciuti.

Queste considerazioni, intanto, non possono essere valide ed essere motivo a favore di una qualsiasi critica demolitiva delle attuali conoscenze le quali, anche se rappresentano aspetti parziali del problema, sono e saranno reali e validi fino a quando non verranno sostituite da nuove, più complete con-



cezioni che trovino una più concreta ed efficace rispondenza nella realtà.

Il riconoscimento che il cancro non è più soltanto una lesione locale a se stante, ma l'aspetto locale di una malattia generale, è concetto oggi compreso ed accettato; con ciò, però,

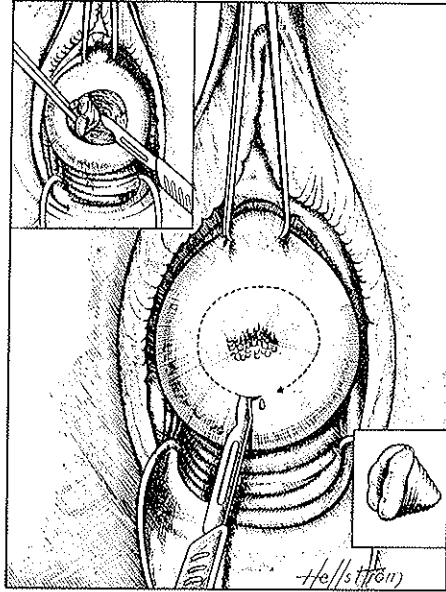


FIG. 2 — Conizzazione del collo uterino.

Da: GRAY L.A. e coll. *Ann. of Surg.*, 1961, 151, 251.

non si può negare che è il carattere evolutivo della malattia locale che riempie per un periodo di tempo tutto il quadro clinico e che, entro certi limiti, è responsabile della storia naturale dei tumori maligni.

È per questi motivi che il concetto di accertamento asintomatico o preclinico delle malattie neoplastiche e quello, conseguente, di prevenzione, entrano nel campo cancerologico con

forza propria, rispondendo pienamente ad esigenze di modificazione concettuale e di realizzazione pratica. Permettono, infatti di studiare e affrontare queste malattie osservandole da una visuale clinica nuova, diversa da quella finora considerata e di avviare una serie numerosa di indagini il cui punto di arrivo, in questo momento, non possiamo prevedere.

Non sono, in alcun modo, in contrasto con le conoscenze, oggi note, attorno al cancro, ma il loro sviluppo può dare appoggi ai vari ricercatori di differenti scuole, consentendo di avviare la ricerca verso condizioni o situazioni premaligne ed ottenere, da questi studi, motivi a conforto della propria tesi.

Sono poi di larga utilità pratica, poichè già oggi assicurano metodiche terapeutiche le quali consentono l'abbandono di terapie meno gradite ed accettate, quali sono le grandi demolizioni di organi che vengono eseguite quando ci si trova di fronte a cancri non più iniziali.

Per il cancro preinvasivo delle giovani donne, secondo AYRE (1957 e 1961), è possibile conservare l'utero e la sua funzione riproduttiva mediante la conizzazione del collo (fig. 2) con la biopsia ad anello eseguita con o senza elettrocoagulazione o con l'amputazione del collo, tecniche queste che cureranno effettivamente — il che però non è da tutti accettato (FUNNELL e coll. 1953, SCOTT e REAGAN 1956) — le lesioni di cancro in situ.

\* \* \*

L'insieme dei motivi di ordine scientifico che sono stati adottati contro la prevenzione delle malattie neoplastiche debbono essere stati considerati insufficienti se ci si è dovuti richiamare a considerazioni extrascientifiche per meglio contenere l'indirizzo che la medicina sta per intraprendere. Si afferma infatti che la prevenzione, per essere attuata, richiederebbe una enorme spesa e che perciò non potrà essere utilizzata dai paesi economicamente meno provveduti. Noi non co-

nosciamo le possibilità economiche di questi paesi e perciò eviteremo di entrare negli aspetti tecnici di questo problema anche se siamo persuasi, d'accordo con S. V. MEIGS (1960) che sarebbe più importante devolvere alla lotta contro il cancro i fondi che oggi vengono spesi per armamenti.

Per quanto riguarda le possibilità economiche del nostro Paese dove la lotta contro il cancro è, oggi, inconsistente, riteniamo che questi motivi ci sembrano, comunque, insufficienti tanto più che proprio gli uomini politici, preposti alla direzione pubblica, hanno più volte affermato il concetto che le misure preventive costituiscono la base della odierna politica sanitaria.

In verità, per la prevenzione delle malattie neoplastiche e per quelle croniche in generale, non si tratta tanto di uno sforzo economico da affrontare, quanto di comprendere il significato intimo ad essa connessa; chi si oppone, infatti, all'introduzione di questo concetto nella medicina, non sa che cosa esso significhi, nè quali siano le sue finalità.

Non si sa che per prevenzione si intende, principalmente, un motivo educativo e si vuol esprimere una modificazione concettuale del significato di malattia, e proprio per questo bisognerà soprattutto far violenza ad una determinata configurazione mentale che resta fortemente attaccata al classicismo interpretativo e vive della propria compiutezza conoscitiva, non riconoscendo la limitatezza della propria impostazione.

Si tratta cioè — nell'introdurre il concetto di accertamento asintomatico o preclinico — di porre una netta divisione tra il vecchio che, pur glorioso, non riesce più, da solo, a racchiudere le attuali finalità della medicina, ed il nuovo che, pur nella limitatezza con cui a noi oggi si presenta per la realizzazione pratica, consente di guardare verso nuove aperture conoscitive.

Superando i pregiudizi che ci tengono ancora legati al vecchio indirizzo e guardando, sia pure in maniera critica, al nuovo orientamento, affronteremo le attuali difficoltà della medicina clinica e daremo alla classe medica motivi di nuovi impegni,

che consentiranno di accrescere la sua qualificazione e stima verso il pubblico, ottenendo poi condizioni di maggior impiego.

La pratica realizzazione del concetto di prevenzione sarà, perciò, largamente utile proprio al nostro Paese (e a tutti gli altri che si trovano nelle medesime condizioni) dove esistono più di 80 mila medici, con una classe medica notoriamente travagliata da una profonda crisi, e con l'impossibilità di realizzare le misure di chiusura, per limitarne lo sviluppo, tanto più, poi, perchè sono oggi seriamente sentite le esigenze di una maggiore tutela della salute pubblica.

La popolazione è, per quanto ci suggerisce la nostra esperienza, particolarmente sensibile e vivamente fiduciosa nelle indicazioni della medicina scientifica, e perciò supera volentieri i propri pregiudizi essendo consapevole della serietà e della finalità del tutto disinteressata che essa persegue.

Nonostante, comunque, tutte le critiche che sono state finora formulate contro la prevenzione delle malattie neoplastiche, non si è riusciti ad impedire che un largo movimento di pensiero e di realizzazione pratica si sviluppasse, tanto che in taluni paesi la prevenzione delle malattie croniche sta assumendo sempre più maggiore importanza e le metodiche finora conosciute vengono già utilizzate su intere popolazioni.

Negli Stati Uniti, dove questo problema ha assunto da tempo particolare importanza, anche se non sempre con piena consapevolezza, esistono numerose cliniche (200) che hanno per unico, principale scopo, lo studio delle metodiche più adeguate, per le diagnosi asintomatiche, con le quali vengono esaminati un sempre maggior numero di soggetti apparentemente sani.

La prima « Detection Clinic » fu infatti istituita dall'Infermeria di N. Y. dal Dr. ELISE L'ESPERANCE, nel 1937, e questo stesso autore ne fondò poi un'altra nel 1958 al Women's Medical College della Pennsylvania ed una terza al Memorial Hospital di N. Y. (SHENTHALL 1960).

In seguito sono sorti numerosi centri ognuno con proprie caratteristiche e finalità.

Nel 1946 iniziò l'attività nel campo della ricerca delle malattie asintomatiche la Tulai University Cancer Detection Clinic, sostenuta anche dalla locale sezione della American Cancer Society (SHENTHALL 1960). L'esame includeva una dettagliata storia clinica, un esame clinico completo, incluso l'esame rettosigmoidoscopico e quello vaginale; gli esami di laboratorio erano: l'ematocrito, l'emoglobina, la conta dei globuli bianchi, la reazione per la lues, l'analisi delle urine, l'esame radiografico del torace, l'esame citologico vaginale. Dal 1946 al 1958 vennero esaminati 10.709 pazienti asintomatici: di questi, il 92% aveva qualche malattia o condizione patologica che andava riconosciuta e trattata.

Nel 1947, l'Accademia di Medicina di Toledo e la Lucas County, secondo BURNS e coll. (1958), organizzarono un programma per la ricerca precoce del cancro uterino, ripetendo gli esami pelvici e citologici ad intervalli regolari; la spesa era a totale carico dei soggetti esaminati. Esaminarono così, dal 1947 al 1955, 29.687 donne ed eseguirono 62.382 esami citologici e 1.951 biopsie.

Nel 1947 si è costituita la New Haven Detection Clinic e in essa venivano esaminati anche i pazienti sintomatici e tutti quelli che in precedenza avevano avuto un cancro. I motivi di questa larga indagine erano dovuti, secondo CLIFFTON e coll. (1952) al fatto che: 1) i soggetti veramente asintomatici sono pochi; 2) i sintomi riferiti ad un organo non escludono la presenza di un tumore asintomatico in altra sede.

Secondo questi Autori, le cliniche per la ricerca delle malattie asintomatiche hanno un grande valore: esse dovranno dedicarsi ad una attiva ricerca per lo sviluppo di nuove metodiche diagnostiche, mentre sono un costante pro-memoria per i medici e altre cliniche per la necessità di una ricerca precoce dei tumori. Esse infine dovranno essere centri di educazione per

gli studenti ed i medici pratici e di diffusione dei metodi per la ricerca asintomatica dei tumori.

Nel 1951, nel Floyd Count (Georgia) fu iniziata la ricerca del cancro della cervix in tutte le donne di ogni ceto sociale. Il programma, com'è visibile dalla figura 3, aveva molteplici articolazioni. Dal settembre 1951 al 1955 vennero esaminate 17.761 donne con 27.894 test citologici ottenendo uno striscio positivo nel 6,6‰ che venne confermato, con l'esame istologico, nel 4,7 per mille: il 3,9‰ aveva un cancro in situ e l'1,6 per mille un cancro invasivo (NIEBURGS 1957); 4.482 donne ebbero un nuovo esame a distanza di sei mesi e si trovò nell'1,8 per mille un cancro in situ; mentre il 3,5 per mille sviluppò un cancro invasivo.

Nel Louisville, con il finanziamento del Governo Federale, attraverso il National Cancer Institute e con l'appoggio della Università di Louisville e della American Cancer Society - Kentucky Division, in tre anni sono state esaminate 60.000 donne e 20.000 hanno avuto un secondo e terzo esame (DREY 1960) avendo una incidenza di cancro invasivo nel 2,8‰ e di cancro in situ nel 3,7‰ (CHRISTOPHERSON e coll. 1962).

Al Memphis e Shelby Country furono esaminate tutte le donne (108.000) al di sopra dei venti anni. Questo progetto fu l'esito dello sforzo unito dell'Università del Tennessee e del National Cancer Institute Country e della sezione locale della Associazione contro il cancro.

Il laboratorio citologico (ERIKSON e coll. 1956) fu organizzato per eseguire da 1000 a 1800 esami la settimana ed una fase essenziale del programma fu di stimolare la donna a considerare la prevenzione come un dovere personale; secondo MEIGS (1960) ogni donna deve avere il diritto di ricevere ogni anno un esame citologico vaginale.

Al Wisconsin State Laboratory of Hygiene dal 1947 al 1956 sono stati esaminati gli strisci vaginali di 63.163 donne, ottenendo i risultati riportati nella fig. n. 4 (CALABRESI e coll.

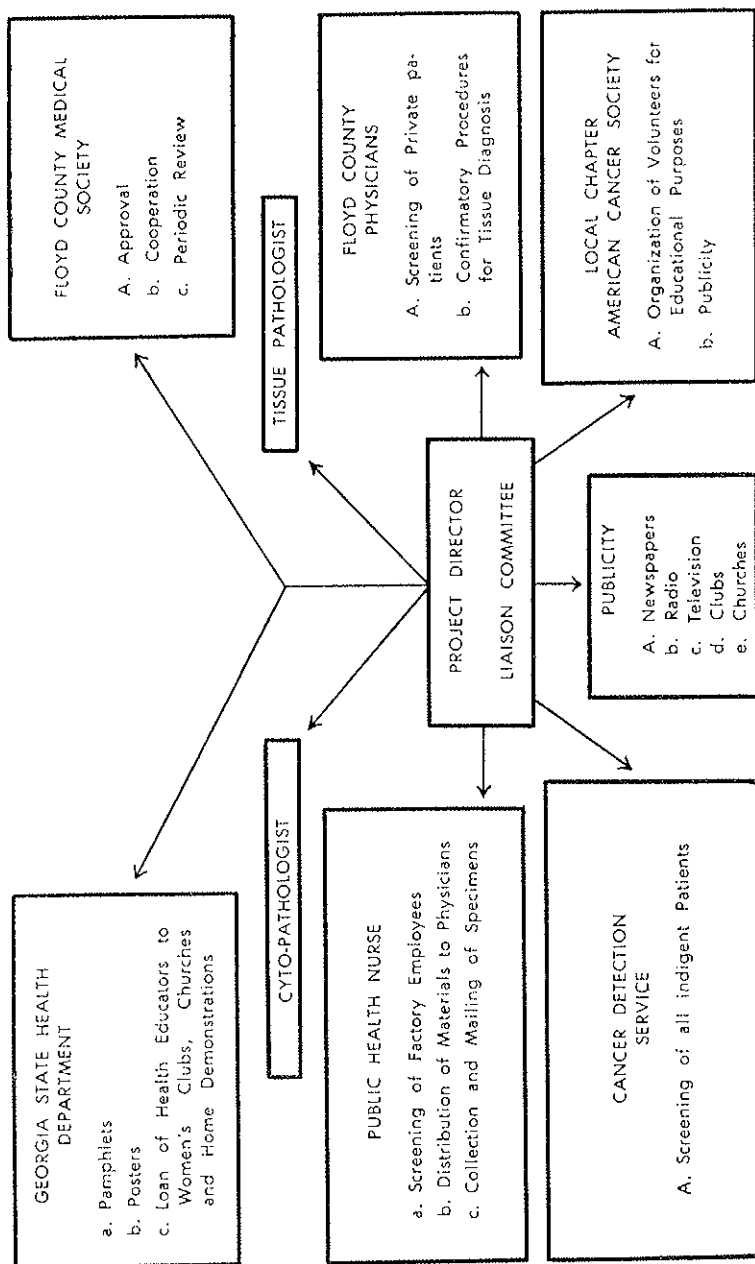


Fig. 3 — Organizzazione del programma di accertamento di massa della Floyd County, Georgia 1951, 1955.  
Da: NEUBURGS H.E. e coll. *J.A.M.A.* 1957, 164, 1546.

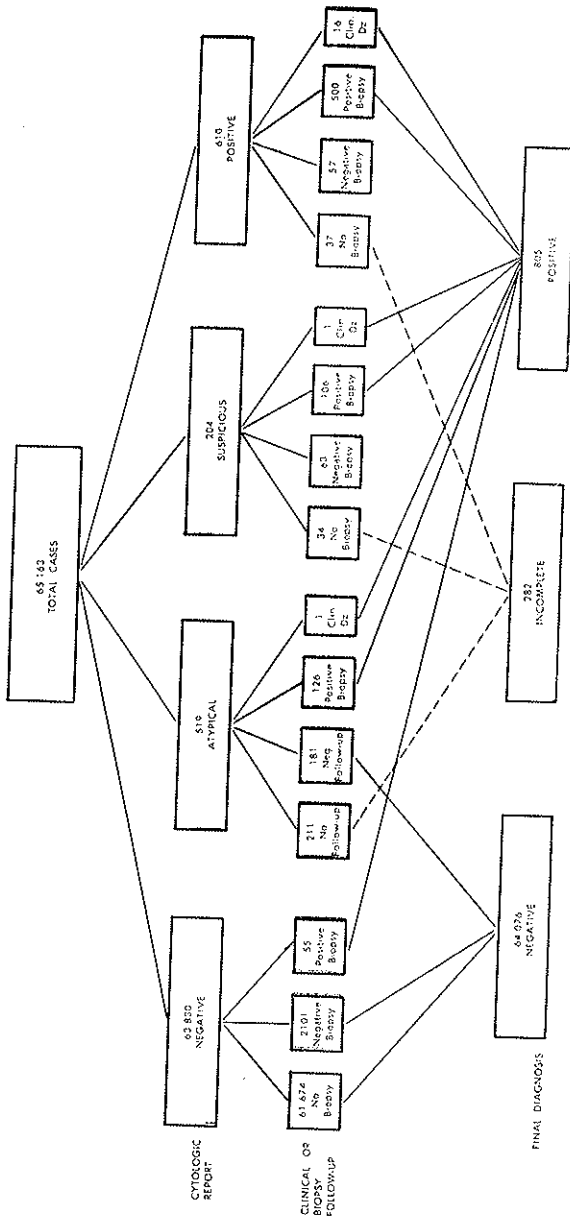


FIG. 4 — Risultati ottenuti nelle donne studiate. L'interpretazione citologica in tutti i casi è stata fatta sulla base del primo esame vaginale.  
 Da: CALABRESI P. e coll. *J.A.M.A.*, 1958, 168, 243.



1958). Il laboratorio forniva ad ogni medico, clinica od ospedale, il corredo completo per il prelievo.

ULLERY e coll. dal maggio 1956 al maggio 1957 hanno esaminato 37.540 donne per la ricerca del cancro uterino.

Al Royal Victoria Hospital ogni anno vengono esaminati 8.000 strisci vaginali (LATOUR 1957).

Al Lewis Memorial Maternity Hospital sono state esaminate, con l'esame citologico, 10.000 donne in gravidanza.

Il Dipartimento della sanità del Portorico ha esaminato in 5 anni 8.500 donne (LEE e coll. 1956) spendendo per il personale 6.552,34 dollari e 7.674 per il laboratorio, cioè dollari 2,40 per ogni esame e 490 dollari per ogni cancro accertato.

HAYNES e coll. 1952, hanno esaminato 6.816 donne, spendendo 2,22 dollari per soggetto studiato e 357,45 dollari per ogni cancro accertato.

A S. Diego sono state esaminate 137.000 donne per la ricerca del cancro uterino (MARTIN 1955, 1958).

La Tumor Clinic and Day Kimbell Hospital in Putnam, con un lascito di 17.000 dollari, fatto da un paziente morto di cancro, ha esaminato 6.694 donne (PHILIPPIS, 1960).

FREEMONT-SMITH e coll. (1952) ha organizzato nel proprio studio la ricerca del cancro uterino, esaminando 704 donne.

JONES (1951), al Cardiff Royal Infermery, ha esaminato 8.955 donne.

Nel Massachusset, secondo una inchiesta compiuta da JOHNSON (1960), ogni anno gli specialisti ginecologi esaminano 46.000 donne, mentre gli internisti ne esaminano 18.000.

Al Memorial Hospital di N. Y. hanno compiuto una indagine per la ricerca del cancro gastrico, con l'esame radioscopico e radiografico, studiando 31.895 soggetti asintomatici.

Al Cancer Prevention Center di Chicago, dal 1943 al 1955 sono stati esaminati 50.000 soggetti asintomatici con l'esame rettosigmoidoscopico, ritrovando cancri nel 0,65% (PORTES 1957).

GIANTURCO e coll. (1953) organizzarono al Carle Clinic un programma per la scoperta dei polipi del colon, mediante l'esame rettosigmoidoscopico e radiografico con alti voltaggi. Su 3.351 soggetti esaminati con l'esame radiografico, ritrovarono polipi nel 2,3%; su 1.000 soggetti esaminati con la rettosigmoidoscopia, ritrovarono polipi nel 5,8%.

Secondo TURELL (1959), questo esame dovrebbe essere compiuto da ogni medico ed andrebbe eseguito di routine, a completamento di ogni esame clinico obiettivo.

All'Università del Minnesota è stato costituito un centro che, tra l'altro, si è particolarmente interessato alla ricerca del cancro asintomatico dello stomaco (HITCHCOCK e coll. 1956).

All'Università del Wisconsin Medical Scholl e all'University Hospital of Medicine (NEAL 1959) si è costituito un reparto che si occupa della ricerca dei cancri asintomatici del colon e del retto.

Al Yates Memorial Clinic di Detroit, WILSON e coll. (1955) hanno esaminato 20.847 pp. con l'esame retto-sigmoidoscopico trovando polipi nel 2,8%.

Secondo ELSOM e coll. (1960) l'esame periodico di soggetti in salute è ora largamente praticato, ma esso va ancor più raccomandato.

Questi autori hanno esaminato all'University of Pennsylvania Diagnostic Clinic and the Department of Preventive Medicine School of Medicine 1.513, persone. L'esame periodico veniva offerto e pagato a questi soggetti, che volontariamente lo accettavano, dalle organizzazioni dove essi erano impiegati. Le malattie che venivano ritrovate erano classificate in: A) malattia di seria potenzialità; B) malattie che rispondevano ottimamente al trattamento; C) malattie che richiedevano misure terapeutiche di urgenza. I risultati ottenuti dagli Autori sono stati notevoli, non soltanto per il numero delle diagnosi che vengono fatte ma soprattutto nei riguardi della possibilità di trattamento.

La Lorain County Medical Society of Ohio istituì nel 1946 un centro per l'accertamento asintomatico in Elyria: un anno dopo il centro interruppe la sua attività, secondo SIDDALL (1951) e, al suo posto, si fece promotore di un programma per fare di ogni studio medico un centro di prevenzione. A questo programma aderirono 42 medici.

L'importanza che ha il medico privato nella ricerca del cancro, afferma SIDDALL, è stata più volte messa in risalto. L'American College of Surgeons, in un bollettino emesso nel 1948, affermava che lo studio del medico è la prima linea di difesa ed esso dovrebbe essere un centro per la ricerca del cancro.

In America, comunque, sono rare le istituzioni universitarie e gli ospedali che non siano impegnati in qualche modo nella prevenzione del cancro.

D'altra parte, il fenomeno non è esclusivo di questo paese, poichè è egualmente sentito e sviluppato su di un piano di massa anche in altri paesi. Nella Cina Popolare l'accertamento pre-clinico del cancro è largamente diffuso come è provato dalla serietà e dall'impegno scientifico mostrato nella ricerca di nuove metodiche diagnostiche (KU CHIEN-JEN e coll. 1963). Un resoconto che ci è stato fornito da una commissione di medici inglesi in visita nell'Unione delle Repubbliche Socialiste Sovietiche (J.A.M.A. 1961, 175, 65) afferma che nell'URSS i check-up sono largamente diffusi. Questa commissione di medici, infatti, concludeva: « The emphasis in Russia is on preventing illness. Russian physicians devote as much of their time and energy to the fit as to the sick. Regular check-up for the healthy are popular ».

Nel nostro Paese, secondo quanto afferma MAZZETTI (1960) l'indirizzo profilattico delle malattie croniche è ancora limitato a sporadici tentativi di pochi volenterosi; comunque, grazie proprio ad essi, il problema comincia ad essere agitato ed a trovare un qualche aspetto concreto di realizzazione.

Particolare menzione meritano, a questo proposito, il centro sorto da qualche anno per iniziativa della direzione sanitaria

della mutua interna della Michelin; l'istituzione, recente, di un centro in Roma per la diagnosi precoce dei tumori femminili ad opera dell'Ente Nazionale di Previdenza per i dipendenti da Enti di diritto pubblico, ed infine l'istituzione di un centro per la diagnosi asintomatica del cancro da parte della Lega italiana per la lotta contro il cancro. Esso è il primo e, finora, l'unico centro, per quanto a noi ci risulta, esistente nel nostro Paese, che abbia affrontato con ampie vedute l'accertamento preclinico delle malattie neoplastiche, come è documentato dal programma indirizzato a coloro che vi hanno aderito. In esso, infatti, si legge che con la costituzione del centro, la Lega Italiana Contro i Tumori si propone essenzialmente più obiettivi: 1) indicare al pubblico che la metodica della visita preventiva rappresenta, oggi, l'unica maniera per contribuire validamente a migliorare i tassi di guarigione che attualmente si hanno nei riguardi dei tumori; 2) fornire gratuitamente l'ambiente entro cui si possono eseguire tutte le indagini necessarie per queste ricerche; 3) studiare, infine, le modalità che si rendono necessarie perchè questi controlli divengano di larga diffusione.

Naturalmente, le finalità del Centro per la diagnosi del cancro asintomatico non si esauriscono soltanto nell'accertamento del cancro: esse consistono principalmente nel riconoscere le formazioni patologiche che precedono, o possono precedere, la instaurarsi di un tumore maligno. Sempre nel programma rivolto agli iscritti al Centro si afferma: « Noi speriamo che la iniziativa trovi la sua comprensione non certo per lo sforzo che compiamo in questo momento per mandarlo ad effetto in maniera seria e completa, ma perchè consapevoli che esso costituirà la base di tutta una nuova impostazione del criterio di visione delle malattie. Mentre le malattie si manifestano, l'organismo attraversa un periodo durante il quale mette in opere tutta una serie di processi compensativi il cui esaurimento si manifesta con il quadro definitivo della malattia. Purtroppo, ancora non si conoscono tutti i provvedimenti necessari per col-

pire la malattia in questa prima fase, ma le finalità degli studi attuali sono rivolte proprio a questo obiettivo.

Per quanto riguarda i tumori maligni, oggi ci muoviamo alla ricerca del tumore quando è ancora strettamente localizzato e quando i poteri di difesa dell'organismo sono ancora efficienti e riteniamo che, in questa maniera, si possa dare un notevole contributo per migliorare le attuali percentuali di guarigione. Il pubblico, accettando questa attuale visione della medicina, dà non soltanto un serio contributo per conservare la propria salute, ma aiuta il medico ed il ricercatore a percorrere questo nuovo cammino ».

Questo largo movimento, che in tutti i Paesi si sta sviluppando, prova in maniera sicura che oramai la prevenzione delle malattie croniche, e di quelle neoplastiche in particolare, costituisce un sicuro indirizzo che nel tempo, quando avrà cioè trovato una migliore ed organica sistemazione, rappresenterà larga parte della medicina clinica la quale, grazie proprio a questo movimento, cercherà proprie vie di sviluppo per l'ulteriore progresso della medicina, che non può dipendere, come qualcuno ritiene (WOLFORTH 1959), esclusivamente dalle conquiste che saranno compiute in scienze fondamentali, come la fisica e la chimica.

## METODICHE DIAGNOSTICHE

### LA DIAGNOSI ASINTOMATICA DEI TUMORI DEL TUBO GASTRO-ENTERICO

#### LA DIAGNOSI DEI TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO

I tumori maligni dell'apparato gastro-enterico destano per la incidenza, gravità di decorso e prognosi (fig. 5) le maggiori preoccupazioni rappresentando i cancri più insidiosi e che si manifestano con una tale varietà e genericità di sintomi sicchè il richiamo diagnostico avviene, quasi sempre, con ritardo (OCHSNER 1953).

Contro questo oscuro quadro esistono, però, dati che consentono talune interessanti osservazioni. È noto, infatti, che anche per questi tumori la malattia evolve attraverso lunghi periodi mentre vengono descritti, soprattutto per lo stomaco, particolari condizioni che vanno a costituire un terreno biologico su cui, con più facilità, noi ritroviamo lo sviluppo del cancro. L'esplosività, cioè, che siamo soliti clinicamente riscontrare in questi tumori, non è un fenomeno che li caratterizza, mentre rappresenta solo un particolare stadio della malattia.

« La longueur de l'évolution de certains cancer cutanés — scrive GUTMANN — est bien connue. Dans les cancers de l'utérus, les études cytologique ont montré quel le cancer pouvait exister et provoquer l'expulsion de placards des cellules cance-

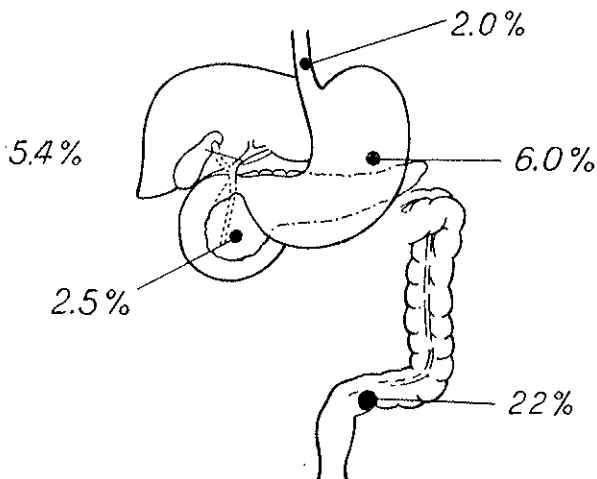


FIG. 5 — Sopravvivenza assoluta al 5° anno.

Da: HURLEY J.D. and coll. *Ann. of Surg.*, 1960, 152, 568.

reuses, de longues années avant que la maladie se soit extériorisée sous la forme classique. Pour le cancer de l'estomac, toutes nos observations nous ont mené à des constatations identiques, que leur nombre, sans cesse accru, rend maintenant pour nous certains ».

Per quanto riguarda il pronostico, va notato che anche questi tumori mostrano stadi diversi di sviluppo, ciascuno con propri caratteri che incidono profondamente sull'ulteriore decorso ed esito della malattia anche se per essi vale, entro certi limiti, quella legge nota ed accettata per i cancri cutanei che, cioè, quando non esistono particolari condizioni sollecitanti, il tasso di cura è inversamente proporzionale alla estensione in superficie del tumore (CONFORT e coll. 1954).

D'altra parte, anche per valutazione clinica, sappiamo che la sopravvivenza al quinto anno per tutti i cancri gastrici, a qualunque stadio osservati e trattati, è, sì, del 6-11%, ma

essa raggiunge, secondo MOORE e coll. (1955), il 37,5% nei casi operati con intenti curativi; quando i linfonodi perigastrici sono esenti da metastasi, tale percentuale si eleva al 50% secondo RAVDIN e coll. (1953) o, addirittura, al 66% secondo MYERS (1957). Infine, va aggiunto, per caratterizzarne la storia naturale, che anche per il cancro gastrico l'esito nell'inguaribilità è provocato nel 50% dei casi, secondo McNEER (1951) da recidive sul moncone gastrico residuo e che esistevano al momento dell'intervento chirurgico sulla superficie di taglio dello stomaco (KUYER 1955) o per impianto di cellule tumorali esfoliate.

La prevenzione del cancro gastrico, per tutte queste considerazioni, è perciò concetto reale e di somma importanza, anche se irto di difficoltà. Essa è stata, finora, affrontata seguendo indirizzi diversi: *a*) si è, cioè, cercato, innanzitutto, l'individuazione del terreno su cui poi si sviluppa il cancro; *b*) si è introdotto il concetto delle indagini radiografiche e radiosopiche di massa; *c*) si sono meglio valutate le possibilità che l'esame citologico del succo gastrico offre per la ricerca dei cancri preclinici.

*Ricerca del terreno che consente o favorisce lo sviluppo del cancro gastrico*

È noto che nei pazienti con cancro gastrico si osserva ipocloridria e, perciò, la determinazione dell'acidità constitui, un tempo, indagine complementare di largo uso.

L'aver riscontrato in seguito, in un'alta percentuale — fino al 40% secondo SWYNNERTON (1952) — la presenza di acido cloridrico libero nei soggetti con cancro gastrico e la sua assenza in stomaci con lesioni ulcerative benigne (HEFFERNON



1949) ha contribuito a far trascurare questa metodica di indagine perché ritenuta scarsamente indicativa.

SPIRO (1956) riesaminando di recente tutto l'attuale concetto di anacidità, ha rivalorizzato la ricerca dell'acidità gastrica apportando un notevole contributo interpretativo. Questo A. ha, infatti, dimostrato che il reagente di Töpfer utilizzato finora per la titolazione dell'acido cloridrico libero nel succo gastrico, il quale vira dal giallo al rosso ad un pH di 3,5 è talvolta inadatto, mentre la determinazione diretta del pH dà informazioni di maggiore significato. Ciò è dovuto al fatto che per variazioni del pH in più di una unità, la concentrazione in joni H aumenta di 10 volte e ciò riveste un notevole significato quando si è in presenza di bassi livelli di acidità gastrica. In questi casi, valutando la concentrazione dei joni H, si ha la possibilità, anche in presenza di errori, di calcolare con maggiore verosimiglianza l'acidità del succo gastrico; mentre, se si calcola l'unità di acido cloridrico, una variazione in più o in meno sposta completamente il significato della reazione; va poi aggiunto che nella valutazione dell'acidità gastrica, bisogna tener conto della presenza del muco gastrico che ha un pH di circa 8, ed è un eccellente tampone potendosi combinare liberamente con una grande quantità di HCl.

Com'è dimostrato nella figura 6 il reagente di Töpfer non dà perciò gli effettivi valori in acidità del succo gastrico ma indica solo il risultato della combinazione HCl+muco, sicchè anche in presenza di normali quantità di acido cloridrico, ma in eccesso di muco, si potrà avere una reazione negativa al reagente di Töpfer, cioè anche quando lo stomaco secerne HCl libero il pH del contenuto gastrico può non scendere a valori sufficientemente bassi sicchè il reagente di Töpfer viri dal giallo al rosso anche dopo somministrazione di istamina.

Può accadere molto spesso che a causa di una grande quantità di muco il pH non va al di sotto di 4,0 o 4,5; il reagente di Töpfer rimane giallo e il paziente è dichiarato di essere ana-

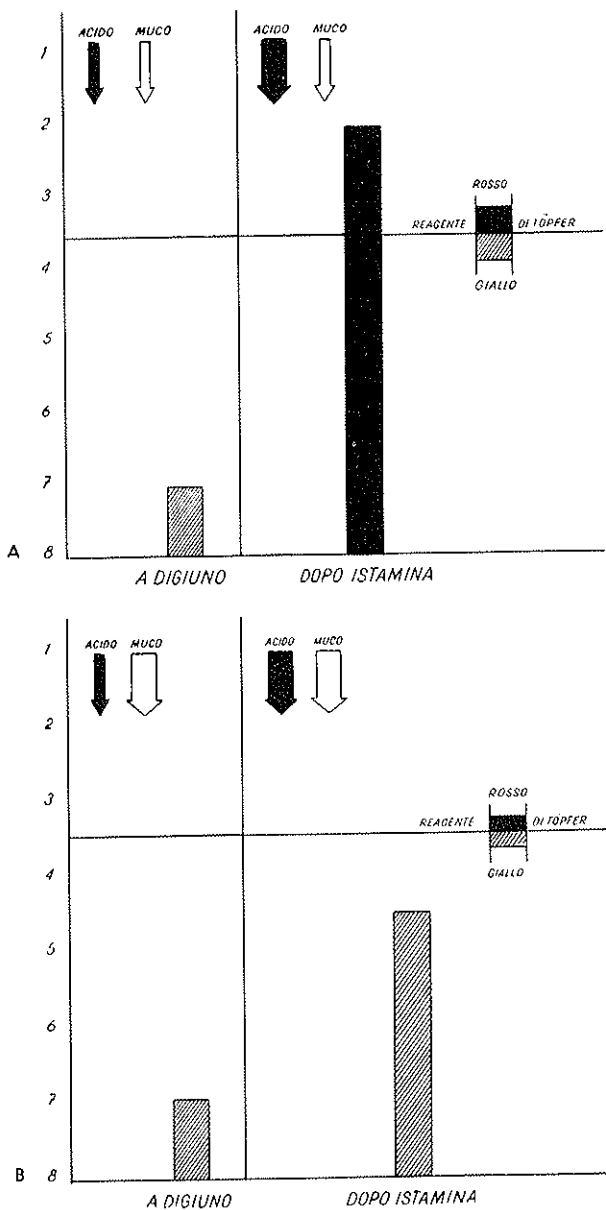


FIG. 6 — A) L'usuale risposta alla iniezione di istamina consiste in una caduta del pH al di sotto di 3,5 sicchè il reagente di Topfer diventa rosso. B) Nella risposta insolita il pH non raggiunge il livello critico di 3,5 sicchè il reagente di Topfer rimane giallo.

Da: SPERO H.M. *J.A.M.A.*, 1956, 161, 9.

cido, mentre è stata la presenza dell'acido che ha fatto cadere il pH da 7,0 a 4.

D'altra parte, secondo quanto afferma SPIRO, anche la titolazione dell'acido cloridrico combinato che si ottiene trattando il contenuto gastrico con idrossido di Na., è concetto erroneo. In questo modo si dimostra infatti non l'acido cloridrico combinato ma soltanto l'eccellente capacità tampone del muco gastrico anche sull'idrossido di Na: si potrà perciò avere un alto ma falso contenuto in acido cloridrico combinato.

Un altro fattore di errore è rappresentato infine dalle secrezioni in siero e sangue che provengono da una lesione ulcerata dello stomaco e che eserciteranno un'azione tampone sull'acidità gastrica falsando ulteriormente i risultati ottenuti col reagente di Töpfer.

\* \* \*

In questi ultimi anni sono stati sviluppati nuovi procedimenti che consentono di ottenere facilmente e senza alcun disturbo per i pazienti, i valori dell'acidità gastrica.

Nel 1950 SEGAL per questo scopo ha, infatti, proposto la utilizzazione di una resina a scambio cationico nella quale gli ioni H sono sostituiti con un composto alle quinine. A pH gastrico di 3,8, o più basso, la quinine si libera dalla resina che, trasportata nel tenue, viene assorbita e poi eliminata con le urine dove è possibile titolarla col metodo fluorimetrico. Il test alla quinine è stato ben presto abbandonato poichè richiede talune precauzioni, quale l'astenersi dall'ingerire sostanze vitaminose od altri prodotti fluorescenti e per la difficoltà della titolazione che, oltre tutto, è processo indaginoso e lungo.

Per questo, SEGAL e coll., nel 1955 sostituirono nella resina la quinine con un colorante tionico, cioè l'azure A, che è simile al bleu di metilene ed è facilmente ridotto con l'acido ascorbico in soluzione acida od alcalina ed eliminato nelle urine in forma incolore (ROSENTHAL 1958). La resina sintetica, unita al-

l'azure A, come è spiegato nella figura 7 dove è raffigurata sotto forma di una scatola contenente granuli, raggiunto lo stomaco e in presenza di un pH minore di 3,8, libera il suo contenuto, cioè il colorante, il quale passa nel tenue; qui viene assorbito e poi eliminato con le urine.

L'indagine, in pratica, si svolge secondo le seguenti modalità (DENBOROUGH 1958, ROSENTHAL 1958): a paziente digiuno da 8 ore ed a vescica vuota, vanno somministrate, per os, 2 tavolette da gr. 0,5 di caffeina e benzoato di sodio, come stimolante gastrico, e mezzo bicchiere di acqua; le urine, un'ora dopo tale somministrazione, vengono raccolte e tenute come controllo. Successivamente, il paziente riceve 2 gr. di granuli di azure A da ingerire unitamente a mezzo bicchiere di acqua ed

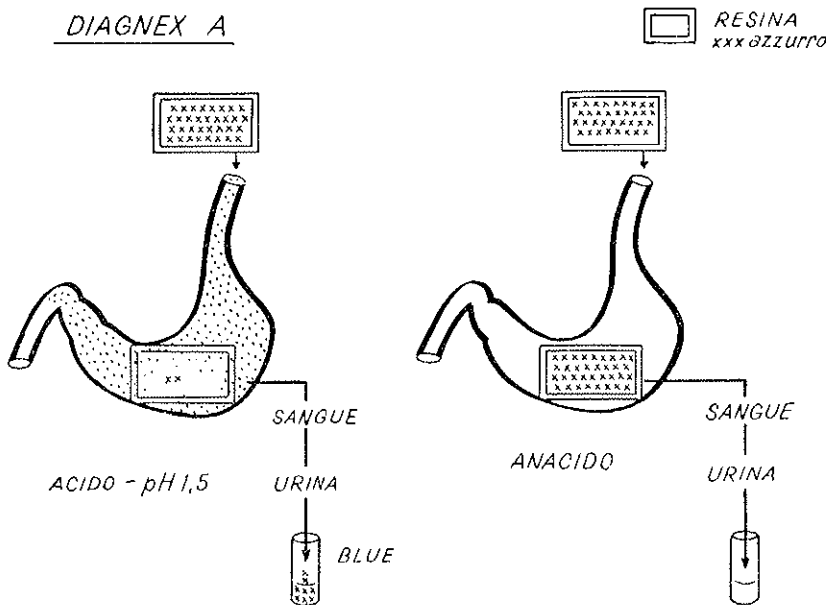


FIG. 7 — Rappresentazione schematica dell'azione del Diagnex A.

Da: SPIRO H.M. *J.A.M.A.*, 1956, 161, 9.

infine si raccolgono le urine delle successive 2 ore, le quali vengono diluite fino a 300 ml con acqua distillata; a 15 ml della soluzione ottenuta si aggiungono 2 gocce di un reagente ossidante, composto da 200 mg di solfato di rame sciolto in 100 ml di una soluzione di HCl al 18%, poi vanno immerse in acqua bollente per 10' perchè il colorante si liberi dalla sua forma congiunta incolore, ed infine si lasciano raffreddare a temperatura ambiente. Il colore che assumono le urine va, poi, comparato con due colori standards conosciuti e che rappresentano da 0,3 mg a 0,6 mg di azure A per 300 ml. Quando il colore dell'urina è più intenso dello standard 0,6 mg denota la presenza di acido cloridrico libero, mentre un colore meno intenso di quello standard 0,3 mg è segno di acidoridria; i valori intermedi vanno considerati a basso contenuto in acido cloridrico libero.

Perchè il test sia valido, è necessario che esista un normale tempo di svuotamento gastrico e che la permanenza della resina nello stomaco sia tale da consentire lo scambio cationico con liberazione del legame dato dal colorante e la assunzione dall'ambiente gastrico di joni H. Il test non trova, perciò, applicazione clinica se vi è una ostruzione pilorica, nella sindrome di male assorbimento, sia nella forma causata da insufficienza di enzimi pancreatici che in quelle enteropatie del primo tratto del tenue (FREZER 1958), nella diarrea, nelle malattie renali (SIEVERS e coll. 1957), nell'ostruzione del collo vescicale, nei gastroseccati (RODMAN e coll. 1958) ed infine nelle malattie epatiche.

Un ulteriore miglioramento nella metodica del gastrotest si è avuto di recente, per opera di SEGAL e coll. (1959) i quali sono riusciti a trovare nel betazolo hydrochloride pyrazole (in commercio sotto il nome di Histolog Lilly) un più energico stimolante della secrezione gastrica, più potente e meno tossico dell'istamina ed attivo anche per os. Questo prodotto, sintetizzato da LEE e JONES, manca dei due effetti collaterali dell'istamina; non ha, cioè, azione spasmogena nè ipotensiva; va som-

ministrato (SEGAL e coll. 1959) per os nella dose di 50 mg, quantità, questa, che ha effetto stimolante maggiore di quello ottenuto con 500 mg di caffeina.

Il metodo del gastrotest, per la semplicità di esecuzione e per la maggiore attendibilità dei suoi risultati nei riguardi del calcolo dell'anacidità gastrica, non soltanto ha rivalutato l'importanza diagnostica dell'anacloidria gastrica ma — e questo è il suo maggiore attributo — ha trovato una propria collocazione nella clinica, essendo stato esso proposto (ROSENTHAL, SIEVERS, SPIRO, RODMAN, SEGAL, WILMER, DENBOROUGH) ed utilizzato per la ricerca di massa dell'acloridria con l'intento di svelare quel terreno biologico sul quale in maggiore percentuale riscontriamo lo sviluppo di un cancro gastrico.

Un importante studio a questo proposito è stato compiuto, al Cancer Detection Center del Minnesota, da HITCHCOCK e coll. (1957) per cercare un possibile rapporto causale tra acloridria e cancro gastrico. Questi AA. hanno, infatti, esaminato 12.700 soggetti sani, tra donne e uomini in apparente benessere, di età maggiore di 50 anni, e li hanno seguiti per 10 anni, ottenendo ipo e acloridria nel 25%, cioè in 3.439 pazienti. I soggetti con ana-ipocloridria vennero poi sottoposti periodicamente ad una indagine radiografica dello stomaco, ottenendo così nel 2,4% la presenza di polipi gastrici e nell'1,1% di cancri. Di maggiore significato fu il dato ottenuto sui restanti 5.532 pazienti che erano normocloridrici, poichè durante tutto il periodo di osservazione nessuno di essi sviluppò un cancro gastrico.

Gli AA. potevano, a conclusione del loro studio, dichiarare che pur non essendo possibile affermare che l'atrofia della mucosa gastrica ed il cancro gastrico siano, necessariamente, in rapporto tra di loro, i risultati da loro ottenuti suggeriscono, però, che tale rapporto verosimilmente esiste e, perciò, il test per la determinazione dell'acidità gastrica può trovare una utile applicazione per la ricerca dei soggetti acloridrici i quali dovranno essere poi sottoposti ad una indagine periodica radio-

grafica dello stomaco nell'intento di trovare il cancro in fase asintomatica.

Il riconosciuto valore che hanno gli stati di atrofia della mucosa gastrica con la conseguente anacloridria per la insorgenza del cancro gastrico ha, nuovamente, richiamato l'attenzione sulla ricerca dei soggetti con anemia perniciosa nei quali si ha atrofia gastrica ed acloridrica e si riscontrano in alta frequenza casi di cancri gastrici.

MOSBECH (1950) rivedendo le storie cliniche di 301 soggetti con anemia perniciosa, esaminati dal 1928 al 1949, ha osservato che su 115 soggetti deceduti, in 14 si trovò che la causa di morte era dovuta al cancro gastrico.

RIGLER e KAPLAN (1947) in un eguale studio eseguito su 293 soggetti, riscontrarono il cancro gastrico nel 15% (in 45 casi).

ZAMCHECK e coll. (1955) su 1.222 pazienti, trovarono che il cancro gastrico era la causa di morte nel 10%.

Il particolare carattere dell'anemia perniciosa — di essere cioè malattia ad impronta familiare, intesa, come vogliono BAGGI e RAMEI (1948) come un terreno su cui eventualmente, attraverso una catena di cause favorevoli o determinanti, la malattia possa stabilirsi — ha spinto a ricercare i segni di questa condizione nei parenti degli anemici perniciosi.

MOSBECK (1954) prendendo in esame 3.000 parenti di 234 pazienti con anemia perniciosa ed un eguale numero di parenti di 225 soggetti sani, ha potuto constatare che dei 2.881 parenti di anemici perniciosi 108 erano morti di cancro gastrico contro 33 di 2.956 parenti di soggetti sani.

Una eguale indagine, compiuta da SIURALA e coll. (1959), ha dato una percentuale di morti per cancro gastrico negli anemici perniciosi del 7,5% e del 9,8% se si prendevano in esame solo i soggetti deceduti dopo il 60° anno di età, mentre di 963 parenti di soggetti con anemia perniciosa, 12 fecero il cancro gastrico contro 4 di 911 parenti di 54 soggetti sani.

Naturalmente non si sa ancora se fattori ereditari predispon-

gano al cancro gastrico ed alla anemia perniciosa; il fatto, però, ormai provato, che il cancro gastrico in alta frequenza si ritrova negli anemici perniciosi, impone un particolare sforzo per la ricerca di questa malattia tanto più, poi, che oggi il suo riconoscimento è diventato sempre più difficile se si vuole tener conto soltanto dei classici segni clinici, come il pallore, l'astenia, la criestesia, i disturbi linguali, i disturbi gastrici, quelli intestinali ed infine i disturbi nervosi e quelli ematologici (PUSIC 1948) i quali, per il largo uso che viene oggi fatto di vit. B<sub>12</sub>, sono mascherati, pur rimanendo invariato il terreno biologico su cui si sviluppa il quadro morboso e la conseguente predisposizione al cancro.

Il riconoscimento, perciò, delle forme precliniche dell'anemia perniciosa è, ancora oggi, un compito importante non soltanto agli effetti terapeutici propri di questa malattia ma anche per il necessario controllo al quale dovranno essere sottoposti questi pazienti se si intende accertare allo stadio asintomatico l'eventuale cancro gastrico che potrà, nel tempo, svilupparsi.

Il test di SHILLING, che consiste nel valutare la quantità di vitamina B<sub>12</sub> legata al cobalto radioattivo che viene trattenuta o quella parte che viene eliminata con le urine, ci consente, come hanno provato HITCHCOCK e coll. (1957), di rivelare i casi di anemia perniciosa preclinica (LATNER 1958).

#### *L'indagine Rx di massa per la ricerca del cancro gastrico*

Tentativi di accertamento preclinico del cancro gastrico sono stati compiuti impiegando l'esame radioscopico e radiografico in tutti i soggetti che si trovino aver raggiunto l'età in cui si constata una notevole incidenza di questo tumore maligno (AMBERG e coll. 1956).



SHERMAN e coll. (1960), per questo scopo, al Memorial Hospital di New York hanno esaminato con l'esame radioscopico 5.020 soggetti; in questo modo, secondo questi AA., si riescono ad osservare 20-25 soggetti all'ora, con una spesa per esame (esclusione fatta della remunerazione dovuta al radiologo) di dollari 0,50. Con questa indagine, gli autori miravano ad ottenere dati che potessero consentire il sospetto di una lesione organica gastrica la quale doveva, poi, trovare conferma con un esame radiografico completo. SHERMAN e coll., nei soggetti da loro esaminati rinvenivano 1 sarcoma dell'esofago, 1 dello stomaco, 1 cancro gastrico e 8 polipi adenomatosi.

Successivamente, questi stessi AA. iniziarono una revisione di massa con esami radiografici su 15.750 soggetti, trovando, su 26.875 esami praticati, 560 pazienti che ebbero posto il sospetto di una alterazione organica che, ad una ulteriore indagine, non venne confermato nel 41,70%, mentre nel 31,20% essa consisteva in una iperugosità della mucosa gastrica, nel 18% in lesioni incidentali, nell'8,5% — cioè nello 0,3% di tutti i soggetti esaminati — si riscontrarono lesioni tumorali.

A conclusione di questa vasta esperienza, gli AA. affermano che l'esame radioscopico, se eseguito da un esperto radiologo è da preferire, perchè più semplice, meno dispendioso e di più rapida esecuzione, e si dimostrano, poi, convinti che se una tale indagine verrà praticata su tutta la popolazione degli Stati Uniti si potranno evitare il 1/5 dei morti che oggi si hanno per cancro gastrico.

Il maggiore problema da superare, comunque, per il riconoscimento preclinico di questi tumori, consiste nel saperli riconoscere nei loro primi stadi e soprattutto nel saper valutare i segni radiografici minimi che generalmente vengono trascurati o non ben valutati.

GUTMANN che ha compiuto un ampio studio per il riconoscimento dei piccoli cancri, mentre afferma che occorrono dei *clichés* perfetti essendo inutili quelli mediocri e pericolosi quelli assai buoni, ne ha illustrato, particolarmente per le forme infil-

tranti, taluni dati radiografici che sono di sommo interesse. In questi casi si tratta, soprattutto, di saper riconoscere una rigidità localizzata e che ha i seguenti caratteri: *a*) è costante sui *clichés*, anche se modificazioni nella posizione dello stomaco e del peristaltismo gastrico le consentano di fare un movimento a bascuilla, in avanti o all'indietro (fig. 8); *b*) è costante nella

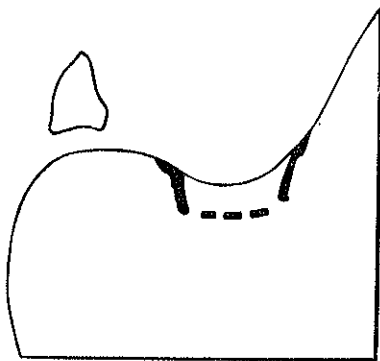


FIG. 8 — Ogni immagine patologica può sparire col movimento peristaltico e con un cambiamento nella posizione dello stomaco. Qui viene rappresentata una zona rigida a bascuilla che è mascherata dalla parete gastrica.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

sua forma generale ma variabile nella inclinazione, comportandosi come una « tavola sulle onde » (fig. 9); *c*) non è immutabile essendo talvolta rigida e soffice (fig. 10); *d*) ha contorni regolari, non avendosi le piccole interruzioni, dovute al passaggio di pliche che esistono spesso, ma non sempre, nel profilo di una curvatura normale; *e*) le onde peristaltiche si arrestano a monte della lesione e riprendono a valle.

In generale, la rigidità è depressa (fig. 11) formandosi un lieve dislivello tra lo stomaco radiologicamente sano e quello sede del tumore; talvolta il segmento rigido resta inscritto nel

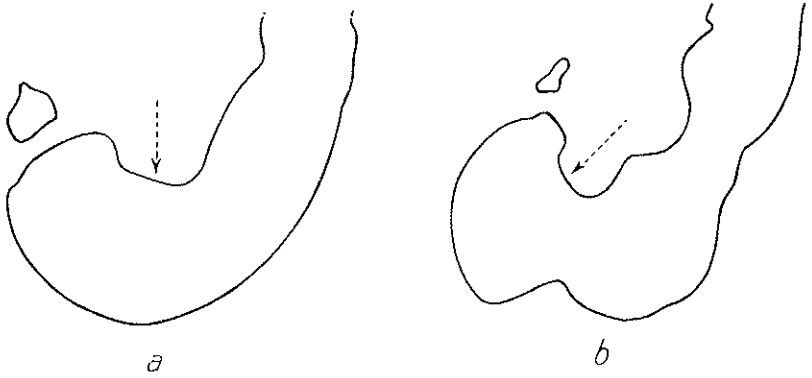


FIG. 9 — *a* e *b*: La rigidità della piccola curva cambia orientamento secondo l'onda peristaltica e la posizione gastrica.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

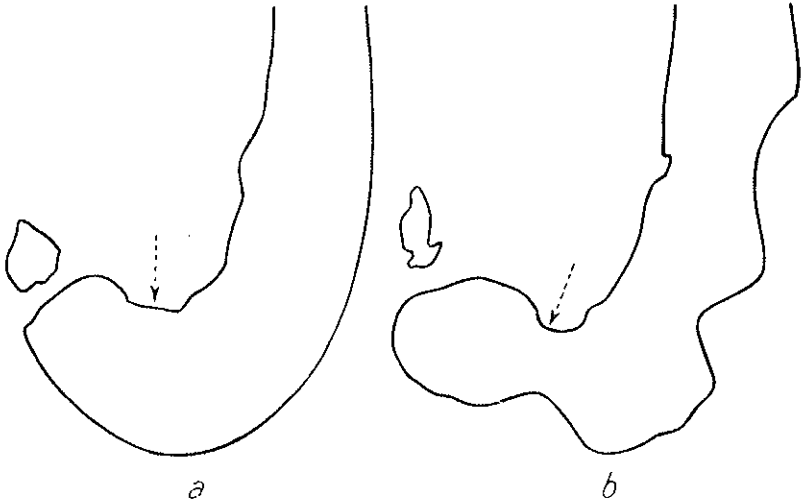


FIG. 10 — Schema 3: La rigidità da cancro non è immutabile: ma può essere rigida e soffice.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

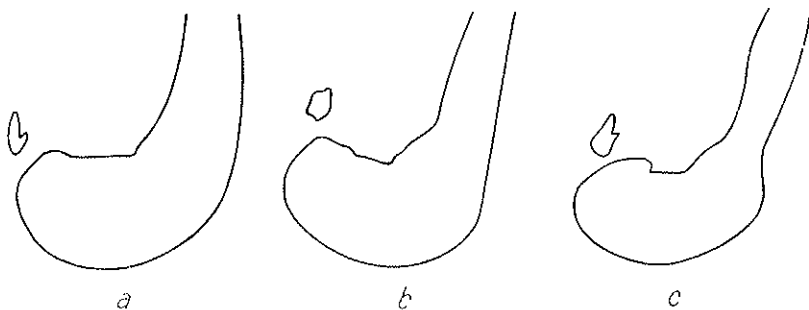


FIG. 11 — Schema 5: La rigidità da cancro è spesso separata dalla curvatura sana da uno slivellamento.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

contorno sano dello stomaco e questo segno, secondo GUTMANN, aggiunge una nota di malignità all'aspetto radiografico della lesione.

Nella ricerca della rigidità gastrica, avverte questo Autore, bisognerà tener conto che lo stomaco all'esame Rx si presenta come un semplice profilo lineare ma, in realtà, esso è composto da un margine e da due versanti (fig. 12) e perciò può verificarsi che una onda peristaltica, più marcata sul versante ante-



FIG. 12 — La piccola curva gastrica non è una semplice linea ma è costituita come una doccia con due versanti ed un margine.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

riore o posteriore, nasconda una parte della parete rigida; se però la colonna baritata non è molto spessa, si noterà che l'immagine infiltrante è visibile attraverso l'onda peristaltica, poichè resta rigida, mentre la zona sede dell'onda peristaltica è soffice (fig. 13).

Un altro carattere di malignità è l'aspetto incastrato della zona rigida che si mostra, sul profilo gastrico, con una brusca depressione (Fig. 14). L'immagine non è assolutamente invariabile perchè i suoi bordi possono essere, a seconda dei movimenti o della posizione dello stomaco, più o meno aperti (fig. 15).

L'aspetto incontrastato è rigido, angolare e rappresenta una parete infiltrata ma non tumorale, mentre la lacuna è arrotondata a contorni emisferici netti o flous o spesso policiclici e rappresenta lo stampo di un tumore rilevato, impiantato nella curvatura gastrica.

Sia l'aspetto rigido che quello incastrato vanno ricercati in corrispondenza dell'angulus tenendo però conto che anche

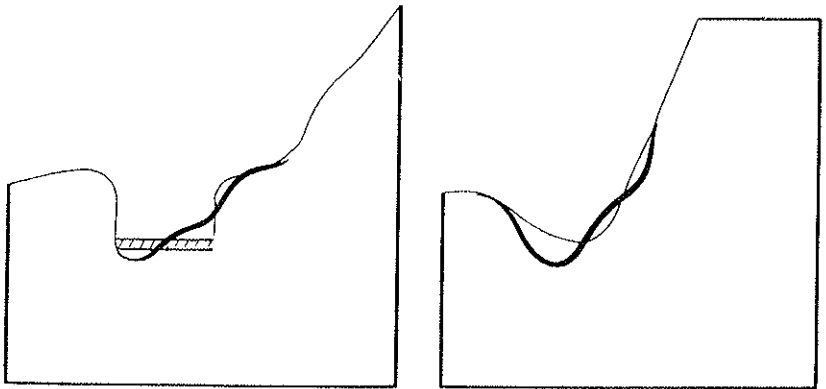


FIG. 13 — Mostra come un'onda peristaltica nella piccola curva possa cancellare in parte una rigidità dell'altro versante.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

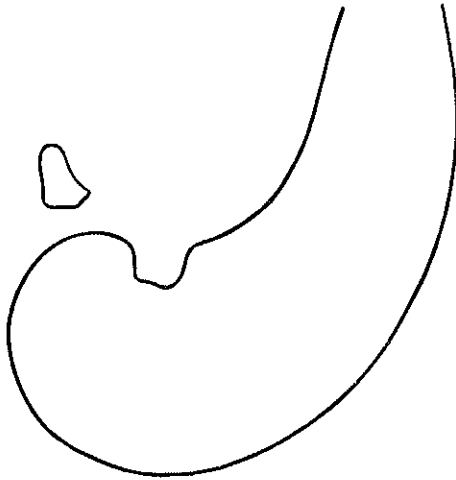


FIG. 14 — Aspetto incastrato.

Da: GUTMANN R.A. 1956.

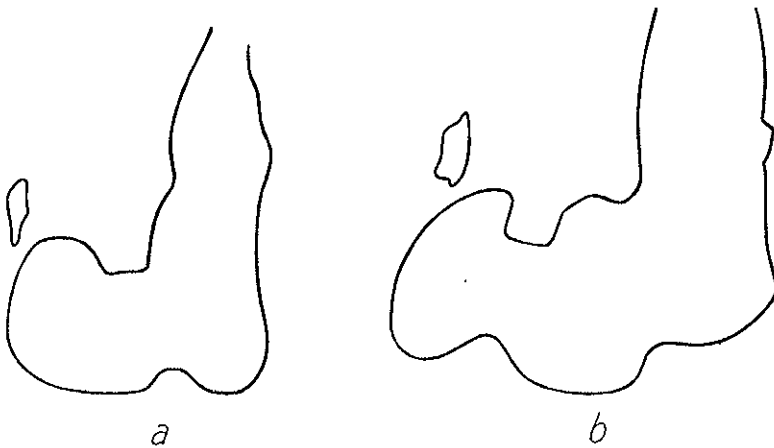


FIG. 15 — L'aspetto incastrato può cambiare orientamento.  
Da: GUTMANN R.A. 1956.

nei soggetti normali in questo punto si può avere una disposizione che richiama vagamente l'aspetto incastrato. L'aspetto incastrato va distinto da una zona con cancro poichè in questo caso vi è sempre un sintomo capitale, cioè la rigidità e l'apertura dell'angolo che può cambiare di inclinazione ma si conserva, però, come piano rigido.

Tutti questi accorgimenti diagnostici e altri, minuziosamente descritti da GUTMANN pur rappresentando ottimi dati che, presi nella dovuta considerazione e soprattutto dopo una lunga esperienza, pongono certamente in condizione di riconoscere il cancro allo stadio dall'A. definito utile, ma non mettono al sicuro di un errore diagnostico, tanto più che per la loro utilizzazione occorreranno indagini radiografiche minuziose e tecnicamente perfette.

È per questo che il problema del riconoscimento dei cancri gastrici resta tuttora aperto e si comprende lo sforzo fatto da NAKAYAMA (1956) e successivamente da ACKERMAN e coll. (1960) per ottenere metodiche che garantiscano maggiormente da eventuali errori. NAKAYAMA ha creduto appunto di rispondere a queste necessità cliniche proponendo l'utilizzazione dell'isotopo radioattivo P32 che viene captato selettivamente dalle cellule neoplastiche.

L'A. ha dimostrato questo fenomeno in vitro ed in vivo, prelevando da soggetti normali e da altri con cancri gastrici, che avevano ricevuto prima dell'intervento sullo stomaco il P32, 1 gr. di tessuto e si è potuto accertare, col contatore Geiger-Muller, che la frazione di isotopo captato dal tessuto neoplastico è maggiore di quella assunta dal tessuto normale. Egli, poi, istologicamente, ha potuto provare che causa di questo fenomeno è la maggiore immaturità delle cellule cancerose e la loro maggiore densità.

Elaborando ulteriormente il proprio metodo, NAKAYAMA riuscì a dimostrare, senza l'utilizzazione del contatore Geiger-Muller ma col metodo macroautoradiografico, che è possibile conoscere le zone di tessuto neoplastico dello stomaco, poichè

esse, mostrando una intensa azione irradiante, possono impressionare una lastra fotografica.

ACKERMAN e coll. al Dipartimento di Chirurgia dell'Università del Minnesota utilizzarono in vivo ed elaborarono ulteriormente il metodo antoradiografico proposto da NAKAYAMA

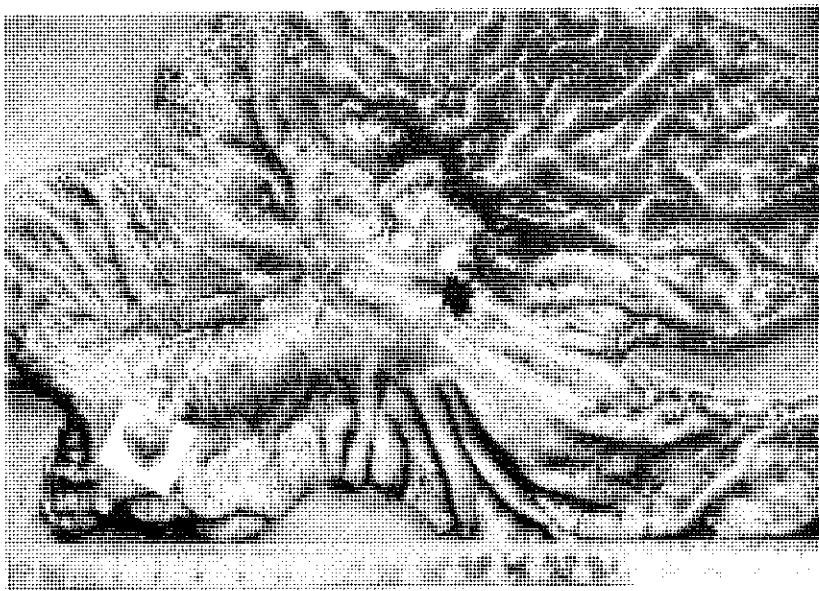


FIG. 16 — Pezzo operatorio di stomaco con cancro della piccola curva e con polipo benigno all'antro.

Da: ACKERMAN N.B. e coll. *Ann. of Surg.*, 1960, 152, 602.

impiegando un sondino duodenale il cui estremo distale era fornito di un palloncino di gomma, formato da un comune preservativo, e rivestito da un'emulsione foto-sensibile. In camera oscura il pallone veniva introdotto nello stomaco ed insufflato con 500-900 cc. di aria e tenuto in posto per 4 ore; poi, in camera oscura, veniva ritirato e riempito con una soluzione di sviluppo.

La comparsa di zone scure indica che il segmento del pallone è stato in contatto con un cancro (figg. 16-17). Con questo



metodo, di proposito sviluppato dagli AA. per utilizzarlo per la ricerca del cancro precoce, occulto dello stomaco, ottennero su 206 pazienti una corretta diagnosi in 11/12 soggetti con cancro e 4 falsi positivi su 35 soggetti con ulcere gastriche benigne.

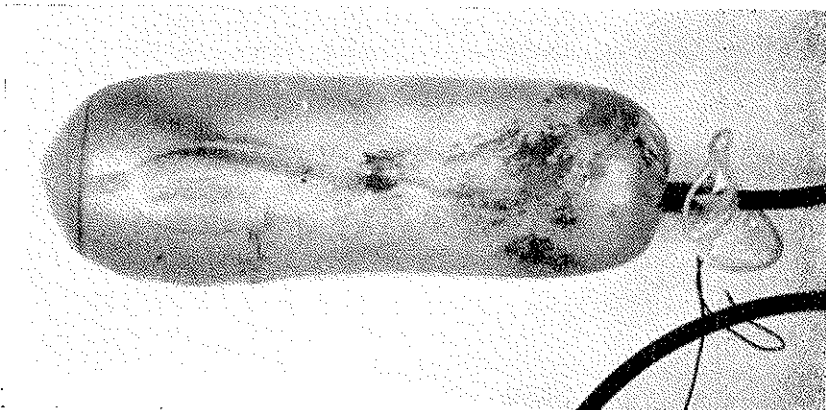


FIG. 17 — La radiografia in vivo corrispondente al pezzo operatorio. La parte prossimale del palloncino mostra la positività del cancro. La diagnosi radiografica pre-operatoria era, invece, di ulcera gastrica benigna.

Da: ACKERMAN N.B. e coll., *Ann. of Surg.*, 1960, 152, 603.

*La citologia del succo gastrico per la ricerca del cancro gastrico.*

La citologia esfoliativa, oggi largamente utilizzata per la ricerca del cancro della cervix, non è un procedimento nuovo, poichè già all'inizio di questo secolo fu introdotta in clinica da ricercatori tedeschi proprio per la diagnosi del cancro gastrico, ma fu, in seguito all'uso dell'esame radiografico, abbandonata (CROZIER e coll. 1956).

Essa si basa sul fatto che le cellule di rivestimenti dello stomaco e di tutte le altre superfici mucose vanno incontro ad

una continua incessante attività proliferativa che assicura un suo continuo rinnovarsi. Esiste, cioè, tra attività formativa cellulare e la sua eliminazione uno stretto rapporto i cui fattori che lo condizionano e lo regolano ci sfuggono. Quando si ha la rottura di questo rapporto avviene, secondo PANICO (1953), una accentuata attività proliferativa che provoca in un primo momento l'aumento della quantità di cellule che si staccano dalla superficie di rivestimento.

L'inizio del cancro potrebbe essere dovuto, secondo PANICO, proprio alla rottura di questo equilibrio con prevalenza dell'attività proliferativa. In un primo momento si verificherebbe una aumentata esfoliazione come valore compensativo e poi le cellule troverebbero nei tessuti circostanti una via per un ulteriore accomodamento avendosi così lo stadio dell'invasione locale.

Infine, proprio dallo sviluppo intramurale delle cellule, si avrebbe modificazione ed alterazione della vascolarizzazione della zona tumorale che accentuerebbe il carattere della divisione cellulare. Comparirebbe a tale stadio l'ulcerazione e la diffusione a distanza delle cellule neoplastiche per penetrazione nei vasi linfatici ed ematici e di qui spinti in circolo dall'attività muscolare locale.

Nel 1947, PAPANICOLAOU riprese l'interesse per l'esame citologico del succo gastrico esaminando 137 gastropazienti, incontrando notevoli difficoltà diagnostiche soprattutto perchè le cellule neoplastiche cadute nel contenuto gastrico subiscono tale degenerazione per cui il loro riconoscimento diventa estremamente difficile. È per questo che è stato posto in rilievo il fatto che l'esame citologico può dare i migliori risultati (SHADE 1958) nei casi in cui la lesione maligna è ancora piccola e confinata alla mucosa, e perciò vennero studiati, proposti ed introdotti accorgimenti che consentono di accrescere il numero delle cellule esfoliate e di poterle raccogliere in condizioni di massima integrità.

Nel 1948, ULFELDER, GRAHAM e MEIGS proposero il lavaggio gastrico con soluzione fisiologica, metodo questo che è stato utilizzata da altri AA. (BERES e coll. 1960). IMBRIGLIA e coll. (1951), con questo metodo, esaminarono il sedimento gastrico di 100 soggetti ricoverati al Graduate Hospital of the University della Pennsylvania: lo stomaco veniva lavato 5 o 6 volte con 50 cc. di soluzione fisiologica; il paziente, durante il lavaggio, veniva ruotato per consentire al liquido di venire in contatto con tutta la mucosa gastrica. Il liquido di lavaggio veniva poi riaspirato e centrifugato per 20' ed il sedimento ottenuto era strisciato su vetrini e poi colorato.

Nel 1950 PANICO e coll., che hanno compiuto un dettagliato studio sulla morfologia delle cellule neoplastiche dello stomaco (1953) introdussero l'uso di un pallone abrasivo.

Nel 1953 AYRE propose, per aumentare ancora di più la espoliamento cellulare, l'uso di una spazzola gastrica.

Nel 1951 furono, infine, usate sostanze mucolitiche che consentivano il recupero delle cellule che restano imbrigliate nel muco gastrico e, così, si otteneva una maggiore accuratezza diagnostica che, secondo ARNOLD e coll. (1960), raggiunge un valore del 97,7%.

MAYO e coll. (1958) come agenti mucolitici al posto della papaina, la cui preparazione era lunga e indaginosa, utilizzarono la Chymotripsin. Attraverso un sondino duodenale non lubrificato, per favorire l'adesione delle cellule sui vetrini, si svuota lo stomaco del suo contenuto e si lava abbondantemente con soluzione di Ringer finchè essa ritorna chiara; infine si introducono nello stomaco 150-200 cc. di una soluzione di chymotrypsin che viene lasciata in situ per 10' e poi riaspirata e centrifugata a 5000 giri per 5'; il sedimento va poi raccolto e strisciato su vetrini e poi colorato.

La diagnostica citologica del secreto gastrico richiede una particolare perizia poichè è vero che il riconoscimento di un gruppo di cellule maligne (fig. 18) non è, in genere, difficile ma lo è quello di una singola cellula. PANICO, che ha fatto uno

studio particolare, ha bene esposto i caratteri principali che bisogna conoscere per una buona diagnosi citologica. Indispensabile è prima di tutto riconoscere e rendersi familiare con le cellule normali del rivestimento superficiale delle mucose gastriche (fig. 19).

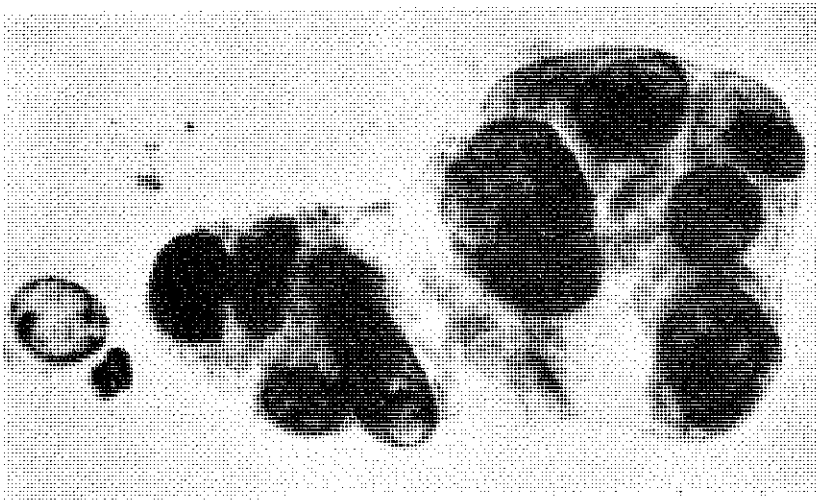


FIG. 18 — Gruppo di cellule gastriche maligne.

Da: PANICO FR. G., *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

Sono piccole, basofile, di forma cubica o cilindrica con una piccola quantità di citoplasma polimorfo contenuto in una membrana citoplasmatica a margine irregolare. Il nucleo ben delimitato è rotondo od ovale ed è fatto di un delicato intreccio di cromatina con un insignificante nucleolo.

Osservate in gruppo le cellule rivelano una regolarità nei rapporti, con nuclei uniformi in grandezza, forma e colorazione.

Le cellule delle ghiandole che pure si trovano nel secreto gastrico, in genere, prima di esfoliare nel lume gastrico, restano nel lume ghiandolare dove vanno incontro ad una prolungata



FIG. 19 — Cellule epiteliali non maligne della mucosa gastrica: 1) Gruppo di cellule epiteliali non maligne. 2) Cellule cubiche. 3) Cellula cilindrica con nucleo rotondo. 4) Cellula cilindrica con nucleo ovale. 5) Residuo nucleare senza citoplasma. 6) Cariorecessi in un nucleo in degenerazione. 7) Nucleo picnotico. 8) Cellula epiteliale della parete gastrica tra due cellule epiteliali di superficie. 9) Cellula mucipara con inclusione di particelle mucoidi.

Da: PANICO FR. G., *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

e concentrata digestione, il che provoca una alterazione della struttura che può essere un carattere di ricouoscimento.

Importante è anche conoscere le modificazioni citologiche che accompagnano taluni processi patologici. L'ipertrofia della mucosa è accompagnata da un aumentato numero di cellule epiteliali tra le quali si trovano leucociti e linfociti.

L'atrofia della mucosa può essere riconosciuta quando si incontrano cellule mucipare del collo delle ghiandole gastriche e relativa assenza di cellule della superficie gastrica. Le lesioni ulcerative possono essere sospettate quando cellule epiteliali atipiche si accompagnano a cellule infiammatorie. Delle cellule maligne bisogna prendere in considerazione il nucleo e il citoplasma.

Il nucleo si mostra (fig. 20-21-22): 1) ingrossato, 2) ipercromatico, 3) con corpi cromatinici accessori, 4) contorno irregolare, 5) con condensazione di cromatina, 6) con nucleolo prominente, 7) con binucleazione, 8) multinucleazione, 9) formazione di cellule giganti, 10) con frastagliatura, 11) assenza di citoplasma, 12) a forma di palla, 13) frammentazione, 14) concentrazione polare, 15) proiezione, 16) inclusione vacuolare, 17) divisione mitatica, 18) gigantismo.

Il citoplasma si mostra (figg. 23-24): 1) di volume ridotto, 2) con inclusioni di piccoli vacuoli, 3) con inclusione di grossi vacuoli, 4) con vacuolizzazione perinucleare, 5) con coalescenza dei contorni, 6) pseudo orangiofilia, 7) con inclusioni di cellule in degenerazione, 8) con inclusione di cellula maligna, 9) con inclusione di leucociti polimorfonucleati, 10) con inclusione di residui cellulari, 11) con inclusione di linfociti, 12) a forma di corda irregolare.

Quando le cellule vengono trovate ed esaminate in gruppo (fig. 25) il carattere di malignità è caratterizzato: 1) dalla disposizione irregolare, 2) dall'anisocitosi, 3) anisonucleosi, 4) asimmetria, 5) irregolare colorazione, 6) sovrapposizione, 7) la disposizione in massa, 8) pleiomorfismo (fig. 26). Eguale

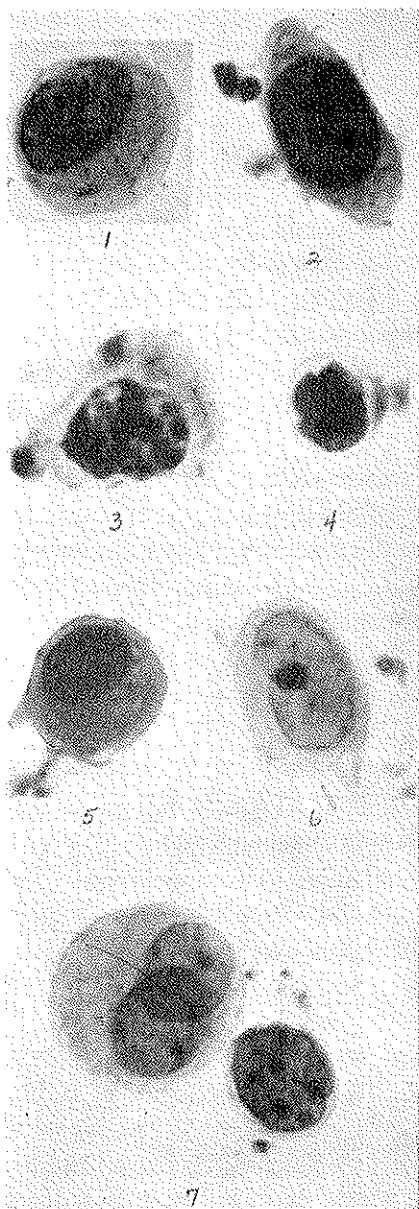


FIG. 20 — Il nucleo di una cellula gastrica maligna si mostra: 1) ingrandito; 2) ipercromatico; 3) con corpi cromatinici accessori; 4) con contorni irregolari; 5) con condensazione della cromatina; 6) con nucleolo prominente; 7) binucleato.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.



FIG. 21 — Il nucleo di una cellula gastrica maligna può mostrarsi: 8) con multinucleazione; 9) con formazione di cellule giganti; 10) con frastagliatura; 11) con perdita del citoplasma.

Da: PANICO Fr. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.



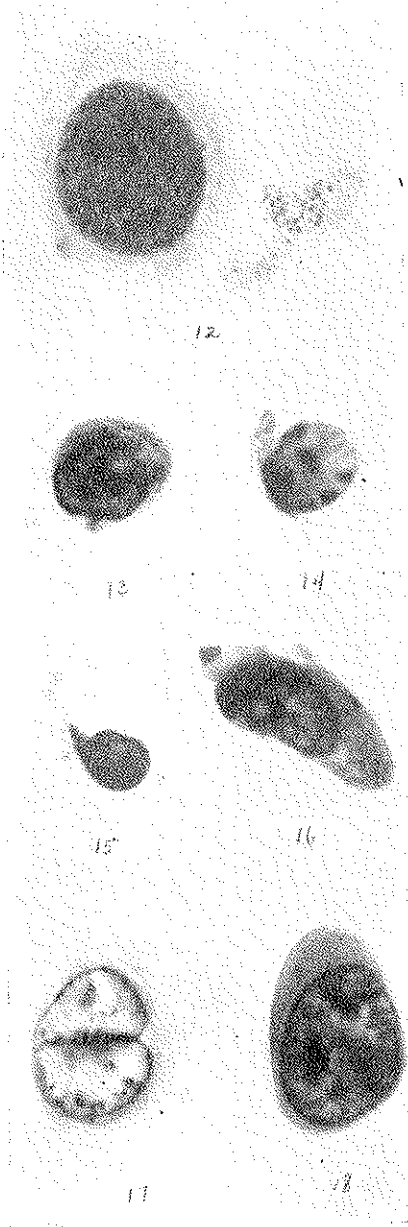


FIG. 22 — Il nucleo di una cellula gastrica maligna può mostrarsi: 12) a forma di palla; 13) con frammentazione; 14) con concentrazione polare; 15) con sporgenza; 16) con inclusioni vacuolari; 17) con divisione mitotica; 18) con gigantismo.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

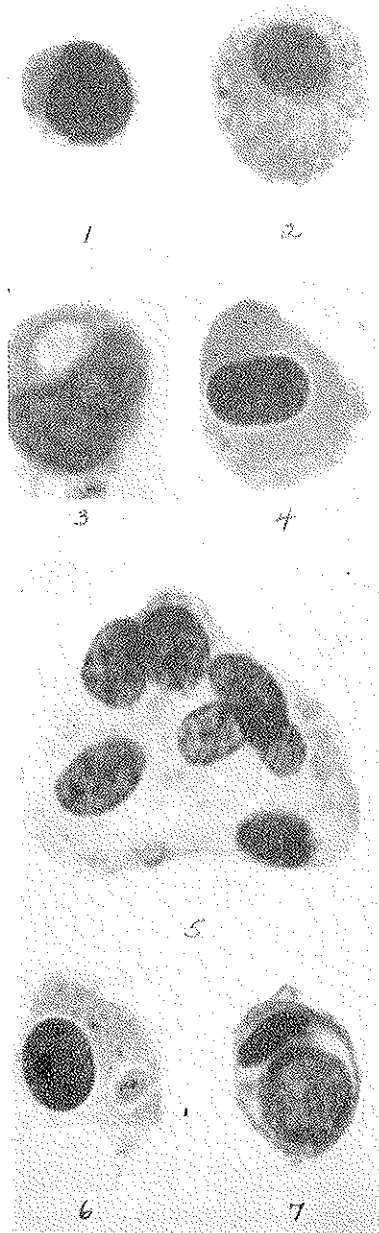


FIG. 23 — Il citoplasma di una cellula maligna può mostrarsi: 1) con volume ridotto; 2) con piccole inclusioni vacuolari; 3) con grosse inclusioni vacuolari; 4) con vacuolizzazione perinucleare; 5) con coalescenza dei contorni; 6) con pseudo-orangeofilia con inclusione di eritrociti; 7) con inclusione di cellule in degenerazione.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

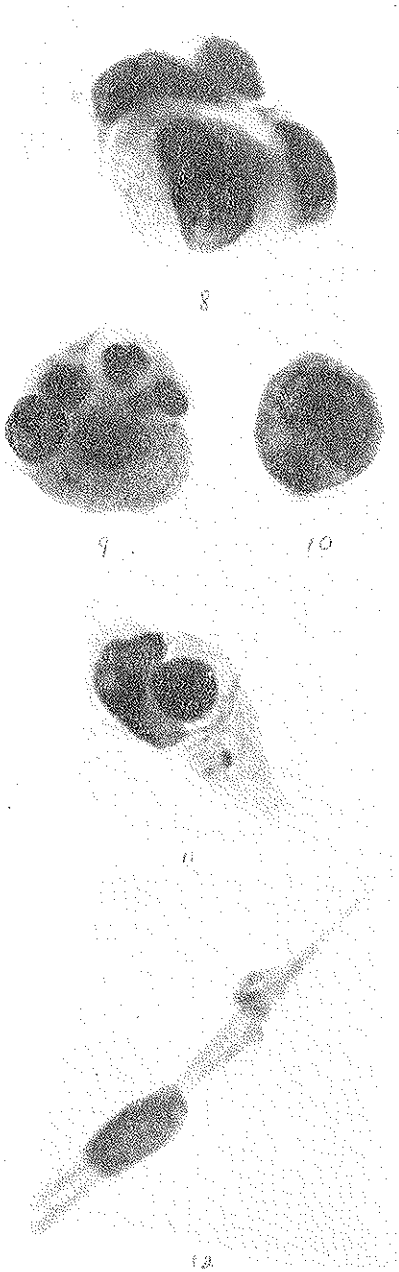


FIG. 24 — Il citoplasma di una cellula maligna può mostrarsi: 8) con inclusione di un'altra cellula maligna; 9) con l'inclusione di un leucocita polimorfonucleato; 10) con inclusione di residui; 11) con inclusione di linfociti; 12) a forma di corda irregolare.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.



FIG. 25 — Le cellule maligne in gruppo possono mostrarsi: con disposizione irregolare, con anisocitosi, con anisonucleosi, asimmetria, ineguaglianza di colorazione, sovrapposizione, in massa e con pleomorfismo.

Da: PANICO Fr. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

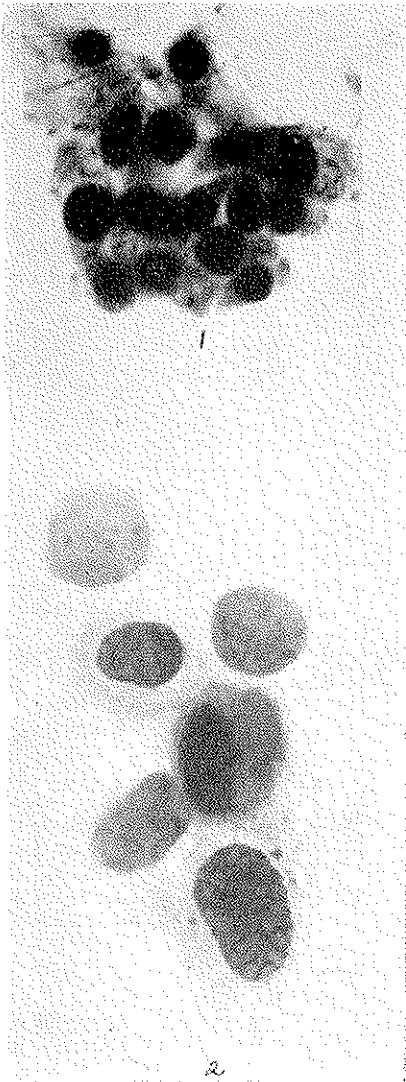


FIG. 26 — Gruppi di cellule maligne possono andare incontro a distorsione dell'architettura: 1) la picnosi può verificarsi come risultato della deidratazione in un mezzo ipertonico; 2) la formazione a palla può verificarsi come risultato della deidratazione in un mezzo ipotonico.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

perizia occorre nel distinguere le cellule ematiche che si possono raccogliere nel secreto gastrico (fig. 27) dalle cellule neoplastiche.

#### LA DIAGNOSI DEI TUMORI DEL COLON

I tumori del colon, per essere localizzati in grande maggioranza (GIANTURCO e coll. 1953), nel 75% dei casi secondo PORTES, nel suo ultimo tratto (figg. 28-29) meglio si prestano ad una indagine diagnostica diretta ed indiretta, per cui, ben a ragione, può affermare WANGENSTEEN (1960) che « l'esperienza dei nostri centri per la ricerca dei cancri asintomatici ci suggerisce, in riferimento ai cancri del retto, che se i pazienti si sottometteranno ad un adeguato esame una volta l'anno, i morti per cancro del retto saranno inesistenti poichè tanto importante è la ricerca precoce ».

#### *La rettosigmoidoscopia*

È stato per questi motivi che l'esame rettosigmoidoscopico si è imposto come metodica da usare di routine (GIANTURCO e coll., 1953) ed ha già avuto, almeno negli Stati Uniti, la più larga diffusione. Questo esame strumentale è, d'altra parte, dei più innocui sempre che, come afferma PORTES che ha una esperienza di 50.000 proctosigmoidoscopie, si abbia l'accorgimento di non fare uso dell'insufflazione d'aria e di introdurre l'istrumento lentamente esaminando prima, col dito, il retto.

Lo strumento, con il paziente in posizione genu-pettorale o, nei soggetti anziani o con disturbi cardiaci polmonari o con artrite del ginocchio o dell'articolazione coxofemorale, in posizione di Sims sul fianco sinistro (CAMERON 1960), progredisce senza alcuna difficoltà fino a 15 cm. dal margine anale (TURELL 1959); questo punto, solo nel 15% dei soggetti esaminati non è superabile a causa di una acuta angolazione che com-



FIG. 27 — 1) Eritrocita. 2) Leucocita polimorfo nucleato. 3) Linfocita. 4) Linfocita da stomaco con linfo sarcoma. 5) Linfoblasta da stomaco con linfo sarcoma. 6) Monocita. 7) Istiocita (forma inattiva). 8) Istiocita (forma attiva) da stomaco con retotelsarcoma. 9) Istiocita (forma attiva) da stomaco in uno stadio di riparazione dopo resezione gastrica per ulcera duodenale benigna.

Da: PANICO FR. G. *Surg. Gyn. Obst.*, 1953, 97, 233.

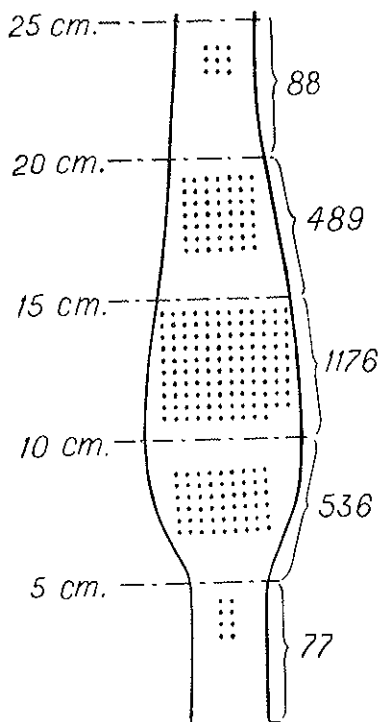


FIG. 28 — Distribuzione dei polipi visti durante l'esame del retto-sigmoidoscopico. Ciascun punto rappresenta 10 lesioni.

Da: ENQUIST I.P., *Surg.*, 1957, 42, 681.

pie il sigma nel continuarsi col retto, mentre nel resto dei pazienti lo strumento progredisce con facilità o superando tale punto con piccoli accorgimenti.

Il maggior problema da affrontare per il paziente che deve ricevere l'esame, ci sembra quello della preparazione del colon che, secondo CAMERON (1960) dovrebbe consistere in un clistere evacuatico praticato un'ora prima dell'esame. TURELL (1959), contrariamente all'opinione corrente, ritiene che l'esa-



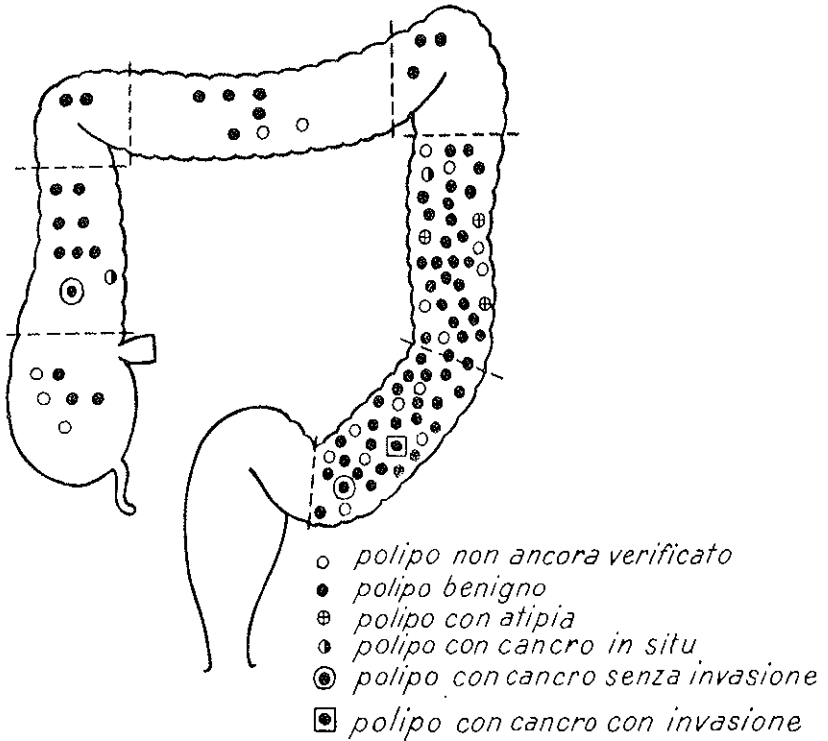


FIG. 29 — Distribuzione e istologia dei polipi scoperti con clisma a doppio contrasto. Ciascun circolo rappresenta una lesione.

Da: ENQUIST I.P., *Surg.*, 1957, 42, 681.

me vada eseguito senza alcuna preparazione dall'intestino; in questo modo si avrà la possibilità di trovare una mucosa non alterata dal lavaggio e di riconoscere la presenza di sangue, pus o muco e un sempre maggior numero di casi con proctiti, prima non sospettate, secondarie a costipazione e si evita l'esacerbazione di stati infiammatori, ed infine l'esame diventa più semplice e meno fastidioso per il paziente.

*La ricerca del sangue occulto  
nelle feci*

La ricerca del sangue occulto nelle feci, un tempo molto usata in clinica, è stata di recente nuovamente valorizzata con l'intento di ottenere un dato per la diagnosi allo stadio asintomatico dei tumori del colon.

Il test al guaiaco si esegue spargendo un piccolo pezzo di feci sulla carta da filtro ed aggiungendo due gocce di acido acetico glaciale e di una soluzione di gomma di guaiaco al 95% e perossido di idrogeno al 3%. Dopo 5' si ha la comparsa di un colore rosso: la reazione, a seconda dell'intensità del colore, viene contrassegnata da 0 o 4+.

Il test alla benzidina, secondo le modificazioni apportate da GREGENSEN, si ottiene usando una miscela di gr. 0,025 di benzidina base e gr. 0,20 di perossido di bario in 5 ml. di acido acetico al 50%; due gocce di questa soluzione vanno aggiunte alla carta da filtro sulla quale si è disteso il pezzetto di feci; la lettura della reazione è simile a quella che si ha col guaiaco.

In Inghilterra, come afferma SMITH, è oggi difficile avere a propria disposizione la benzidina, per la pericolosità che questa sostanza presenta nella preparazione, avendo proprietà cancerogene e, perciò, per la ricerca del sangue occulto nelle feci si usa il test alla o-tolidina che fu introdotto in clinica da RUTAN e HARDOSTY nel 1912, ma, poi, trascurato essendosi dimostrato estremamente sensibile e quindi causa di molti risultati falsi positivi.

Quando si provò che l'alta sensibilità della reazione era in rapporto alla concentrazione della soluzione di o-tolidina, il metodo venne modificato e reintrodotta in clinica. Come si nota dalla tabella 1, a concentrazioni di 1/3 il test è molto sensibile, mentre con diluzioni di 1/20 è di meno; con questa concen-

TABELLA I  
SENSIBILITA' DEI VARI TESTS

Distribuzione del sangue nelle feci	Emoglobina mg./100 gr. di feci	Test della o-tolidina in da raggi						Test della o-tolidina con	
		Distribuzione della soluzione						Occult test	Hemotest
		1 : 3 test sensibile	1 : 5	1 : 10	tel : 20 test meno sens.	1 : 50			
I : 5000 . . . . .	3	—	—	—	—	—	—	—	—
I : 2500 . . . . .	5	+	—	—	—	—	—	—	—
I : 1000 . . . . .	13	+	—	—	—	—	—	—	—
I : 500 . . . . .	27	++	+	—	—	—	—	—	—
I : 250 . . . . .	53	++	+	—	—	—	—	—	—
I : 100 . . . . .	130	+++	++	+	—	—	—	+	—
I : 50 . . . . .	270	+++	+++	++	+	—	+	+	+
I : 25 . . . . .	530	+++	+++	+++	++	+	++	++	++
I : 10 . . . . .	1300	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
I : 5 . . . . .	2700	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

SMITH R.L.: *L'esame del sangue occulto nelle feci con dieta normale.* « Triangolo », 1960, 14, 281.

trazione scelta in maniera approssimativa, secondo SMITH si hanno risultati più o meno attendibili.

Il procedimento usato per l'esecuzione del test è il seguente (da SMITH R.L. 1960):

1) *Prova in tubi di dosaggio* — Reagenti: 1) soluzione madre di o-tolidina al 4% in etanolo; 2) diluizione per il test sensibile: 1 parte di soluzione madre di o-tolidina diluita in 2 parti di acido acetico a 50 vol.%; 3) diluizione per il test meno sensibile: 1 parte di soluzione madre di o-tolidina diluita in 19 parti di acido acetico a 50 vol.%. Le due soluzioni debbono essere conservate in frigorifero e rinnovate ogni mese; 4) acqua ossigenata a 20 vol.%.

*Tecnica:* Si preleva un frammento di feci (grande come un pisello) e si prepara una sospensione in circa 5 cc. di acqua. Si riscalda e si lascia raffreddare. Su una provetta da saggio si mettono quattro gocce della soluzione ottenuta ed una goccia di acqua ossigenata. Si lascia riposare per un minuto. Se non compare alcuna colorazione verde o bleu, si aggiunge un'altra goccia di sospensione di feci.

*Risultati:* Reazione fortemente positiva (+++): colorazione bleu o verde entro 5 secondi; reazione positiva (++) : colorazione bleu o verde dopo 5-20 secondi; reazione debolmente positiva (+): colorazione bleu o verde dopo 20-60 secondi; reazione negativa (—): nessuna colorazione bleu o verde dopo 60 secondi.

*Interpretazione dei risultati:* Nei pazienti tenuti a dieta priva di carne, tutti i risultati sono significativi. Nei pazienti a dieta normale (escluso fegato e salsiccia di sangue) avrà un valore altamente significativo una reazione fortemente positiva con test meno sensibile. Però si possono avere risultati falsamente positivi oppure debolmente positivi nel 10% dei casi. Quando la prova ha dato un risultato negativo, è inverosimile che sia presente una grave emorragia.

2) *Prova delle compresse* — Sopra un quadrato di carta si fa un sottile striscio delle feci da esaminare. Si appoggia poi una compressa in modo che metà vada sopra lo striscio e metà sopra la carta pulita. Si versano sulla compressa due gocce di acqua in modo che si diffondano dalla compressa sulla carta. Si prende, poi, nota del tempo che impiega a comparire la colorazione bleu sulla carta. Reazione fortemente positiva (+ + +) colorazione entro 15 secondi; reazione positiva (+ +) colorazione entro 60-120 secondi; reazione negativa (—) nessuna colorazione entro 120 secondi.

Le maggiori difficoltà che, ancora oggi, si riscontrano nella scelta dei vari test per la ricerca del sangue occulto nelle feci consistono nel fatto che tutti hanno un grave difetto: di essere cioè o troppo sensibili, e quindi forniscono molti falsi positivi, o poco sensibili con molti falsi negativi; è per questo che esiste disaccordo per il test da preferire.

Mentre taluni come MASON e coll. (1952), che hanno una esperienza fatta su 1000 soggetti esaminati col test al guaiaco, ritengono che l'indagine sia inadeguata e talvolta finanche dannosa poichè può deviare l'orientamento diagnostico e sono nettamente contrari all'uso di questo test in clinica, altri AA. ritengono, invece, che esso vada utilizzato almeno come esame accessorio.

Secondo MENDELOFF ciò sarebbe dovuto alla mancanza di dati sperimentali che rispondano al seguente quesito: quale è, cioè, la maggior quantità di sangue che deve essere presente sull'intestino perchè possa sfuggire alla ricerca. A questo scopo l'A. ha esaminato due gruppi di studenti del secondo anno della Washington University School of Medicine: al primo gruppo, mantenuto ad una dieta ristretta, veniva somministrato sangue umano attraverso un sondino duodenale o per os; al secondo gruppo, tenuto ad una dieta senza restrizioni, si somministrava gluconato di ferro e solfato di ferro nella dose totale giornaliera di 180 mg.

TABELLA 2

RICERCA DEL SANGUE OCCULTO NELLE FECEI DI PAZIENTI OSPEDALIZZATI SENZA SEGNI DI EMOR-  
RAGIA GASTROINTESTINALE

Risultato del test	Grado di diluizione della soluzione madre				
	1 : 3 test sensibile	1 : 5	1 : 10	1 : 20 test meno sensibile	1 : 50
Negativo (—) . . . . .	3%	27%	72%	90%	96%
Debolmente positivo (+) . . . . .	4%	22%	19%	5%	1%
Positivo (+ +) . . . . .	63%	48%	8%	4%	2%
Fortemente positivo (+ + +) . . . . .	30%	3%	1%	1%	1%

SMITH R.L.: *L'esame del sangue occulto nelle feci con dieta normale.* « Triangolo » 1960, 14, 281.

Dal momento della ingestione del sangue e dei sali di ferro fino a 64-72 ore, tutte le feci eliminate venivano raccolte ed esaminate col test al guaiaco e con quello alla benzidina.

Da i risultati ottenuti da MENDELOFF e riprodotti dalla tabella 3, si ricava che il test al guaiaco è scarsamente sensibile ed occorrono almeno da 25 a 50 cc. di sangue per dare una reazione attendibile. Mentre con il test alla benzidina, secondo il metodo modificato di GREGENSEN, si avevano pochi falsi negativi.

BRAMKAMP, con eguale studio, aveva dimostrato che per avere una reazione positiva, il sangue ingerito per os deve essere 20 volte più abbondante di quello che è direttamente mescolato con le feci: ciò perchè il sangue va soggetto alla digestione chimica e batterica e perciò, secondo SMITH (1960), quanto più basso, nel tubo digerente, sarà situato il punto sanguinante, tanto maggiore sarà la possibilità che le piccole quantità di sangue diano un risultato positivo con i vari tests.

#### CONSIDERAZIONI SULLE METODICHE DIAGNOSTICHE DEI TUMORI DELL'APPARATO GASTRO-ENTERICO

Le metodiche diagnostiche per l'accertamento preclinico dei tumori del tubo gastro-enterico sono, come si è veduto, numerose e di rilevante valore. Il loro maggiore significato, a nostro parere, non va ricercato semplicemente nell'intrinseco valore diagnostico che pure alcune di esse possiedono, ma, principalmente, nel rilievo di taluni coefficienti che sono presenti in alta percentuale dei soggetti che hanno o che faranno il cancro e nell'accresciuto significato diagnostico che queste metodiche possono rivestire quando vengono, con particolari successioni, unitamente utilizzate.

Queste considerazioni valgono, soprattutto, per la ricerca del cancro gastrico perchè noi possiamo, anche se con un eventuale tasso di errore, discernere quei soggetti che con maggiore

TABELLA 3

	Reazione in ogni giorno nel quale il sangue fu ingerito												N. totale delle feci esaminate
	2		3		4		5		6		Benzidina	Guaiacono	
	Benzidina	Guaiacono	Benzidina	Guaiacono	Benzidina	Guaiacono	Benzidina	Guaiacono	Benzidina	Guaiacono			
1. ....	0	0	0	0	0	0	0	3+	2+	3+	0	5	
2. ....	0	0	3+	1+	3+	1+	1+	...	...	...	...	7	
3. ....	3+	1+	3+	1+	3+	1+	1+	3+	1+	...	...	6	
4. ....	3+	2+	3+	2+	4+	3+	3+	3+	3+	3+	1+	6	
5. ....	0	0	1+	0	3+	1+	1+	3+	1+	2+	0	5	
6. ....	3+	2+	3+	2+	3+	2+	3+	3+	0	3+	2+	6	
7. ....	3+	1+	4+	1+	4+	1+	1+	4+	1+	3+	1+	5	
8. ....	3+	1+	4+	2+	4+	2+	2+	4+	2+	4+	2+	6	
9. ....	0	0	0	0	2+	0	0	4+	1+	4+	0	9	
10. ....	...	...	1+	0	4+	0	0	3+	1+	1+	0	..	
11. ....	0	0	0	0	3+	0	0	3+	0	2+	0	5	
Media	1.5	0.58	1.92	0.69	3+	0	3+	3+	3+	3+	1+	5	
Deviazione standard	±1.6	±0.78	±1.61	±0.85	2.77	1.08	3.33	1.58	2.91	2.91	1.0	6	
S.E. della media	0.462	0.225	±0.446	±0.236	±1.16	±1.12	±0.498	±1.241	±0.86	±0.86	±1.27	6	
t	1.77	0.225	±0.446	±0.236	±0.322	±0.310	±0.143	±0.341	±0.26	±0.26	±0.38	6	
Probabilità	0.1	4.5	6.08	4.73	6.65	6.65	4.73	6.65	6.65	6.65	6.65	6	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	6	

RISULTATI DI TESTS PARALLELI SU TUTTE LE FECI DI 11 SOGGETTI DURANTE L'INGESTIONE QUOTIDIANA DI SANGUE

Da A.I. MENDELOFF: J.A.M.A. 1953, 152, 798.



frequenza possono svilupparlo e coloro che avranno minori probabilità in questo senso.

La ricerca dell'acidità gastrica, l'esame radioscopico e radiografico dello stomaco, l'esame citologico del succo gastrico sono indagini che, prese a sè, in pratica, hanno uno scarso valore ai fini di un accertamento diagnostico di massa, ma, valutate nel loro insieme, e soprattutto adattate nella pratica clinica con un determinato criterio, assumono un ruolo tutt'altro che trascurabile ai fini del miglioramento degli attuali tassi di sopravvivenza che oggi si hanno al 5° anno.

La ricerca dell'acidità gastrica, oggi facilitata dall'uso delle resine a scambio cationico, rappresenta, a nostro parere, la indagine base dalla quale bisognerà partire se si vuol rendere in pratica il concetto dell'accertamento preclinico dei tumori dello stomaco. Gli studi compiuti da SPIRO e da HИPЧOКK e coll. hanno infatti provato che pur non essendo dimostrato un rapporto correlativo assoluto tra anacidità e cancro gastrico per cui quest'ultimo sia necessariamente associato alla prima, esiste però uno stretto rapporto di alta frequenza il quale denota che le due condizioni non sono, tra di loro, libere da legami.

D'altra parte tutto ciò concorda, nelle linee generali, col concetto che abbiamo del significato di terreno biologico; esso, cioè, comunque influisca, non può essere il fattore esclusivo di un determinato evento patologico ma semplicemente causale e perciò si comprende come non possa sempre essere presente potendo trovare la malattia condizioni determinanti in altri fattori.

Seguendo questi criteri, l'accertamento preclinico di massa dei cancri gastrici diventa possibile poichè tutta l'indagine, cioè lo studio periodico dei soggetti anacloridrici con esami radiografici o citologici non è più proibitiva nella spesa e nell'impegno di uomini e di mezzi che potranno esser richiesti.

Per quanto riguarda poi la ricerca dei cancri del colon e di quelli del retto-sigma, soprattutto, le indagini che attual-

mente possediamo sono sufficienti per porci nelle condizioni di ottenere l'accertamento con la maggiore facilità.

I tests per la ricerca del sangue occulto nelle feci che se utilizzati, quando positivi, con intenti esclusivamente orientativi, e soprattutto la retto-sigmoidoscopia, rappresentano oggi le due metodiche che possono assicurarci il migliore contributo nella lotta contro i tumori del colon come dimostrano i risultati conseguiti in soggetti con cancro del colon trattati allo stadio asintomatico.

ИТЧНИСОК e coll. (1956) hanno, infatti, comunicato di aver avuto, in questi pazienti, sopravvivenze medie del 93,4% al 4° anno nei cancri del colon, e al 3° anno del 70% nei cancri gastrici.

## LA DIAGNOSI ASINTOMATICA DEI TUMORI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

### LA DIAGNOSI DEI TUMORI DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE

Il maggiore sforzo per la ricerca, allo stadio asintomatico, dei tumori dell'apparato urogenitale è stato rivolto verso il riconoscimento delle formazioni tumorali premaligne o maligne dell'apparato genitale femminile e particolarmente del collo dell'utero.

La accessibilità di questo organo all'esame ispettivo, la facilità di raccogliere le secrezioni vaginali (CHRISTOPHERSON e coll. 1962) ed i successi conseguiti nel riconoscimento del cancro in situ e nello studio delle formazioni che predispongono al cancro invasivo, hanno fatto sì che per questi tumori si sia compiuto il più grande esperimento, sottoponendo intere popolazioni di taluni paesi ad indagini diagnostiche di massa. I risultati conseguiti nel momento in cui vengono raccolti i dati hanno già provocato affermazioni, LUND (1961), BURNS (1958) le quali denotano che è veramente possibile, allo stato attuale delle nostre conoscenze, debellare almeno un cancro che tante vittime ha seminato finora.

In questi ultimi decenni si è, infatti, non soltanto accentuato l'interesse per il concetto che il cancro invasivo è preceduto da quello in situ, ma si sono addotte prove teoriche e cliniche che il cancro invasivo può riconoscere anche nelle condizioni displastiche, anaplastiche e nelle lesioni cosiddette equivoche i tempi di successione del proprio sviluppo.

Tutte queste lesioni, afferma LASKOWSKI (1954), giocano certamente un importante ruolo nella patogenesi del cancro pre-

invasivo, anche se è errato considerare ogni erosione come uno stato pre-canceroso; sotto questa luce vanno invece considerate quelle che durano da lungo tempo e sono epidermizzate alla periferia e che al centro diventano sede di processi infiammatori e rigenerativi (erosione semiepidermizzata).

In fondo, queste conclusioni si adattano bene a quelle che si erano ottenute nel campo della cancerologia sperimentale con idrocarburi cancerogeni, la cui « progrediente lesione locale delle cellule e la necrosi », secondo VON EULER e coll. (1945) « richiamano processi di rigenerazione e per un certo tempo si osservano solo fatti infiammatori che ben presto diventano cronici. In questo stadio nascono solo cellule, le quali, nelle loro proprietà biologiche, assomigliano a quelle necrosate; solo più in là appaiono cellule con segni di una alterazione del contenuto cromatico, se ne rinvencono di non differenziate e scarsamente mature, con quadro nucleare quanto mai variopinto, ma ancora con caratteri benigni. Solo dopo un ulteriore periodo di tempo, più breve o più lungo, secondo i casi, compare improvvisamente un tessuto del tutto atipico con cellule polimorfe e coi segni di una profonda alterazione dell'economia della cromatina, segni che tumultuosamente si accentuano... ». « La particolarità del benzopirene e di altri corpi cancerogeni — affermano VON EULER e coll. riportandosi agli esperimenti di DRUCKREY e HAMPERL — non consiste perciò nel far nascere una lesione ed in una conseguente rigenerazione, ma piuttosto in ciò: che, nella cornice di questa neoformazione cellulare, ad un dato momento nasce una cellula che si distingue, nelle sue proprietà, dalle cellule originarie, morfologicamente in forma di atipia cellulare, biologicamente in quanto essa ha acquistato la capacità di ulteriormente moltiplicarsi indipendentemente da ogni influenza dell'organismo: la cellula cancerigna.

« Come si è detto, nè i processi necrobiotici nè quelli rigenerativi provocati dalle sostanze neoplastiche, sono specifici, essi rappresentano però una condizione fondamentale della metamorfosi maligna del tumore ».

Per la cervix, non conosciamo fattori specifici responsabili di tutte quelle lesioni croniche che in alta frequenza in essa si stabiliscono, anche se ne conosciamo tanti, aspecifici, i quali tutti tendono a creare una condizione di instabilità degli strati cellulari che compongono l'epitelio squamoso della portio e quello cilindrico del canale cervicale e dei rapporti che tra di loro esistono. La caduta dell'epitelio squamoso, la sua sostituzione iniziale con quello cilindrico ed infine la proliferazione di quello squamoso che, secondo BAILEY (1930), va a ricoprire quello cilindrico e che sono le tappe evolutive delle lesioni cosiddette erosive della portio, rappresentano una condizione di stimolo sulle cellule sicchè ben si comprende perchè in esse si notino perdite di polarità, distruzione delle formazioni citoplasmatiche e perdita dei ponti intercellulari (GRAY 1960) ed infine si abbia la comparsa di mitosi irregolari, con ipercromatismo del nucleo che sono l'inizio di una trasformazione maligna in situ.

D'altra parte, non ci pare una semplice coincidenza il fatto, rivelato da più autori, che esiste un rapporto di maggiore incidenza e secondo una determinata successione di ciascuna di esse con i vari periodi di vita della donna (fig. 30). L'età media, infatti, di maggiore incidenza, in uno studio compiuto da JOHNSON (1960) è stata, per le forme anaplastiche, il 35° anno di età, per il cancro in situ il 38° e per il cancro invasivo il 50°.

HAYNES e coll. (1952) in uno studio eseguito con eguali intenti, hanno trovato che l'età media delle pazienti con cancro cervicale non invasivo era di 36,6 anni, mentre nei cancri invasivi l'età media era di 40,8 anni.

Pur non avendosi, neppure su questi dati, una uniformità di risultati (GRAY e coll. 1960) e, perciò, il loro valore ha solo significato indicativo, sono noti, nella letteratura, casi i quali dimostrano che tale successione effettivamente esiste. MAC KAY e coll. (1958), per es., al Free Hospital for Woman hanno avuto la possibilità di seguire il destino di 129 anaplasie della cervix riconoscendo che il 20,2% scompariva, il 3,8% progredì fino

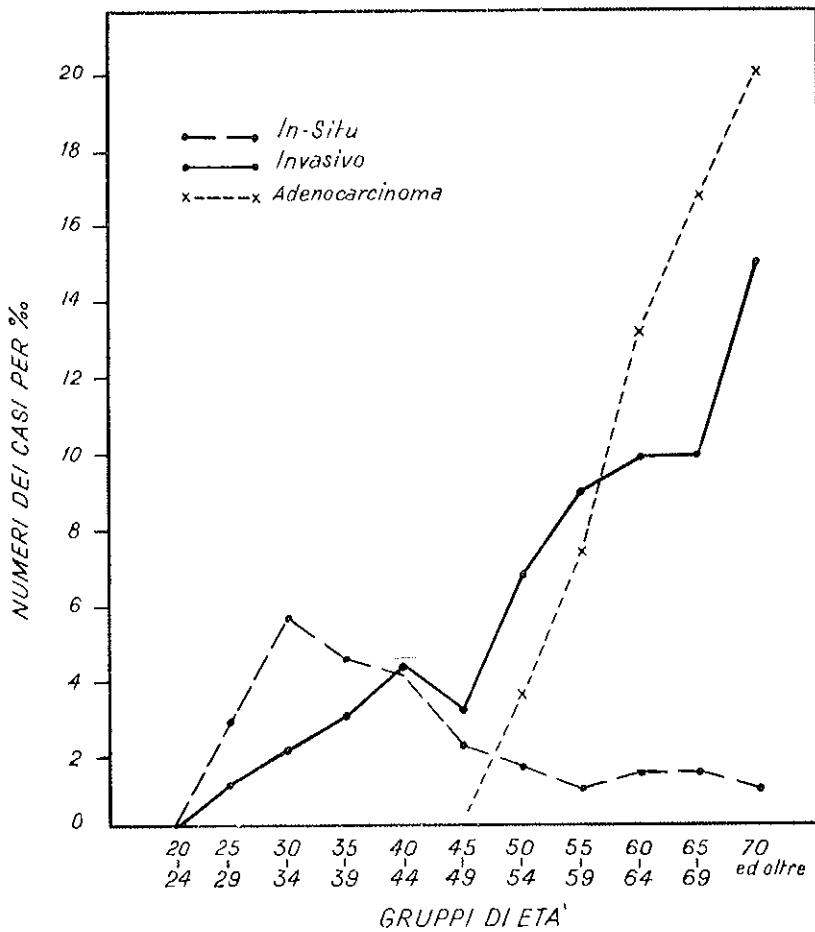


FIG. 30 — Distribuzione di 3 tipi di tumori dell'utero che illustrano il rapporto, nei riguardi dell'età, di lesioni maligne della cervix e il carattere postmenopausa dell'adenocarcinoma del fondo dell'utero.

Da: CALABRESI P. e coll. J.A.M.A. 1958, 168, 243.

al cancro in situ, il 32,5% era già associato col cancro in situ e col cancro invasivo, mentre nel 26,4% la lesione persistette invariata. JAUGER, per citare un altro A., è riuscito a raccogliere dalla letteratura 6 cancri in situ ai quali aggiunse due suoi propri, che non vennero trattati e che progredirono fino al cancro invasivo. CALABRESI e coll. (1958) dall'esame citologico di 63.163 donne concludono che il rapporto tra cancro in situ e cancro invasivo è un importante problema poichè i loro dati sono in accordo col concetto che la lesione intraepiteliale è un precoce stadio nello sviluppo di un cancro invasivo della cervix. L'essere oggi accolto favorevolmente il concetto espresso da EWING « che non è vero che una condizione patologica debba essere cancro o non cancro, potendo non essere nè l'una nè l'altra ma una fase di divenire cancro attraverso talvolta lunghi anni », fino ad otto anni secondo TE LINDE e coll. (1944), ha avuto un profondo significato in clinica, poichè ha posto le basi odierne dell'accertamento preclinico delle lesioni soprattutto della cervix usando per la diagnosi principalmente la citologia vaginale ed in taluni casi il test di Schiller.

### *La citologia vaginale come indagine di massa*

La citologia vaginale che si è sviluppata proprio in rapporto ai concetti da noi ora esposti, riposa sulla premessa, documentata dal COMAN (1944), che cioè la forza di coesione che tiene unite le cellule è tanto minore quanto maggiore è la loro attività proliferativa, per cui i cancri, tanto più se estesi in superficie (NESBITT e coll. 1956), esfoliano un gran numero di cellule neoplastiche che cadono nell'ambiente vaginale e si mescolano alle secrezioni in esso presenti.

Da questo punto di vista, perciò, la citologia vaginale assicura i maggiori vantaggi rispetto alle altre metodiche perchè:

1) consente l'esame dell'intero epitelio del tratto genitale (vagina, cervice, cavità uterina e talvolta anche quello ovarico);  
2) ci rende conto anche di quelle lesioni che all'esame ispettivo della cervix non vengono riconosciute poichè, come affermano FREMONT-SMITH e coll. (1952), il cancro iniziale può coesistere in una cervix che è normale in apparenza o che presenta una lesione clinicamente riconosciuta indenne.

Anche per questa metodica il maggiore contributo ci è venuto dal PAPANICOLAOU che nel 1942 propose l'esame, per striscio, del secreto vaginale, mettendo a punto una nuova ed adeguata tecnica di colorazione che è oggi universalmente nota ed accettata. Il punto più importante per questo esame, quando lo si utilizza per una revisione di massa, risiede nelle modalità di raccolta del secreto vaginale.

HAYNES e coll. (1952) consigliano di aspirare, mediante una pipetta di laboratorio, il secreto del canale cervicale, distenderlo sui vetrini portaoggetti e raccogliere separatamente l'epitelio della giunzione cilindrico-squamosa mediante una speciale spatola che, penetrando nell'ostio uterino esterno, raggiunga la zona di incontro tra epitelio squamoso e cilindrico che è il punto in cui più spesso hanno inizio le modificazioni cellulari cancerigene (fig. 31) (AYRE 1951).

NEISBURGS e coll. (1957) e CHROSTOPHERSON e coll. (1961) ritengono che il prelievo vaginale vada eseguito, dopo aver collocato lo speculum in vagina, con un tampone di cotone montato che penetri direttamente nel canale cervicale; così si ottiene una maggiore accuratezza di prelievo, si può ispezionare la cervix ed eventualmente eseguire un prelievo bioptico. DRAGHI, citato da BRUNCHWIG (1954) ha preparato ed utilizzato uno speciale tampone vaginale; esso consiste di un cilindro di cotone strettamente compresso e parzialmente avvolto in una guaina di nylon. Il tampone va introdotto in vagina ed appena ritirato va strisciato su vetrino. Naturalmente, la quantità di secreto che si può così raccogliere sarà tanto maggiore quanto più a lungo il tampone sarà rimasto in vagina. Comunque,

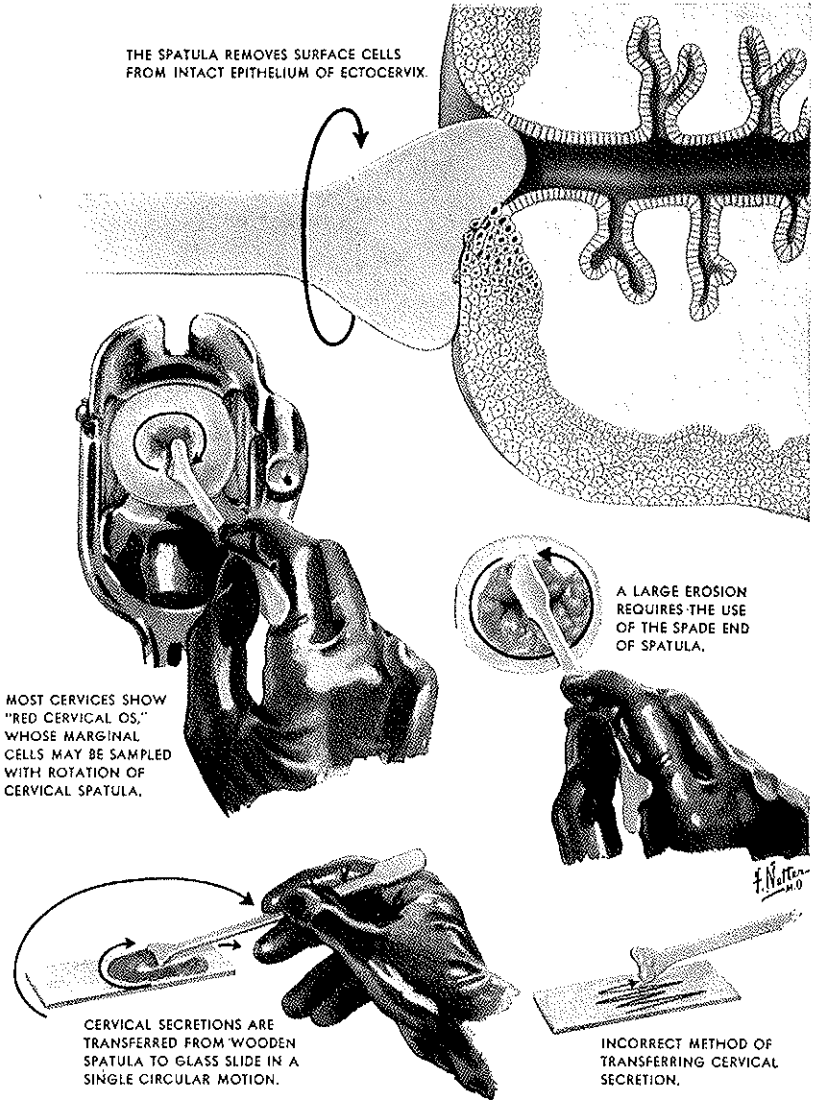


come ci avverte DRAGHI, non deve essere eseguito preliminarmente nessun esame vaginale e la donna dovrà astenersi dall'averne contatti sessuali da almeno 24 ore; bisogna, poi, evitare l'uso di lubrificante perchè impedirebbe l'adesione delle cellule sui vetrini; il tampone va rimosso in presenza di una infermiera la quale provvederà a preparare subito gli strisci ed a fissarli.

OPPENHEIM e coll. (1956) per facilitare il prelievo vaginale consigliano di far istruire da assistenti sociali le pazienti, alle quali affidano poi un applicatore da introdurre in vagina: esso consiste di un bastoncino di legno lungo 15 cm. e largo 1,5; il cotone occupa gli ultimi 3 cm. (fig. 32), ha accluso un vetrino sul quale si prepara lo striscio e un contenitore del vetrino riempito con alcool a 95°.

L'estrema diffusione dell'esame citologico vaginale che si è avuto in America ha stimolato lo studio di metodi che facilitino la raccolta delle secrezioni vaginali da inviare al laboratorio e senza che esse corrano il rischio di essere esposte all'essiccamento che provoca distorsione delle caratteristiche strutturali delle cellule e dei nuclei. PAPANICOLAOU (1957) ha, per questo, suggerito il seguente metodo: lo striscio, ancora fresco, va ricoperto immediatamente con una piccola quantità di una soluzione di Diaphane, che è una resina sintetica prodotta dalla Will Corporation, Rochester N.Y., composta di 3 parti di alcool etilico al 25% e di 2 parti di Diaphane. Quando la soluzione si asciuga, il che avviene in 20-30', si forma una dura patina che protegge la superficie dello striscio, patina che in laboratorio verrà rimossa immergendo il vetrino per 20' in alcool etere.

Infine, sempre per facilitare l'invio del materiale in laboratorio, è stato proposto di fissare i vetrini prima in una soluzione di alcool etere a parti uguali e poi immergerli in una soluzione di glicol polyethylene 1940 (Carbowax Compound 540) che andrà a formare un sottile strato protettivo sullo striscio. In seguito, altri AA. hanno migliorato, semplificandolo ulteriormente, questo metodo con l'aggiunta diretta del glicol poly-



THE SPATULA REMOVES SURFACE CELLS FROM INTACT EPITHELIUM OF ECTOCERVIX.

MOST CERVICES SHOW "RED CERVICAL OS," WHOSE MARGINAL CELLS MAY BE SAMPLED WITH ROTATION OF CERVICAL SPATULA.

A LARGE EROSION REQUIRES THE USE OF THE SPADE END OF SPATULA.

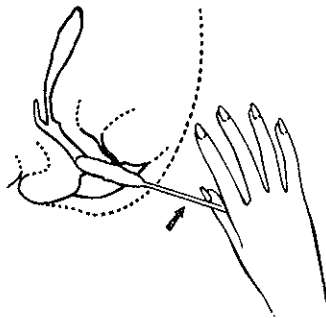
CERVICAL SECRETIONS ARE TRANSFERRED FROM WOODEN SPATULA TO GLASS SLIDE IN A SINGLE CIRCULAR MOTION.

INCORRECT METHOD OF TRANSFERRING CERVICAL SECRETION.

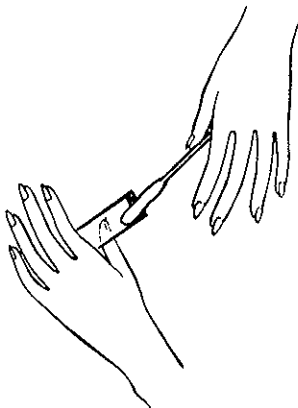
FIG. 31

Da Ayre J.E.: *Ciba Clinical Symposium*, 1951, 3, 107.

*La donna giace sul dorso: inserire l'estremità del colone nella vagina, girarlo lentamente e poi ritirarlo.*



*Strisciare l'applicatore sul vetrino porta oggetti.*



*Porre immediatamente il vetrino porta oggetti in una bottiglia con soluzione adatta e chiuderla.*



FIG. 32 — Metodo per ottenere le secrezioni vaginali.

Da: OPPENHEIM e coll. *J.A.M.A.*, 1956, 161, 1067.

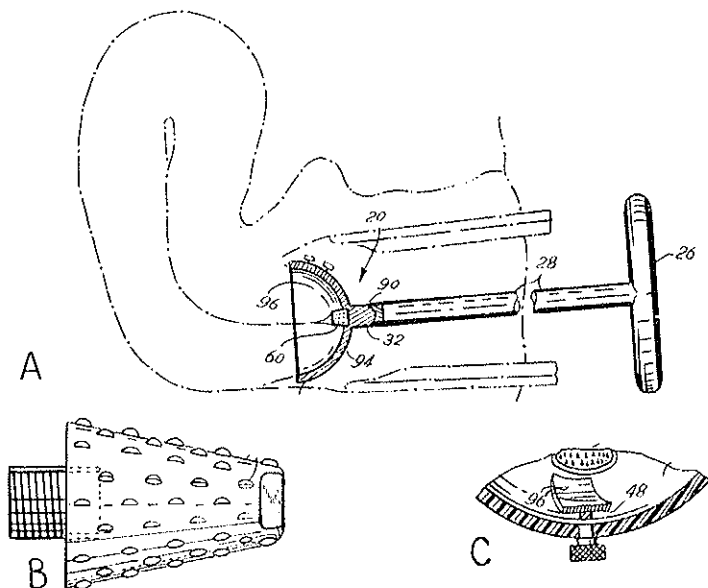


FIG. 33 — *A*: Posizione operatoria dello strumento da biopsia con il perno coassiale nel canale cervicale (60) e lama di taglio in contatto con la cervix. *B*: Figura del perno con molteplici denti. *C*: Figura dettagliata della coppa.

Da: CHESTER M.H. e coll. *J.A.M.A.*, 1959, 169, 1062.

ethylene alla soluzione di alcool-etero. Gli strisci, immersi per 30-60' in questa soluzione composta, si fissano contemporaneamente e si ricoprono della patina di glicol-polyethylene.

Infine CHESTER e coll. (1959) per la conferma della diagnosi citologica nei casi sospetti e per meglio poter definire la estensione e aggressività del cancro, hanno costruito un particolare strumento per la biopsia della cervix chiamato « cervicotome »: ha la forma di una capsula emisferica (fig. 33) che si adatta alla cervix, e la sua superficie interna è provvista di particolari lame che hanno lo scopo di eseguire lo scraping, cioè di staccare l'epitelio della portio, mentre nel centro esiste un perno zigrinato che penetra nel canale cervicale e ne rimuove l'epitelio.

# CERVICAL CELL PATHOLOGY IN SQUAMOUS TISSUE

GRADES AND CELL TYPES  
IN "SURFACE-BIOPSIES" OF CELLS

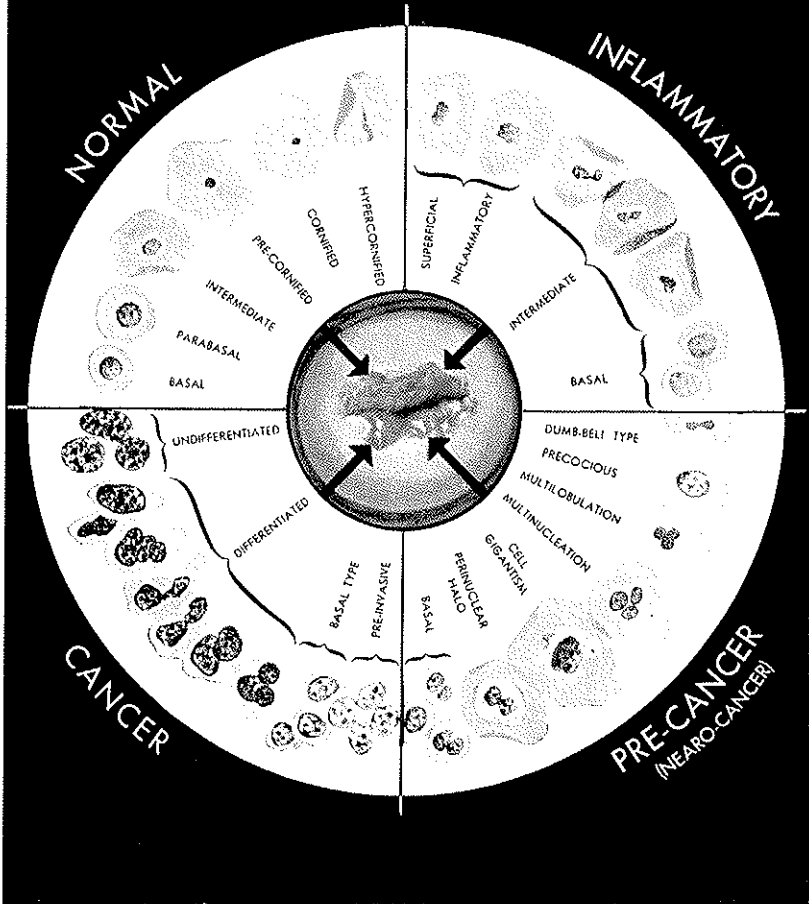


FIG. 34

DA AYRE, J.E.: *Ciba Clinical Symposium*, 1951, 3, 107.

L'altro punto importante nella citologia vaginale da utilizzare per la ricerca di massa del cancro, è la tecnica di colorazione e la preparazione di personale particolarmente esercitato nella tecnica citologica. Per questo, allo Sloan-Kettering Institute di New York è stato costruito un citoanalizzatore automatico che, quando sarà perfezionato, renderà più semplice e meno costosa questa importante ricerca diagnostica.

Per la colorazione è oggi universalmente conosciuto ed adottato il metodo Papanicolaou che, pur richiedendo tempo per il numero di passaggi a cui vanno sottoposti i vetrini durante la colorazione, è però il metodo più preciso, con una nitida e differenziata colorazione del citoplasma e del nucleo (vedi fig. 34) e con il quale si ha il minore numero di risultati falsi negativi e falsi positivi.

Di recente, ELEVITCH e BRUNSON (1961) hanno comunicato un metodo rapido, proposto da BERTALANFLY e coll. (1956), di identificazione delle cellule maligne nello striscio vaginale utilizzando la fluorescenza citoplasmatica delle cellule neoplastiche. Data l'importanza che esso, a nostro parere, riveste, lo descriveremo dettagliatamente secondo quanto questi AA. hanno comunicato:

Il metodo si basa sulla proprietà della fluorescenza che presenta il colorante « acridin orange » e sull'affinità che questo colorante ha per gli acidi nucleici e soprattutto per l'acido ribonucleico che è presente in aumentata quantità nelle cellule embrionali ed in quelle che vanno soggette ad attiva proliferazione come si ha nelle cellule neoplastiche. Il metodo, affermano ELEVITCH e coll., è semplice e rapido. I vetrini, col secreto vaginale, dopo essere stati fissati in etanolo al 95%, vengono colorati col metodo modificato di Bertalanfly: 1) immersione rapida per 10 volte, oppure mantenimento per 10" in una soluzione di etanolo all'80%; 2) al 70%; 3) al 50%; 4) in acqua distillata; 5) in una soluzione di acido acetico all'1%; 6) in acqua distillata; 7) immersione per tre minuti in una soluzione di « acridine orange » (anilina stagionale) allo 0,01% sciolta in una

## LEGGENDA FIG. 35

1. Cellule squamose della superficie vaginale normale.
2. Cellula basale normale con citoplasma arancio nella parte più bassa del campo.
3. Epitelio endocervicale normale.
4. Carcinoma a cellule squamose della vagina.
- 5 e 6. Adenocarcinoma dell'endometrio.
7. Carcinoma indifferenziato della cervix.
8. Tre cellule da carcinoma a cellule squamose della cervix.
9. Cellule da carcinoma a cellule squamose della cervix irradiata.
10. Gruppi di cocci che possono essere confusi con cellule maligne.
11. Cellule gastriche normali.
12. Adenocarcinoma gastrico.

(Da ELEVITCH Fr. R. e coll.: *Surg. Gyn. and Obst.*, 1961, 112, 3).

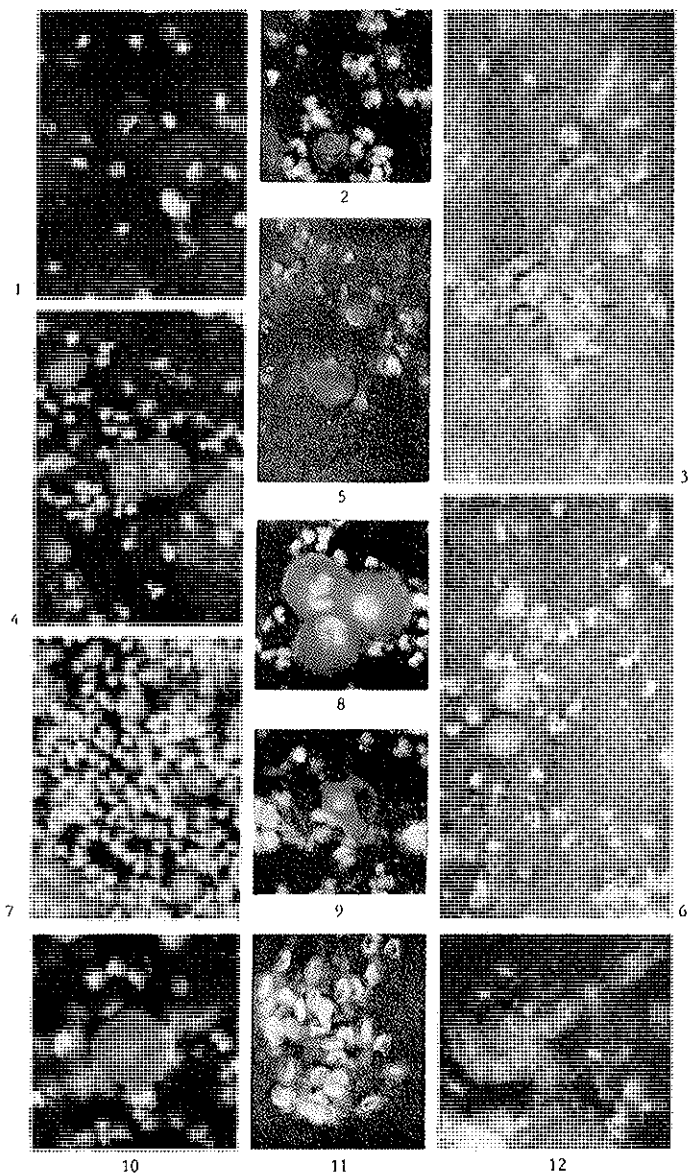


FIG. 35



soluzione tampone portata a pH6; 8-9-10) immersione per 45" in 0,1 M $\text{CaCl}_2$ ; 12) montaggio e copertura in un ambiente con pH6 tamponato; 13) lettura umida entro 1 ora.

Per ottenere il pH6 tamponato si aggiungono 5,60 cc. di una soluzione normale di idrossido di Na allo 0,1% e 50 cc. di una soluzione molare di fosfato monopotassico allo 0,1% e si porta il tutto a 100 cc. aggiungendo acqua distillata.

Alla fine del 10° passaggio, tutto il materiale del vetrino si colora in arancio, dopo 45" in una soluzione molare di cloruro di Ca si allontana la colorazione non specifica delle proteine e si lascia un nucleo con colore che va dal grigio al giallo, mentre il nucleolo assume colore arancia. Il citoplasma dell'epitelio squamoso esfoliato dà una fluorescenza grigio-arancio, rosso mattone o di un intenso rosso-arancio (fig. 35) mentre quella dell'epitelio endocervicale dà una fluorescenza arancio chiaro gli eritrociti non si colorano; la flora vaginale e i leucociti si colorano.

I vantaggi che si ottengono col metodo della fluorescenza sono molteplici: 1) rapidità di colorazioni (6 minuti); 2) facile identificazione delle cellule maligne che presentano un citoplasma rosso arancio permanente; 3) possibilità di leggere la fluorescenza avendo a disposizione una sorgente luminosa da una lampada all'ultravioletto ed un filtro giallo nell'oculare di un comune microscopio; 4) non occorre un particolare allenamento nella lettura dei vetrini, poichè il colore può essere riconosciuto da un osservatore con un minimo di allenamento in citologia.

Il metodo proposto dagli AA. per il depistage di massa dei cancri della cervix è di sommo valore anche se ha aspetti negativi: si possono avere risposte negative all'acrilene orange anche in presenza di cellule neoplastiche poichè il loro contenuto in acido ribonucleico non è fisso e talvolta può essere del tutto scarso.

\* \* \*

Un ultimo contributo di sommo interesse e di grande importanza ci è venuta dalla Cina Popolare. Il « Methilene Blue-

Triphenyl Tetrazolium Chloride Test Tube Smear Method » facilitata notevolmente la revisione in massa per l'accertamento preclinico del cancro del collo dell'utero perchè per esso non è richiesta una particolare perizia come per la citologia alla Papanicolaou, mentre i risultati sono pari a quelli che si hanno con quest'ultimo metodo. Riportiamo ora per intero il metodo e il procedimento come sono stati descritti da KU CHIEN-JEN e coll.

*Preparazione dei reagenti* — Il reagente al Methylene bleu-TTC sodium succinate: Una soluzione all'1% di TTC (2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride, B.D.H., L.R.) viene preparata con 0,1 M di una soluzione di fosfato ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$ ) tamponata a 7,2. Ad ogni 1000 ml di questa soluzione vanno aggiunti 7,5 mg. di bleu di metilene fino ad ottenersi una tinta bleu-celeste con una densità ottica di 0,74, misurata col colorimetro a 650 m $\mu$ . A questa soluzione va aggiunto succinato di sodio in rapporto di 1 mg. per ml.

*Metodo per ottenere il materiale* — Sciacquare parecchie volte la cervix direttamente con 1-2 ml. del reagente usando una pipetta di vetro lunga 20 cm. e poi aspirare e porre il liquido in una provetta del diametro interno di 1,2-1,5 cm. Va posta molta attenzione ai seguenti punti:

- a) lo speculum vaginale va introdotto con delicatezza e le valve vanno aperte gradualmente per evitare il sanguinamento;
- b) prima del prelievo va evitato ogni altro esame della vagina;
- c) quando vi è scarsa secrezione vaginale il lavaggio della cervix va ripetuto più a lungo, altrimenti si avrà una insufficienza di materiale.

*Metodo di esame* — La provetta con l'aspirato vaginale va posta a bagnomaria a 37-38°. Dopo un'ora si osserva il sedimento che si raccoglie al fondo della provetta. Se il sedimento

è rosso va aspirato ed una goccia di esso va posta su un vetrino porta-oggetti ed esaminata al microscopio per la ricerca di cellule con granuli rossi e grossolani. Quando queste cellule chiamate di tipo A sono presenti la reazione è ritenuta positiva; quando il sedimento cambia colore ma le cellule di tipo A mancano la reazione va considerata negativa. Anche negativa va considerata la reazione quando non vi è modificazione del colore entro un'ora.

KU CHIEN-JEN e coll. classificano le modificazioni del colore del sedimento in tre gruppi:

- a) il sedimento cambia colore entro i primi 5 minuti. Questo gruppo raramente si trova nei pazienti con cancro ma si osserva più spesso nella tricomoniasi;
- b) cambiamento del colore entro mezz'ora;
- c) cambiamento del colore entro un'ora.

Quando il cambiamento del colore si verifica immediatamente il prelievo del sedimento va fatto subito ed esso va immediatamente esaminato al microscopio altrimenti le cellule del tipo A possono essere nascoste dalla formazione di un gran numero di cristalli di Formazan.

I campioni del gruppo b) e c) possono essere esaminati entro 1-2 ore.

*Criteri di diagnosi delle cellule del tipo A* — Le cellule del tipo A sono di solito rotonde, 3-4 volte più grandi dei leucociti neutrofili; il citoplasma è riempito di granuli rossi a forma di fragola e con alta rifrangenza (fig. 36). Il nucleo è generalmente nascosto da questi granuli.

Vanno considerate come cellule del tipo B e non del tipo A:

- a) quelle di piccola grandezza, indipendentemente dalla comparsa dei granuli; queste cellule sono leucociti oppure tricomonas;

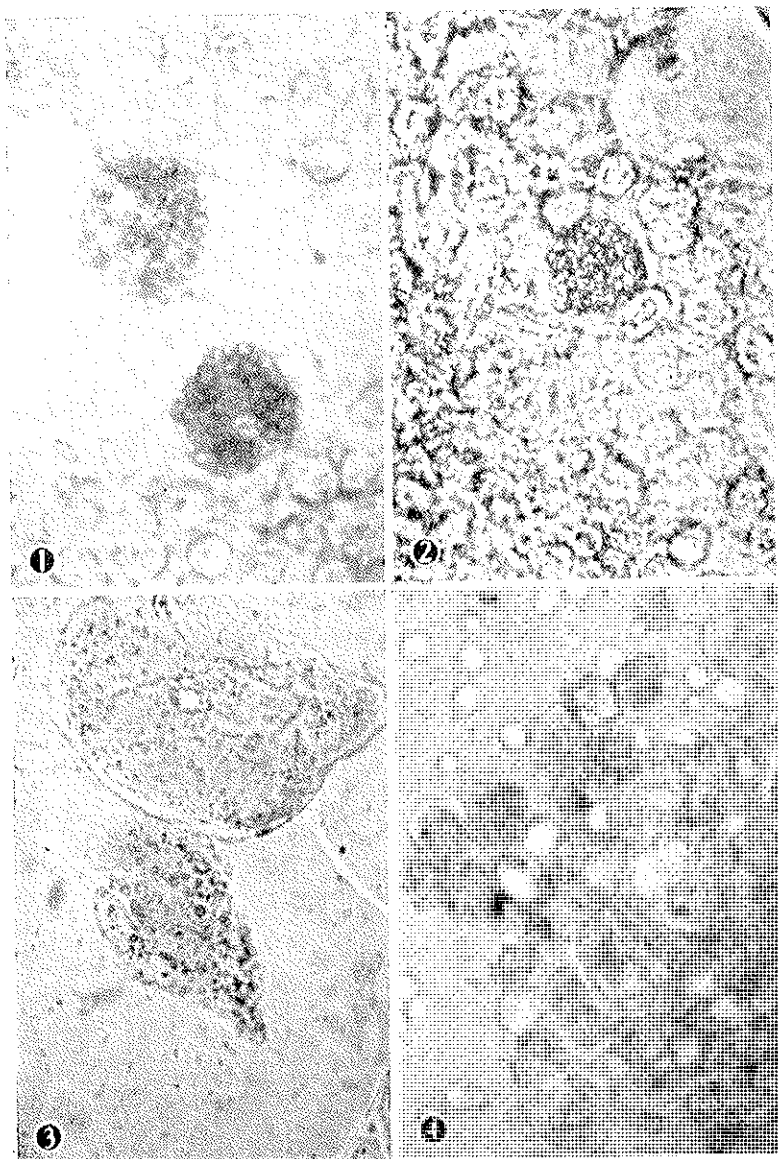


FIG. 36 — 1) Cellula di tipo A (cellula simile a fragola). 2) Cellula di tipo A (cellula simile a fragola). 3) Cellule di tipo B. Cellule squamose con granuli diffusi nel citoplasma. 4) Cellule di tipo B. Gruppi di cellule basali con granuli diffusi nel citoplasma.

Da: KU CHEN-JEN e coll. *Chinese Medical Journal*, 1963, 82, 270.

- b) la presenza di piccoli granuli attorno al nucleo denota l'esistenza di cellule basali;
- c) quando i granuli sono pochissimi.

*Risultati:* Su 3.993 casi esaminati in un primo periodo gli AA. trovarono il test positivo nei tre casi di cancro, in 8/11 casi di anaplasia e su 3.979 casi ebbero sei falsi positivi (0,15%).

Nei 1.976 casi esaminati nel secondo periodo hanno trovato che il test era positivo nei 95 casi di cancro, in 7/9 anaplasie ed ebbero falsi positivi nel 4,7%. Questi risultati spiegano bene la grande utilità che si può ottenere con il test MTTC rispetto al metodo citologico del PAPANICOLAOU, che richiede maggiore perizia e maggiore impegno di mezzi e di uomini.

### *Test di Schiller*

Accessoriamente all'esame citologico vaginale, a nostro parere può trovare una qualche utilizzazione il test di Schiller quando non essendo pienamente padroni della tecnica dell'esame citologico si voglia eseguire un prelievo biotico da una cervix apparentemente normale o sede di lesioni cosiddette erosive.

Il test, un tempo largamente applicato nella diagnostica differenziale delle lesioni del collo dell'utero, ha la sua base sul fatto che l'epitelio della portio, nel periodo di attività genitale della donna, contiene, allo stato normale, glicogene e l'applicazione di una soluzione jodo-jodurata fa assumere alla mucosa della cervix una colorazione mogano scura omogenea e di intensità proporzionale alla quantità di glicogene presente.

BORY e coll. (1957) hanno distinto le risposte alla soluzione di Lugol in: a) jodoflebile, b) jodonegative, c) jodonegative a contorni netti.

*Reazione jodo-flebile* — Le zone *jodoflebili* assumono scarsamente la colorazione mogano scura e sono indice di una lesione della mucosa a scarso contenuto in glicogene e con irregolare ripartizione, come se ne osservano soprattutto nella escervite e nell'ipoplasia da menopausa. In questi casi, la scarsa colorazione è dovuta all'assottigliamento dell'epitelio che non è uniforme, e proprio per questo si troveranno zone con colorazione più intensa ed altre scarsamente colorate. La somministrazione di follicolina, nell'ipoplasia da menopausa, favorisce lo sviluppo dell'epitelio e la ricomparsa del glicogene con la conseguente colorazione mogano. In altri casi, la reazione jodoflebile è dovuta ad una scarsa reattività della mucosa del collo per lo jodio, pur avendo un epitelio normale.

Infine, questa reazione si riscontra nelle zone di rimaneggiamento epiteliale in cui l'epitelio cilindrico ha ricoperto zone denudate della portio, per cervicite acuta, ed è stato successivamente rivestito da uno strato di 2 o 3 cellule dell'epitelio squamoso.

*Reazione jodo-negativa* — Si ha nella cervicite con ectropion della mucosa del canale cervicale, nella ulcerazione metritica nella quale si ha caduta totale dell'epitelio ed il fondo della ulcerazione è costituito dal tessuto connettivo; lo stesso effetto jodo-negativo si ha nelle ulcerazioni neoplastiche iniziali. Il solo fatto, perciò, che una ulcerazione non assuma la colorazione mogano non significa, come s'è visto, trovarsi di fronte ad una lesione necessariamente cancerosa, giacchè anche lesioni infiammatorie banali possono mostrare un eguale comportamento.

*Reazione jodo-negativa a contorni netti* — In questi casi, il test di Schiller riveste il maggiore interesse, affermano Bory e coll. (1953), purchè si interpreti esattamente il colore della lesione i cui bordi devono essere a margini netti e senza sbavature. Comunque, anche in questi casi il test non ha valore diagnostico ma indica soltanto che ci si trova in presenza di una zona di vecchia displasia che ha potuto degenerare

in un microcancro e che, perciò, dovranno essere espletati gli accertamenti che porteranno a confermare o meno il sospetto diagnostico.

#### LA DIAGNOSI DEI TUMORI DELL'APPARATO URINARIO

Anche per i tumori dell'apparato urinario la diagnostica preclinica ha rivolto le maggiori attenzioni verso la citologia esfoliativa la quale, pur nelle difficoltà di impiego e nella scarsità di risultati che si ottengono, resta una indagine di grande valore per i cancri che sono a partenza dalle cavità dell'apparato urinario o che precocemente le invadono, perchè espellono le cellule neoplastiche con le urine (BASSAW 1956 e SOLOMON e coll. 1958).

Comunque, anche per il riconoscimento di questi tumori, si incontrano due notevoli difficoltà, perchè le cellule dei papillomi della pelvi renale sono indistinguibili da quelli normali di transizione, mentre i cancri a cellule chiare molto differenziati mostrano cellule con scarse caratteristiche di malignità; e perchè alcune cellule normali uretrali e della pelvi rassomigliano molto a quelle tumorali (WAYRAUCH e coll. 1956). Gli accorgimenti, tuttavia, forniti da POWDER e coll. (1960) forse potranno essere di qualche utilità: questi AA. affermano che si potrà fare diagnosi di cellule maligne quando esse risponderanno alle seguenti condizioni: a) elevato rapporto nucleo-citoplasma; 2) irregolarità della forma della membrana nucleare; 3) e del suo spessore; 4) irregolarità della cromatina nucleare; 5) irregolarità della forma e della grandezza dei nuclei; b) prendere in considerazione i bordi dei gruppi di cellule che saranno lisci nelle cellule neoplastiche ed irregolari nelle cellule normali di transizione.

Per la raccolta delle cellule esfoliate sono state finora proposte numerose tecniche: FEENEY e coll. (1958) consigliano semplicemente di usare 50 cc. di urine e di centrifugarle len-

tamente; HAZARD e coll. (1957) affermano che le urine dovranno essere sottoposte a centrifugazione di 2000 giri per 10' e consigliano di preparare i vetrini ricoperti con uno strato di albumina, per favorire l'adesione delle cellule del centrifugato, ed infine di colorarle col metodo del Papanicolaou modificato, aggiungendo, cioè, una goccia di soluzione di bleu di toluidine ad una goccia del sedimento urinario.

SOLOMON e coll. (1958) per migliorare la tecnica di raccolta ed accrescere il numero delle cellule esfoliate hanno proposto l'uso di una membrana filtrabile composta di esteri di cellulosa con fori dello spessore di 150 micron. Allo stesso modo hanno fatto MERRIT e coll. (1959) che hanno abbandonato la centrifugazione delle urine con l'uso di un monitor formato da un disco rotondo di plastica fornito di un cappuccio di gomma: 20 cc. di urina vengono mescolati con una eguale quantità di alcool isopropilico al 93% che fissa le cellule ed il tutto va introdotto nel monitor. Il filtro, in laboratorio, va rimosso e montato su vetrino che in precedenza viene rivestito di un sottile strato di conglutina e posto in una soluzione di acetato di etile che scioglie il filtro lasciando le cellule stratificate sul vetrino le quali saranno poi colorate.

Migliori risultati con la citologia si avranno, secondo COPLAND e coll. (1955) nella ricerca dei cancri occulti della prostata che sono frequenti e che per un lungo periodo di tempo decorrono in forma latente ma che possono essere sollecitati alla trasformazione in cancri invasivi soprattutto dopo trattamenti, non opportuni, con ormoni maschili (GUNN e coll. 1955).

Il compito diagnostico per questi tumori è poi facilitato dal fatto che la raccolta delle secrezioni prostatiche è semplice e può essere eseguito nello studio del medico (RIABOFF 1954).

Il massaggio prostatico (PETERS e coll. 1951, FRANK e coll. 1958) consente di ottenere cellule in gran numero le quali vengono facilmente riconosciute purchè si abbia l'accortezza di non massaggiare le vescichette seminali perchè gli spermatozoi oscurano le cellule neoplastiche e rendono difficile l'interpre-



tazione dei preparati. Ciascun lobo prostatico va massaggiato separatamente dalla periferia verso la linea mediana ed il materiale raccolto direttamente sul vetrino. Se nel contenuto del liquido protatico si ha la presenza di pus, bisognerà prima trattare lo stato infiammatorio:

### *Fosfatasi acida prostatica*

Da tempo è noto che le cellule epiteliali della prostata degli uomini sessualmente attivi contengono un enzima — la fosfatasi acida — che viene prodotto in aumentata quantità quando le cellule sono preda di un processo neoplastico. Fu per questo che in clinica ebbe largo impiego la ricerca della fosfatasi acida come conferma diagnostica di un cancro prostatico; l'essersi però riconosciuto che questo enzima non è esclusivamente secreto dalla prostata e l'aver constatato che si possono avere valori normali di fosfatasi acida in presenza di un tumore prostatico ha contribuito a far trascurare questa indagine clinica. L'essere stato, di recente, riconosciuta l'esistenza di un enzima fosfatasico specifico dell'epitelio prostatico ed essendosi riusciti a titolarlo mediante un suo inibitore, ha permesso di richiamare a migliore utilizzazione questa ricerca.

Tre circostanze sono necessarie, affermano FISHMAN e coll. (1956) per l'applicazione pratica di questo nuovo metodo, cioè: 1) che la prostata sia la maggiore sorgente della fosfatasi acida del siero sensibile al tartrato; 2) che la sua quantità nel siero sia tale da poter essere titolata; 3) che esista un metodo abbastanza sensibile per questo proposito. L'esperienza ed il contributo di questo A. hanno consentito di rispondere affermativamente a queste tre richieste.

FISHMAN e LERNER nel 1953 (FISHMAN 1956) riuscivano a mettere a punto un metodo che consentiva di poter calcolare nel siero solo le quantità della fosfatasi acida di origine prostatica e poterono così provare la potenzialità diagnostica del nuovo

procedimento il quale può assicurare un più accurato indice dell'attività del cancro prostatico. In una indagine eseguita su 1175 soggetti, riuscirono infatti a stabilire i valori medi di « fosfatasi acida prostatica » che erano di  $0,15 \pm 0,2$  U. Questi AA. conoscendo che l'enzima deve la sua esistenza alla influenza dell'ormone sessuale maschile che, per questo, è definito « a chemical secondary sex characteristic » (R. M. NESBIT 1951), hanno constatato che la somministrazione giornaliera di 100 mg. di testosterone non ha alcuna azione nei riguardi della fosfatasi acida prostatica, sui soggetti non affetti da cancro, mentre si hanno aumenti in presenza di un cancro occulto.

*Il valore dell'iperemoglobinem-  
ia per la diagnosi del cancro  
del rene*

Una ulteriore indagine per la ricerca del cancro asintomatico del rene si ottiene con la conoscenza che l'eritropoiesi ha nel rene un fattore di regolazione nel senso che essa dipenderebbe, in parte, dalla immissione in circolo di un ormone, la eritropoietin, che è una glicoproteina presente nel sangue degli anemici in alta concentrazione. Questo ormone agirebbe sul midollo osseo provocando la formazione di eritroblasti.

Secondo JACOBSON e coll. (1957) esisterebbero prove che il rene partecipa a questa regolazione essendosi osservato che il ratto nefrectomizzato non aumenta il tasso di eritropoietin in condizione di ipossia.

Nell'uomo, d'altra parte, è stato osservato da GALLENGHER coll. (1959) che nei soggetti con malattie renali croniche e con anemia non vi è aumento di eritropotin nel plasma. Infine si è osservato che il cancro renale talvolta si associa con la policitemia frustra e pur essendo frequente questa associazione

(MELICOW e coll. 1960, su 181 pazienti l'hanno trovato in 9 soggetti e in 5 di questi il tumore fu scoperto proprio grazie a questo dato di laboratorio) essa è però segno precocissimo di tumore maligno renale perchè compare, secondo GURNEY (1960), molti anni prima che il tumore dia segni clinici.

Come prova che esistono stretti rapporti tra cancro renale e policitemia frustra si adduce il fatto osservato da EVANS (1961) della sua scomparsa dopo nefrectomia.

#### CONSIDERAZIONI SULLE METODICHE DIAGNOSTICHE PER L'ACCERTAMENTO ASINTOMATICO DEI CANCRI DELL'APPARATO UROGENITALE

Poche diagnostiche, nel campo dell'accertamento preclinico delle malattie neoplastiche e della prevenzione, si sono mostrate di tanto significato e di così alto valore come quelle che oggi si sono raggiunte per la diagnosi dei cancri della cervix uterina. Esse infatti rispondono ai maggiori requisiti che si erano richiesti per attuare nella pratica clinica una qualsiasi misura preventiva. I progressi che sono stati compiuti nel prelievo delle secrezioni vaginali, particolarmente con l'uso del tampone di Draghi e con i metodi di conservazione e di invio al laboratorio, consentono di eseguire una revisione di massa con minimo fastidio da parte delle pazienti le quali, istruite, possono compiere di persona i tempi preliminari della raccolta delle secrezioni.

Il costo dell'esame, oggi contenuto entro l'ambito di un comune esame di laboratorio, è un altro fattore che ne consente la utilizzazione ormai su larga scala.

Il terzo fattore che dà contenuto di completezza alla indagine citologica vaginale è il fatto che i falsi risultati negativi vengono contenuti entro i limiti che possono rientrare quasi

nei comuni errori di laboratorio, mentre il reale valore dei casi positivi è ormai provato da tale esperienza che è impossibile non riconoscere il grande passo in avanti che oggi si compie attuando nella pratica una simile metodica. Infine, anche il valore diagnostico generico che riveste l'indagine non toglie nulla al significato di accertamento preclinico, poichè si sa che nella prassi clinica, almeno per quanto riguarda la diagnostica delle malattie neoplastiche, il criterio diagnostico circostanziato ha oggi perduto gran parte del suo valore tanto è vero che va entrando sempre più nel costume clinico, per evitare i numerosi errori in cui si suole incorrere, il limitarsi a diagnosi generiche.

E per fare alcuni esempi, basta citare quanto avviene per le ombre rotonde del polmone e per le tumefazioni della mammella, o per la masse endoaddominali o per la tumefazione della tiroide e perfino per i tumori della cute per i quali talvolta anche l'indagine istologica è incerta, di equivoco significato o del tutto fallace.

Oggi la clinica, riconoscendo il limite delle sue possibilità diagnostiche, si muove con più speditezza ed in questo modo incorre, senza danno, in minimi errori.

L'esame citologico vaginale di massa esteso anche alle donne al di sotto di 20 aa. (FERGUSON 1962) per la prevenzione dei tumori maligni della cervix è, perciò, la forma più accessibile e sicura per una adeguata lotta, e c'è da augurarsi che questo concetto trovi, nel più breve tempo, i maggiori appoggi non tanto per i cancri della cervix, la cui acquisizione è soltanto questione di conoscenza, ma per il concetto di prevenzione in sè che dai risultati ottenuti nei riguardi dei cancri del collo dell'utero riceve sostegno e nuova forza.

Anche se è vero, infatti, che oggi non possediamo metodiche paragonabili a quelle che si hanno per il collo dell'utero, quelle che conosciamo hanno tutte un significato effettivo e ciò naturalmente soprattutto per quanto si conosce sulle indagini

precliniche dei cancri della prostata i quali rappresentano i cancri occulti che si riscontrano in più alte percentuali e che nei soggetti oltre il 50° anno di età varia dal 18,7% fino al 50% (COPLAND e coll. 1955).

Per questi tumori la ricerca sistematica della fosfatasi acida prostatica dopo somministrazione dell'ormone maschile e nei casi con test positivi, la ricerca di cellule neoplastiche nel secreto prostatico, rappresenta in questo momento il migliore contributo che possiamo utilizzare, in pratica, per la ricerca dei cancri silenti.

## LA DIAGNOSI ASINTOMATICA DEI TUMORI ENDOTORACICI

La ricerca dei tumori endotoracici si avvale principalmente dell'esame schermografico di massa e dell'esame citologico dello espettorato. Quest'ultimo, grazie alle tecniche di preparazione dell'espettorato e ai metodi di colorazione oggi conosciuti (VALDONI 1951), ha trovato finora una larghissima applicazione in clinica e, pur nelle difficoltà di raccolta dell'espettorato e di interpretazione dei reperti che ancora permangono (UMIKER 1957) è della massima importanza (FARBER 1961).

Nei tumori endotoracici, secondo MONROSI e coll. (1950), l'esame citologico può dare risultati positivi fino al 100% quando si tratta di cancro dei grossi bronchi, dell'88% nei cancro dei bronchi lobari e del 95,2% nei cancro dei bronchi segmentari.

Per questi motivi l'esame citologico dell'espettorato troverà, in seguito, una migliore collocazione per l'accertamento dei cancro asintomatici anche perchè, come afferma FARBER (1961) il valore della diagnosi citologica è inversamente proporzionale allo stadio in cui si trova il cancro, cioè l'identificazione delle cellule esfoliate quando il tumore è sede di flogosi, pur essendo numerose, subiscono un processo degenerativo necrotico che ne rende l'identificazione quasi impossibile.

\* \* \*

L'esame schermografico di massa del torace ha, per generale consenso, il maggiore compito nella diagnosi dei cancro asintomatici del polmone.

La schermografia di massa non è, comunque, indagine nuova poichè fu introdotta in clinica, secondo CHRISTIE (1953), nel 1917 da LEWIS GREGORY LELE e da LEON T. LUVALD per la ricerca della t.b.c. polmonare nei militari che parteciparono alla prima guerra mondiale.

In seguito, questa metodica diagnostica si è estesa alla ricerca dei cancri polmonari (ANDERSON 1952) soprattutto di quelli periferici i quali hanno un lungo periodo di latenza clinica e sono troppo spesso riconosciuti per i sintomi causati dalle riproduzioni a distanza.

Grande risalto hanno dato poi a questa indagine i lavori di GUISS (1951) e quelli di OVERHOLT (1952); GUISS ha trovato su 1.867.201 soggetti esaminati, casi sospetti di cancro del polmone nell'1,9 per mille. OVERHOLT ha invece documentato che i pazienti con tumori asintomatici sono tutti operabili e il 70% non ha segni di metastasi linfoghiandolari regionali.

\* \* \*

Il problema della ricerca dei tumori asintomatici endotoracici è ancora complesso e di non facile soluzione. Le metodiche che si hanno, pur non permettendo alcun entusiasmo (McBURNEY e coll. 1955, HOST 1960) rappresentano però formidabili strumenti per migliorare l'attuale tasso di operabilità e di cura.

## L'ACCERTAMENTO ALLO STUDIO ASINTOMATICO DEI TUMORI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

Tralasciamo, deliberatamente, di prendere in considerazione le metodiche per l'accertamento preclinico dei tumori della cute poichè essi, per la loro sede, saranno riconosciuti facilmente quando la popolazione, sensibilizzata a questo problema, accetterà volentieri le visite preventive ed i medici porteranno su di essa maggiore attenzione con l'esame ispettivo generale e non trascureranno l'importanza delle disepiteliosi che possono essere alla base di un successivo cancro.

Naturalmente, differenti sono le considerazioni per la diagnosi dei tumori della mammella, perchè per essi l'esame obiettivo locale, condotto col maggiore scrupolo, può non essere sufficiente a svelare i più piccoli cancri soprattutto se confinati profondamente nel parenchima di grosse mammelle.

Un notevole contributo per l'accertamento asintomatico dei cancri della mammella (EGAN 1962) si potrà avere con l'esame radiografico diretto della mammella come è stato proposto e largamente utilizzato da GERSHON-COHEN e coll. (1955).

Questi AA., fin dal gennaio 1956 hanno iniziato al Radiology Department of the Einstein Medical Center, un esperimento pilota esaminando ogni sei mesi 1.055 donne al di sopra di 35 anni per un periodo di 10 anni. La diagnostica si basa, principalmente, sul riconoscimento di calcificazioni nel corpo del parenchima mammario che sono presenti nella massa tumorale e sono l'esito di una metaplasia ossea del connettivo tumorale, come si verifica nei cancri del polmone (VALDONI 1959) o, più verosimilmente, per il deposito di sali di calcio



nelle cellule in necrobiosi od in necrosi e che sono frequenti nel contesto del tumore. Altri caratteri diagnostici sono la irregolarità dei contorni (PIRANI) della massa tumorale e la presenza di spicole che si riscontrano alla sua superficie (figg. 37, 38, 39). GERSHON-COHEN e coll. (1961) con l'esame Rx della mammella hanno trovato cancri nel 17 per mille dei soggetti esaminati.

\* \* \*

PAPANICOLAU, di recente, 1958, ha preso in esame lo studio citologico delle secrezioni spontanee o provocate dal capezzolo di 2.000 donne; tali secrezioni si ottenevano col massaggio o con la suzione della mammella mediante pompa a mano. A conclusione di questo lavoro, l'Autore ritiene che pur essendo utile l'esame delle secrezioni spontanee della mammella, non è possibile eseguire l'indagine con l'intento di revisionare massimamente le donne.

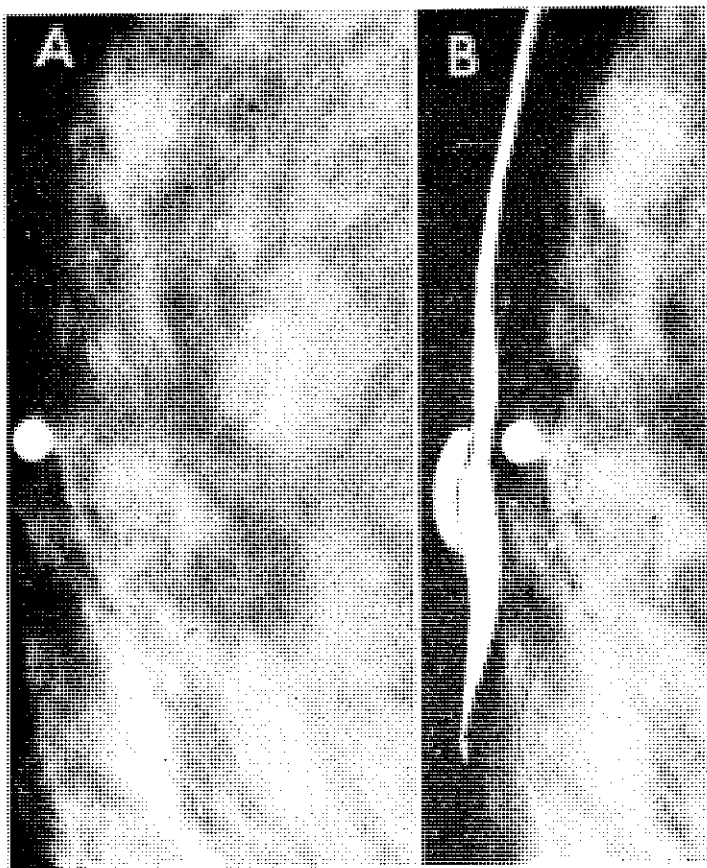


FIG. 37 — A) Opacità multiple dovute ad adenosi. Tra di esse ve ne è una distinguibile dalle altre per la presenza di piccole calcificazioni che sono indice di cancro. B) Riproduzione semidiaframmatica per mostrare la distribuzione delle calcificazioni non visibili nella precedente fotografia in rapporto al capezzolo.

Da: GERSHON-COHEN J. e coll. *J.A.M.A.*, 1958, 166, 862.

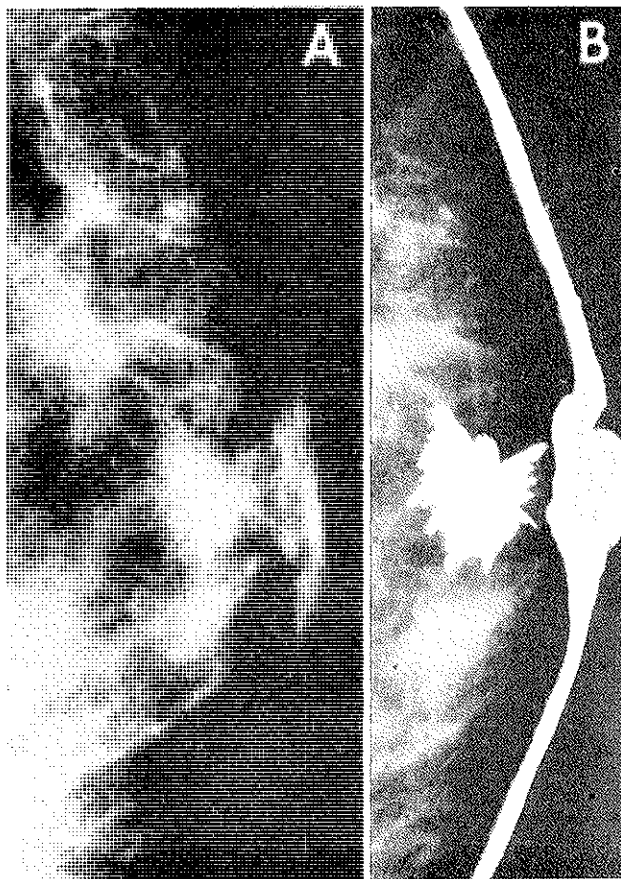


FIG. 38 — A) Carcinoma intraduttale non palpabile. B) Illustrazione semi-diagrammatica per mostrare l'estensione del tumore e i suoi rapporti col capezzolo.

Da: GERSHON-COHEN J. e coll. *J.A.M.A.*, 1958, 166, 862.

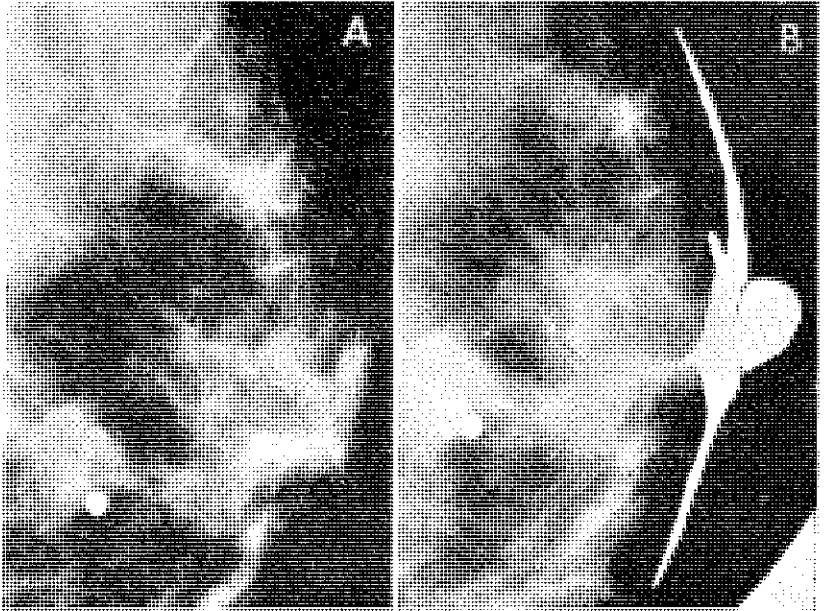


FIG. 39 — *A*: La massa che si nota in vicinanza del punto bianco era più grande alla palpazione. I margini sono regolari e spiculati. *B*: Figura semi-diagrammatica per mostrare la distribuzione delle calcificazioni in rapporto al capezzolo.

Da: GERSHON-COHEN J. e coll. *J.A.M.A.*, 1958, 166, 862.

## CONCLUSIONI

### COME SI ORGANIZZA LA PREVENZIONE DEI TUMORI MALIGNI

Pur essendo il concetto di prevenzione delle malattie neoplastiche ancora agli inizi di una corretta impostazione pratica, esistono però numerose metodiche che consentono di raggiungere la maggior parte degli organi che possono essere colpiti dal cancro.

Il maggior problema sta ora nella loro completa e razionale utilizzazione per ottenere, con minimo impegno, il massimo effetto diagnostico e nella elaborazione di sempre più semplici metodiche.

Finora, infatti, il massimo sforzo è consistito nella ricerca isolata di un determinato tumore e in questo senso si sono ottenuti effetti significativi anche se, ai fini di un importante contributo nella lotta contro i tumori, i risultati non siano ancora tali da soddisfare completamente l'aspettativa generale. Per raggiungere quest'ultimo scopo, bisognerà, in avvenire, estendere l'impiego di tutte le metodiche conosciute contemporaneamente su intere popolazioni.

Non è nostro intento elaborare qui, per esteso, i vari criteri che si debbono utilizzare per l'accertamento preclinico delle malattie neoplastiche, nè dettare norme da seguire poichè è nostra personale convinzione che l'impostazione della prevenzione avrà caratteri diversi a seconda delle condizioni sanitarie

dei vari paesi ed a seconda della formazione culturale di ciascun medico.

Il maggior problema oggi consiste nell'introdurre principalmente il concetto della prevenzione nella pratica clinica, nel popolarizzare le conoscenze che oggi si hanno sulle metodiche diagnostiche lasciando alla iniziativa delle singole istituzioni e dei singoli medici le modalità di esecuzione pratica.

Naturalmente, non possiamo: 1) non sottolineare l'urgenza e la necessità che anche nel nostro Paese si costituiscano, in seno alle istituzioni cliniche già esistenti, sezioni che si dedichino in modo particolare a questo importante problema, col compito della ricerca e della assistenza alla classe medica nella diagnostica preclinica; 2) non formulare l'augurio che i medici, nell'ambito delle specifiche competenze, si impegnino ad attuare nella pratica clinica tutte quelle misure preventive che hanno già una solida base di impostazione; 3) non insistere perchè si faccia rivivere l'unico centro per la diagnosi del cancro asintomatico esistente in Roma e sorto, nel 1960, per iniziativa del Presidente della Lega Italiana per la Lotta contro i tumori: prof. SALVATORE SCOCA.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) ACKERMAN N.B., D.B. SHAHON, A.S. Mc FEE and O.H. WANGENSTEEN: *Recognition of gastric cancer by in vivo radioautography*. « Ann. of Surg. », 1960, 152, 602.
- (2) AMBERG J.R. and I.G. RIGLER: *Results of surgery in carcinoma of the stomach discovered by periodic röntgen examination*. « Surg. », 1956, 39, 760.
- (3) AMULREE L.: *Cancer education in Great Britain*. « Un. Int. Contra Cancrum », 1953, 9, 233.
- (4) ANDERSON R.S.: *Review of mass chest x-ray surveys*. « J.A.M.A. », 1952, 148, 605.
- (5) ARAYA-LAMPE A.: *La lutte contre le cancer au Chili*. « Un. Int. Contra Cancrum », 1953, 9, 235.
- (6) ARNOLD W.T., J. HAMPTON, W. OLIN, H. GLASS and C. CARRUTH: *Gastric lesions including exfoliative cytology: A diagnostic approach*. « J.A.M.A. », 1960, 173, 1117.
- (7) AYRE J.E.: *Cyto-diagnosis in uterine cancer*. « Ciba Clinical Symposium », 1951, 3, 107.
- (8) AYRE J.E.: *Conservative surgery for early cervical cancer on young women*. « Obst. Gyn. », 1957, 10, 544.
- (9) AYRE J.E. and J.W. SCOTT: *Carcinoma in situ in pregnancy*. « J.A.M.A. », 1961, 176, 102.
- (10) BAETZNER W.: *Il flemmone*. « La Clinica moderna G. e F. Klemperer ». Vol. 4°, pag. 613.
- (11) BAGGI e RANIERI vedi TORRIOLI M.
- (12) BAILEY K.V.: *An inquiry into the basic cause and nature of cervical cancer*. « Surg. Gyn. Obst. », 1930, 50, 513.
- (13) BAKER R.: *Studies on cancer prevention in urology - I. Prostate*. « Ann. of Surg. », 1953, 137, 29.
- (14) BASSOW S.H.: *Exfoliative cytology as an aid in the diagnosis of early renal carcinoma*. « Journal of Urol. », 1956, 76, 47.

- (15) BATSON O.W.: *The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases.* « Ann. of Surg. », 1940, 112, 138.
- (16) BERES P., P.A. PASK and H.M. SPIRO: *Clinical usefulness of gastric cytologic examination in the evaluation of diseases of the stomach.* « New Engl. J. Med. », 1960, 263, 643
- (17) BONNER C. D., F. HAMBURGER, G.B. SMITHY and P.R.F. BORGES: *« Prostatic » serum acid phosphatase level in cancer of the prostate: Diagnostic and clinical significance as illustrated by thirteen case histories.* « J.A.M.A. », 1957, 164, 1070
- (18) BORY R. et J. CURTZ: *Interprétation et valeur du test de Schiller dans le dépistage des dystrophies du col uterin.* « La Press. Med. », 1957, 65, 2102.
- (19) BOYCE F. F.: *Carcinoma of stomach: comparison of three series of surgical cases in large general hospital.* « J.A.M.A. », 1953, 151, 15.
- (20) BRAMKAMP R.G.: *The benzidine reaction: some observations relating to its clinical application.* « Jurnal Lab. and Clin. Med. », 1929, 14, 1087.
- (21) BRODERS A.C.: *Squamous-cell epithelioma of the lip.* « J.A.M.A. », 1920, 74, 659.
- (22) BROWN J.: citato da W.S. MIDDLETON: *The natural history of disease.* « J.A.M.A. », 1956, 162, 568.
- (23) BRUNSCHWIG A.: *A method for mass screening for cytological detection of carcinoma of the cervix uteri.* « Cancer », 1954, 7, 1182.
- (24) BUINAUSKAS P., G.O. MC DONALD, W.H. COLE: *Role of operative stress on the resistance of the experimental animal to inoculated cancer cells.* « Ann. of Surg. », 1958, 148, 642.
- (25) BURMAN S. O.: *Molluscum pseudocarcinomatosum.* « Surg. Gyn. Obst. », 1956, 102, 574.
- (26) BURNS E.L. and T.W. GORSKI: *Five-year cure rates of clinically occult and suspected uterine carcinomas. A community cancer detection program.* « J.A.M.A. », 1958, 166, 568.
- (27) CAILLE M. T.: *La lutte contre le cancer en Belgique.* « Un. Int. Contra Cancrum », 1953, 9, 258.
- (28) CALABRESI P., N.V. ARVOLD and W.D. STOVALL: *Cytological screening for uterine cancer through physicians' offices. Report of 65,163 women examined over a period of ten years (1947-1956).* « J.A.M.A. », 1958, 168, 243.
- (29) CAMERON A.B. and P.J. THABET: *Sigmoidoscopy as part of routine cancer clinic examinations with correlated fecal chemistry and colon cytologic studies.* « Surg. », 1960, 48, 344.
- (30) CHESTER M.H. and J.H. FRANK: *New instrument for biopsy of the cervix and endocervix.* « J.A.M.A. », 1959, 169, 1062.



- (31) CHRISTIE A.C.: *Mass screening techniques for chest diseases.* « J.A.M.A. », 1953, 151, 114.
- (32) CHRISTOPHERSON W.M.: *A critical study of cervical biopsies including serial sectioning.* « Cancer », 1961, 14, 213.
- (33) CHRISTOPHERSON W.M., J.E. PARKER and J.C. DRYE: *Control of cervical cancer. Preliminary report on community program.* « J.A.M.A. », 1962, 182, 179.
- (34) CLIFTON E.E. and DONOVAN A.J.: *Evaluation of a cancer detection clinic.* « J.A.M.A. », 1952, 148, 1169.
- (35) COMAN D.R.: *Decreased mutual adhesiveness a property of cells from squamous cell carcinoma.* « Cancer Res. », 1944, 4, 625.
- (36) CONFORT M.W., H.K. GRAY, M.B. DOCKERTY, R.P. GAGE, G.R. DONBERGER, J. SOLIS, D.P. EPPERSON and R.A. Mc NOUGHTON: *Small gastric cancer.* « Arch. Int. Med. », 1954, 94, 513.
- (37) CONSOLANDI G.: *Per una classificazione dei tipi di cancrimetastasi.* « Lav. Anat. Pat. », Perugia 1949, 8, 169.
- (38) CONSOLANDI G.: *Le cancrimetastasi.* « Lav. Anat. Pat. », Perugia 1950, 8, 181.
- (39) CONSOLANDI G.: *La diffusione dei tumori del grosso intestino.* « Atti Soc. It. cancerologia ». Pisa, 31 maggio-1° giugno 1959.
- (40) COPLAND M.M., F.M. WOODS, P.D. MELVIN, S.A. GUNN and J.E. AYRE: *Clinical cytological and serological approach to early detection of prostate cancer.* « J. of Urol. », 1955, 73, 393.
- (41) CRILE G. jr.: *Do ultraradical operations for cancer do more harm than good?* « Surg. Gyn. Obst. », 1955, 100, 755.
- (42) CRILE G. jr.: *Factors influencing the spread of cancer.* « Surg. Gyn. Obst. », 1956, 103, 342.
- (43) CROZIER R.E.: *Clinical application of gastric cytology.* « New England J. Med. », 1956, 255, 1128.
- (44) DANCKERS U.F., A. HAMANN and J.L. SAVAGE: *Postoperative recurrence of breast cancer after thirty-two years. A case report and review of the literature.* « Surg. », 1960, 47, 656.
- (45) DAO T. L.: *The dual function of hormones in mammary carcinogenesis: A working hypothesis.* « On Cancer and Hormones », University of Chicago, 1962.
- (46) DENBOROUGH M.A.: *Tubeless gastric analysis.* « Brit. Med. J. », 1958, 5081, 1213.
- (47) DENOIX M.P.: *Le traitement chirurgical du cancer du sein.* « La Presse Med. », 1957, 65, 407.
- (48) DOUGLAS J.R.S.: *Survival curves as a means of investigating cancer.* « The Med. J. of Australia », 1957, 1, 536.
- (49) DRYE J.: *Discussione al lavoro di L.A. Gray e coll.* « Ann. of Surg. », 1960, 151, 951.

- (50) EGAN R.L.: *Mammography, an aid to diagnosis of breast carcinoma.* « J.A.M.A. », 1962, 182, 839.
- (51) ELEVITCH F. R., J.G. BRUNSON: *Rapid identification of malignant cells in vaginal smears by cytoplasmatic fluorescence.* « Surg. Gyn. Obst. », 1961, 112, 3.
- (52) ELLIOTT-BINNS C.P.E.: *The human factor as a cause of delay in diagnosis in general practice.* « Brit. Med. J. », 1958, 5091, 271.
- (53) ELLISON E.H.: *The ulcerogenic tumor of the pancreas.* « Surg. », 1956, 40, 149.
- (54) ELSOM K.A., ST. SCHOR, T.W. CLARK, K.O. ELSOM and J.P. HUBBARD: *Periodic health examination.* « J.A.M.A. », 1960, 172, 5.
- (55) ENGELL H.C.: *Cancer cells in the blood.* « Ann. of Surg. », 1959, 149, 457.
- (56) ENQUIST I.F.: *The incidence and significance of polyps of the colon and rectum.* « Surg. », 1957, 42, 681.
- (57) ERICKSON C.C., B.E. EVERETT jr., M.D. GRAVES, R.F. KAISES, R.A. MALNAGREN, J. RUBE, P.C. SCHEYER, S.J. CUTLER and D.A. SPRUNT: *Population screening for uterine cancer by vaginal cytology: preliminary summary of results of first examination of 108,000 women and second testing of 33,000 women.* « J.A.M.A. », 1956, 162, 167.
- (58) EULER VON H., B. SKARZYNSKI: *La biochimica dei tumori.* G. Einaudi Edit, Torino, 1945.
- (59) EVANS J.A., M. HALPERN and N. FINBY: *Diagnosis of Kidney cancer: An analysis of 100 consecutive cases.* « J.A.M.A. », 1961, 175, 201.
- (60) FARBER S.M.: *Clinical appraisal of pulmonary cytology.* « J.A.M.A. ». 1961, 175, 345.
- (61) FEENEY M.J., R.B. MULLANIX, R.J. PRENTISS, P.L. MARTIN and T.A. SLATE: *Cytological studies of the urine: Preliminary report.* « J. of Urol », 1958, 79, 589.
- (62) FERGUSON J.H.: *Positive cancer smears in teenage girls.* « J.A.M.A. », 1962, 178, 365.
- (63) FIGIEL S.J., I.S. FIGIEL and D.K. RUSH: *Study of colon by use of high-kilovoltage spot-compression technique.* « J.A.M.A. », 1958, 166, 1268.
- (64) FISHMAN W.H.: *Serum « prostatic » acid phosphatase: A report of 514 cases.* « J. of Urol. », 1956, 75, 143.
- (65) FISHMAN W.H., C.D. BONNER and F. HAMBURGER: *Serum prostatic acide phosphatase and cancer of the prostate.* « New Engl. J. Med. », 1956, 255, 925.
- (66) FLETCHER H.N.: *Spontaneous disappearance of apparently secondary growths in liver.* « Brit. Med. J. », 1949, 2, 794.
- (67) FRANK J.N.: *The cytodiagnosis of prostatic carcinoma. A follow-up study.* « J. of Urol. », 1958, 79, 793.

- (68) FREMONT-SMITH M. and R.M. GRAHAM: *Screening for cervical cancer in internist's office by routine vaginal smears.* « J.A.M.A. », 1952, 150, 587.
- (69) FREZER A.C.: *Le varie forme di steotorrea idiopatica.* « Med. et Hygiène », 1958, 407, 435.
- (70) FRUGONI C.: *Parole a chiusura del corso di aggiornamento del personale organizzato dall'Ordine dei Medici di Roma.* Federazione Medica, 1961, 16, 7.
- (71) FUNNELL J.D. and J.A. MERRILL: *Recurrence after treatment of carcinoma in situ of the cervix.* « Surg. Gyn. Obst » 1963, 117, 15.
- (72) GALLENGHER N.I., J.M. MCCARTHY, K.T. HART and R.D. LANGE: *Evaluation of plasma Erythropoietic-stimulating Factors in anemic uremic patients.* « Blood », 1959, 14, 662.
- (73) GAMBIGLIANI-ZOCCOLI A.: *Diagnosi precoce e diagnosi rapida del cancro del polmone.* « Minerva Medica », 1952, 43, 1485.
- (74) GERSHON-COHEN J., M.B. HERMEL and S.M. BERGER: *Detection of breast cancer by periodic X-ray examination. A five years survey.* « J.A.M.A. », 1961, 176, 1114.
- (75) GERSHON-COHEN J. and H. INGLEBY: *Röntgentgraphy of unsuspected carcinoma of breast.* « J.A.M.A. », 1958, 166, 869.
- (76) GERSHON-COHEN J., H. INGLEBY and M.B. HARMEL: *Neglected Röntgenigraphy of breast disease.* « J.A.M.A. », 1955, 157, 325.
- (77) GERSHON-COHEN J., H. INGLEBY and L. MOORE: *Can mass X-ray surveys be used in detection of early cancer of the breast?* « J.A.M.A. », 1956, 161, 1069.
- (78) GIANNATTASIO G., V. RUSSO e R. CARBONE: *Le metastasi scheletriche nel cancro della mammella.* « Boll. Oncologia », 1956, vol. XXX, n. 1-2.
- (79) GIANTURCO C. and A.G. MILLER: *Program for the detection of colonic and rectal polyps.* « J.A.M.A. », 1953, 153, 1429.
- (80) GILMOUR J.: *Clinical aspects of carcinoma of stomach in diagnosis based upon the study of 144 cases.* « Brit. J. Med. », 1958, 5073, 745.
- (81) GRAY I.A., M.L. BARNES, J.J. LEE: *Carcinoma in situ and dysplasia of the cervix.* « Ann. of Surg. », 1960, 151, 951.
- (82) GRISWOLD M.H., S.J. CUTLER and H. EISEMBERG: *Improvements in cancer survival rates.* « New Engl. J. of Med. », 1956, 254, 1062.
- (83) GUISS L.W.: *Value of mass chest roentgen-ray survey methods in control of lung cancer.* « Cancer », 1952, 5, 1035
- (84) GUNN S.A. and J.E. AYRE: *The role of cytodiagnosis in preclinical cancer of the prostate.* « J.A.M.A. », 1955, 158, 548.
- (85) GURNEY C.W.: *Erythropoietin, erythropoiesis and the Kidney.* « J.A.M.A. », 1960, 173, 1828.

- (86) GUTMANN R.A.: *Le diagnostic du cancer d'estomac à la période utile.* G. Doin et C. Co Editeurs, Paris, 1956.
- (87) HAMMOND E.C.: *The possibility of improving cancer cure rates at the present time.* « Cancer », 1957, 10, 581.
- (88) HAYNES D.M., W.W. BROWN jr., R.L. HERMES, C.R. BATES jr., and W.F. MENGERT: « *Cytological methods for early detection of uterine cancer.* » « J.A.M.A. », 1952, 148, 457.
- (89) HAZARD J.B., L.I. Mc CORMAC and D. BELOVICH: « *Exfoliative cytology of urine with special reference to neoplasm of urinary tract.* » (J. of Urol. », 1957, 78, 182.
- (90) HEFFERNON E.W.: *Benign gastric ulcers occurring in the presence of achlorhydria. Report of two cases.* « New Engl. J. of Med. », 1949, 241, 604.
- (91) HITCHCOCK C. R., L.D. MACLEAN and W.A. SULLIVAN: *The secretory and clinical aspects of achlorhydria and gastric atrophy as precursors of gastric cancer.* « J. Nat. Canc. Inst. », 1957, 17, 795.
- (92) HITCHCOCK CL. R. and W.A. SULLIVAN: *Increasing the survivors of cancer through asymptomatic diagnosis of malignant disease.* « Surg. », 1956, 39, 54.
- (93) HOST H.: *The value of periodic mass chest roentgenographic surveys in the detection of primary bronchial carcinom in Norway.* « Cancer », 1960, 13, 1167.
- (94) HUGGINS C.: *Effect of the orchiectomy and irradiation on cancer of the prostatic.* « Surg. », 1942, 115, 1192.
- (95) HURLEY J.D. and E.H. ELLISON: *Chemotherapy of solid cancer arising from the gastro-intestinal tract.* « Ann. of Surg. », 1960, 152, 568.
- (96) IMBRIGLIA J.E., G.N. STEIN and M.S. LOPUSNIAK: *Cytological study of the upper gastrointestinal sediment: its value as correlated with roentgenologic and clinical finding, in the diagnosis of cancer.* « J.A.M.A. », 1951, 147, 120.
- (97) IVANISSEVICH O. e C.I. RIVAS: *La sindrome minima.* « Ospedali d'Italia - Chirurgia », 1960, 31, 557.
- (98) JACOBSON L.O., E. GOLDWASSER, W. FRIED and L.F. PLZAK: *Studies on Erythropoies. VII. Role of Kidney in production of Erythropoietin.* « Tr. A. Am. Physicians », 1957, 70, 305.
- (99) JOHNSON L.D.: *The role of the obstetrician in the prevention of cervical cancer.* « New Engl. J. Med. », 1960, 262, 1297.
- (100) JONES H.W.: *The detection of pelvic cancer.* « J.A.M.A. », 1951, 146, 1197.
- (101) JONES T.S.: *The exhibit as a medium for public cancer education.* « Un. Int. Contra Cancrum », 1953, 9, 289.

- (102) KREYBERG L.: *Significance of « early diagnosis » in breast cancer: study of some common usages of the term.* « Brit. J. Cancer », 1953, 7, 157.
- (103) KU CHIEN-JEN, HUANG TZE-MIN and TENG WEN-MAN: *Methylene blue-Thiophenyltetrazolium chloride test tube smear method in early diagnosis of cancer of uterine cervix. A preliminary analysis of 5,969 cases.* « Chinese Med. J. », 1963, 82, 270.
- (104) KUYJER P.J. citato da I. BOEREMA: *The resectability of gastric carcinoma.* « Ann. of Surg. », 1955, 142, 228.
- (105) LAPORTE F.: *Le dépistage du cancer: Le rôle de la sécurité sociale dans la lutte contre cette maladie.* « Un. Int. Contra Cancrum », 1953, 9, 333.
- (106) LASKOWSKI J.: *Investigations on the preinvasive cancer of the uterine cervix.* « Nowotwory », 1954, 4, 5.
- (107) LASKOWSKI J. and J. FETER: *Topographic cytodagnostic of cancer of the vaginal part of the uterus.* « Nowotwory », 1954, 4, 33.
- (108) LATNER A.L.: *Intrinsic factor and vitamin B<sub>12</sub> absorption.* « Brit. J. Med. », 1958, 5091, 278.
- (109) LATOUR J.P.A., L.B. BROWN and L.A. TURNBULL: *Preclinical carcinoma of the cervix.* « Am. J. of Obst. Gyn. », 1957, 74, 354.
- (110) LEE L.B. jr.: *Carcinoma in situ of the uterine cervix.* « Surg. Gyn. Obst. » 1956, 102, 677.
- (111) L'ESPERANCE E.S.: *Cancer prevention clinics.* « M. Woman's J. », 1944, 51, 17.
- (112) LEVIN M.L.: *Detection of chronic disease.* « J.A.M.A. », 1951, 146, 1397.
- (113) LIBERTI R.: *Il cancro del polmone visto dal medico.* « Fed. Med. », 1960, 13, 5.
- (114) LOTTI G., V. RUSSO e E. BASILE: *Considerazioni su 53 casi di cancro cutanei della testa e del collo in fase avanzata.* « Boll. Onc. », 1954, 28, N. 1.
- (115) LUND C.J.: *An epitaph for cervical carcinoma.* « J.A.M.A. », 1961, 175, 98.
- (116) MAC DONALD J.G.: *Biological predeterminism in human cancer.* « Surg. Gyn. Obst. », 1951, 92, 443.
- (117) MARGOTTINI M. e V. RUSSO: *L'eviscerazione pelvica totale e parziale del cancro avanzato del collo dell'utero.* « Boll. Onc. », 1954, 28, N. 1.
- (118) MARGOTTINI M. e V. RUSSO: *Tecniche della terapia endocrino-chirurgica dei tumori maligni.* « E.M.E.S. », 1957.
- (119) MARGOTTINI M., V. RUSSO e G. MONTANARI: *Indicazioni e limiti del trattamento chirurgico del cancro dell'utero in fase avanzata.* « Boll. Onc. », 1957, 31, N. 4.

- (120) MARSHALL S.F. and R.K. MARKEE: *Gastrojejunal ulcer*. « Am. Surg. », 1954, 20, 248.
- (121) MARTIN P.L.: *A five - years community study of Papanicolaou screening for cervical cancer*. « West. Surg. », 1955, 63, 223.
- (122) MARTIN P.L.: *Total population screening for cervical cancer*. « West. J. Surg. », 1958, 66, 288.
- (123) MASON E.W., F.H. BELFUS: *Detection of occult blood as a routine office procedure*. « J.A.M.A. », 1952, 149, 1526.
- (124) MAYO H.W. jr., H.J. BRUNS, I.A. ROTHE and J.T. PRIOR: *Exfoliative cytologic study of gastric and esophageal lesions: Advantages to the surgeon of the chymotrypsin method*. « Ann. of Surg. », 1958, 147, 733.
- (125) MAZZETTI G.: *Igiene e medicina preventiva*. « Rass. Clinico-Scient. », 1960, 36, 251.
- (126) MC BURNEY R.P., J.W. KIRKLIN and R.T. HOOD: *Asymptomatic bronchogenic carcinoma*. « Ann. of Surg. », 1955, 141, 84.
- (127) MC DONALD J.R.: *Exfoliative cytology in genitourinary and pulmonary diseases*. « Ann. J. Clin. Path. », 1954, 24, 684.
- (128) MC KAY D.G.: *Clinical and pathologic significance of anaplasia (a typical hyperplasia) of the cervix uteri*. « Obst. Gyn. », 1958, 76, 580.
- (129) MC NEER G., H. VANDERBERG jr., FR. J. DONN and L. BOWDEN: *A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach*. « Ann. of Surg. », 1951, 134, 2.
- (130) MC WHIRTER R.: *The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast*. « Brit. J. Radiol. », 1948, 21, 599.
- (131) MEIGS J.V.: *Carcinoma of the cervix: A discussion*. « Ann. of Surg. », 1956, 143, 744.
- (132) MEIGS J.V.: *Discussione al lavoro di Gray L.A.* « Ann. of Surg. », 1960, 151, 951.
- (133) MELICOW M.M.: *Nonurologic symptoms in patients with renal cancer*. « J.A.M.A. », 1960, 172, 146.
- (134) MENDELOFF A.I.: *Selection of a screening procedure for detecting occult blood in feces*. « J.A.M.A. », 1953, 152, 798.
- (135) MERRITT J.W., W.B. HENDERSON and T.A. SLATE: *A simplified filter technique for cytologic detection of urinary malignancies*. « J. of Urol. », 1959, 82, 396.
- (136) MONTORSI W.: *Possibilità e limiti dell'esame citoistologico dell'escreto con la tecnica dell'inclusione nella diagnosi precoce delle neoplasie polmonari*. « Min. Medica », 1959, 50, 1673.
- (137) MOORE J.R. and H.S. MORTON: *Gastric carcinoma*. « Ann. of Surg. », 1955, 141, 185.

- (138) MORGENSTERN L.: *The late development of gastric cancer after gastrectomy for malignant disease.* « Surg. », 1960, 47, 557.
- (139) MORTON J.J. jr. and J.H. MORTON: *Cancer as a chronic disease.* « Ann. of Surg. », 1953, 137, 683.
- (140) MOSBECH J.: *Mortality from an risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia.* « Brit. Med. J. », 1950, 2, 390.
- (141) MOSBECH J.: *Pernicious anemia and cancer of the stomach. Preliminary report.* « Act. Med. Scand. », 1954, 148, 309.
- (142) MYERS H.C.: *Early diagnosis of carcinoma of the stomach.* « J. A. M. A. », 1957, 163, 159.
- (143) NAKAYAMA K.: *Diagnostic significance of radioactive isotopes in early cancer of the alimentary tract, especially the esophagus and the cardias.* « Surg. », 1956, 39, 736.
- (144) NEAL M.P.: *Survey procedures for the detection of asymptomatic tumors of the rectum and colon.* « Cancer » 1959, 12, 833.
- (145) NESBIT R.M. and W.C. BAVM: *Serum phosphatase determinations in diagnosis of prostatic cancer. A review of 1130 cases.* « J.A.M.A. », 1951, 145, 1321.
- (146) NESBIT R.E. jr. and C.B. BRACK: *Role of cytology in detection of carcinoma of cervix.* « J.A.M.A. », 1956, 161, 183.
- (147) NIEBURGS H.E., I. STERGUS, E.M. STEPHENSON and B.L. HARDIN: *Mass screening of total female population of Country for cervical carcinoma.* « J.A.M.A. », 1957, 164, 1546.
- (148) OCHSNER A.: *Carcinoma of the stomach.* « J.A.M.A. », 1953, 151, 1377.
- (149) OGDEN J.K.: *Cancer education.* « Brit. Med. J. », 1958, 5092, 389.
- (150) OPPENHEIM A., TH. ROSENTHAL and M.C. MODIN: *Mass screening techniques for cancer of the cervix.* « J.A.M.A. », 1956, 161, 1067.
- (151) OVERHOLT R.H.: *Virus pneumonia, tuberculosis cancer that is the problem (Suppl.).* « Cancer of the lung ». Lakeside Press, Chicago, pag. 15.
- (152) OVERHOLT R.H. and F.M. WOODS: *Early diagnosis in treatment in control of lung cancer.* « Cancer », 1952, 5, 1035.
- (153) PACK G.T.: *Cancer and common sense.* « Surg. », 1957, 41, 330.
- (154) PACK G.T. and J.M. ARIEL: *A half century of effort to control cancer: An appraisal of the problem and an estimation of accomplishments.* « Int. Abstr. of Surg. », 1955, 100, 309. « Int. Abstr. of Surg. », 1955, 100, 425. « Int. Abstr. of Surg. », 1955, 100, 527.
- (155) PANICO Fr. G.: *The cytologic criteria of gastric cancer.* « Surg. Gyn. Obst. », 1953, 97, 233.
- (156) PANICO Fr. G., G.N. PAPANICOLAOU and W.A. COOPER: *Abrasive balloon for exfoliation of gastric cancer cells.* « J.A.M.A. », 1950, 253, 1128.

- (157) PAPANICOLAOU G.N.: *Simple method for protecting fresh smears from drying and deterioration during mailing.* « J.A.M.A. », 1957, 164, 1330.
- (158) PAPANICOLAOU G.N.: *Exfoliative cytology of the human gland and its value in the diagnosis of cancer and other disease of the breast.* « Cancer », 1958, 2, 377.
- (159) PAPANICOLAOU G. and W.A. COOPER: *The cytology of the gastric fluid in the diagnosis of carcinoma of the stomach.* « J. Nat. Cancer Inst. », 1947, 7, 357.
- (160) PARK W.W. and LEES J.C.: *Absolute curability of cancer of breast.* « Surg. Gyn. Obst. », 1951, 93, 129.
- (161) PETERS H. and J.D. YOUNG: *Prostatic smears in cancer diagnosis.* « J.A.M.A. », 1951, 145, 556.
- (162) PHILLIPS K.T.: *Value of an exfoliative cytology study in a small community.* « New Engl. J. Med. », 1960, 263, 83.
- (163) PIRANI G.: *L'indagine radiografica nella diagnosi del cancro mammario.* « Tumori », 1957, 3, 268.
- (164) PORTES C. and J.D. MAJARAKIS: *Proctosigmoidoscopy incidence of polyps in 50,000 examinations.* « J.A.M.A. », 1957, 163, 411.
- (165) POWDER J.R., Z.M. NAIB and J.D. YOUNG jr.: *Cytological examination of the urine sediment as an aid to diagnosis of epithelial neoplasms of the upper urinary tract.* « J. of Urol. », 1960, 84, 666.
- (166) PUSIC G. vedi TORRIOLI M.
- (167) RAVDIN I.S. and R.C. HORN jr.: *Gastric ulcer and gastric cancer.* « Ann. of Surg. », 1953, 137, 904.
- (168) RIABOFF P.J.: *Detection of early prostatic and urinary tract cancer in asymptomatic patients fifty years of age and over.* « J. of urol. », 1954, 72, 62.
- (169) RIGLER L.G.: *Periodic roentgen-examination dudgery or challenge?* « J.A.M.A. », 1957, 163, 530.
- (170) RIGLER e KAPLAN: citati da YARNIS H., R.H. MARSHAK and A.J. FRIEDMAN: *Gastric polyps.* « J.A.M.A. », 1952, 148, 1088.
- (171) ROBBINS G.F., M.C. MAC DONAYD and G.T. PACK: *Delay in the diagnosis and treatment of physicians with cancer.* « Cancer », 1953, 6, 624.
- (172) ROBERTS C., O. JUNASSON, LE ROY LONG, R. Mc GRATH, E.A. Mc GREW, W.H. COLE: *Clinical significance of cancer cells in the circulating blood.* « Ann. of Surg. », 1961, 154, 362.
- (173) ROBERTS D.W., and C.M. WYLIE: *Multiple screenings in the Baltimore study of chronic illness.* « J.A.M.A. », 1956, 161, 1442.
- (174) RODMAN T.: *Reliability of tubeless gastric analysis in presence of complicating diseases.* « J.A.M.A. », 1958, 167, 172.



- (175) ROSENTHAL H.L.: *Tubeless gastric analysis*. « Brit. Med. J. », 1958, 168, 409.
- (176) RUSSO V.: *Considerazioni su 56 casi di cancro del collo dell'utero in fase avanzata*. Boll. Congresso Cancerologia, Bolzano, 1952, 21-23 giugno.
- (177) RUSSO V.: *L'eviscerazione pelvica totale nel trattamento dei tumori del collo dell'utero in fase avanzata*. « Boll. Oncologia », 1954, 28, n. 1.
- (178) RUSSO V.: *La surrenalectomia bilaterale nel trattamento dei cancro della mammella e della prostata in fase avanzata*. « Boll. Oncol. », 1955, 29, n. 5.
- (179) RUSSO V.: *Il ruolo dell'ipofisectomia nel trattamento dei tumori della mammella in fase avanzata*. « Boll. Oncol. », 1956, XXX.
- (180) RUSSO V.: *Clinical - Scientific Activity of S. Andrea Clinic*. « Gazz. Int. Med. Chir. », 1958, 62, vol. 63.
- (181) RUSSO V., E. BASILE, R. CARBONE e P. PROIETTI: *L'ampia chirurgia in blocco nel trattamento dei cancro estesi o recidivi del cavo orale*. « Gazz. Int. Med. Chir. », 1958, 63, n. 16.
- (182) RUSSO V., G. GIANNATTASIO e R. CARBONE: *Evoluzione del cancro orale in fase avanzata*. « Boll. Oncol. », 1955, 29, Suppl. n. 1.
- (183) RUSSO V., G. GIANNATTASIO, G. MONTANARI e P. PROIETTI: *Evoluzione e risultati del trattamento dei cancro del cavo orale*. « Gazz. Int. Med. Chir. », 1958, 63, n. 16.
- (184) RUSSO V. e G. MONTANARI: *Il ruolo dell'eviscerazione pelvica nel trattamento del cancro del collo dell'utero*. Atti Società It. Ostetricia e Ginecologia, Padova, aprile 1958.
- (185) RUSSO V., G. MONTANARI e R. CARBONE: *Gli effetti della surrenalectomia nel cancro avanzato della mammella*. « Commentationes Pont. Academiae Scientiarum », 1956, vol. 17, n. 6.
- (186) RUSSO V., F. SALVIUCCI e P. PROIETTI: *La vescica artificiale*. Pontificiae Academiae Scientiarum Scripta Varia 1958, n. 17.
- (187) RUSSO V. e L. SIMEONE: *Il trattamento dei cancro del cavo orale e della laringe*. « Boll. Oncologia », 1957, 31, n. 2-3.
- (188) RUSSO V., I. SIMEONE e P. PROIETTI: *Come i cancro del cavo orale raggiungono la fase di inguaribilità*. « Gazz. Int. Med. Chir. », 1958, 63, n. 16.
- (189) RYAN A.J.: *Fundamentals of a regional cancer programme*. « J. A. M. A. », 1951, 146, 1386.
- (190) SCOTT R.B. and J.W. REAGAN: *Diagnostic cervical biopsy. Technique for the study of early cancer*. « J.A.M.A. », 1956, 160, 343.
- (191) SEGAL H.L., L.L. MILLER and E.J. PLUMB: *Tubeless gastric analysis with an Azure A Ion-exchange compound*. « Gastroent. », 1955, 28, 402.

- (192) SEGAL H.L., J.C. RUMBOLD, B.L. FRIEDMAN and M. FIMINGAN: *Detection of achlorhydria by tubeless gastric analysis with betazole hydrochloride as the gastric stimulant.* « New Engl. J. Med. », 1959, 261, 544.
- (193) SEGAL H.L., CH.R. SHEPARDSON and G.L. PLAN: *Gastric hydrochloric and secretory response to orally administered betazole hydrochloride.* « New Engl. J. Med. », 1959, 261, 542.
- (194) SHADE R.O.K.: *Exfoliative cytology of gastric carcinoma.* « Brit. Med. J. », 1958, 5073, 743.
- (195) SHENTHAL J.E.: *Multiphasic screening of the well patient: twelve-year experience of the Tulane University cancer detection Clinic.* « J.A.M.A. », 1960, 172, 1.
- (196) SHERMAN R.S.: *Roentgenologic surveys for gastric neoplasm.* « J.A.M.A. », 1960, 177, 949.
- (197) SIDDALL A.C.: *Cancer detection in rural practice.* « J.A.M.A. », 1951, 145, 314.
- (198) SIEVERS M.L.: *Indirect gastric secretory studies: a comparison of tubeless gastric analysis and plasma pepsinogen determination as screening precursors.* « Am. J. Digest Dis. », 1957, 2, 363.
- (199) SIURALA A.: *Pernicious anemia and gastric carcinoma.* « Act. Med. Scandinava », 1959, 164, 43.
- (200) « Sloan-Kettering Institute for cancer research. Biennial Report », 1957-1959.
- (201) SMALL R.G., S.C. CHARLESTON and A.M. DUTTON: *Survival of patients with carcinoma of the breast.* « J.A.M.A. », 1955, 157, 216.
- (202) SMITH H.W.: *The Kidney.* Oxford University Press, N.Y., 1951.
- (203) SMITH J. CH.: *The inadequacy of survival rates in the evaluation of cancer therapy.* « Surg. Gyn. Obst. », 1956, 103, 307.
- (204) SMITH R.L.: *L'esame del sangue occulto nelle feci con dieta normale.* « Triangolo », 1960, 14, 281.
- (205) SOLOMON C., R.L. AMELAR, R.M. HYMAN, R. CHAIBAN and D.L. EUROPA: *Exfoliated cytology of the urinary tract: a new approach with reference to the isolation of cancer cells and the preparation of slides for study.* « J. of Urol. », 1958, 80, 374.
- (206) SPIRO H.M.: *Present-day concepts of anacidity.* « J.A.M.A. », 1956, 161, 9.
- (207) STEFANINI P.: *Quadri clinici e diagnostica dei tumori del grosso intestino.* Atti Soc. Ital. di Cancerologia, Pisa, 31 maggio-1 giugno 1959.
- (208) SWINTON N.W.: *Polyps of rectum and colon.* « J.A.M.A. », 1954, 154, 668.
- (209) SWYNNERTON B.F.: *Carcinoma of stomach.* « Brit. Med. J. », 1952, 2, 287.

- (210) SZABAD L.M.: *Stany przedrakowe i profilaktyka raka. (Precancerous lesions and the prophylaxy of cancer)*. « Nowotwory », 1960, 10, 185.
- (211) TE LINDE R.W. and G. GALVIN: « Am. J. Obst. and Gyn. », 1944, 48, 744, citato da J.E. AYRE: *Cytodiagnosis in uterine cancer*. « Ciba Clinical Symposium », 1951, 3, 107.
- (212) TORRIOLI M.: *L'anemia perniciosa*. Cap. III: BAGGI e RAMEI: *Familiarità, predisposizione costituzionale*. Cap. VI: PUSIC: *Sintomatologia soggettiva*. Pontificiae Acad. Scient. Scripta Varia, 1948, n. 6.
- (213) TURELL R.: *Sigmoidoscopy and biopsy*. « Surg. », 1959, 45, 880.
- (214) UMIKER W.O.: *False-negative reports in cytologic diagnosis of cancer of the lung*. « Am. J. Clin. Path. », 1957, 28, 37.
- (215) URBAN J.D.: *Early diagnosis of breast cancer. Salvage data with lesions considered clinically benign or doubtful prior to operation*. « Cancer », 1956, 9, 1173.
- (216) VALDONI P.: *Diagnosi citologica dell'espettorato nel cancro del polmone*. 16 gennaio 1959.
- (217) VALDONI P.: *Diagnosi citologica dell'espettorato nel cancro del polmone*. « I Bronchi », 1951, 3, 4.
- (218) WANGSTEEN O.A.: discussione al lavoro di ACKERMAN N.B. e coll.: *Recognition of gastric cancer by in vivo radioautography*. « Ann. of Surg. », 1960, 152, 602.
- (219) WAWRO N.W.: *The case for the novo origin of late recurrence of cancer of the female breast*. « Surg. », 1954, 35, 470.
- (220) WAYRAUCH H.M.: *Papanicolaou examination of urine in diagnosis of urinary cancer. 2: False positive in diagnosis of renal neoplasm*. « J. of Urol. », 1956, 75, 551.
- (221) WERDER A.A., CR.A. HARDIN and R.S. GARTH: *Enhancement of Methyl-cholanthrene carcinogenesis by distant surgical trauma*. « Surg. », 1959, 45, 642.
- (222) WIGH R. e coll.: *Photofluorography for detection of unsuspected gastric neoplasms*. « Am. J. Roentg. », 1953, 69, 242.
- (223) WILMER W.C.: *Histamine gastric analysis as a screening method in gastric cancer detection*. « Am. J. Med. Scien. », 1955, 229, 2.
- (224) WILSON G.S., E.H. DALE and D.A. BRINES: *Evaluation of polyps detected in 20.847 routine sigmoidoscopic examinations*. « Am. J. Surg. », 1955, 90, 843.
- (225) WOLFORTH C.C.: *Clinical science - Clinical medicine and Academia Medicine*. « Circulation », 1959, 20, 321.
- (226) YARNIS H., R.H. MARSHAK and A.I. FRIEDMAN: *Gastric polyps*. « J.A.M.A. », 1952, 148, 1088.

- (227) ZAMCHECK N.: *The occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital.* « New Engl. J. Med. », 1955, 252, 1103.
- (228) ZOLLINGER R.M. and E. ELLISON: *Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.* « Ann. of Surg. », 1955, 142, 709.

# INDICE

## LA CLINICA DINAMICA

	PAG.
Il metodo scientifico ed il concetto di malattia . . . . .	5
La patologia funzionale e la clinica dinamica . . . . .	8
L'odierno concetto di prevenzione e la medicina asintomatica	13
Bibliografia . . . . .	16

## LA PREVENZIONE DEL CANCRO

INTRODUZIONE . . . . .	19
------------------------	----

### BASI TEORICHE DELLA PREVENZIONE

<i>Basi teoriche e finalità della diagnosi precoce . . . . .</i>	25
<i>Basi teoriche e finalità dell'accertamento allo stadio asintomatico delle malattie neoplastiche . . . . .</i>	39
<i>Quali sono i motivi che ancora impediscono la larga applicazione del concetto di prevenzione delle malattie neoplastiche? . . . . .</i>	48

## METODICHE DIAGNOSTICHE

<i>La diagnosi asintomatica dei tumori del tubo gastro-enterico</i> . . . . .	PAG. 73
La diagnosi dei tumori maligni dello stomaco . . . . .	73
Ricerca del terreno che consente o favorisce lo sviluppo del cancro gastrico . . . . .	75
L'indagine Rx di massa per la ricerca del cancro gastrico . . . . .	83
La citologia del succo gastrico per la ricerca del cancro gastrico . . . . .	92
La diagnosi dei tumori del colon . . . . .	105
La rettosigmoidoscopia . . . . .	105
La ricerca del sangue occulto nelle feci . . . . .	109
Considerazioni sulle metodiche diagnostiche dei tumori dell'apparato gastro-enterico . . . . .	114
<i>La diagnosi asintomatica dei tumori dell'apparato genito-urinario</i> . . . . .	118
La diagnosi dei tumori dell'apparato genitale femminile . . . . .	118
La citologia vaginale come indagine di massa . . . . .	122
Test di Schiller . . . . .	133
La diagnosi dei tumori dell'apparato urinario . . . . .	135
Fosfatasi acida prostatica . . . . .	137
Il valore dell'iperemoglobinemia per la diagnosi del cancro del rene . . . . .	138
Considerazioni sulle metodiche diagnostiche per l'accertamento asintomatico dei cancri dell'apparato urogenitale . . . . .	139

	PAG.
<i>La diagnosi asintomatica dei tumori endotoracici . . .</i>	I42
<i>L'accertamento allo stadio asintomatico dei tumori della cute e degli annessi cutanei . . . . .</i>	I44
CONCLUSIONI	
<i>Come si organizza la prevenzione dei tumori maligni . . .</i>	I49
BIBLIOGRAFIA . . . . .	I51