

UNIVERSITATEA „REG. FERDINĂND I.“ DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

No. 618.

# Contribuțiuni la studiul CANCERULUI EXPERIMENTAL PRIN GUDRON



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA DE

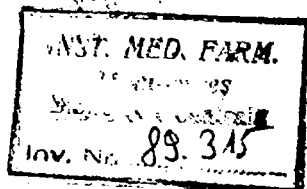
1932

DE

**AUREL ALDAN**

PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE ANATOMIE PATOLOGICĂ.

2609



TIPOGRAFIA „GRAFIC RECORD“  
STRADA UNIVERSITĂȚII 8.

23 MAY 2005

**UNIVERSITATEA DIN CLUJ**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

*Decan : D-nul Prof. Dr. GRIGORIU CRISTEA.*

*Profesori :*

Clinica stomatologică (agr.) .....	DI. Dr. Aleman I.
Istoria medicinei (agr) .....	" " Bologa I.
Bacterologie .....	" " Baroni V.
Patologia generală și experimentală.....	" " Botez A. M.
Istologia și embriologia umană .....	" " Drăgotu I.
Clinica infantilă.....	" " Gane T.
Clinica ginecologică și obstetricală....	" " Grigoriu C.
Semiologie medicală .....	" " Gola I.
Clinica Medicală .....	" " Hașteganu I.
Clinica chirurgicală )	
Medicina operatoare )	" " Iacobovici I.
Farmacologia și farmacognozia .....	" " Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică .....	" " Michail D.
Clinica neurologică .....	" " Mînea I.
Medicina legală .....	" " Mînuvici N.
Igienă și Igiena socială .....	" " Moldovan I.
Radiologia medicală .....	" " Neșeru D.
Fiziologia umană .....	" " Nișescu I. I.
Farmacia chimică și galenică .....	" " Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică .....	" " Papilian V.
Clinica oto-rino-laringologică .....	" " Predescu-Rion I.
Balneologie (agr.) .....	" " Sturza M.
Clinica dermato-verenică.....	" " Tătaru C.
Clinica urologică .....	" " Teșosu E.
Chimia biologică .....	" " Thomas P.
Clinica psihiatrică.....	" " Urechia C.
Anatomia patologică .....	" " Vasiltu Titu

**JURUL DE PROMOTIUNE**

*Președinte : D-l Profesor Dr. Vasiltu T.*

*Membri :* { " " " Botez A. M.  
 " " " Drăgotu I.  
 " " " Hașteganu I.  
 " " " Bologa I.

*Supleant : Dl. Doc. " Kernbach M.*

Șurorilor mele pioasă amintire.

Părinților mei

dedic această lucrare inaugurală în semn de iubire  
și recunoștință profundă.



Fraților și logodnicei mele  
iubire și dragoste nemărginită.



## Introducere.

Cancerul fiind unul din flagelele omenirii, ce i-și dispută întâietatea cu tuberculoza și sifilisul, secerând un număr considerabil de vieți, face ca această problemă să absoarbă atenția tuturor oamenilor de știință, căutând fiecare pe cât este posibil să aducă o rază de lumină în stabilirea cauzei generatoare a tumorilor, căci numai cunoscând etiologia cancerului, îi vom putea opune măsuri profilactice eficace.

Puține sunt chestiunile medicale, în domeniul cărorora să se fi lucrat și publicat atât, cât în această direcție. În imensitatea acestor date, va fi nevoie de perspicacitatea și geniul unui *Pasteur*, pentru a trece peste datele mărunte, și a reține pe cele de o reală valoare și din coordonarea și complectarea lor, se va putea ști într'un viitor poate nu prea îndepărtat adevărata cauză a cancerului, împotriva căruia suntem azi așa de neputincioși.

Teoriile patogenice ale cancerului, lăsând la o parte pe cele mai vechi, trecute de mult în domeniul istoriei medicinei, sunt foarte numeroase.

Astfel, teoria embrionară a lui *Cohnheim*, teoria microbiană, parazitară cu paraziti animalii sau vegetali, levuri, ciuperci, apoi teoria iritativă, celulară. După *Butts*, *Crile* și *Bauer* cauza cancerului ar rezulta din tulburări coloido-chimice, sau după *Freud*, *Kaminer* și *Warburg* în tulburări a-le metabolismului, sau după *Hoscalek*, *Burrows*, *Engel* și alții tulburări lor în raport cu aprovizionarea cu oxigen a celulelor.

Cadrul ipotezelor asupra genezei tumorilor, este nelimitat și numai cercetările experimentale îndelungate sub un control riguros vor ajunge să elucideze odată această etiologie, învăluită azi încă în plin mister.

Bazați pe cunoștințele actuale, cauza cancerului ar fi o perturbație intrinsecă a vieții celulare (*Roussy*). Cauza primordială a acestei perturbații este necunoscută, însă foarte probabil datorită la cauze multiple, după cum ne arată numeroasele procedee foarte variate unele de altele, dar cari toate duc la acelaș rezultat final: producerea de carcinoame absolut identice unele altora. Lucrările recente întăresc tot mai mult părerea că tumorile maligne nu sunt datorite agenților animați, comparabili celor din maladiile infecțioase și cancerul nu este deci o maladie ce se transmite. Cancerul nu trebuie privit nici ca o maladie ereditară. Astfel se ajunge la concepția cancerului ca o maladie celulară, a căruia caractere sunt cu totul opuse proceselor inflamatorii.

Cancerul rezultă deci din acțiunea combinată a cauzelor cunoscute și necunoscute, cari produc perturbațiuni de creștere și de funcțiune, de unde o fertilitate quasi indefinită. Această fertilitate este caracteristica esențială a celulelor canceroase.

Celulele neoplazice scapă oricărui control, ele se dezvoltă pe cont propriu la indefinit, fără unitate fiziologică (*Lecène*). În neoplasme celula tumorală ea însăși a devenit un adevărat parazit, ea va fi aceea care va coloniza la distanță pe cale sanghină sau limfatică (*Riöbert*). Iată un fapt unic în tot ceace se cunoaște azi în evoluția maladiilor infecțioase.

Teorii nenumărate sau propus pentru explicarea etiologiei cancerelor, nici una însă nu poate preciza cauza inițială care eliberează celulele epiteliale de conexiunile lor anatomice, pentru ale transforma într'un cuvânt într'un adevărat parazit, capabil de a reproduce în organism noduli secundari metastatici.

Cercetări experimentale asupra cancerului se fac

mereu, de aproape un secol și jumătate, dar pe bază într'adevăr științifică abia de 20—30 de ani.

Aceste cercetări urmează două căi bine distincte; fie a grefelor canceroase, fie cealaltă metodă mai recentă, însă cu rezultate cu mult mai fecunde, metodă ce urmărește realizarea apariției spontane a cancerului, fie prin inoculări de țesut embrionar, fie prin agenți chimici, fizici sau animați.

Dintre substanțele chimice, gudronul este cel mai apt de a produce cancere, fapt observat deja de mult; carcinoamele apar mult mai frecvent la muncitorii ce lucrează cu gudron sau subprodușii lui.

Modificările produse le nivelul locului de badijonaj cu gudron precum și modificările suferite de alte organe, sunt datorite unei stări particulare a organismului, grație căreia celulele capabile de multiplicare sunt stimulate a se divide. Această stare particulară a organismului este ea datorită substanțelor exogene, substanțelor carioclastice, sau substanțelor endogene, lipoizilor, sau a unei modificări în pH. sângelui? Iată deci chestiunile de a căror rezolvare depinde soluționarea dificilei probleme a etiologiei cancerului.

Numărul lucrărilor ce au apărut în această direcție este extraordinar de mare. Scopul acestei modeste lucrări desigur că nu este atins decât în parte, cadrul ei nepermițându-mi a trata decât foarte succint, amintind doar punctele mai importante a fazei actuale ale acestei chestiuni. În limba noastră ne fiind un studiu de sinteză mai recent asupra acestei importante chestiuni, cred că voi fi de folos acelor cari vor voi să abordeze acest domeniu.

Înainte de a încheia această introducere țin să aduc Onor. Juriu de promoție omagiile mele respectuoase.

Maestrului și președintelui tezei mele Dl. Prof. Dr. Titu Vasiliu, sub a cărui conducere lucrez de aproape 5 ani îi aduc și pe această cale viile mele mulțumiri și recu-

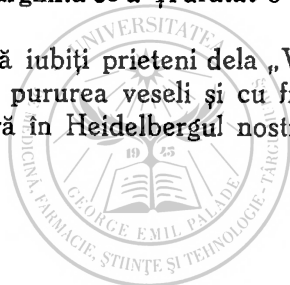
noștiință profundă pentru truda depusă de Dsa, pentru a mă iniția în studiul Anatomiei Patologice și Fiziopatologiei ce formează baza cunoștințelor mele, pe cari ușor îmi este a le completa cu Semeiologia, Clinica și Terapeutică.

D-lui Șef de lucrări Dr. Popa Rubin pentru îndrumările date ori de câte ori i le-am solicitat și îndeosebi la alcătuirea acestei lucrări, multă stimă și recunoștiință.

Colegilor de laborator dragoste colegială.

Voauă iubiții mei părinți, exemple de iubire, cinste și sacrificiu, voauă Vă datoresc totul. A Vă mulțumi prin cuvinte ar fi prea puțin, voi căuta să Vă fiu un stâlp de rezim la bătrânețe, îngrădindu-Vă cu aceeaș dragoste și iubire nemărginită ce a-Ți arătat-o întotdeauna copiilor voștrii.

Iar voauă iubiți prieteni dela „Vis Quintanorum“ vă doresc să fiți pururea veseli și cu fruntea senină, cum eram odinioară în Heidelbergul nostru.





## CAP. I.

### *Istoric.*

Primele încercări de a produce cancer experimental prin substanțe chimice, au fost făcute de *Reinke* (1900) obținând prin injecții de eter în cristalinul salamandrelor proliferațiuni atipice, grefabile în serie. *Fischer* introduce în patologia experimentală a tumorilor diverse culori de anilină; Scharlach-rot, Sudan III., în soluție oleoasă. Injectând aceste substanțe sub pielea urechii iepurilor, produce formațiuni hiperlastice, asemănătoare carcinomelor, cari însă după încetarea injecțiilor dispăreau.

Reluând experiențele lui *Fischer*, *Pierre Marie* și *Clunnet* nu obțin decât metaplazii ale foliculilor piloși și glandelor sebacee, și o singură dată o tumoră cu perle epiteliale. *Schminke* și *Wacher* obțin rezultate analoage cu toate substanțele solubile în lipoizi; benzol, naftalină etc... și chiar cu diverse produse de desintegrare a substanțelor albuminoide; scatol, indol, piridină, apoi cu oleu de parafină brut sau esență de tabac. *Yukata Kon* dând iepurilor să îngereze lanolină nepurificată, determină formarea de adenoame ale mucoasei gastrice și de papiloame ale limbii.

Intre primele cercetări de a produce cancer experimental, prin badijonări cu gudron, amintim pe ale lui *Hanau* 1889, făcute pe șobolani, nu obține însă decât leziuni de dermite cronice. *Bayon* în 1912 prin injecții de gudron sub pielea urechii la iepuri, obține proliferații epiteliale.

Primele încercări în această direcție încununată de succes, au fost ale lui *Yamagiwa* și *Itchikawa* (1914,) reușind să producă pentru prima dată carcinoame, badijonând cu gudron, timp de 4—5 săpt., fața internă a urechii la iepuri. Aceste prime experiențe făcute pe 200 iepuri, dau abia 12 rezultate pozitive, dintre cari trei cazuri cu metastaze în ganglionii dela baza urechii.

Puțin timp după aceea, *Tsutsui*, obține rezultate identice la șoareci.

În Europa această metodă a fost introdusă în 1920 de *Fibiger* și *Bang*, continuată apoi de *Bruno-Bloch*, *Deelman*, *Murray*, *Leitch*, *Teutschländer*, *Bierich*, *Roussy*, *Leroux* și *Peyre*.

În 1922 Institutul néoirlandez pentru studiul cancerului, organizează o conferință special consacrată studiului cancerului prin gudron. În 1923 această chestiune a fost obiectul unor interesante discuții, la Congresul Cancerului din Strasbourg.

În prezent cercetările în această direcție, formează obiectul de studiu a mai multor laboratoarelor de medicină experimentală.

## CAP. II.

### ***Animalele de experiența.***

Nu toate animalele de laborator sunt susceptibile de a face tumori maligne prin gudron. S'a încercat, făcându-se badijonări pe cele mai diverse animale; iepuri, șoareci, cobai, câini și chiar pe amfibii, cu rezultate variabile.

S'a stabilit că iepurii și șoarecii sunt animalele de predilecție, din cauza receptivității lor particulare față de această varietate de carcinoame.

Iepurele, ca animal de experiența oferă următoarele avantajii; este animal rezistent suportând mai

ușor intoxicația cu gudron, trăiește mai mult timp și se pretează la studii biopsice în serii numeroase.

Șoarecele oferă și el următoarele avantajii; fiind de o prolificitate foarte mare, dă posibilitatea de a urmări repercursiile ereditare. După *Borel*, „un an de observație asupra șoarecilor echivalează cu un secol al vieții umane”. Șoarecele prezintă însă și dezavatajii; este foarte sensibil, sucombând repede sub acțiunea toxică a gudronului, neputând rezista mult timp la această intoxicație care este totuși necesară să se exercite timp mai îndelungat, producând turburări metabolice încă neprecisate în-deajuns, cari contribuie însă la declanșarea procesului tumoral.

Cobaii și sobolanii se arată mai refractari la producerea cancerului prin simplă badijonare, pot prezenta însă o oarecare sensibilitate de altfel redusă a unor organe sau țesuturi pentru cancerizare în urma injecțiilor cu gudron.

Badijonați cu gudron, cobaii și șobolanii sucombă într'un interval de 10—90 zile în toxemie și marasm, fără a prezenta vre-o tumoră. (*Itchikawa* și *Baum*).

La locul badijonării, pielea acestor animale prezintă o atrofie accentuată, însoțită de alopecie complectă. Lipsa reacții vasculare, având drept consecință atrofia epiteliului, a foliculilor piloși, glandelor sebacee și ale țesutului conjunctiv, este factorul determinant ce împiedică apariția carcinomelor la aceste animale.

### CAP. III.

## ***Technica experimentării cancerului prin gudron.***

La iepuri se fac pensulări cu gudron pe fața internă a urechii acoperindu-o aproape în întregime. *Roussy* și *Leroux* făcând aplicări de gudron tot la un interval de 8 zile nu obțin rezultate pozitive decât abia la 4—5 luni.

Metoda preconizată de autorii japonezi *Itchikawa* și *Jamagiwa*, este aceea care a dat rezultatele cele mai bune. După această metodă, etapele se succed în modul următor:

a) Badijonările cu gudron se fac la început de 3 ori pe săptămână. Când starea generală de intoxicație cu gudron, care deși este necesară producerii cancerului amenință viața animalului, suntem nevoiți să rărim badijonările.

b) În general o nouă aplicație de gudron se face atunci când stratul precedent s'a uscat, ridicându-se minuțios resturile de gudron cu pensa. Alți autori preconizează și spălarea regiunii cu xilol.

c) Epilația prealabilă cu substanțe chimice folosită de mulți autori, nu pare a fi necesară, deoarece la câteva zile după badijonare se produce căderea spontană a perilor.

d) Timpul de badijonaj, în medie, este de 2 luni. Nu sunt însă rare cazurile când urmând acest procedeu, se pot obține rezultate pozitive chiar după 3 săptămâni.

La șoareci, pensulările cu gudron se fac pe pielea regiunii interscapulare, la intervale de 3—4 zile, răcind și aci aplicațiunile, dacă starea de intoxicație generală periclitează viața acestor animale, cari sunt mult mai sensibili dealtfel decât iepurii.

S'a încercat însă de a produce tumori maligne și prin alte metode; injecții subcutanate cu gudron, intravenoase, intraperitoneale, în testicul, glanda mamară, etc., cu rezultate inconstante. La iepuri și cobai injecțiunile făcute direct în parenchimul pulmonar, au dat deseori neformațiuni bronșice cu caracter carcinomatos. *Mene-trier* publică observația unui cancer gastric, în regiunea cardiei, la un șoarece în urma injecției de gudron în țesutul perigastric. În materie de tumori epiteliale, pielea dă cel mai mare număr de tumori, țesutul glandular pare a fi mai puțin sensibil în această privință. *Anardi*, făcând badijonări îndelungate ale corneii, nu obține nimic la

nivelul corneii, în schimb obține proliferări epiteliale cu caracter carcinomatos ale pleoapelor. *Chabad*, experimentând pe 70 șoareci, arată că introducerea gudronului în rect, nu a fost urmată niciodată de proliferațiuni cu caracter tumoral, obține însă proliferațiuni epiteliale cu caracter malign ale tegumentelor perianale. În baza acestei și a altor multe observații similare ale diferiților autori, rămâne un fapt bine stabilit; că iritația cu gudron asupra epiteliului cilindric nu produce carcinome decât extrem de rar, pe când epiteliul pavimentos al pielei este sediul de predilecție al apariției acestor tumori. Sunt și câteva cazuri publicate în literatura cancerului prin gudron, astfel cazul lui *Lacassagne* și *Monod* cari prin injecții intratesticulare de gudron la iepuri, obțin o tumoră sarcomatoasă. La fel *Loewenthal* prin injecții intraperitoneale de gudron pe 42 șoareci, obține 4 sarcoame.

Alte condiții de experiență :

1. Hrana cu lanolină. *Kinoshita* și *Fukuda*, mai apoi *Itchikawa* și *Baum*, arată că dând iepurilor badijonați cu gudron, o hrană amestecată cu 10 gr. lanolină anhidră, se scurtează perioada necesară pentru producerea carcinomului.

2. Hrana cu arsenic. Părerea lui *Bayet*, care atribuie eficacitatea gudronului micilor cantități de arsenic pe care le conține precum și experiențele lui *Leitch*, care obține cancer la șoarece prin pensulări cu o soluție alcoolică de arsenic, au determinat de *Itchikawa* și *Baum* să dea animalelor de experiență, în fiecare zi câte  $\frac{1}{2}$  cmc. din soluția de 2% de arseniat de potasiu amestecată în alimente. Rezultatele au fost încununete de succes, obținând o transformare malignă, la locul de badijonaț, mult mai rapidă.

## **Fazele histogenetice ale cancerului produs prin gudron.**

*Itchikawa* și *Baum* făcând biopsii în serii descriu următoarele etape mai caracteristice în evoluția cancerului, produse prin acțiunea locală a gudronului :

*Faza I-a. Hiperplazia și hipertrofia difuză a celulelor epiteliale.* În această fază stratul bazal al epidermului este format din unul sau două rânduri de celule, cari prezintă numeroase mitoze tipice. Stratul mucos a lui *Malpighi* este mult îngroșat, la fel stratul granulos. Stratul cornos prezintă o hipercheratoză foarte pronunțată.

În general tot țesutul epitelial se îngroașe din ce în ce, ajungând chiar de 5—10 ori grosimea normală. Din stratul bazal pleacă muguri interpapilari, cari dau naștere la celule din corpul mucos, stratul granulos și cornos. Hiperplazia și hipertrofia epiteliului foliculului pilos este mai marcată decât a epiteliului din stratul mucos a lui *Malpighi*. Pigmentul melanic dispăre treptat din celulele epiteliale și din hipoderm, în timp ce se mărește din ce în ce în celulele cromatofore ale stratului bazal. În hipoderm chiar după primele badijonări cu gudron se observă o dilatație remarcabilă a capilarelor sanghine, hipertrofia celulelor endoteliale ale intimei, precum și prezența a unui număr considerabil de vase de neoformăție. Spațiile și capilarele limfatice la fel sunt dilatate și înmulțite. În jurul acestor zone de reacție vasculară, fibrele elastice sunt îpuținute, și pe cale de degenerescență mai mult sau mai puțin înaintată. Paralel cu înmulțirea capilarelor sanghine și limfatice se observă și o înmulțire a fibroblaștilor din jurul acestor capilare. În număr mai redus se găsește și o infiltrație cu limfocite, plasmocite, eosinofile și histiocite.

*Faza II-a. Hiperplasia limitată a celulelor epiteliale,*

ce dau naștere fie unui foliculo-epiteliom benign (papilom), fie unui adeno-epiteliom sebaceu benign (adenom sebaceu). Hiperplazia și hipercheratoza celulelor epiteliale ale foliculului pilos, vizibile numai microscopic în prima perioadă, acum se observă chiar macroscopic, sub formă de mici pete albicioase. Hiperplazia și hipercheratoza celulelor din stratul lui *Malpighi*, mugurii interpapilari precum și înmulțirea pigmentului melanic din stratul bazal, devin din ce în ce mai pronunțate. Hiperplazia și hipercheratoza celulelor epiteliale devenind mai pronunțată, duce la formarea unui foliculo-epiteliom benign de tip sesil sau pediculat. În unele cazuri celulele epiteliale ale glandelor sebacee proliferază și ele, luând un caracter neoplazic. În hipoderm reacția vasculară este mult mai pronunțată decât în prima perioadă. În jurul vaselor se găsesc numeroase cordoane neoplazice. Fibrele elastice, țesutul conjunctiv, fibroblastele, celulele migratorii prezintă caracterele descrise în prima perioadă, dar mai accentuate.

*Faza III-a. Foliculo-epiteliomul malign (carcinom sau epiteliom malpighian) cu două stadii: inițial și preterminal, sau adeno-epiteliomul sebaceu cu aceleași două stadii.* Disociația celulelor epiteliale ale stratului bazal și ale foliculului pilos devine din ce în ce mai apreciabilă. Aceste celule iau forme fusocelulare sau stelate, pătrund în spațiile și capilarele limfatice, formând globi epiteliali. În stadiul preterminal apar mitoze atipice. Celulele tumorale pătrunzând în spațiile și capilarele limfatice ajung până la țesutul cartilagos. Țesutul conjunctiv este edemațiat. Unele celule neoplazice și conjunctive sunt pe cale de degenerescență.

*Faza IV-a. Foliculo-epiteliomul malign (carcinom malpighian) și adeno-epiteliomul sebaceu malign (carcinom al glandelor sebacee), ambele în stadiu terminal.* Macroscopic tumoreta prezintă marginile elevate și indurate, cu centrul înfundat, ulcerat, granulos, zemuind. Microscopic se observă o proliferație abundentă de cordoane epiteliale cu

caracter malign. Celulele neoplazice pătrunzând în spațiile și capilarele limfatice și sanghine, ajung până la cartilagi. Se observă de asemenea foarte numeroase mitoze atipice. Spațiile și capilarele limfatice sunt foarte numeroase și dilatate îndeosebi în jurul cordoanelor neoplazice. Țesutul conjunctiv este edematos. Fibrele elastice aproape dispărute. Reacția țesutului conjunctiv fibroblastic, precum și celulele migratorii se prezintă la fel ca în fazele precedente.

#### CAP. V.

### **Reacțiunea locală la animalele refractare cancerizării prin badijonaj cu gudron.**

Am amintit experiențele lui *Itchikawa* și *Baum* cari ne-au demonstrat că nu toate animalele de experiență sunt egal de sensibile la acțiunea de cancerizare a gudronului.

Șobolanii și cobaii sunt animalele la cari rezultatele au fost negative. La aceste animale, la locul de badijonaj, pielea prezintă o atrofie însemnată cu alopecie. La câteva săptămâni după începerea pensurării cu gudron se produce o reacție pronunțată a epitelului și a țesutului conjunctiv. Mai târziu se observă însă atrofia stratului epitelial al pielei, a foliculilor piloși, a glandelor sebacee precum și a țesutului conjunctiv. La început se constată o ușoară reacție vasculară, de cele mai de multe ori insignifiantă, pentru a face curând loc unei lipse complete de reacție vasculară. Infiltrația celulară din țesutul conjunctiv este formată îndeosebi dintr'un mare număr de mastocite. Comparând rezultatul badijonării, cu cel observat la animalele sensibile gudronajului vom observa că cel mai frapant fenomen este lipsa reacției vasculare și atrofia consecutivă a pielei și a țesutului conjunctiv.



## CAP. VI.

## ***Tumorile ce apar după badijonajul cu gudron nu sunt întotdeauna identice.***

În urma badijonajului cu gudron de proveniență, indigenă Babeș obține două feluri de tumori; uneori carcinome, alteori tumori cari atât macro cât și microscopic și evolutiv, corespund verucelor ce se întâlnesc la om. Alți autori consideră verucele ca o fază de dezvoltare sau de regresivitate a cancerului de gudron. Babeș bazat pe faptul că verucele apar chiar după încetarea badijonajului și numai pe locul care a fost badijonat, pe când cancerulele nu se dezvoltă nici odată după suprimarea badijonajului și apar chiar pe pielea ce nu a fost badijonată crede că în producerea celor două varietăți de tumori, modul de acțiune a gudronului diferă și ar fi chiar posibil ca elementul cancerigen să nu fie identic.

Borrel, Boez și de Coulon la fel prin badijonaje identice obțin uneori cancerule, alteori tumori benigne asemănătoare papiloamelor.

## CAP. VII.

## ***Leziunile viscerale în cancerul produs prin gudron.***

*Ficatul:* Cea mai mare parte din alterațiunile ficatului se încadrează în procesele progresive și numai în mică măsură în cele regresive. Se constată o proliferație foarte intensă a celulelor hepatice, cari formează mase întinse de celule, fără a forma cordoane caracteristice organului. Celulele hepatice prezintă și un mic grad de polimorfism. Procesul degenerativ este insignifiant și se

prezintă sub formă de degenerescență tulbure sau vacuolară, însă inconstant.

La iepurii sucombați în intoxicație, procesul degenerativ predomină asupra celui proliferativ, pe când la animalele cari au supraviețuit intoxicației și au făcut cancer, procesul degenerativ este excesiv de redus sau chiar lipsește. Alterațiunile productive interesează atât nucleul cât și protoplasma, manifestându-se prin hipertrofia și proliferația lor.

Gudronul absorbit produce printr'un mecanism încă necunoscut o proliferație a unor celule ale organismului și indeosebi a celulelor epidermului, ale celulelor limfatice și hepatice.

*Splina:* Modificările splinei sunt caracterizate printr'o atrofie extremă a foliculilor limfatici, dispariția splenocitelor, atrofia cordoanelor pulpei roșii, dilatarea sinurilor și o hipertrofie a elementelor reticulo-endoteliale, cari uneori poate fi foarte considerabilă, leziunile splinei asemănându-se cu acelea din *maladia lui Gaucher*. Atrofia foliculilor limfatici este urmată de hipertrofia centrului germinativ al altor foliculi, fiind expresia unei hipertrofii compensatoare. Se găsesc și particule de gudron, în parte intracelular.

*Plămâni:* Atât la suprafață, cât și în profunzimea țesutului pulmonar *Babeș* întâlnește deseori la animalele badijonate cu gudron, mici noduli gălbui, de mărimea unor boabe de linte. La nivelul acestor noduli se vede pe de o parte un proces degenerativ — necroza epitelului alveolar —, pe de altă parte un proces proliferativ al acestui epiteliu, reprezentat prin formațiuni de muguri epiteliali. Leziuni macroscopice nu să găsesc decât rareori și atunci este vorba de focare broncho-pneumonice. Metastaze carcinomatoase în rarele cazuri când există, sunt microscopice.

Din partea *ganglionilor limfatici*, se constată o diminuare ce merge uneori până la dispariția elementelor limfatice-foliculilor și cordoanelor medulare. Se mai ob-

servă tumefacția și multiplicarea celulelor sistemului reticulo-endotelial.

*Babeș* injectând subcutanat gudron la iepurii tînări, provoacă o oprire în dezvoltare. Modificările histopatologice ale diferitelor glande cu secreție internă îl determină să studieze rolul acestor glande în cancerul experimental prin gudron.

Astfel găsește *tiroida* iepurilor cari au făcut cancer de gudron mult mai mică decât a martorilor. Tiroida animalelor cari nu au făcut cancer de gudron, conține o cantitate mare de coloid. Coloidul diminuează mult la animalele cu cancer incipient, pentru a dispărea complect la acelea ce au carcinome bine dezvoltate. Se pare că modificările suferite de tiroidă precedă apariția cancerului. În favoarea acestei ipoteze pledează faptul că modificările tiroidei au fost constatate puțin timp, chiar câteva zile după apariția tumorii, precum și faptul că s'a constatat absența coloidului chiar la animalele tratate cu gudron, dar fără să fi făcut carcinome.

Dispariția coloidului nu pare să fie produsă prin acțiunea directă a gudronului asupra epiteliului tiroidian, ci consecutiv atrofiei timusului. Dovada e absența oricărei modificări a epiteliului tiroidian, iar pe de altă parte existența unei atrofii extreme a timusului, în cari cazuri s'a constatat absența coloidului tiroidian.

*Larionow* crede că este o augmentare a funcției tiroidiene, contrar părerilor lui *Babeș*.

*Timusul* animalelor injectate cu gudron este extrem de redus, uneori complect dispărut. Lobulii timici sunt de dimensiuni foarte reduse, cea mai mare parte din ei fiind înlocuiți cu o proliferație de țesut conjunctiv. În ceea ce privește forma acestor lobuli, ea este foarte variată; pe alocurea iau aspectul de bande rectilinii sau ondulate, sau uneori forme rotunde cu prelungiri. Structura lobulilor a suferit modificări considerabile. Atât substanța corticală cât și cea medulară apar intens colorate. Lobulii timici sunt formați din elemente celulare

variate, cu nucleu mare alungit, ovalar sau rotund. Unele din aceste celule sunt de tipul fibrocitelor, altele de tipul fibroblastelor sau a poliblastelor. Limfocitele sunt foarte rare sau complet dispărute.

Corpusculii lui *Hassal* de asemenea sunt dispăruți. Țesutul conjunctiv care se găsește între lobuli este foarte abundent, formând uneori câmpuri microscopice constituite numai din acest țesut. Acțiunea primitivă a gudronului asupra timusului consistă în distrucția limfocitelor din substanța corticală, prin fragmentarea și picnoza nucleilor. Celelalte aspecte morfologice ale leziunilor nu sunt decât secundare distrucției limfocitelor. Această acțiune carioclastică a gudronului, *Babeș* o atribuie arsenului ce se găsește în compoziția lui.

*Suprarenala*: Zona glomerulară este formată din celule cu protoplasma clară în colorația hematoxilină-eosină, invers de ceace găsim în stare normală. Cea mai mare parte dintre celule prezintă un spațiu clar, ce înlocuește protoplasma fie total, fie numai parțial.

Nucleii înconjurați de protoplasmă puțină sunt rotunzi, palid colorați, asemănători nucleilor din zona fasciculată. Zona fasciculată este în general formată din celule mult mai mici decât în stare normală, cu protoplasma uniform și intens colorată. Sunt și celule de dimensiuni foarte mari, colorate foarte palid, cu protoplasma vacuolară, nucleii mici intenși și uniform colorați. Grăsimea este diminuată apreciabil. Prezența vacuolelor din zona glomerulară și fasciculată dau dovada unei supraproducții, dar și unei rezorbții mult mai pronunțate a lipoizilor. În general procesul prezintă un caracter degenerativ.

*Ovarul*: *Babeș* găsește ovarul iepurilor cari au făcut cancer de gudron mult mai mare decât al martorilor. Mărirea volumului ovarelor la animale badijonate cu gudron este datorită aproape exclusiv numărului foarte ridicat de celule interstițiale, de dimensiuni mari și numai rareori prezinței de numeroși corpi luteinici. Aceste celule inter-

stițiale sunt de tip cu totul diferit de acelea cari se găsesc la animalele martore. Aceste celule sunt mari, de formă poligonală cu conturul foarte precis, lipite unele de altele luând aspectul celulelor epiteliale. Nucleul acestor celule este rotund, palid colorat. În protoplasmă se găsesc vacuole de dimensiuni variabile pline cu grăsime. Babeș consideră înmulțirea celulelor interstițiale ca o consecință a badijonărilor cu gudron. Mecanismul care ar provoca aceste modificări în ovar ar fi creșterea cantității de grăsime din sânge, lipemiei, precum și modificărilor survenite în funcția altor glande cu secrețiune internă, ce se repercută asupra ovarului.

*Din modificările pe care le-am văzut la diferite organe ale animalelor badijonate cu gudron, reese că aceste modificări sunt asemănătoare până la un punct, și se întâlnesc în acele organe cari au în structura lor elemente ce aparțin sistemului reticulo-endotelial. Aceste leziuni ar fi produse de unele substanțe ce intră în compoziția gudronului, și cari s'ar fixa pe sistemul reticulo-endotelial al organelor. Ipoteza aceasta este greu de verificat deoarece până astăzi nu posedăm o metodă care să ne permită identificarea particulelor de gudron ce eventual s'ar depune pe acest sistem.*

## CAP. VIII.

### ***Modificările morfologice și chimice a-le sângelui în cancerul produs din gudron.***

După Babeș modificările hematiilor sunt neînsemnate, și mai puțin constante decât ale globulelor albe, prezentând anisocitoză și poichilocitoză. Modificările cele mai importante după Babeș ar consta într'o leucopenie de cele mai de multe ori foarte pronunțată, ce rezultă

în primul rând din scăderea limfocitelor și mai puțin a polinuclearelor. *Möller* și *Bick* găsesc din potrivă o limfocitoză. Monocitele sunt aproape întotdeauna înmulțite.

Între modificările chimice se constată o diminuare a azotului ureic, o mărire a cantității azotului rezidual, datorit alterațiunii hepatice, produse de acțiunea generală toxică a gudronului. Ridicarea pragului azotului proteic este un fenomen inconstant, starea de denutriție a animalelor putând să facă variațiuni considerabile ale albuminozei sanghine.

Hiperglicemia și hipercolesterinemia, par a fi în strânsă legătură cu apariția primelor caractere de malignitate.

CAP. IX.

## ***Influența diversilor factori asupra dezvoltării cancerului exprimental prin gudron.***

Se pare că nu toate rasele de iepuri ar avea aceeași sensibilitate față de acțiunea cancerigenă a gudronului. Primele cancere experimentale prin gudron, obținute de *Itchikawa* și *Yamagiwa* pe iepurii din Japonia, au determinat pe autorii americani să încerce a verifica aceste rezultate. La început rezultatele pe iepurii de rasă americană au fost negative, mai târziu modificându-și tehnica le-a reușit totuși să obțină cancere, însă după un timp de badijonaj foarte îndelungat, de unde conchid, că rasa americană de iepuri este mult mai refractară.

După *Babeș* rasa belgiană de iepuri este cea mai sensibilă, obținând la aceste animale deseori cancere precoce la 18—19 zile, dela începutul badijonajului.

*Leroux* pe baza numeroaselor experiențe ce le-a făcut crede că iepurii negri sunt mai receptivi decât cei albi. *Babeș* însă nu a putut confirma această părere.

Badijonajul cu gudron încălzit la o anumită temperatură optimă, ar scurta mult timpul de incubare a cancerului de gudron. *Derom* badijonând șoarecii, la intervale de câte 2—3 zile cu gudron încălzit ajunge la următoarele concluzii: temperatura optimă la care se obțin cele mai bune rezultate a fi cea de 70° C. La animalele badijonate cu gudron la această temperatură, tumorile apărând mult mai precoce și luând o dezvoltare mai mare decât tumorile obținute cu gudron încălzit la 37°, 50°, 60° C. Infiltrația malignă de deasemenea este mult mai accentuată la cazurile cu tumori obținute cu gudron la 70° C.

Tot *Derom* precedând bandijonajul cu gudron, timp de 6 luni, cu simple excitații termice de 50° C. scurtează mult timpul de badijonaj necesar pentru a obține cancer.

Intinderea suprafeței de badijonat are iarăși un rol important; cu cât această suprafață va fi mai mare (8—10 cm<sup>2</sup>.) cu atât tumorile ce apar vor fi mai numeroase și i-au o dezvoltare mai mare.

Scarificările superficiale și repetate ale regiunii înainte de badijonaj, ar scurta iarăși timpul de incubatie a cancerului, la 3 săptămâni (*Deelman*). *Roussy* și *Leroux* nu au putut confirma aceste afirmațiuni a-le lui *Deelman*.

O relație strânsă ar exista și între glandele cu secreție internă și cancerul exprimental prin gudron. Astfel *Seel* concomitent cu badijonajul cu gudron făcând și injecții subcutanate odată pe săpt. cu O, 55 cc. extract din lobul posterior al hipofizei 10%, obține o întârziere exprimată în cea ce privește apariția cancerului. *Krotkina* observă, că sarcina accelerează creșterea tumorei, pe când lactația o întârzie.

*Maisin* și *Jackmin*, studiind influența glandelor sexuale asupra dezvoltării cancerului de gudron, constată că șoarecii castrați fac mult mai repede tumori și dau metastaze în 73%, pe când martorii numai în 33%.

Administrarea de glucoză în injecții subcutanate sau intravenoase accelerează apariția tumorii (*Rondoni*).

Insulina după *Munzer* și *Rupp* ar întârzia însă apariția cancerului de gudron. După cum am amintit hrana amestecată cu lanolină sau cu arsen accelerează apariția tumorilor.

## CAP. X.

### ***Gudronul ca substanță cancerigenă.***

Din cercetările întreprinse de diferiți autori în scopul de găsi cărei dintre substanțele complexe ce constituiesc gudronul, se datorește acțiunea sa cancerigenă, s'a pus în evidență o serie interesantă de date, fără ca această chestiune să fie până acum complet elucidată.

Studiind efectele gudroanelor de huiă și de lemn, *Hoffmann*, *Schreus* și *Zurhelle*, au fost isbiți de variabilitatea acțiunii cancerigene a diverselor gudroane, arătând că cel de lemn are efecte mai lente și inconstante față de cel de huiă.

Gudronul vegetal se caracterizează printr'o reacție net acidă, conținând o cantitate mică de parafină și naltalină fiind bogat însă în acizi din seria formică, alcooluri aldehide și acetone. Cu acest gudron *Kotzareff* badijonând față internă a urechilor la iepuri la intervale de 2—4 zile, nu obține carcinome decât abia la 70 de zile în medie, pe când cu gudron mineral la 40 de zile și chiar mai curând. *Nakamura* tot cu gudron vegetal obține rezultate analoage.

*Kennaway*, *Deelman*, *Maisin*, *Leitch* și *Bruno Bloch* studiind acțiunea cancerigenă a diverselor derivate ale gudronului ajung la concluzia că substanța cancerigenă se găsește îndeosebi în produsele ce distilă între 250—500° C. Experimentarea cu produsele ce distilă sub 300°



C. e foarte dificilă din cauza toxicității ridicate ale antracenului, oleului verde etc. . . . animalele sucombând precoce.

*Maisin* experimentând cu un gudron preparat într'o retortă rotativă la o temperatură relativ joasă, precum și cu oleurile ușoare și grele ce au fost extrase, arată că toate sunt lipsite de acțiune cancerigenă.

Dupe *Deelman*, *Rome* și *Jackmin* efectul cancerigen al gudronului variază după modul de fabricare, anume cel provenit din retorte orizontale este mult mai activ decât acel provenit din furnalele cu retorte verticale. Și gudronul produs de uzinele din București prin încălzirea huilei indigene la 900° C. în retorte orizontale are efecte cancerigene. (*Babeș*).

*Simoes Raposo* prin badijonări ale feței interne a urechii la iepuri cu alifie de anhidridă arsenioasă 10% în vaselină, obține carcinome cu evoluție histogenetică absolut analoagă cancerului de gudron. Pentru *Bayet* la fel arsenicul ar fi substanța cancerigenă, prezența lui în gudron ar determina producerea tumorilor maligne.

Această ipoteză este combătută de *Fibiger*, *Coulon* și *Roffo*, demonstrând prin analize chimice că, cantitatea de arsen decelabilă în organele animalelor supuse la badijonaj cu gudron, nu diferă de ceace se găsește la animalele sănătoase martore. De altfel cantitatea de arsen din gudronul utilizat la cele mai multe experiențe este așa de mică, aproape neglijabilă în raport cu cantitatea de arsen introdusă în mod curent în organism în scop terapeutic.

*Kennaway* studiind gudronul de lemn, gudronul uzinelor de gaz de huilă și al furnalelor înalte, ajunge la concluzia că singur acest din urmă ar fi lipsit de putere cancerigenă. Nici unul dintre produsele de distilație ale gudronului singur nu e susceptibil de a determina formația de tumori maligne. Parafina, îndeosebi încriminată de a avea proprietăți cancerigene, nu are de fapt decât o acțiune neglijabilă, la fel naftalina și isoleina. *Kennaway*

emite ipoteza existenței în gudron în doză infinitezimală a unei substanțe cancerigene instabilă, comparabilă hormonilor sau vitaminelor.

## CAP. XI.

# **Mecanismul de acțiune a gudronului.**

Mecanismul de acțiune a gudronului este general și local. Acțiunea generală se manifestă printr'o stare de intoxicație profundă a organismului, produsă de elementele solubile ale gudronului cari trec în circulația generală. Aceste produse solubile sunt absorbite prin piele la nivelul locului de badijonaj, găsindu-se apoi în diferite organe și mai ales în splină, unde au fost puse în evidență de *Roussy* și *Bierich* sub formă de mici granulațiuni negre.

La autopsia animalelor sucombate în această stare de intoxicație generală, găsim procese cu caracter degenerativ în diverse organe parenchimotoase. Uneori procesele degenerative sunt așa de pronunțate, mai ales în ficat, mergând chiar până la necroze. Acțiunea toxică a gudronului este independentă de locul de badijonaj și se manifestă cu aceleași caractere, chiar mai pronunțate, atunci când gudronul este introdus în organism prin injecții subcutanate, intramusculare sau intravenoase.

Această stare de intoxicație după cum au dovedit *Maisin*, *Masse*, *Teutschlaender* și alții este absolut necesară producerii cancerului. Unii autori ca *Mertens* merg mai departe, susținând că acțiunea cancerigenă a gudronului s'ar exercita mai mult pe cale generală, prin modificările coloido-chimice ale umorilor, precum și prin tulburări metabolice încă puțin precizate până azi.

Local, pe lângă proliferațiile cu caracter carcinos se găsesc dilatații și uneori chiar hemoragii capi-

lare, formare de vezicule și edem exudativ, iar mai târziu când apare tumoarea chiar necroze superficiale. Dilatarea capilarelor sanghine este datorită acțiunii paralitice asupra vaso-motorilor a unor substanțe ce intră în compoziția gudronului (xilol, benzină, carbol, creosot etc.). Edemul, formațiunile veziculare și necrozele sunt datorite acțiunii corozive a gudronului.

După *Champy* și *I. Vasiliu* mecanismul de acțiune a gudronului, pentru a produce cancere, ar fi următorul; diferiții fenoli și hidrocarburi cari intră în compoziția lui, pătrund prin stratul cornos al pielei disolvându-i grăsimea ce o conține și apoi chiar distruge acest strat, precum și foliculii piloși. Ori această distrugere repetată a elementelor din epiteliu au ca rezultată regenerarea rapidă a celulelor epiteliale, ajungând din cauza multiplicării extrem de rapide într'un stadiu când celulele scapă de sub procesele reglatoare normale.

CAP. XII.

## ***Cancere precoce produse prin gudron.***

Procedeele lui *Roussy* și *Leroux* de a badijona animalele cu gudron, la intervale de câte 8 zile, a dat rezultate pozitive abia la 4—5 luni. *Itchikawa* făcând pensulări tot la 2 zile, răcind aplicațiile numai dacă intoxicația generală amenință viața animalelor, obține primele manifestații neoplazice la 35 de zile, cari ajung la o dezvoltare deplină după 44—50 zile în medie.

*Kotzareff*, pensulând cu gudron electrolizat, adecă gudron de huilă adiționat de câțiva cc. de clorură de sodiu și apoi supus la acțiunea curentului electric, obține carcinome în 16—17 zile. Tot cu gudron electrolizat *Simoës Raposo* obține proliferații epiteliale cu caracter

carcinomatos la 3 săptămâni, după începutul badijonajului. Lui *Righi* și *Anardi* însă nu le-a reușit să accelereze apariția tumorii prin acest gudron.

*Bittmann* înaintea fiecărei badijonări cu gudron fricționând locul de pensulare cu eter de petrol, obține carcinome după 14 zile.

Cancere precoce, la 18—19 zile după începutul badijonajului, a obținut și *Babeș* fără a urma vreo tehnică deosebită. În câteva cazuri ale autorului, tumora a apărut pe fața externă a urechii, care n'a fost badijonată. Această localizare a tumorii, ar fi datorită frecăturilor repetate ale animalelor cu ghiarele mânjite de gudron. Apariția precoce crede a fi datorită asociației dintre acțiunea mecanică cu cea chimică a gudronului.

CAP. XIII.

## ***Carcinome produse prin gudron, la om.***

Se cunoaște de mult faptul că neoplasmalele cutanate apar mai frecvent la indivizii cari lucrează cu gudron sau subprodușii lui. În literatura cancerului produs prin gudron, sunt descrise câteva cazuri de carcinome a căror apariție este în strânsă legătură, fie cu arsuri accidentale cu gudron cald, fie prin badijonări în scop terapeutic cu produși ce conțin gudron.

Astfel, *Bang* în 1923, publică un caz unde este vorba de un lucrător al unei uzine de gaz, care într'un accident este ars la nivelul narinei stângi cu gudron foarte cald. După 16 zile i-se dezvoltă în acest loc un epiteliom spino-celular, tipic.

Nu mai puțin interesant este cazul publicat de *Jong*, în care s'a realizat un cancer experimental prin gudrolină. Anume un bolnav în vârstă de 77 ani, care este consultat pentru prima oară la spitalul Broca din

Paris în anul 1916. I-se pune diagnosticul de eczemă varicoasă a gambelor și i se recomandă un tratament cu gudrolină. Ameliiorându-i-se pruritul rebel în urma acestui tratament, pe care bolnavul cu mici intervale îl continuă timp de 8 ani, nevoind al înlocui cu alte medicamente ce-i se recomandă. În Ianuarie 1924, prezentându-se iar la consultație, da data aceasta se observă o mică tumoretă pe fața posterioară a gambei, indoloră și nepruriginoasă ce sângerează la cel mai mic contact. Examenul histo-patologic al biopsiei arată că este un carcinom spino-celular tipic.

*Gunsett.* descrie cazul unui individ care a fost ars cu asfalt topit, pe fața dorsală a policelui. Plașa evoluează în condiții bune, cicatrizându-se. Curând apare însă, la acest nivel, o tumoretă indoloră care la 3 luni după arsură, ajunge mărimea unei migdale. Examenul biopsic arată și aici prezența unui carcinom spinocelular cu perle epiteliale.

*Huguenin* descrie un caz de carcinom cu evoluție rapidă ce apare curând după o arsură cu mazout (rest după distilația petrolului).

#### CAP. XIV.

### ***Transmiterea cancerului de gudron prin extractul său filtrat***

Incercările lui *Roussy* și *Leroux* de a transmite cancerul de gudron prin extractul lor filtrat, a fost negativ. Se știe însă, că injecțiile de gudron deși foarte rareori dar totuși pot da naștere și la tumori cu caracter sarcomatos.

*Carrel* prin procedeul injecțiilor de gudron în soluție eterată făcute subcutanat într'o parte a regiunii toracice la găini, determină producerea unei tumori sarcomatoase în pulpa embrionară injectată, în partea opusă a tora-

celui. Această tumoare inoculată la 4 găini nu a dat naștere la sarcome. Însă extractul său filtrat injectat împreună cu pulpă embrionară la 4 găini i-a dat într'un caz un sarcom fusocelular de o malignitate extraordinară cu metastaze în ganglioni cervicali, moartea survenind foarte curând.

## CAP. XV.

### ***Incerări de imunizare contra cancerului de gudron.***

*Fibiger și Moeller* badijonând cu gudron pielea spatelui la un număr de aproape de 300 șoareci, dintre care la jumătate făcându-le injecții subcutanate în regiunea abdominală cu emulsie sterilă de piele embrionară de șoarece, repetând injecțiile la intervale de 3 săptămâni, constată că animalele astfel tratate, fac mult mai rar tumori, sau odată făcute, metastazele apar mult mai rar sau aproape de loc, contrar de ceace se observă la animalele neimunizate.

*Maisin și Van de Vyver* conduși de ideia că animalele se pot imuniza contra grefelor tumorale, prin injecții de suspensii de celule tumorale, încearcă acest procedeu la animalele badijonate cu gudron, făcându-le injecții cu suspensii de celule tumorale, în speță cu cancer de gudron.

Rezultatele au fost însă negative, mai toate animalele făcând tumori în urma badijonajului cu gudron. Așa că această problemă până în ziua de azi nu este complet elucidată, rezultatele fiind prea puțin satisfăcătoare.

## CAP XVI.

***Evoluția cancerului experimental produs prin gudron.***

Carcinomul experimental prin gudron odată apărut evoluează extrem de rapid, ajungând în câteva zile la o dezvoltare completă. Rămâne apoi câteva zile staționar, pentru ca apoi treptat treptat să diminueze, ajungând ca după 45—50 de zile dela suprimarea badijonajului să dispară complet. Metastazele sunt rari. Malignitatea acestor tumori este redusă, odată badijonările suprimate cu timpul se produce o vindecare spontană atât clinică cât și histologică. După părerea celor mai mulți autori între cari și Babeș prin aceasta nu s'ar înlătura natura canceroasă a acestor tumori, ci această vindecare spontană ar fi datorită unei exagerări a procesului de apărare a organismului contra cancerului, fapt ce se întâlnește uneori și în evoluția cancerului la om.

## ***Cercetări personale.***

După cum am amintit pentru a obține cancere experimentale se fac fie badijonări cu gudron, fie injecții cu soluții oleoase 8% de gudron după metoda lui *Mertens*.

Rezultatele ce se obțin însă după badijonaj sunt cu mult superioare celeilalte metode. Acest fapt fiind cunoscut m'a determinat să aleg metoda prin badijonaj. Experiențele le-am început asupra șoarecilor:

**Grupa I-a** de 3 șoareci: au fost badijonați cu gudron rece, pe regiunea cefei și interscapulară pe o suprafață de cca, 5—6 cm<sup>2</sup>. Aplicările de gudron la început le-am făcut la intervale de 2 zile, apoi din cauza intoxicației grave ce amenința viața animalelor, am rărit pensulările, făcându-le tot la 3 sau chiar la patru zile. Cu toate aceste precauțiuni primul animal sucombă la 7 zile, al doilea la 9 iar al treilea la 16 zile dela începutul badijonajului, într'o stare de intoxicație generală gravă cu o emaciere foarte pronunțată. La locul de badijonaj în afară de alopecia care a început să apară deja după a 2-a sau a 3-a badijonare, și care la șoarecele care a supraviețuit mai mult a ajuns să fie totală, nu se constată nici o altă alterațiune apreciabilă.

**Grupa II-a** tot de 3 șoareci; toți sucombă într'un interval de 6-15 zile, fără a prezenta nici o alterație mai importantă locală. Badijonajul a fost făcut și aici tot cu gudron rece (la temperatura camerei).

**Grupa III-a** de 2 șoareci. Technica de care m'am folosit a fost aceeaș ca și la cazurile precedente, gudronul



însă a fost aplicat cald 70° C. Unul sucombă la 6 altul la 9 zile dela începutul badijonajului.

Paralel cu badijonările cu gudron la sugestia D-lui Prof. Dr. Titu Vasiliu, am făcut la o grupă de 2 șoareci pensulări cu sol. apoasă 5% de fuxină. Badijonările cu această soluție le-am făcut la intervale de câte 2 zile. La locul de aplicație după 100 de zile nu se observă nimic deosebit, și revăzuți la 3 luni după încetarea badijonării rezultatul a fost tot negativ. Alopecie nu se produce, sau pe pielea rasă perii cresc din nou.

Organismul șoarecilor fiind foarte puțin rezistent stării de intoxicație produsă de trecerea substanțelor solubile ale gudronului în circulația generală, se obține o mortalitate excesiv de mare, în cazurile mele de 100%. Natural că numărul redus de cazuri nu-mi permite a afirma că în toate cazurile moartea survine în primele zile ale badijonajului, dar un fapt este cert că organismul șoarecilor este foarte debil suportând cu greu intoxicația cu gudron. Acest fapt m'a determinat să continuu badijonările cu gudron pe iepuri, animale mult mai rezistente și cel puțin tot atât de sensibile la acțiunea cancerigenă a gudronului.

Badijonările cu gudron la început le-am făcut tot la intervale de două zile. În săptămâna 2—4 dela începutul badijonajului când starea de intoxicație era mai gravă răream badijonările la trei sau două pe săptămână.

Pensulările au fost făcute pe fața internă a urechilor, acoperindu-o aproape în întregime cu gudron. Epilarea prealabilă recomandată de unii autori, nu sa dovedit a fi necesară, perii căzând spontan după câteva badijonări. În toate cazurile am folosit gudron mineral. Unii iepuri au fost badijonați cu gudron rece, la temperatura camerei, la alții am aplicat gudron încălzit la 70° C.

**Iepurile No. 1.** Se badijonează suprafața internă a urechilor cu gudron încălzit la 70° C. La 6 zile după

începerea badijonajului se observă un început de alopecie, dilatarea foliculilor piloși și o ușoară hipercheratoză. Această stare devine mai pronunțată în zilele viitoare, așa că în ziua 10-a dela începutul badijonărilor, căderea părului este completă și hipercheratoza mult mai însemnată. Ambele urechi se îngroașă treptat, ajungând de 2—4 ori grosimea normală. În porțiunea mijlocie a urechei drepte pe fața internă apare în ziua 38-a dela începutul badijonării o mică tumoretă cenușie ușor prominentă având un diametru de 2—3 milimetri. Animalul sucombă apoi peste câteva zile, ziua 48-a dela începutul badijonărilor, cu fenomene generale de intoxicație emaciere extremă și marasm.

Examenul histologic arată modificări profunde, atât ale epidermului cât și ale dermului suprafeței interne a urechei. Epidermul în multe părți lipsește, în altele este subțiat atrofic și iar în alte porțiuni este din contra îngroșat, cu deosebire straturile superficiale. În unele părți din stratul bazal pleacă muguri interpapilar cari refac structura completă a epidermului și se găsesc în continuare cu el sau izolați, formând masse mai mari sau mai mici în derm. Trabeculele epidermice sunt alungite ajungând până în apropierea țesutului cartilaginos. Se găsesc globi epidermici cu aspectul perlelor epiteliale izolate în derm. De asemenea se observă o înmulțire a capilarelor sanghine cu o hiperemie pronunțată și o infiltrație limfo-leucocitară între cari și multe eosinofile.

*lepurele No. II.* a fost badijonat cu gudron rece. Fiecare nouă badijonare ca de altfel în toate cazurile a fost precedată de curățirea mecanică a regiunii de resturile de gudron uscat. Urechile cu timpul devin mult mai îngroșate și mai ales urechea dreaptă spre marginea externă. Sucombă în ziua 60-a dela începutul badijonajului.

*Examenul histologic:* Pe suprafața internă a urechei se observă pe ici-colo hipercheratoze, uneori foarte pronunțate. Stratul bazal este mult mai îngroșat, din acest

strat pleacă muguri interpapilari. Aceste cordoane de celule se întind în profunzime ajungând până în apropierea țesutului cartilaginios. Capilarele sanghine sunt foarte dilatate și pline cu sânge. Se observă și numeroase vase de neoformație. În straturile profunde ale dermului, dar mai ales în jurul vaselor se observă o înmulțire a fibroblastelor și o ușoară infiltrație leucocitară.

Pe fața externă a urechei drepte în porțiunea care macroscopic apărea mai îngroșată se constată aceleași fenomene, însă hiperplazia stratului lui *Malpighi* și stratului bazal este mult mai pronunțată, mugurii interpapilari mai abundenți. În părțile profunde ale dermului se găsesc foarte numeroase placarde epiteliale izolate, ce i-au aspectul perlelor epiteliale.

**Iepurele No. III.** Technica badijonărilor a fost identică aceleia de care m'am servit și la cazurile precedente. Badijonajul a fost făcut cu gudron rece. Sucombă la 19 zile dela începutul badijonării într'o stare de intoxicație profundă și slăbire extremă, fără a prezenta local nici o modificare apreciabilă macroscopic, în afară de o alopecie completă.

La examenul *microscopic*, secțiunile făcute din ureche arată hipertrofia stratului cornos și lucid. Stratul lui *Malpighi* abia este format din 1—2 rânduri de celule, așa că în general întreg epidermul ne apare atrofic. Se observă din loc în loc și mici muguri interpapilari. În derm se văd vase puțin numeroase și ușor hiperemice cu infiltrație limfocitară perivasculară, uneori mai difuză.

**Iepurele No. IV.** Badijonat cu gudron rece. Alopecia este completă în ziua 10-a dela începutul badijonajului. Emacierea care pe zi ce trece devenind tot mai pronunțată m'a determinat să răresc badijonările, la două pe săptămână. Cu toate aceste precauțiuni iepurele sucombă la 33 de zile dela începutul badijonajului, prezentând o îngroșare difuză a ambelor urechi.

Tabloul histologic al acestui caz este foarte apropiat de acel observat în cazul No. I. poate ceva mai pu-

țin pronunțat și nu se observă infiltrație cu eosinofile. Notăm încă faptul că în trabeculii epidermici ce pleacă din stratul bazal, către partea lor distală prezintă globi formați din celule malpighiene, în care nucleul prezintă diferite forme de picnoză, ajungând până la o formă semilunară, așa cum sunt cunoscuți în formele precancerose. Leziunile din stratul malpighian par a premerge celorlalte hiperplazii,

**Iepurele No. V.** A fost badijonat cu gudron rece, la intervale de două apoi de trei zile. Sucombă la 44 de zile dela începutul badijonărilor, fără a prezenta leziuni evidente, apreciable macroscopic.

*Microscopic;* secțiuni numeroase din diferite părți ale urechilor ne arată pe alocurea atrofii foarte pronunțate ale tuturor straturilor epidermului. Se găsesc și regiuni în care hipercheratoza este mai mult sau mai puțin pronunțată. Sunt și locuri mai rari unde straturile epidermului sunt mai îngroșate, mai ales stratul lui Malpighi și stratul bazal, din care pleacă muguri interpapilari. În derm se găsesc pe alocurea și noduli epidermici cu aspectul perlelor epiteliale.

**Iepurele No. VI.** Badijonat cu gudron rece. Încă după primele badijonări starea generală agravându-se din ce în ce, am rărit pensulările aplicându-le la trei sau patru zile. Animalul sucombă la 29 de zile dela începutul experienței. La examenul macroscopic ambele urechii apar mai îngroșate. Pe fața internă a urechei stângi se observă mici leziuni ulcerative. La examenul *microscopic;* al secțiunilor făcute din urechi se observă leziuni exulcerative ale epidermului, acoperite de țesut fibrino-purulent. În unele părți stratul epitelial este atrofic, în altele hiperplaziat. Se găsesc numeroși trabeculi epiteliali și muguri intertrabeculari cari uneori merg până aproape de țesutul cartilaginios al urechii. Vasele sunt înmulțite și dilatate. Infiltrația leucocitară masivă, cu limfocite, celule rotunde și rari polinucleare. Este deci vorba de o stare precancerasă cu o infecție suprapusă.

**Iepurele No. VII.** Badijonajul a fost făcut cu gudron rece. Sucombă la 25 de zile dela începutul badijonajului. La examenul local al urechilor macroscopic nu se observă nimic deosebit

Examenul *microscopic*; In unele părți epiteliul este atrofic. Sunt și multe regiuni în care hipercheratoza este destul de pronunțată.

Din stratul bazal pleacă muguri interpapilari, către straturile profunde ale dermului. In straturile profunde ale hipodermului în apropiere de țesutul cartilagos se găsesc noduli epiteliali izolați, cu aspectul perlelor epiteliale. Capilarele sanghine sunt dilatate și înmulțite, în jurul lor se găsesc fibroblaste numeroase și o ușoară infiltrație limfocitară. Deci și în acest caz este vorba numai de un proces iritativ precanceros.

**Iepurele No. VIII.** Badijonat cu gudron încălzit la 70° C. In săptămâna două se observă o îngroșare difuză a ambelor urechi care devine tot mai pronunțată în săptămâna următoare. In ziua 36-a dela începutul badijonajului se observă două tumorete de cca 2 mm. diametru ce proemină ușor pe fața internă a urecheii stângi. In ziua 41-a dela începutul experienței animalul sucombă.

Examenul *microscopic*; Secțiunile făcute dela nivelul acestor mici tumorete ne arată o hiperplazie foarte pronunțată a stratului malpighian și a stratului bazal, din care pleacă numeroase cordoane epiteliale ce ajung până în straturile cele mai profunde ale hipodermului. Se găsește și o hiperplazie pronunțată a epiteliului foliculului pilos. In straturile profunde ale hipodermului în apropiere de țesutul cartilagos se găsesc cordoane epiteliale cu cariochineze, precum și numeroase formațiuni ce prezintă întru totul aspectul perlelor epiteliale.

In derm se mai observă o infiltrație foarte bogată cu polinucleare, și numeroase eosinofile.

Din cele descrise rezultă că tumorete apreciabile macroscopic s'au produs numai în cazul I și VIII., adecă la acele animale cari au fost badijonate cu gudron cald.

Tablouri microscopice absolut identice celor ce se văd în carcinomele spino-celulare sau întâlnit și în cazurile II. și IV. În cazurile V., VI. și VII. se constată la examenul microscopic numai o stare precanceroasă, iar în cazul III. nu se constată nici o modificare apreciabilă nici macro și nici microscopic.

**Leziunile viscerale** fiind de cele mai de multe ori foarte asemănătoare le voi descrie împreună.

La examenul microscopic *ficatul* mai ales în cazul III, VI și VII, pe secțiune prezintă o colorație gălbue deschisă, cu desenul structural șters. Consistența fiind diminuată se rupe cu cea mai mare ușurință. Secțiunile microscopice arată leziuni degenerative profunde, mai însemnate în jurul venelor centro-lobulare, unde trabeculii hepatici sunt distruși, nucleii fiind în mare parte dispăruți. În unele părți zonele cu aspect necrotic sunt foarte întinse. La periferia lor, la locul de trecere către țesutul relativ normal se observă în secțiunile colorate cu Scharlach o infiltrație grăsoasă foarte abundentă a celulelor hepatice. Leziunile degenerative sunt mai puțin pronunțate la cazurile cari au făcut cancer.

La cazurile cari au făcut cancer se găsește un proces proliferativ destul de însemnat al celulelor hepatice, precum și a țesutului interstițial care în unele părți merge până la izolarea lobulilor hepatici. Acest țesut este bogat infiltrat cu celule leucocitare.

**Pulmonii.** În mai multe cazuri am întâlnit noduli de mărimea unor boabe de linte, ce iau o colorație gălbue asemănătoare acelor descriși de Babeș la iepuri badijonați cu gudron. La examenul microscopic al secțiunilor făcute prin acești noduli se observă un proces degenerativ. Cazul No. III, și IV au prezentat broncho-pneumonii bilaterale.

**Splina** microscopic nu prezintă vreo leziune apreciabilă, decât o atrofie uneori destul de pronunțată. Microscopic se găsește o dilatare foarte pronunțată a sinu-

rilor. Unii foliculi sunt atrofiați alții din potrivă foarte hiperplaziați. Celulele reticulo-endoteliale sunt uneori foarte hipertrofiate.

Rinichii în câteva cazuri au prezentat leziuni degenerative ale celulelor tubilor contorți.



## Concluziuni.

1. Pentru a produce cancere experimentale, am badijonat cu gudron regiunea dorsală la șoareci, iar la iepuri fața internă a urechilor.

2. Șoarecii sunt foarte sensibili la intoxicația generală produsă prin trecerea substanțelor solubile ale gudronului în circulația generală, mortalitatea lor fiind foarte ridicată în primele zile după badijonaj.

3. Badijonajele repetate cu gudron, pe fața internă a urechilor la iepuri, au dat în 4 cazuri (1, 2, 4, 8) tablouri microscopice absolut identice carcinomului spinocelular cu perle epiteliale.

4. La nivelul regiunii badijonate, la animalele cari nu au făcut cancere se constată lipsa reacției vasculare cu atrofia consecutivă a tuturor straturilor pielei.

5. Leziunile viscerale la animalele badijonate cu gudron se manifestă prin procese proliferative și degenerative, și se întâlnesc în acele organe cari au în structura lor elemente ce aparțin sistemului reticulo-endotelial.

6. La animalele sucombate în stare de intoxicație profundă, produsă de gudron, fără să fi făcut cancere, leziunile hepatice se manifestă prin leziuni degenerative foarte pronunțate, mergând uneori până la necroze.

7. Pensulările cu soluție apoasă de fuxină 5<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, pe fața dorsală la șoareci la intervale de câte 2 zile, după 100 zile nu s'a obținut nici un rezultat, observate la alte 3 luni după încetarea pensulării rezultatul a fost tot negativ.

*Văzută și bună de imprimat.*

Președintele tezei,  
(ss) Prof. Dr. T. Vasiliu.

Decanul Facultății,  
(ss) Prof. Dr. C. Grigoriu



## Bibliografie.

1. Babeş A. — Buletin du Cancer. T. XVIII. p. 328. T. XIX. p. 100. p. 162. p. 232. p. 322. p. 327. p. 404. și p. 765. T. XX. p. 420. C. R. d. l. Acad. des Sciences. Nov. 1929.
2. Babeş și Dna Dr. Lazarescu-Panțu. — C. R. Soc. de Biol. Iunie 1928.
3. Babeş și Dr. Șerbănescu. — C. R. Soc. de Biol. T. 96. 1928. — Bulletin du Cancer. T. XVII. No. 5. — Bulletin du Cancer. T. XVIII. p. 194.
4. Bayet et Slosse. — Bull. de l'Acad. de Med. Belgique. T. XXIX. No. 4. — Congres du Cancer. Strasbourg, 1923.
5. Bierich R. — Wirch. Arch. f. Path. Anat. u. Phisiolog T. 239. 1922.
6. Bierich u. Moeller. — Münchener Med. Wochenschr. No. 24. s. 1361.
7. Boivin A. — C. R. Soc. de Biol. No. 25. 1927.
8. Bonne C. — C. R. Soc. de Biol. T. 93. p. 906. — Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Harrem. No. 11. p. 1318. și p. 3314.
9. Borrel, Boez, Coulon. — C. R. Soc. de Biol. 1923.
10. Carel A. — C. R. Soc. de Biol. T. 92. p. 491. p. 1943. T. 93. p. 10. p. 1278. și T. 94. p. 337.
11. Champy et Vasiliu. — Bulletin du Cancer. T. XII. 1923
12. Covrea M. și Raffo. — Bull. Inst. m. exp. Buenos-Aires. T. II. 1926.
13. Deelman. — Bulletin du Cancer. T. XII. p. 24. și p. 715. — Zeitschrift für Krebsf. 1922 T. 19. p. 2. — Klinische Wochenschrift. 1924. No. 29.

14. *Delbet.* — Bulletin du Cancer. T. XII.
15. *Derom.* — Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 422.
16. *Dreyfuss u. Bloch.* Archiv. f. Dermatologie u. Syphilig. B. 140. h. 1.
17. *Castiglioni.* — Boll. Soc. Biologia sperimen. Naples. 1927. No. 6. p. 636.
18. *Eight A. M.* — Scien. Rep. o. t. imperial Cancer research. Londra. 1923.
19. *Ferrero.* — Arch. Scinze Med. Turin. Vol. 48. No. 2.
20. *Fibiger și Bang.* — Acad. Royal des Sciences et des Lettre. du Danemark. 1921.
21. *Fibiger I.* — Bulletin du Cancer. T. X. p. 233. Acta Chirurgica Scandinava, Vol. 60. fasc. 4.
22. *Guldberg G.* — Norsk. Magazin f. Laegevid. Oslo. 1927. No. 6. p. 425.
23. *Gunsett A.* — Bulletin du Cancer. T. XIX. p. 459.
24. *Juhasz u. Schaffer.* — Arch. f. Exp. z. Iena. 1926. No. 3.
25. *Itchikawa et Baum.* — Bulletin du Cancer. T. XII. p. 686. T. XIII. p. 27. p. 107. p. 386. p. 257.
26. *Itchikawa, Baum et Uwatoko.* — Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 569.
27. *Itchikawa et Uwatoko.* — Bulletin du Cancer T. XIII. p. 626.
28. *Itchikawa, Nakahara et Uwatoko.* — Bull. du Cancer, T. XIII. 374.
29. *Jong, Mayer et Martineau.* — Bull. du Cancer. T. XIII. p. 326.
30. *Kennaway E.* — British. Medical Journal. Londra. 1924.
31. *Kotzareff A. et Morsier I.* — Les Neoplasmes. Paris. 1927. No. 5. p. 274.
32. *Kreyber.* — British. Journal Exp. path. Londra. 1927. T. 8. p. 465. Zeitschr. f. Krebsforsch. Berlin. T. 26. p. 191.
33. *Krotkina.* — Zeitschr. f. Krebsforsch. Berlin. 1914.
34. *Larionow.* — Zeitschr. f. Krebsforsch. Berlin. 1929. p. 202.

35. *Lecloux I.* — C. R. Soc. de Biol. T. 91. 1924.
36. *Leitch A.* — British Medical Journal. Londra 1922.
37. *Lowenthal K.* — Klin. Woch. Berlin 1927. Bd. VI. p. 2140.
38. *Maisin et Desmedt.* — C. R. Soc. de Biol. T. 94. p. 771.
39. *Maisin, Desmedt et Jackmin.* — C. R. Soc. de Biol. T. 94. p. 769.
40. *Maisin et François.* — Ann. Médecine. Paris 1928. Nr. 4. p. 455.
41. *Maisin et Masse.* — C. R. Soc. de Biol. T. 93. p. 449.
42. *Maisin, Rome et Jackmin.* — C. R. Soc. de Biol. T. 93. p. 767.
43. *Maisin et van Vyver.* — C. R. Soc. de Biol. T. 94. p. 772.
44. *Mamlloz.* — Bull. Acad. de Méd. Paris. 1929. No. 27. p. 47.
45. *Marschal-Findlay.* — The Lancet. Londra. 1925. T. 208. p. 714.
46. *Menetrier.* — Bulletin du Cancer. T. XIII.
47. *Menetrier, Peyronet Surmont.* — Bulletin du Cancer. T. XII. p. 10
48. *Mertens V.* — Zeitschr. f. Krebsforsch. 1926. Bd. 23.
49. *Murphy și Sturm.* Journ. o. Exp. Med. Baltimore 1925. No. 4. p. 693.
50. *Nakamura K.* — Gann. Tokio. 1927. T. 21. No. 3. p. 40.
51. *Parodi.* Boll. Lega. ital. contro il cancro. Milan 1928. No. 1. p. 2.
52. *Paszkieurcz.* — Rev. analytique de Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 4.
53. *Péricaud H.* — Progrés Medical. Paris 1927. No. 36. p. 1388.
54. *Polettini.* — Patologica Genev. 1928. No. 435. p. 4.
55. *Raposo Simoes L.* — C. R. Soc. de Biol. T. 98. p. 86. p. 100. și p. 999.

56. *Raymond Petit*. — Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 629.
57. *Rémond, Sendrail et Boullieaud*. — Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 750.
58. *Rieding R.* — C. R. Soc. de Biol. T. 89. 1923.
59. *Rondoni P.* — Klin. Wochs. Berlin 1926. Bd. 5. No. 11.
60. *Roussy G.* — Presse Medicale 1927. No. 54. p. 849.
- Cancer control Symposium Surg. Gyn. Obst. Chicago. 1927. T. 44. p. 185.
61. *Roussy, Leroux et Peyre*. — Bulletin du Cancer. T. XIII. p. 164. și p. 587. Presse Medicale 1922. No. 30. p. 1061.
62. *Salmon P.* — C. R. Soc. de Biol. T. 97. p. 28.
63. *Seel*. — Zeitschr. f. Krebsforsch. 1924. Bd. 22.
64. *Spirito F.* — Arch. Obst. e. Gin. Naples. 1929. No. 8. p. 548.
65. *Slye Maud*. — Journal Cancer Research. New-York 1927. T. II. N. 2. p. 135.
66. *Teutschlaender*. — Zeitschr. f. Krebsforsch 1923. Bd. 20.
67. *Vignes et Duhail*. — Biolog. Med. 1925. T. XV.
68. *Witzleben*. — Klin. Woch. Berlin, 1925. Bd. 4.
69. *Bang Fridtjof*. — Congrès du Cancer de Strasbourg 1923. — Réunion Danoise de Biol. 1922. T. 87 p. 757.
70. *Fibiger et Moeler*. — C. R. Soc. de Biol. T. 96. p. 1463.
71. *Chabad L. M.* — Vestnik Roentguenologuyi i radiologuyi Leningrad 1927. T. 5. p. 171.