

**EUR 2752 d.f.i.n.e**

**EUROPEAN ATOMIC ENERGY COMMUNITY – EURATOM**

**ACTION OF PADUTIN  
ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS**

by

**S. SIMON(\*), A. MASSART(\*\*) and J. RODESCH (\*\*\*)**

(\*) Cancer Center of the Free University of Brussels

(\*\*) Medical Consultant to Euratom

(\*\*\*) Directorate-General for Research and Training, Euratom

1966



**Directorate-General for Administration and Personnel**

**Medical Service**

**Paper presented at the 11th World Radiology Congress  
Rome - Italy, September 22-28, 1965**

## LEGAL NOTICE

This document was prepared under the sponsorship of the Commission of the European Atomic Energy Community (EURATOM).

Neither the EURATOM Commission, its contractors nor any person acting on their behalf:

Make any warranty or representation, express or implied, with respect to the accuracy, completeness, or usefulness of the information contained in this document, or that the use of any information, apparatus, method, or process disclosed in this document may not infringe privately owned rights; or

Assume any liability with respect to the use of, or for damages resulting from the use of any information, apparatus, method or process disclosed in this document.

This report is on sale at the addresses listed on cover page 4

au prix de FF 6,—

FB 60.—

DM 4.80

Lit. 750

Fl. 4.30

Printed by Snoeck-Ducaju & Fils  
Brussels, July 1966

**EUR 2752 d.f.i.n.e**

**ACTION OF PADUTIN ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS**  
by S. SIMON (\*), A. MASSART (\*\*) and J. RODESCH (\*\*\*)

- (\*) Cancer Center of the Free University of Brussels
- (\*\*) Medical Consultant to Euratom
- (\*\*\*) Directorate-General for Research and Training, Euratom

European Atomic Energy Community - EURATOM  
Directorate-General for Administration and Personnel—Medical Service  
Paper presented at the 11th World Radiology Congress  
Rome-Italy, September 22-28, 1965  
Brussels, June 1966 - 40 Pages - FB 60

**EUR 2752 d.f.i.n.e**

**ACTION OF PADUTIN ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS**  
by S. SIMON (\*), A. MASSART (\*\*) and J. RODESCH (\*\*\*)

- (\*) Cancer Center of the Free University of Brussels
- (\*\*) Medical Consultant to Euratom
- (\*\*\*) Directorate-General for Research and Training, Euratom

European Atomic Energy Community - EURATOM  
Directorate-General for Administration and Personnel—Medical Service  
Paper presented at the 11th World Radiology Congress  
Rome-Italy, September 22-28, 1965  
Brussels, June 1966 - 40 Pages - FB 60

Deinsulinized pancreatic extracts (Padutin) have a cicatrizing trophic action on torpid wounds. When used in the treatment of acute and chronic radio-lesions they give promising results.

In man, the treatment of accidental radio-necroses and serious effects of radiotherapy gives good results in 80 % of cases, failures in 16 %, resistance in 4 %. A marked diminution of pain recurs almost immediately. The extreme diversity of radio-lesions makes it necessary to draw up a therapeutic plan for each individual case. The treatment period varies from two months to one year. It is helpful to continue administering booster doses. The same treatment can be re-applied successfully should the lesions recur.

Positive results have been obtained in cases of acute and chronic cutaneous radio-necrosis, radio-myositis, radio-necrosis of the cervix, the bladder, the mucous membranes, the bones, and in instances of delayed cicatrization, etc.

Deinsulinized pancreatic extracts (Padutin) have a cicatrizing trophic action on torpid wounds. When used in the treatment of acute and chronic radio-lesions they give promising results.

In man, the treatment of accidental radio-necroses and serious effects of radiotherapy gives good results in 80 % of cases, failures in 16 %, resistance in 4 %. A marked diminution of pain recurs almost immediately. The extreme diversity of radio-lesions makes it necessary to draw up a therapeutic plan for each individual case. The treatment period varies from two months to one year. It is helpful to continue administering booster doses. The same treatment can be re-applied successfully should the lesions recur.

Positive results have been obtained in cases of acute and chronic cutaneous radio-necrosis, radio-myositis, radio-necrosis of the cervix, the bladder, the mucous membranes, the bones, and in instances of delayed cicatrization, etc.

**EUR 2752 d.f.i.n.e**

**EUROPEAN ATOMIC ENERGY COMMUNITY – EURATOM**

**ACTION OF PADUTIN  
ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS**

by

**S. SIMON(\*), A. MASSART(\*\*) and J. RODESCH (\*\*\*)**

(\*) Cancer Center of the Free University of Brussels  
(\*\*) Medical Consultant to Euratom  
(\*\*\*) Directorate-General for Research and Training, Euratom

1966



**Directorate-General for Administration and Personnel  
Medical Service**

**Paper presented at the 11th World Radiology Congress  
Rome - Italy, September 22-28, 1965**

WIRKUNG VON PADUTIN BEI AKUTER UND CHRONISCHER RADIO- DERMATITIS . . . . .	3
ACTION DE LA PADUTINE SUR LES RADIODERMITES AIGÜES ET CHRONIQUES . . . . .	11
AZIONE DELLA PADUTINE SU ALCUNE RADIODERMITI ACUTE E CRONICHE . . . . .	19
DE WERKING VAN PADUTINE BIJ ACUTE EN CHRONISCHE RADIO- DERMATITIS . . . . .	27
ACTION OF PADUTIN ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS	35

## SUMMARY

Deinsulinized pancreatic extracts (Padutin) have a cicatrizing trophic action on torpid wounds. When used in the treatment of acute and chronic radio-lesions they give promising results.

In man, the treatment of accidental radio-necroses and serious effects of radiotherapy gives good results in 80 % of cases, failures in 16 %, resistance in 4 %. A marked diminution of pain recurs almost immediately. The extreme diversity of radio-lesions makes it necessary to draw up a therapeutic plan for each individual case. The treatment period varies from two months to one year. It is helpful to continue administering booster doses. The same treatment can be re-applied successfully should the lesions recur.

Positive results have been obtained in cases of acute and chronic cutaneous radio-necrosis, radio-myositis, radio-necrosis of the servix, the bladder, the mucous membranes, the bones, and in instance of delayed cicatrization, etc.

EUROPÄISCHE ATOMGEMEINSCHAFT – EURATOM

**WIRKUNG VON PADUTIN  
BEI AKUTER UND CHRONISCHER RADIODERMATITIS**

von

**S. SIMON(\*) , A. MASSART(\*\*) und J. RODESCH(\*\*\*)**

(\*) Krebsforschungszentrum der Freien Universität Brüssel

(\*\*) Vertrauensarzt der Europäischen Atomgemeinschaft

(\*\*\*) Generaldirektion Forschung und Ausbildung der Europäischen Atomgemeinschaft - Abteilung Biologie

Generaldirektion Verwaltung und Personal

Ärztlicher Dienst

Vortrag gehalten bei dem 11. Weltkongress für Radiologie

Rom - Italien, 22.-28. September 1965





Gegen akute oder als Spätschaden auftretende Radionekrose und chronische Radio-dermatitis, die einen Alptraum für die Radiologen und eine Qual für die Bestrahlten darstellen, ist bisher noch keine befriedigende Therapie gefunden worden.

Seit den Arbeiten von Vaquez und seinen Schülern (1931), die 1947 von Benard und 1951 von Gley wieder aufgenommen wurden, weiß man, daß desinsulinisierte Pankreas-Auszüge sich trophisch auf atonische Wunden auswirken. Von dem Umstand ausgehend, daß Strahlenschäden auf Grund der beobachteten mikroskopischen Aspekte der Endarteritis obliterans verwandt sein dürften, ist einer von uns auf den Gedanken gekommen, die Wirkung von Pankreas-Auszügen auf Wunden zu untersuchen, die auf eine infolge Unfalls empfangene zu hohe Dosis ionisierender Strahlen zurückzuführen sind. Das bei diesen Arbeiten angewandte Präparat ist unter der Handelsbezeichnung „Depot-Padutin“ bekannt.

Die ersten klinischen Ergebnisse waren sehr ermutigend, jedoch schwer zu interpretieren, da die behandelten unfallbedingten Strahlenschädigungen unterschiedlichen Grades waren und ein disparates Ganzes darstellten.

Wir haben anschließend Versuche (\*) an Tieren (Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Schweinen) durchgeführt. Wir werden hier jedoch nur über die Versuche an Ratten berichten, die allerdings durch an anderen Tierarten vorgenommene, aber noch nicht abgeschlossene Versuche bestätigt worden sind. Die Bestrahlungen werden an Gruppen von je 10 erwachsenen Tieren gleicher Abstammung, gleichen Alters und gleichen Geschlechts vorgenommen; die Tiere erhalten mittels einer 50-kV-Anlage entweder mit einem 0,5 Al-Filter (Fluß 8 000 R/min) oder ohne Filter (Fluß 45 000 R/min) eine einzige Dosis auf eine Hautfläche von 20 mm<sup>2</sup>. Es muß bis zu einer Dosis von 10 000 R gegangen werden, wenn nach drei Wochen tiefe Ulcerationen erscheinen sollen; bis zu einer Dosis von 30 000 R tritt in 12 bis 13 Wochen Spontanvernarbung ein. Bei einer Dosis von 50 000 R sind bei einigen Tieren noch nach 20 Wochen Wunden vorhanden. Nach Empfang von Dosen zwischen 60 000 und 80 000 R findet bei den Vergleichstieren keine Spontanvernarbung mehr statt.

Wird Padutin unmittelbar nach der Bestrahlung injiziert, so tritt eine ungünstige Wirkung ein. Beginnt man mit der Anwendung jedoch erst nach 3 Wochen, wenn die Strahlenschäden auftreten, so stellt man fest, daß bei Dosen von 10 000 bis 20 000 R die Heilung schneller vor sich geht als bei den Vergleichstieren. Bei Dosen von 30 000 R verringert sich die Heilungsdauer um die Hälfte; bei Dosen zwischen 50 000 und 80 000 R tritt die Vernarbung bei sämtlichen Tieren zwischen 6 und 13 Wochen ein (Tabelle I).

---

(\*) Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses. P. Mandel, C. Gary, F. Imbaud, J. Rodesch et A. Massart, Rapport EUR 2151.f, 1965.

Etude expérimentale du traitement des radiolésions par la Padutine-Dépôt (Kalliceréine). P. Mandel, J.H. Mantz, C. Gary, M. Delemen, P. Michaelidis, J. Rodesch et A. Massart (3 volumes), Rapports EUR 2477.f Vol. I, II, III, 1966.

Tabelle I

## BEHANDLUNG AKUTER RADIONEKROSEN BEI RATTEN MIT PADUTIN

Empfangene Dosis (50 kV)	Dauer der Heilung	
	Vergleichstiere	Behandelte Tiere (2 biologische Einheiten alle zwei Tage vom 21. Tage an)
10 000 R (Filter 0,5 Al)	7 - 12 Wochen	schneller
20 000 R (Filter 0,5 Al)	12 Wochen	schneller
30 000 R (nicht gefiltert)	12 - 13 Wochen	etwa 6 Wochen
50 000 R (nicht gefiltert)	20 Wochen, oder keine Heilung	12 Wochen
60 000 R (nicht gefiltert)	keine Heilung nach 20 Wochen	6 - 13 Wochen
70 000 R (nicht gefiltert)	keine Heilung	6 - 13 Wochen
80 000 R (nicht gefiltert)	keine Heilung, Tod einiger Versuchstiere	6 - 13 Wochen

Die an Meerschweinchen durchgeführten Kontrollversuche zeigen, daß nach einer Bestrahlung von 45 000 R Padutin eine Vernarbung in 5 bis 8 Wochen bewirkt, während die Vernarbung bei den Vergleichstieren 12 bis 14 Wochen braucht. Das Kaninchen reagiert in gleicher Weise.

Zur genauen Ermittlung des Heilungsvorgangs werden zur Zeit histologische und biochemische Forschungsarbeiten durchgeführt.

Systematische Versuche zur Sammlung klinischer Erfahrungen beim Menschen sind nicht möglich. Die langsame Entwicklung der Radiodermatitis und der Radionekrose ist jedoch bekannt. Man weiß ferner, daß die Entwicklung bei den einzelnen Patienten unterschiedlich ist, und daß manche Schäden unter der Einwirkung verschiedener gefäßerweiternder Mittel verheilen. Bevor wir mit der Padutin-Behandlung begannen, haben wir daher in sämtlichen Fällen während einiger Wochen die üblichen herkömmlichen Medikationen versucht und nur, wenn diese nicht wirkten, wurde Padutin verordnet.

Von den Fällen, in denen eine Padutin-Behandlung durchgeführt wurde, liegen 103 weit genug zurück, um die erzielten Ergebnisse beurteilen zu können. Tabelle II gibt einen Überblick über die Art der behandelten Strahlenschäden und über die erzielten Ergebnisse. Die Fälle gliedern sich wie folgt:

- 3 Fälle akuter Radionekrose,
- 49 Fälle kutaner Radionekrose nach einer Krebsbehandlung und einer langen Heilungszeit,
- 10 Fälle sehr alter kutaner Radionekrosen, die praktisch niemals behandelt worden waren,
- 20 Fälle chronischer Radiodermatitis mit darunter liegender Myofibrose nach Brustkrebsbestrahlungen,
- 13 Fälle von Radionekrose an anderen Stellen als der Haut (3 an der Vulva, 3 an der Blase, 1 an der Zunge, 5 an der Mundschleimhaut, 1 am Gebärmutterhals),
- 8 Fälle von Hautkrebs, bei denen die Neubildung durch Radium oder Röntgenstrahlen zum Stillstand gebracht worden war, die Wunden jedoch nach mehreren Monaten noch nicht verheilt waren.

Von sämtlichen Patienten mußten vier die Behandlung vorzeitig unterbrechen, weil sich durch die Behandlung allgemeine Beschwerden eingestellt hatten. In 16 Fällen war die Behandlung erfolglos; in 83 Fällen war ein positives Ergebnis zu verzeichnen.

Tabelle II

MIT PADUTIN BEHANDELTE STRAHLENSCHÄDEN BEIM MENSCHEN

Art des Strahlenschadens	Zahl der Fälle	Erfolg	Erfolglos behandelte Fälle	Behandlung nicht vertragen
Akute Radionekrosen	3	3	—	—
Als Spätschaden auftretende kutane Radionekrosen	49	35	11	3
Alte Radionekrosen	10	9	1	—
Chronische Radiodermatitis der Brust	20	16	3	1
Radionekrosen an sonstigen Organen	13	12	1	—
Verzögerte Vernarbung	8	8	—	—
Insgesamt	103	83 (80,5 %)	16 (15,5 %)	4 (4 %)

Die Anfangsbehandlung umfaßt drei intramuskuläre Injektionen von Depot-Padutin je Woche. Wird auf die Behandlung günstig angesprochen, so wird als erstes Symptom eine erhebliche Verringerung der Schmerzen festgestellt, die sogar vollständig aufhören können; diese — für den Patienten außerordentlich wichtige — subjektive Reaktion tritt im allgemeinen schon ein, bevor der makroskopische Aspekte der Wunde sich ändert. Sie ist ein gutes Vorzeichen für die künftige Entwicklung. Nach einer jeweils verschiedenen Anzahl von Injektionen säubert sich die Wunde, und das Aussehen der darunterliegenden Gewebe wird weniger atonisch. Die Zeit bis zur vollständigen Vernarbung ist unterschiedlich; dies erklärt sich zumindest teilweise aus der großen Vielgestaltigkeit der von uns behandelten Strahlenschäden; von 34 Heilungen strahleninduzierter Spätnekrosen traten 20 nach einer Behandlung von ein bis zwei Monaten ein, 7 nach drei bis sechs Monaten und 7 nach sechs Monaten bis zu einem Jahr.

Die Behandlung darf nicht zu schnell eingestellt werden; wir haben einige Rückfälle beobachtet, die durch eine Wiederaufnahme der Therapie aufgehalten werden konnten. Zur Zeit verlängern wir die Behandlung um eine bestimmte Zeit, die nach dem Aussehen des geschädigten Bereichs bemessen wird; während dieser Zeit wird eine Injektion je Woche verabreicht.

Bei auszustoßenden Sequestern hat man eindeutig den Eindruck, daß der Ausstoßungsprozeß erheblich beschleunigt wird. Da jedoch keine Vergleichsfälle herangezogen werden können, sind genauere Angaben hierüber nicht möglich.

Ist die Behandlung erfolglos, so ist dies in vielen Fällen auf den Umfang der Radionekrosen zurückzuführen. Um die Möglichkeiten der Heilwirkung von Padutin beurteilen zu können, hatten wir beschlossen, das Präparat an allen bei uns vorsprechenden Radionekrose-Patienten zu erproben, ohne irgendeinen Fall von vornherein auszuschließen. Dabei haben wir in einigen Fällen geradezu aufsehenerregende Ergebnisse erzielt. So konnten wir in einem Fall, bei einer sehr ausgedehnten und außerordentlich schmerzhaften Radionekrose der Vulva, die bereits mehrfach, jedoch ohne Erfolg, chirurgisch und

medikamentös behandelt worden war, eine erhebliche Erleichterung erzielen; nach den ersten Padutin-Injektionen verschwanden die Schmerzen und es wurde eine fast vollständige Vernarbung erzielt; leider trat dann bei dem Zervix-Karzinom ein Rückfall ein und führte zum Exitus der Kranken. In einem anderen Falle konnte nach einer Padutin-Behandlung von einigen Monaten eine ausgedehnte Radionekrose der Haut und des Kehlkopfes geheilt werden. Der Patient hatte 1944 eine Kropfbestrahlung erhalten. 1949 war wegen Kehlkopfstenose infolge einer Strahlenschädigung eine Trachektomie vorgenommen worden. Die Hautschäden sind verheilt und die Schmerzen verschwunden, doch an der Kehlkopfstenose hat sich noch nichts geändert. In einem Fall von Haut- und Knochen-Radionekrose war Padutin jedoch wirkungslos; in diesem Falle war die Nekrose die Folge der Röntgenbestrahlung einer Geschwulst an der Glandula Parotis mit 5 500 R im Jahr 1955 und einer Radiokobaltbestrahlung mit 6 000 R im Jahre 1961. Der Prozeß konnte in diesem Fall nicht zum Stillstand gebracht werden, und der Kranke starb schließlich an Gehirnhautentzündung und Blutungen. In 12 weiteren Fällen erfolgloser Behandlung jedoch schienen die radionekrotischen Schäden nicht sehr umfangreich zu sein, und wir können uns daher die Ursache des totalen Mißerfolgs nicht erklären.

Wir hatten Gelegenheit, drei Fälle akuter Radionekrosen an Händen zu behandeln, die die Folge von Arbeitsunfällen waren. Wegen der praktischen Bedeutung dieser Fälle in der Arbeitsmedizin berichten wir hierüber im einzelnen.

1. J.M. — Beim Einstellen einer Diffraktionskamera unter 40 kV wurden dem Patienten zwei Finger etwa 60 Sekunden lang bestrahlt. Es entwickelte sich eine charakteristische akute Radionekrose. Eine Behandlung mit Cortisonsalbe führte zu einer mehr oder weniger zufriedenstellenden Vernarbung. Nach 9 Monaten trat jedoch eine sehr schmerzhaft Radionekrose mit bläulich roter Schwellung von zwei Gliedknochen des Zeigefingers und einem Krater unter der Nagelbasis auf. Dank einer Padutin-Behandlung hörten die Schmerzen bald auf; nach 6 Wochen war das Gewebe verheilt, und der Zeigefinger sah wieder normal aus. Dieser Zustand hat sich seit nunmehr 4 Jahren nicht mehr geändert.
2. Deb. — In einem Spektrographie-Laboratorium wurde ein Gerät überholt, ohne vorher abgestellt worden zu sein; es ergab sich dadurch eine Bestrahlung der rechten Hand mit einer Dosis zwischen 9 000 und 12 000 R. Es entwickelte sich eine akute Radionekrose, bei der die Fingernägel abfielen. Mit der Padutin-Behandlung wurde sieben Wochen nach dem Unfall begonnen; die Heilung wurde innerhalb eines Monats erzielt und der Betreffende konnte seine Arbeit sechs Wochen später wieder aufnehmen. Dieser Zustand hält nunmehr seit drei Jahren an.
3. W.R. — Ein Ingenieur erhielt bei der Arbeit mit einem 1,5-MeV-Elektronenbeschleuniger eine Dosis von etwa 10 000 R an beiden Händen. Nach 24 Stunden entwickelte sich eine akute Radionekrose. Fünf Monate nach dem Unfall kam der Patient zu uns in Behandlung; an beiden Händen wies er am zweiten und dritten Glied von vier Fingern eine Radionekrose mit auf dem Röntgenbild sichtbaren Läsionen durch Knochenentzündung auf. Nach Mißlingen der bisher angewandten Therapien war eine Amputation der Finger in Betracht gezogen worden.

Die Padutin-Behandlung hatte fast sofort eine beruhigende Wirkung auf die Schmerzen, und in Anbetracht der schnellen Besserung des Zustands wurde auf einen chirurgischen Eingriff verzichtet. Die Behandlung wurde mehrere Monate fortgesetzt und

führte zu einer sehr zufriedenstellenden Verheilung, an der sich seit nunmehr 3 Jahren nichts mehr geändert hat.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit Strahlenschäden, die für uns von sehr grossem Interesse ist, umfaßt Fälle von mit sehr hohen Dosen bestrahlten Brustkrebsen und einen Gebärmutterkrebs. Nach der Heilung vom Krebs ergaben sich bedeutende Folgerscheinungen im Bereich der Haut und der Muskeln: Sklerodermie und stark juckende Teleangiektasie, Muskelentzündung und subkutane Fibrose.

Bei den 20 Patienten dieser Gruppe hat die Anwendung von Padutin erhebliche Besserungen zur Folge gehabt: Aufhören der Schmerzen, merkbarer Rückgang oder Verschwinden der Muskelentzündung, erheblicher Rückgang der Hautschäden. In einigen Fällen chronischer Lungenbeschwerden infolge von Lungenbestrahlung wurde mit Padutin hinsichtlich des Reizhustens eine starke Besserung erzielt.

Die erzielten Ergebnisse sind uneinheitlich; es ist daher schwer, sie genau zu beurteilen. Die subjektive Reaktion der Patienten ist jedoch eindeutig: das Aufhören der Schmerzen ermutigt sie, die Behandlung lange Zeit fortzusetzen.

Wir haben schließlich Padutin noch in einigen Fällen angewandt, in denen sich die Vernarbung verzögerte. Es handelte sich um Fälle von sehr großflächigem und in die Tiefe infiltrierendem Hautkrebs; der Krebs war durch Radiotherapie oder Curietherapie zum Stillstand gebracht worden, doch es blieb eine torpide atonische Wunde; ihre Verheilung ging nur von den Rändern her vor sich, und zwar so langsam und in einer Weise, daß eine fehlerhafte Vernarbung mit Schrumpfung voranzusehen war. In den acht Fällen dieser Gruppe, die seit mehreren Monaten unter Beobachtung war und auf die üblichen Medikationen nicht ansprach, hat Padutin zu einer schnellen Verheilung unter Bildung einer weichen, gut aussehenden Narbe geführt.

Padutin dürfte also unserer Ansicht nach eine ausgezeichnete Medikation bei der Behandlung zahlreicher Arten von Strahlenschäden darstellen. Seine Anwendung ist leicht; es wird im allgemeinen sehr gut vertragen, und wir haben keine Kontraindikation festgestellt. Es ist sowohl bei akuten als auch bei als Spätschäden auftretenden Radionekrosen sowie bei chronischen Schäden im Bereich der Haut und anderer Organe wirksam. Der Wirkungsmechanismus ist noch wenig bekannt, und zur Klärung der damit zusammenhängenden theoretischen Probleme müßten systematische Forschungsarbeiten im Laboratorium durchgeführt werden. Es wäre dann möglich, Padutin in weniger empirischer Weise anzuwenden. Die bisher erzielten klinischen Ergebnisse rechtfertigen jedoch seine Anwendung in den allzu zahlreichen Fällen der Strahlenunfälle, die schmerzhaft Folgen hinterlassen.



COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE – EURATOM

**ACTION DE LA PADUTINE  
SUR LES RADIODERMITES AIGÜES ET CHRONIQUES**

par

**S. SIMON(\*) , A. MASSART(\*\*) et J. RODESCH(\*\*\*)**

(\*) Centre Anticancéreux de l'Université Libre de Bruxelles

(\*\*) Médecin-Conseil de l'Euratom

(\*\*\*) Direction Générale Recherche et Enseignement de l'Euratom - Service de Biologie

Direction Générale Administration et Personnel

Service Médical

Exposé présenté au 11ème Congrès Mondial de Radiologie

Rome - Italie, 22-28 septembre 1965





Cauchemar des radiologues et supplice des irradiés, les radionécroses aiguës ou tardives et les radiodermites chroniques n'ont jusqu'à présent pas trouvé de thérapeutique satisfaisante.

Depuis les travaux de Vaquez et de ses élèves (1931), repris par Benard en 1947 et par Gley en 1951, on sait que les extraits pancréatiques désinsulinisés exercent une action trophique sur les plaies atones. Partant du fait que les aspects microscopiques observés dans les radiolésions semblent les apparenter aux endartérites oblitérantes, l'un de nous a eu l'idée d'essayer l'action d'extraits pancréatiques sur les plaies résultant d'un surdosage accidentel par des radiations ionisantes. Le produit utilisé au cours de ce travail est connu sous le nom de « padutine-dépôt ».

Les premiers résultats cliniques obtenus ont été fort encourageants, mais leur interprétation était malaisée, les radio-lésions accidentelles traitées présentant des degrés de gravité variables et constituant un ensemble disparate.

Nous avons alors entrepris une étude expérimentale (\*) sur différents animaux (rats, lapins, cobayes, porcs). Nous ne rapporterons ici que les expériences faites sur les rats, mais elles sont confirmées par les essais faits sur les autres espèces animales et qui sont encore en cours. Les irradiations sont faites sur des groupes de 10 animaux adultes, appartenant à une souche homogène, de même âge et de même sexe; ils reçoivent une dose unique sur une surface cutanée de 20 mm<sup>2</sup>, au moyen d'une installation de 50 kV, soit avec un filtre de 0,5 Al (flux 8.000 r/min), soit sans filtre (flux 45.000 r/min.). Il faut atteindre une dose de 10.000 r pour voir apparaître, après 3 semaines, des ulcérations profondes; mais jusqu'à 30.000 r, la cicatrisation s'effectue spontanément en 12 à 13 semaines. Avec une dose de 50.000 r, quelques animaux présentent encore des plaies après 20 semaines. Après des doses comprises entre 60.000 et 80.000 r, il n'y a plus aucune cicatrisation spontanée chez les témoins.

Lorsque la padutine est injectée immédiatement après l'irradiation, elle a une action défavorable. Mais si on commence à l'administrer après trois semaines, alors que les radio-lésions sont installées, on constate que, pour les doses de 10.000 r à 20.000 r, la cicatrisation est plus rapide que chez les témoins; pour 30.000 r, la durée de cicatrisation est réduite de moitié; entre 50.000 r et 80.000 r, tous les animaux traités cicatrisent entre 6 et 13 semaines (tableau I).

Les expériences de contrôle faites chez le cobaye montrent qu'après 45.000 r, la padutine entraîne la cicatrisation en 5 à 8 semaines, alors qu'elle demande 12 à 14 semaines chez les témoins. Le lapin réagit de façon analogue.

---

(\*) Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses. P. Mandel, C. Gary, F. Imbaud, J. Rodesch et A. Massart, Rapport EUR 2151.f, 1965.

Etude expérimentale du traitement des radiolésions par la Padutine-Dépôt (Kalliceréine). P. Mandel, J.M. Mantz, C. Gary, M. Delcmen, P. Michaelidis, J. Rodesch et A. Massart (3 volumes), Rapports EUR 2477.f Vol. I, II, III, 1966.

Tableau I

## TRAITEMENT DES RADIONÉCROSES AIGÜES PAR LA PADUTINE CHEZ LE RAT

Doses administrées (50 kV)	Durée de cicatrisation	
	Témoins	Animaux traités (2 UB tous les 2 jours à partir du 21ème jour)
10.000 r (filtre 0,5 Al) 20.000 r (filtre 0,5 Al) 30.000 r (non filtrés) 50.000 r (non filtrés)	7 à 12 semaines 12 semaines 12 - 13 semaines 20 semaines ou pas de cicatrisation	plus rapide plus rapide environ 6 semaines 12 semaines
60.000 r (non filtrés)	aucune cicatrisation après 20 semaines	6 à 13 semaines
70.000 r (non filtrés) 80.000 r (non filtrés)	aucune cicatrisation aucune cicatrisation quelques décès	6 à 13 semaines 6 à 13 semaines

Des recherches histologiques et biochimiques sont actuellement en cours, en vue de préciser le mécanisme de cette action.

En clinique humaine, l'expérimentation systématique n'est pas possible. Mais la lenteur d'évolution des radiodermites et des radio-nécroses est bien connue. On sait cependant que, d'un sujet à l'autre, l'évolution est variable et que certaines lésions cicatrisent sous l'action d'agents vaso-dilatateurs variés. Aussi, avant d'entamer un traitement à la padutine, avons-nous toujours essayé pendant quelques semaines l'action des médications classiques habituelles; ce n'est qu'en cas d'échec que la padutine a été administrée.

Sur l'ensemble des malades que nous avons soumis à la padutine, 103 ont un recul suffisant pour que nous puissions apprécier les résultats obtenus. Le tableau II résume la nature des radiolésions et les résultats obtenus. Les cas se répartissent de la façon suivante:

- 3 radionécroses aiguës;
- 49 radionécroses cutanées, survenant après un traitement de cancer et après une longue période de cicatrisation;
- 10 cas de radionécroses cutanées fort anciennes, n'ayant pratiquement jamais été traitées;
- 20 cas de radiodermites chroniques avec sclérose musculaire sous-jacente, survenues après radiothérapie de cancers du sein;
- 13 cas de radionécroses portant sur d'autres organes que la peau (3 vulves, 3 vésicules, 1 langue, 5 muqueuses endo-buccales, 1 col utérin);
- 8 cas de cancers cutanés stérilisés au point de vue néoplasique par radium ou rayons X, mais n'étant pas encore cicatrisés après plusieurs mois.

Sur l'ensemble de ces malades, 4 ont dû interrompre prématurément le traitement par suite de troubles généraux provoqués par la médication. Il y a eu 16 échecs et 83 résultats positifs.

Le traitement d'attaque comporte trois injections intra-musculaires de padutine-dépôt par semaine. En cas de réponse favorable au traitement, le premier symptôme observé

Tableau II

## RADIOLÉSIONS HUMAINES TRAITÉES PAR PADUTINE

Type de radiolésion	Nombre de cas	Succès	Echecs	Traitement non supporté
Radionécroses aiguës	3	3	—	—
Radionécroses cutanées tardives	49	35	11	3
Radionécroses anciennes	10	9	1	—
Radiodermites chroniques au sein	20	16	3	1
Radionécroses d'autres organes	13	12	1	—
Cicatrisation traînante	8	8	—	—
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>83</b> (80,5 %)	<b>16</b> (15,5 %)	<b>4</b> (4 %)

est la diminution importante des douleurs qui peuvent même disparaître complètement; cette réaction subjective — extrêmement importante pour le malade — survient en général avant même que l'aspect macroscopique de la plaie se soit modifié, et est de bon augure pour l'évolution future. Après un nombre variable d'injections, on voit la plaie se déterger et les tissus sous-jacents perdre leur aspect atone. Le laps de temps nécessaire pour obtenir une cicatrisation complète est très irrégulier et s'explique, au moins partiellement, par le polymorphisme extrême des lésions que nous avons traitées: sur les 34 cicatrisations de radionécroses tardives, 20 se sont produites en un à deux mois de traitement; 7 ont nécessité trois à six mois et 7 ont demandé six mois à un an.

On a intérêt à ne pas arrêter trop rapidement le traitement: nous avons observé quelques rechutes qui ont pu être enrayerées par une reprise de la thérapeutique. Actuellement, nous prolongeons la cure à raison d'une injection par semaine, pendant un temps variable qui dépend de l'aspect de la zone malade.

Lorsqu'un séquestre osseux doit s'éliminer, on a l'impression nette que les processus de l'élimination du séquestre sont notablement accélérés. Mais l'absence de cas témoins identiques ne permet pas d'être plus précis.

Les échecs que nous avons rencontrés sont souvent imputables à l'importance de la radionécrose. Voulant évaluer les possibilités d'action clinique de la padutine, nous avons décidé de l'essayer chez tous les malades porteurs d'une radionécrose qui nous consulteraient, sans en éliminer aucun a priori. Et dans certains cas, nous avons obtenu des résultats spectaculaires: c'est ainsi qu'une radionécrose vulvaire, très étendue et extrêmement douloureuse, qui avait déjà subi de multiples tentatives chirurgicales ou médicamenteuses sans résultat, a été considérablement soulagée; dès les premières injections de padutine, les douleurs ont disparu et une cicatrisation presque complète a été obtenue; malheureusement une récurrence du cancer utéro-vaginal s'est produite et a emporté la malade. De même la padutine a cicatrisé en quelques mois de traitement une radionécrose étendue de la peau et du larynx chez un sujet irradié pour goitre en 1944 et trachéotomisé en 1949 pour sténose laryngée par radiolésion; les lésions cutanées se sont cicatrisées et les troubles douloureux ont disparu, mais la sténose laryngée ne s'est pas modifiée. Par contre, la padutine a été inopérante dans un cas de radionécrose cutanée et osseuse résultant de 5.500 r par rayons X en 1955 et 6.000 r par radiocobalt en 1961 sur une tumeur de la parotide, et nous n'avons pu enrayer le processus qui a finalement emporté le malade

par méningite et hémorragie. Mais dans 12 cas, les lésions radionécrotiques ne paraissent pas très importantes et nous n'avons pas d'explication valable permettant d'interpréter les raisons d'un échec total.

Nous avons eu l'occasion de traiter trois cas de radionécrose aiguë des mains résultant d'accident de travail. Etant donné l'intérêt pratique de ces cas en médecine du travail, nous les relatons de façon détaillée.

1. J.M. — Au cours du réglage d'une caméra de diffraction travaillant sous 40 kV, a deux doigts irradiés pendant environ 60 secondes. Une radionécrose aiguë caractéristique se développe. Un traitement par pommade à la cortisone donne une cicatrisation plus ou moins satisfaisante. Mais après 9 mois, une radionécrose très douloureuse réapparaît, avec tuméfaction violacée des deux phalanges de l'index et cratère sous la base de l'ongle. Un traitement à la padutine fait rapidement disparaître les douleurs; après 6 semaines, les tissus sont cicatrisés et l'index a repris un aspect normal. La guérison se maintient depuis 4 ans.
2. Deb. — Dans un laboratoire de spectrographie, la révision d'un appareil faite sans en arrêter le fonctionnement entraîne une irradiation de la main droite qui reçoit une dose comprise entre 9.000 r et 12.000 r. Une radionécrose aiguë se développe, avec chute des ongles. Le traitement à la padutine débute 7 semaines après l'accident; la cicatrisation est obtenue en un mois et le sujet peut reprendre son travail six semaines plus tard. La guérison se maintient depuis 3 ans.
3. W.R. — Il s'agit d'un ingénieur qui, travaillant avec un accélérateur d'électrons à 1,5 MeV, reçoit sur les deux mains environ 10.000 r. Il s'ensuit une radionécrose aiguë débutant après 24 heures. Nous le voyons 5 mois après l'accident; à chacune des mains, il présente une radionécrose des deuxième et troisième phalanges de quatre doigts avec des lésions d'ostéite visibles sur les radiographies. A ce moment, devant les échecs des thérapeutiques essayées, on envisageait une amputation des doigts.

Le traitement à la padutine calme presque immédiatement les douleurs et, devant l'amélioration rapide des troubles, on renonce à l'intervention chirurgicale. Le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois et détermine une cicatrisation très satisfaisante qui se maintient depuis 3 ans.

Un autre groupe de radiolésions qui présente pour nous un très gros intérêt réunit des cancers du sein et un cancer utérin irradiés à très forte dose. Après guérison du cancer, il persiste des séquelles cutanées et musculaires importantes: sclérodermie et télangiectasies très prurigineuses, myosite et fibrose sous-cutanée.

Chez les 20 malades de ce groupe, la padutine a produit de très importantes améliorations: disparition des douleurs, régression marquée ou disparition de la myosite, atténuation notable des lésions cutanées. Dans quelques cas de troubles pulmonaires chroniques résultant de l'irradiation des poumons, la padutine a nettement amélioré la toux irritative.

Il est difficile d'évaluer avec précision les résultats obtenus, car ils sont irréguliers. Mais la réaction subjective des malades est nette: la disparition des réactions douloureuses les encourage à poursuivre le traitement d'entretien pendant un temps prolongé.

Enfin nous avons fait appel à la padutine dans quelques cas de retard de cicatrisation. Il s'agissait de cancers cutanés fort étendus en surface et infiltrant en profondeur;

la radiothérapie ou la curiethérapie avait pu les stériliser, mais il persistait une plaie torpide atone; la cicatrisation ne se faisait qu'à partir de la périphérie, de façon très lente et dans des conditions qui permettaient de prévoir une cicatrice vicieuse, rétractile. Dans les 8 cas de ce groupe, qui étaient en observation depuis plusieurs mois et ne réagissaient pas aux médications habituelles, la padutine a déclenché une cicatrisation rapide, avec formation d'une cicatrice souple et de bon aloi.

En conclusion, la padutine nous paraît constituer une médication de choix pour le traitement de nombreuses variétés de radiolésions. Son emploi est facile; elle est généralement très bien supportée et nous n'avons pas rencontré de contre-indication. Elle se montre efficace aussi bien dans les radio-nécroses aiguës que tardives et dans les lésions chroniques de la peau et d'autres organes. Son mécanisme d'action est encore mal connu et des recherches systématiques devront être poursuivies au laboratoire afin de pouvoir élucider les problèmes théoriques qu'elle pose. Il sera alors possible de l'utiliser de façon moins empirique. Mais dès à présent les résultats cliniques obtenus justifient son emploi dans les cas trop nombreux d'accidents radiologiques laissant derrière eux des séquelles douloureuses et pénibles.



COMUNITÀ EUROPEA DELL'ENERGIA ATOMICA – EURATOM

**AZIONE DELLA PADUTINE  
SU ALCUNE RADIODERMITI ACUTE E CRONICHE**

di

**S. SIMON(\*) , A. MASSART(\*\*) e J. RODESCH(\*\*\*)**

(\*) Centro Anticanceroso dell'Università Libera di Bruxelles

(\*\*) Medico di fiducia dell'Euratom

(\*\*\*) Direzione Generale Ricerca ed Insegnamento dell'Euratom - Servizio di Biologia

**Direzione Generale Amministrazione e Personale**

**Servizio Medico**

**Relazione presentata all'11° Congresso Mondiale di Radiologia**

**Roma - Italia, il 22-28 settembre 1965**





Incubo dei radiologi e supplizio degli irradiati, le radionecrosi acute o tardive e le radiodermiti croniche non hanno ancora trovato una terapia soddisfacente.

I lavori svolti da Vaquez e dai suoi allievi nel 1931, ripresi da Benard nel 1947 e da Gley nel 1951, hanno permesso di appurare che gli estratti pancreatici desinsulinizzati esercitano un'azione trofica sulle piaghe atone. Basandosi sul fatto che per i loro aspetti microscopici le radiolesioni sembrano presentare una forte somiglianza con le endoarteriti obliteranti, uno di noi ebbe l'idea di sperimentare l'azione di estratti pancreatici sulle piaghe comparse in seguito alla somministrazione accidentale di una dose eccessiva di radiazioni ionizzanti. Il prodotto utilizzato nel corso di tale studio è noto con il nome di "Padutine-Depôt".

I primi risultati clinici ottenuti furono molto incoraggianti, ma era difficile interpretarli dato che le radiolesioni, la cui gravità è molto variabile, costituiscono un insieme dei più disparati.

Abbiamo quindi intrapreso uno studio sperimentale (\*) su animali diversi (ratti, conigli, cavie, suini). Nella presente comunicazione riferiremo soltanto gli esperimenti condotti sui ratti, che le prove eseguite sulle altre specie di animali, tutt'ora in corso, hanno però confermato. Gli esperimenti vengono effettuati su gruppi di 10 animali adulti, appartenenti ad una stessa famiglia ed aventi tutti la stessa età e lo stesso sesso, ai quali viene somministrata una dose unica su una superficie cutanea di 20 mm<sup>2</sup> mediante un impianto di 50 kV, sia con un filtro da 05, Al (flusso 8.000 r al minuto), sia senza filtro (flusso 45.000 r al minuto). Occorrono 10.000 r prima che compaiano, dopo tre settimane, profonde ulcerazioni; ma sino a 30.000 r la cicatrizzazione avviene spontaneamente in 12 o 13 settimane. Venti settimane dopo aver ricevuta una dose di 50.000 r alcuni animali presentano ancora delle piaghe; infine, per dosi comprese tra 60.000 e 80.000 r la cicatrizzazione non si verifica più naturalmente.

Se iniettata subito dopo l'irradiazione, la Padutine è inefficace. Ma se la terapia ha inizio dopo 3 settimane, quando cioè le radiolesioni sono già comparse, si osserva che, per dosi comprese tra 10.000 e 20.000 r, la cicatrizzazione è più rapida di quanto non lo sia su gli animali di controllo. Per dosi di 30.000 r il tempo di cicatrizzazione è dimezzato, mentre varia tra 6 e 13 settimane in tutti gli animali ai quali siano state somministrate dosi comprese tra 50.000 e 80.000 r (tabella I).

Gli esperimenti di controllo eseguiti sulla cavia hanno dimostrato che superati i 45.000 r gli animali trattati con la Padutine cicatrizzano in 5 - 8 settimane, mentre sono necessarie da 12 a 14 settimane negli animali di controllo. Identica è la reazione del coniglio.

---

(\*) Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses. P. Mandel, C. Gary, F. Imbaud, J. Rodesch e A. Massart, Relazione EUR 2151.f, 1965.

Etude expérimentale du traitement des radiolésions par la Padutine-Dépôt (Kalliceréine). P. Mandel, J.H. Mantz, C. Gary, M. Delemen, P. Michaelidis, J. Rodesch e A. Massart (3 volumi), Relazioni EUR 2477.f, Vol. I, II, III, 1966.

Tabella I

TRATTAMENTO DELLE RADIONECROSI ACUTE NEL RATO MEDIANTE LA PADUTINE

Dosi somministrate (50 kV)	Tempo di cicatrizzazione	
	Animali di controllo	Animali trattati (2 U.B. ogni due giorni a partire dal ventunesimo giorno)
10.000 r (filtro 0,5 Al)	da 7 a 12 settimane	più rapida
20.000 r (filtro 0,5 Al)	12 settimane	più rapida
30.000 r (non filtrati)	da 12 a 13 settimane	circa 6 settimane
50.000 r (non filtrati)	20 settimane o nessuna cicatrizzazione	12 settimane
60.000 r (non filtrati)	nessuna cicatrizzazione dopo 20 settimane	da 6 a 13 settimane
70.000 r (non filtrati)	nessuna cicatrizzazione	da 6 a 13 settimane
80.000 r (non filtrati)	nessuna cicatrizzazione qualche decesso	da 6 a 13 settimane

Si stanno attualmente eseguendo ricerche istologiche e biologiche allo scopo di determinare il meccanismo di tale azione.

In clinica umana non è possibile effettuare una sperimentazione sistematica. E' ben nota, tuttavia, la lentezza con cui evolvono le radiodermiti e le radionecrosi. E' noto, altresì, che tale evoluzione varia da individuo a individuo e che determinate lesioni cicatrizzano per azione di agenti vasodilatatori diversi. Pertanto, prima di iniziare un trattamento con la Padutine, il paziente è stato sempre sottoposto per alcune settimane all'azione dei medicinali tradizionali; soltanto in caso di insuccesso è stata somministrata la Padutine.

Di tutti i malati che abbiamo curato con la Padutine, 103 lo sono stati ormai da tempo sufficiente per permetterci di valutare l'esito del trattamento. Nella tabella II sono indicati la natura delle radiolesioni e i risultati conseguiti. I casi sono suddivisi come segue:

- 3 radionecrosi acute;
- 49 radionecrosi della pelle, comparse in seguito a un trattamento di cancro e dopo un lungo periodo di cicatrizzazione;
- 10 radionecrosi cutanee di vecchia data, praticamente mai curate;
- 20 radiodermiti croniche con sclerosi muscolare sottostante, manifestatesi in seguito a radioterapia di cancri della mammella;
- 13 radionecrosi di organi diversi dalla pelle (3 della vulva, 3 della vescica, 1 della lingua, 5 della mucosa orale, 1 del collo dell'utero);
- 8 cancri della pelle, arrestati dal punto di vista neoplastico mediante radiumterapia o radioterapia, ma non ancora cicatrizzati dopo molti mesi.

Dei malati sopra elencati, quattro sono stati costretti ad interrompere il trattamento per sopravvenuti disturbi generali dipendenti dalla terapia; gli esiti negativi sono stati 16 e 83 quelli positivi.

Nella cura di attacco vengono praticate 3 iniezioni intramuscolari di Padutine-Dé-pôt alla settimana. Se il soggetto reagisce positivamente, il primo sintomo è la notevole

Tabella II

## RADIOLESIONI UMANE TRATTATE CON LA PADUTINE

Tipo di radiolesioni	Numero dei casi	Esiti positivi	Esiti negativi	Trattamento non sopportato
Radionecrosi acute	3	3	—	—
Radionecrosi tardive della pelle	49	35	11	3
Radionecrosi di vecchia data	10	9	1	—
Radiodermiti croniche della mammella	20	16	3	1
Radionecrosi di altri organi	13	12	1	—
Cicatrizzazione lenta	8	8	—	—
Totale	103	83 (8,5 %)	16 (15,5 %)	4 (4 %)

diminuzione dei dolori che possono perfino scomparire completamente; questa reazione soggettiva — estremamente importante per il malato — interviene in genere ancor prima che si modifichi l'aspetto macroscopico della piaga ed è di buon auspicio per la futura evoluzione della malattia. Dopo un numero variabile di iniezioni, si nota che la piaga si deterge e che i tessuti sottostanti perdono il loro aspetto atono. Il tempo necessario per ottenere una cicatrizzazione completa è molto variabile il che si spiega, almeno in parte, con l'estremo polimorfismo delle lesioni che abbiamo curato: di 34 radionecrosi tardive, 20 si sono rimarginate in uno o due mesi di trattamento, 7 hanno richiesto da 3 a 6 mesi a un anno.

E' opportuno non sospendere troppo rapidamente la cura; abbiamo infatti osservato delle recidive che è stato possibile arrestare riprendendo la terapia. Attualmente, la prolunghiamo praticando una iniezione alla settimana per un periodo variabile, che dipende dall'aspetto della parte malata.

Quando un sequestro osseo deve eliminarsi si ha la netta impressione che il processo di eliminazione sia notevolmente più rapido. Ma la mancanza di casi di controllo identici non permettono di essere più precisi.

Gli insuccessi che abbiamo registrati sono spesso da imputare alla gravità della radionecrosi. Desiderando valutare le possibilità di azione clinica della Padutine avevamo deciso di provarla su tutti i malati affetti di radionecrosi che ci avessero consultati, senza scartarne a priori nessuno, e in alcuni casi, abbiamo ottenuti risultati spettacolari: un soggetto che presentava una radionecrosi della vulva molto estesa ed estremamente dolorosa, già sottoposto, senza risultato, a numerosi interventi chirurgici o a cure mediche ha risentito un sensibile miglioramento; i dolori sono scomparsi subito dopo le prime iniezioni e la radionecrosi si è cicatrizzata quasi completamente; purtroppo, in seguito ad una recidiva del cancro utero-vaginale, il malato è deceduto. Inoltre la Padutine ha cicatrizzato, in pochi mesi di trattamento, una radionecrosi estesa della pelle e della laringe in un soggetto irradiato per gozzo nel 1944 e sottoposto nel 1949 a tracheotomia per stenosi della laringe da radiolesione; le lesioni della pelle si sono rimarginate, i dolori sono scomparsi, ma i fenomeni legati alla stenosi della laringe sono rimasti invariati. La Padutine è stata invece inefficace in un caso di radionecrosi della pelle e delle ossa comparsa dopo somministrazione, per un tumore della parotide, di 5.500 r e di 6.000 r rispettivamente mediante applicazione di raggi X nel 1955 e di radiocobalto nel 1961; non siamo

riusciti ad arrestare il processo ed il malato è deceduto per sopravvenuta meningite ed emorragia. In 12 casi, però, le lesioni radionecrotiche non sembravano molto gravi e non abbiamo elementi che spieghino i motivi del totale insuccesso.

Abbiamo avuto la possibilità di trattare 3 casi di radionecrosi acute delle mani dovute ad incidenti sul lavoro. Dato che presentano un interesse pratico per la medicina del lavoro, li riportiamo in modo particolareggiato.

1. J.M. — Durante la regolazione di una camera di diffrazione da 40 kV, ha due dita irradiate per circa 60 secondi. Si manifesta una caratteristica radionecrosi acuta. In seguito ad un trattamento con pomata al cortisone si ottiene una cicatrizzazione più o meno soddisfacente. Ma dopo 9 mesi ricompare una radionecrosi molto dolorosa con tumefazione violacea delle due falangi dell'indice e formazione di cratere sottounghievole. Un trattamento con la Padutine fa scomparire rapidamente il dolore; dopo 6 settimane i tessuti sono cicatrizzati e l'indice ha riacquisito il suo aspetto normale. La guarigione perdura da 4 anni.

2. Deb. — In un laboratorio di spettrografia, la revisione di un apparecchio effettuata senza arrestarne il funzionamento causa l'irradiazione della mano destra che riceve una dose compresa fra 9.000 e 12.000 r. Si ha la comparsa di una radionecrosi acuta con caduta delle unghie. Il trattamento con la Padutine ha inizio 7 settimane dopo l'incidente; la cicatrizzazione avviene in un mese e il soggetto può riprendere il suo lavoro sei settimane dopo. La guarigione perdura da tre anni.

3. W.R. — Si tratta di un ingegnere che lavorando con un acceleratore di elettroni a 1,5 MeV riceve sulle due mani circa 10.000 r. Ne consegue una radionecrosi acuta che si manifesta 24 ore dopo l'irradiazione. Il soggetto viene visitato da noi 5 mesi dopo l'incidente. Tutte e due le mani presentano una radionecrosi della seconda e terza falange di quattro dita con infiammazione del tessuto osseo visibile sulle radiografie. A quell'epoca, dato l'esito negativo delle terapie tentate, si prevedeva l'amputazione delle dita.

Il trattamento con la Padutine calma quasi immediatamente i dolori e visto il rapido miglioramento del quadro clinico si rinuncia all'intervento chirurgico. Il trattamento è stato proseguito per vari mesi e si ottiene una cicatrizzazione molto soddisfacente che perdura da 3 anni.

Un altro gruppo di radiolesioni che presenta per noi un grandissimo interesse riguarda alcuni cancri della mammella e un cancro dell'utero irradiati con dosi molto forti. Dopo guarigione del cancro, si assiste alla comparsa di gravi malattie secondarie della pelle e dei muscoli: sclerodermia e telangiectasie molto pruriginose, miosite e fibrosi sottocutanea.

Nei 20 malati di questo gruppo, la Padutine ha provocato sensibilissimi miglioramenti: scomparsa dei fenomeni dolorifici, regressione accentuata o scomparsa della miosite, notevole riduzione delle lesioni a carico della pelle. In alcuni casi di malattie polmonari conseguenti all'irradiazione dei polmoni, la Padutine ha permesso un netto miglioramento della tosse stizzosa.

Data la loro irregolarità, è difficile valutare con precisione i risultati conseguiti. Ma la reazione soggettiva dei malati è precisa: la scomparsa dei dolori li incoraggia a proseguire la terapia di mantenimento per un periodo prolungato.

Infine siamo ricorsi alla Padutine in alcuni casi di cicatrizzazione lenta. Si trattava di cancri della pelle molto estesi in superficie e con profonde infiltrazioni; la radioterapia o la curiterapia avevano potuto arrestarli, ma persisteva una piaga torpida atona; le lesioni si rimarginavano soltanto partendo dalla superficie, molto lentamente e in condizioni che lasciavano intravedere una cicatrice anomala e retrattile. Negli otto casi di questo gruppo, che si travavano in osservazione da molti mesi e che non reagivano ai normali medicamenti, la Padutine ha ottenuto una cicatrizzazione rapida con formazione di una cicatrice elastica e abbastanza fine.

In conclusione, la Padutine costituisce a nostro parere un buon medicamento per la cura di numerosi tipi di radiolesioni. Il suo impiego è facile, in genere è ben sopportata e non abbiamo riscontrato controindicazioni. Essa si è dimostrata efficace tanto per le radiolesioni acute tardive quanto per le lesioni croniche della pelle e di altri organi. Il suo meccanismo d'azione è ancora poco noto e sarà necessario effettuare ricerche sistematiche in laboratorio al fine di chiarire i problemi teorici che essa pone. Sarà allora possibile utilizzarla in modo meno empirico. Ma i risultati clinici ottenuti ne giustificano sin d'ora la somministrazione nei casi, fin troppo numerosi, di incidenti radiologici le cui conseguenze sono dolorose e spiacevoli.



**EUROPESE GEMEENSCHAP VOOR ATOOMENERGIE – EURATOM**

**DE WERKING VAN PADUTINE  
BIJ ACUTE EN CHRONISCHE RADIODERMATITIS**

door

**S. SIMON(\*), A. MASSART(\*\*) en J. RODESCH(\*\*\*)**

(\*) Centrum voor Kankeronderzoek van de Vrije Universiteit van Brussel

(\*\*) Raadgevend arts van Euratom

(\*\*\*) Directoraat-generaal Onderzoek en Onderwijs van Euratom - Dienst Biologie

**Directoraat-generaal Administratie en Personeel**

**Medische Dienst**

**Voordracht gehouden op het 11e Wereldcongres voor Radiologie**

**Rome - Italië, 22-28 september 1965**





Voor acute of tardieve radionecrose en chronische radiodermatitis, welke een nachtmerrrie voor de radiologen en een kwelling voor de slachtoffers van bestraling zijn, is tot dusverre nog geen bevredigende therapie gevonden.

Sedert de studies van Vaquez en zijn leerlingen (1931), welke in 1947 door Benard en in 1951 door Gley opnieuw ter hand zijn genomen, is het bekend dat insulinevrij gemaakte pancreasextracten een trofische uitwerking hebben op atonische wonden. Uitgaande van het feit dat de bij het stralingsletsel waargenomen microscopische aspecten gelijkenis schijnen te vertonen met endarteritis obliterans, is een van ons op de gedachte gekomen na te gaan welke uitwerking pancreasextracten hebben op wonden, welke het gevolg zijn van een door een ongeval ontvangen overdosis ioniserende straling. Het bij deze werkzaamheden toegepaste preparaat staat bekend onder de naam „padutine-dépôt”.

De eerste klinische resultaten waren zeer bemoedigend maar moeilijk te interpreteren, aangezien de behandelde, door ongevallen veroorzaakte stralingsletsels niet alle even ernstig waren en een niet vergelijkbaar geheel vormden.

Vervolgens werden experimenten uitgevoerd met dieren (\*) (ratten, konijnen, cavia's, varkens). Wij zullen ons hier tot de experimenten met ratten beperken, ofschoon de resultaten door de nog niet beëindigde proeven met andere diersoorten zijn bevestigd. De bestralingen vinden plaats bij groepen van 10 volwassen dieren van gelijke afstamming, leeftijd en geslacht; zij worden, met behulp van een installatie van 50 kV, hetzij met een filter van 0,5 Al (flux 8.000 r/min.) hetzij zonder filter (flux 45.000 r/min.), blootgesteld aan één enkele stralingsdosis op een huidoppervlak van 20 mm<sup>2</sup>. De dosis moet tot 10.000 r worden opgevoerd om na 3 weken diepe ulceraties te doen ontstaan; tot een dosis van 30.000 r helen de wonden echter spontaan in een periode van 12 tot 13 weken. Na blootstelling aan een dosis van 50.000 r treft men bij enkele dieren na 20 weken nog wonden aan. Na blootstelling aan doses van 60.000 en 80.000 r vindt geen enkele spontane heling bij de proefdieren van de controlegroep meer plaats.

Wanneer padutine onmiddellijk na de bestraling wordt geïnjecteerd heeft het een ongunstige werking. Wanneer echter met de toediening na 3 weken, als het stralingsletsel optreedt, wordt begonnen, dan kan worden geconstateerd dat bij doses van 10.000 tot 20.000 r de wondheling sneller plaatsvindt dan bij de controlegroep, dat de wond bij een dosis van 30.000 r in de helft van de tijd heelt en dat bij doses tussen 50.000 en 80.000 r de heling bij alle dieren tussen 6 en 13 weken intreedt (tabel I).

De bij de cavia's uitgevoerde controleproeven hebben aangetoond dat na blootstelling aan een dosis van 45.000 r de genezing door padutine in 5 tot 8 weken plaats-

---

(\*) Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses. P. Mandel, C. Gary, F. Imbaud, J. Rodesch en A. Massart, rapport EUR 2151.f 1965.

Etude expérimentale du traitement des radiolésions par la Padutine-Dépôt (Kallieréine), P. Mandel, J.M. Mantz, C. Gary, M. Delemen, P. Michaelidis, J. Rodesch en A. Massart (3 delen), Rapports EUR 2477.f Vol. I, II, III, 1966.

Tabel I

## BEHANDELING VAN ACUTE RADIONECROSE BIJ RATTEN MET PADUTINE

Toegediende stralingsdoses (50 kV)	Duur van de genezing	
	Controlegroep	Behandelde dieren (2 biologische eenheden over de twee dagen vanaf de 21e dag)
10.000 r (filter 0,5 Al)	7 tot 12 weken	sneller
20.000 r (filter 0,5 Al)	12 weken	sneller
30.000 r (niet gefilterd)	12 tot 13 weken	ongeveer 6 weken
50.000 r (niet gefilterd)	20 weken of geen genezing	12 weken
60.000 r (niet gefilterd)	geen genezing na 20 weken	6 tot 13 weken
70.000 r (niet gefilterd)	geen genezing	6 tot 13 weken
80.000 r (niet gefilterd)	geen genezing, enkele sterfgevallen	6 tot 13 weken

vindt, terwijl deze bij de controledieren 12 tot 14 weken vergt. Het konijn reageert op overeenkomstige wijze.

Ten einde het mechanisme van het genezingsproces nauwkeurig na te gaan worden thans histologische en biochemische studies verricht.

Systematische experimenten ter verkrijging van klinische gegevens met betrekking tot de mens zijn niet mogelijk. Het is echter bekend dat radiodermatitis en radionecrose zich langzaam ontwikkelen. Voorts weet men dat de ontwikkeling van patiënt tot patiënt verschilt en dat bepaalde letsels door de uitwerking van verschillende vatverwijdende middelen genezen. Alvorens tot een behandeling met padutine over te gaan hebben wij dan ook eerst gedurende enkele weken de uitwerking geprobeerd van de gebruikelijke conventionele geneesmiddelen; pas toen deze geen resultaten opleverden hebben wij padutine toegediend.

Bij de patiënten die een padutine-behandeling ondergingen gaat de behandeling in 103 gevallen ver genoeg terug om de bereikte resultaten te kunnen beoordelen. In tabel II is een samenvatting gegeven van de aard van de stralingsletsels en van de bereikte resultaten. De gevallen kunnen als volgt worden ingedeeld:

- 3 gevallen van acute radionecrose,
- 49 gevallen van radionecrose van de huid, ontstaan na een lange behandeling van kanker en na een lange genezingsperiode,
- 10 gevallen van zeer oude radionecrose van de huid, welke praktisch nooit werden behandeld,
- 20 gevallen van chronische radiodermatitis met onderliggende myofibrose, ontstaan na bestraling van borstkanker,
- 13 gevallen van radionecrose welke geen betrekking hadden op de huid (3 aan de vulva, 3 aan de blaas, 1 aan de tong, 5 aan de slijmhuide van de mond, 1 aan de baarmoederhals),
- 8 gevallen van huidkanker waarbij de cel-neoplasie door radium of röntgenstralen tot stilstand werd gebracht, maar waarvan de wonden na verschillende maanden nog niet waren genezen.

Van al deze patiënten moest de behandeling bij vier personen vroegtijdig worden onderbroken in verband met stoornissen die door de toediening ontstonden. In 16 gevallen faalde de behandeling, terwijl in 83 gevallen positieve resultaten werden bereikt.

Tabel II

MET PADUTINE BEHANDELD STRALINGSLETSEL BIJ DE MENS

Aard van het stralingsletsel	Aantal gevallen	Met succes behandelde gevallen	Zonder resultaat behandelde gevallen	Behandeling niet verdragen
Acute radionecrose	3	3	—	—
Tardieve radionecrose van de huid	49	35	11	3
Oude radionecrose	10	9	1	—
Chronische radiodermatitis van de borst	20	16	3	1
Radionecrose bij andere organen	13	12	1	—
Vertraagde genezing	8	8	—	—
Totaal	103	83 (80,5 %)	16 (15,5 %)	4 (4 %)

De aanvangsbehandeling omvat drie intramusculaire injecties van padutine-dépôt per week. Indien de patiënt gunstig op de behandeling reageert wordt als eerste symptoom een aanzienlijke vermindering van de pijn waargenomen, welke zelfs geheel kan verdwijnen; deze — voor de patiënt uiterst belangrijke — subjectieve reactie, treedt in het algemeen reeds op voordat er wijziging plaatsvindt in het macroscopisch aspect van de wond en is een goed voorteken voor de verdere ontwikkeling. Na een uiteenlopend aantal injecties treedt een zuivering van de wond in en verliezen de onderliggende weefsels hun atonisch aspect. De tijd welke voor een volledige genezing van de wond vereist is, loopt sterk uiteen en dit kan althans ten dele verklaard worden door het sterk polymorfe karakter van de stralingsletsels die wij behandeld hebben. Van de 34 genezingen van de door straling veroorzaakte tardieve necrose, vonden er 20 plaats na een behandeling van één tot twee maanden; in 7 gevallen na drie tot zes maanden, en in 7 andere gevallen na zes maanden tot één jaar.

De behandeling mag niet te snel worden gestaakt; in enkele gevallen werd een terugval waargenomen welke door een hervatting van de therapie tot staan kon worden gebracht. Momenteel verlengen wij de behandeling met de toediening van een injectie per week gedurende een tijdsperiode welke afhankelijk is van het aspect van de plaats van het letsel.

Bij afstoting van botweefsel krijgt men duidelijk de indruk dat het afstotingsproces aanzienlijk wordt versneld. Door het ontbreken van vergelijkingsgevallen kunnen hierover geen nadere gegevens worden verstrekt.

In de gevallen waarbij de behandeling heeft gefaald kan de oorzaak vaak worden toegeschreven aan de omvang van de radionecrose. Ten einde de mogelijkheden van de genezende werking van padutine te kunnen beoordelen, hadden wij besloten het preparaat te beproeven bij alle radionecrose-patiënten die ons zouden consulteren, zonder voor een enkel geval bij voorbaat een uitzondering te maken. Daarbij hebben wij in enkele

gevallen opzienbarende resultaten geboekt. Zo konden wij in een bepaald geval bij een zeer uitgebreide en bijzonder pijnlijke necrose van de vulva, welke reeds meermalen, maar zonder resultaat, chirurgisch en medicamenteus was behandeld, een zeer aanzienlijke verlichting bewerkstelligen; reeds na de eerste padutine-injecties verdwenen de pijnen en er werd een nagenoeg volledige genezing bereikt; helaas deed zich toen bij het cervix-carcinoom een terugval voor en overleed de zieke. In een ander geval kon een omvangrijke radionecrose van de huid en van de larynx bij een patiënt na een behandeling van enkele maanden met padutine worden genezen; deze patiënt was in 1944 voor struma bestraald en had in 1949 een tracheotomie ondergaan in verband met laryngostenose, die door stralingsletsel was ontstaan; het huidletsel is genezen en de pijn is verdwenen maar met betrekking tot de laryngostenose is de situatie ongewijzigd. In een geval van radionecrose van de huid en het bot bleef padutine echter zonder uitwerking; in dit geval was de necrose ontstaan door röntgenbestraling van een parotis-kliertumor met 5.500 r in 1955 en met 6.000 r door radioactief kobalt in 1961. Het proces kon in dit geval niet tot staan worden gebracht en de patiënt overleed tenslotte aan hersenvliesontsteking en bloedingen. In 12 andere gevallen waarbij geen succesvol resultaat werd bereikt leek het radionecrotisch letsel echter niet bijzonder omvangrijk en kan er geen aanvaardbare verklaring worden gegeven voor de totale mislukking.

Wij waren in de gelegenheid drie gevallen te behandelen van acute radionecrose aan de handen, welke aan arbeidsongevallen te wijten waren. In verband met de praktische betekenis van deze gevallen voor de bedrijfsgeneeskunde vermelden wij deze in bijzonderheden:

1. J.M. — Tijdens de instelling van een diffractiecamera van 40 kV werden twee vingers van de patiënt gedurende ongeveer 60 seconden bestraald. Er ontstond een karakteristieke acute radionecrose. Een behandeling met cortisonzalf leidde tot een min of meer bevredigende genezing. Na 9 maanden ontstond echter opnieuw een zeer pijnlijke radionecrose, gepaard gaande met een paarsrode zwelling van twee kootjes van de wijsvinger en een krater onder de nagelbasis. Na een behandeling met padutine is de pijn snel verdwenen; na 6 weken zijn de weefsels geheeld en ziet de wijsvinger er weer normaal uit. In deze toestand hebben zich sedert 4 jaar geen wijzigingen meer voorgedaan.
2. Deb. — In een laboratorium voor spectografie wordt een apparaat gerevideerd zonder dat dit tevoren is uitgeschakeld; hierdoor wordt de rechterhand van het slachtoffer met een dosis tussen 9.000 en 12.000 r bestraald. Er ontstaat een acute radionecrose waarbij de nagels afvallen. 7 weken na het ongeval wordt met een padutine-behandeling een aanvang gemaakt; de genezing voltrekt zich binnen een maand en de patiënt kan na zes weken het werk hervatten. De toestand is thans sedert 3 jaar ongewijzigd.
3. W.R. — Een ingenieur wordt bij werkzaamheden aan een elektronenversneller van 1,5 MeV aan beide handen blootgesteld aan een dosis van ongeveer 10.000 r. Na 24 uur doen zich tekenen voor van een acute radionecrose. 5 maanden na het ongeval kwam de patiënt bij ons onder behandeling. Aan beide handen vertoont de patiënt een radionecrose aan het tweede en derde kootje van vier vingers, terwijl op de röntgenfoto's letsel door beenontsteking zichtbaar is. Na het mislukken van de toegepaste therapeutische behandelingen werd amputatie van de vingers in overweging genomen.

De behandeling met padutine heeft bijna onmiddellijk een pijnstillende uitwerking en gezien de snelle verbetering van de toestand wordt van een chirurgische ingreep afgezien. De behandeling wordt verscheidene maanden voortgezet en resulteert in een zeer bevredigende genezing. Deze toestand heeft zich thans sedert 3 jaar niet meer gewijzigd.

Een andere groep van patiënten met stralingsletsels die voor ons van grote betekenis is, omvat de gevallen van borstkanker en een geval van baarmoederkanker, welke met zeer hoge doses werden bestraald. Na genezing van de kanker ontstonden er omvangrijke naverschijselen aan huid en spieren: sclerodermie en hevig jeukende telangiectasie, spierontsteking en subcutane fibrose.

Bij de 20 patiënten van deze groep heeft padutine zeer aanzienlijke verbeteringen tot stand gebracht: verdwijnen van de pijn, een duidelijke verbetering of genezing van de spierontsteking en een aanzienlijke verbetering van de toestand bij de letsels aan de huid. In enkele gevallen van chronische longklachten als gevolg van bestraling der longen, had padutine een uitgesproken gunstige uitwerking op prikkelhoest.

De bereikte resultaten lopen uiteen en kunnen daarom moeilijk nauwkeurig worden beoordeeld. De subjectieve reactie der patiënten is echter duidelijk: het verdwijnen van de pijn is voor hen een aanmoediging om de behandeling gedurende langere tijd voort te zetten.

Tenslotte hebben wij padutine toegepast in enkele gevallen waarbij het helingsproces te langzaam verliep. Het betrof hier over grote oppervlakken verspreide grote en in de weefsels doorgedrongen huidkanker; deze kanker was door radiotherapie of curietherapie tot staan gebracht, hierbij was echter sprake van de persistentie van een torpide atonische wond; de genezing voltrok zich slechts aan de periferie, verliep uiterst langzaam en zodanig dat hieruit een vicieus en samengetrokken litteken zou ontstaan. In de 8 gevallen van deze groep die reeds verscheidene maanden onder observatie waren en niet op de gebruikelijke medicaties reageerden, leidde de toepassing van padutine tot een snelle genezing waarbij een zacht en goed uitzierend litteken werd gevormd.

Naar onze mening lijkt padutine een uitstekende medicatie bij de behandeling van verschillende soorten stralingsletsel. Het gebruik is eenvoudig; padutine wordt in het algemeen zeer goed verdragen en wij hebben geen contra-indicatie vastgesteld. Het is een doeltreffend middel zowel bij acute als tardieve radionecrose en bij chronisch letsel aan de huid en andere organen. Over het mechanisme van de werking is nog weinig bekend en ter opheldering van de met de medicatie samenhangende theoretische problemen zal systematisch laboratoriumonderzoek moeten plaatsvinden. Dan zou het mogelijk zijn padutine op minder empirische wijze toe te passen. De tot dusverre bereikte klinische resultaten rechtvaardigen echter thans reeds de toepassing van dit middel bij de te talrijke ongevallen met stralingsletsel met nare en pijnlijke gevolgen.



**EUROPEAN ATOMIC ENERGY COMMUNITY – EURATOM**

**ACTION OF PADUTIN  
ON ACUTE AND CHRONIC RADIODERMATITIS**

**by**

**S. SIMON(\*), A. MASSART(\*\*) and J. RODESCH(\*\*\*)**

(\* ) Cancer Center of the Free University of Brussels  
(\*\* ) Medical Consultant to Euratom  
(\*\*\*) Directorate-General for Research and Training, Brussels

**Directorate-General for Administration and Personnel  
Medical Service**

**Paper presented at the 11th World Radiology Congress  
Rome - Italy, September 22-28, 1965**





Acute or late-developing radionecroses, a nightmare for radiologists and agony for the irradiated cases, have as yet no satisfactory therapy.

From the work of Vaquez and pupils (1931), continued by Benard in 1947 and by Gley in 1951, it is known that de-insulinized pancreatic extracts exercise a trophic action on atonic sores. Proceeding from the fact that the microscopic aspects observed in radiolesions appear to relate them to endarteritis obliterans, one of us had the idea of experimenting with the action of pancreatic extracts on the sores resulting from an accidental overdose of ionizing radiations. The substance used during the work is known as "padutine-dépôt".

The initial clinical results were highly encouraging, but interpreting them proved an arduous task, as the accidental radiolesions showed varying degrees of seriousness and formed an incoherent pattern.

We next undertook an experimental study (\*) on various animals (rats, rabbits, guinea-pigs, pigs). In this paper, we shall report only on the experiments carried out on rats, but these are confirmed by the tests, still in progress, on other animal species. The irradiations are applied to groups of 10 adult animals, belonging to a homogeneous strain, of the same age and sex; these animals are given a single dose on a 20 mm<sup>2</sup> cutaneous surface, by means of a 50 kV device, either with a 0.5 Al filter (flux 8,000 R/min) or without a filter (flux 45,000 R/min). A dose of 10,000 R is necessary in order to generate profound ulcerations after 3 weeks; up to 30,000 R, however cicatrization takes place spontaneously in 12 to 13 weeks. With a 50,000 R dose some animals still display sores after 20 weeks. After doses between 60,000 R and 80,000 R, there is no longer any spontaneous cicatrization in the controls.

When injected immediately after irradiation, padutin has an adverse effect. If, however, this treatment is only started after three weeks, when the radiolesions have set in, it is found that for doses from 10,000 R to 20,000 R cicatrization is more rapid than in the controls, for 30,000 R the cicatrization period is reduced by half; in the 50,000 R-80,000 R range, all the animals treated cicatrize in 6 to 13 weeks (Table I).

The monitoring experiments carried out in the guinea-pig show that after 45,000 R padutin causes cicatrization in 5 to 8 weeks, whereas 12 to 14 weeks are required in the case of the controls. The rabbit reacts in the same way.

Histological and biochemical research is now being conducted with a view to pinpointing the mechanism of this action.

In human clinotherapy, it is not possible to carry out systematic experimentation. The slowness with which radionecroses develop, however, is well known. It is also known,

---

(\*) Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses. P. Mandel, C. Gary, F. Imbaud, J. Rodesch and A. Massart, Report EUR 2151.f, 1965.

Etude expérimentale du traitement des radiolésions par la Padutine-Dépôt (Kallieréine). P. Mandel, J.H. Mantz, C. Gary, M. Delemen, P. Michaelidis, J. Rodesch and A. Massart (3 volumes) Reports EUR 2477.f Vol. I, II, III, 1966.

Table I  
PADUTIN TREATMENT OF ACUTE RADIONECROSES IN THE RAT

Doses administered (50 kV)	Cicatrization period	
	Controls	Animals treated (2 B.U. every two days as from 21st day)
10,000 R (Al 0.5 filter)	7 to 12 weeks	quicker
20,000 R (Al 0.5 filter)	12 weeks	quicker
30,000 R (unfiltered)	12 to 13 weeks	about 6 weeks
50,000 R (unfiltered)	20 weeks or no cicatrization	12 weeks
60,000 R (unfiltered)	no cicatrization after 20 weeks	6 to 13 weeks
70,000 R (unfiltered)	no cicatrization	6 to 13 weeks
80,000 R (unfiltered)	no cicatrization, some deaths	6 to 13 weeks

on the other hand, that development varies from subject to subject and that certain lesions cicatrize under the action of different vaso-dilators. Accordingly, we have always, before starting on padutin treatment, tested the action of the customarily used conventional medications for several weeks; only where these have failed has padutin been administered.

Out of all the subjects which we subjected to padutin, 103 have shown a sufficient relapse for us to appraise the results obtained. Table II summarizes the nature of the radiolesions and the results obtained. The breakdown of the cases in question is as follows:

- 3 acute radionecroses;
- 49 cutaneous radionecroses, occurring after cancer treatment and after a long period of cicatrization;
- 10 cases of cutaneous radionecroses dating back a very long way and which had to all intents and purposes never been treated;
- 20 cases of chronic radiodermatitis with underlying muscular sclerosis, sustained after breast-cancer radiotherapy;
- 13 cases of radionecroses in organs other than the skin (3 vulvas, 3 bladders, 1 tongue, 5 endo-buccal mucosae, 1 cervix);
- 8 cases of cutaneous cancer sterilized neoplastically by radium or x-rays, but still uncicatrized after several months.

Of all these patients, 4 had to suspend treatment prematurely owing to general disorders caused by medication. There were 16 failures and 83 positive results.

The attack treatment comprises three intramuscular injections of "padutine-dépôt" per week. Where response to the treatment is favourable, the first symptom observed is a marked decrease in the pains, which may even disappear completely; this subjective reaction—extremely important where the patient is concerned—generally occurs even before the macroscopic aspect of the sore has changed and is a good augury for the future development. After a varying number of injections, the sore is seen to become cleansed and the underlying tissues cease to have an atonic aspect. The lapse of time necessary to obtain complete cicatrization is very irregular and is accounted for, at least partially, by the extreme polymorphism of the lesions we have treated. Out of 34 cicatrizations of late-developing radionecroses, 20 took place in one to two months of treatment; 7 required three to six months and the 7 others six months to a year.

Table II  
HUMAN RADIOLESIONS TREATED WITH PADUTIN

Type of radiolesion	Number of cases	Successes	Failures	Treatment not withstood
Acute radionecroses	3	3	—	—
Late-developing cutaneous radionecroses	49	35	11	3
Long-standing radionecroses	10	9	1	—
Chronic radiodermatitis of the breast	20	16	3	1
Radionecroses of other organs	13	12	1	—
Lingering cicatrization	8	8	—	—
Total	103	83 (80.5 %)	16 (15.5 %)	4 (4 %)

It is important not to stop treatment too soon; we observed several relapses which could have been checked by resuming the therapy. We are now extending the cure by one injection per week, for a period of time which varies according to the aspect of diseased zone.

When an osseous sequestrum has to be eliminated, there is a distinct impression that the sequestrum-elimination processes are considerably quicker. In the absence of identical control cases, however, it is impossible to be more precise.

The failures which we have encountered are due in many cases to the extent of the radionecrosis. Desiring to assess the possibilities of padutin from the clinical-action standpoint, we decided to test it on all the radionecrosis patients who consulted us, ruling none of them out *a priori*. And in some cases we obtained spectacular results. Thus a vulvar radionecrosis, extending over a wide area and extremely painful, which had already been subjected to numerous abortive attempts at surgical or medicinal cure, was considerably alleviated; from the very first padutin injections, the pains disappeared and almost complete cicatrization was obtained; unfortunately, there was a recurrence of utero-vaginal cancer, which proved fatal to the patient. Similarly, padutin cicatrized after a few months' treatment an extensive radionecrosis of the skin and the larynx in a subject irradiated for goitre in 1944 and tracheomatized in 1949 for laryngeal stenosis; the cutaneous lesions cicatrized and the painful disorders vanished, but the laryngeal stenosis remained unchanged. By contrast, padutin proved ineffective in a case of cutaneous and osseous radionecrosis resulting from 5,500 R by x-ray in 1955 and 6,000 R by radiocobalt in 1961 in a parotid tumor, and we were unable to arrest the process, which finally killed the patient by inducing meningitis and haemorrhage. In 12 cases, however, the radionecrotic lesions did not appear very serious and we have no valid explanation enabling us to interpret the reasons for total failure.

We had occasion to treat three cases of acute radionecrosis of the hands arising out of an industrial accident. In view of the practical importance of these cases in industrial medicine, we shall describe them in detail.

1. J.M. — During the adjustment of a diffraction camera operating below 40 kV, two of the subjects' fingers were irradiated for about 60 seconds. A characteristic acute radionecrosis developed. Treatment with cortisone ointment produced a more or less satisfactory cicatrization. After 9 months, however, a very painful radionecrosis reappeared, with violaceous tumefaction of both phalanges of the index finger and a crater under the base of the nail. Padutin treatment soon removed the pain;

after 6 weeks, the tissues cicatrized and the index finger resumed its normal aspect. The cure has been maintained for 4 years.

2. Deb. — In a spectrography laboratory, overhauling an apparatus while still in operation caused irradiation of the right hand, which received a dose of between 9,000 R and 12,000 R. Acute radionecrosis developed, with the nails falling off. Padutin treatment was started 7 weeks after the accident; cicatrization was obtained within a month and the subject was able to resume work six months later. The cure has been maintained for 3 years.

3. W.R. — An engineer working with a 1.5 MeV electron accelerator received about 10,000 R in both hands. As a result, acute radionecrosis set in after 24 hours. His condition 5 months after the accident showed radionecrosis of the second and third phalanges of four fingers on each hand, osteitic lesions being visible on the x-rays. At this point, the therapeutic treatments tried having failed, amputation of the fingers was envisaged.

Padutin treatment soothed the pain almost at once and, in view of the rapid improvement of the disorders, the idea of a surgical operation was abandoned. The treatment was continued for several months and resulted in a satisfactory cicatrization, which has been maintained for 3 years.

Another group of radiolesions of very considerable interest to us combines heavily irradiated breast cancer and uterine cancer. After the cancer has been cured, considerable cutaneous and muscular after-effects persist—highly pruriginous scleroderma and telangiectases, myosis and subcutaneous fibrosis.

In 20 patients of this group, padutin produced very substantial improvements—disappearance of the pain, marked decrease or disappearance of the myosis, appreciable attenuation of the cutaneous lesions. In some cases of chronic pulmonary disorders resulting from irradiation of the lungs, padutin brought about a distinct improvement in the tickling cough.

It is difficult to assess accurately the results obtained, as they are inconsistent. But the subjective reaction of the patients is clear; disappearance of the painful reactions encourages them to continue the maintenance treatment over a long period.

Finally, we have made use of padutin in several cases of lagging cicatrization. These derived from cutaneous cancers extending over a wide surface and infiltrating in depth; sterilization has been effected by x-ray or radium treatment, but an atonic torpid sore persisted; cicatrization developed from the periphery only, very slowly and in conditions which foreshadowed a retractile, vicious cicatrix. In 8 cases in this group, which were under observation for several months and did not react to the customary medications, padutin set up rapid cicatrization, a flexible and genuine cicatrix forming.

To sum up, padutin in our view constitutes a high-grade medication for the treatment of a wide range of radiolesions. It is easy to use; generally speaking, subjects withstand it very well, and we have had no counter-indications. It has proved particularly effective in both acute and late-developing radionecroses, as well as in chronic lesions of the skin and other organs. The mechanism of its action is still little known and systematic research will have to be pursued in the laboratory in order to elucidate the theoretical problems which it raises. It will then be possible to employ it less empirically. The clinical results obtained to date, however, warrant using it in the all too frequent cases of radiological accidents with painful and distressing after-effects.

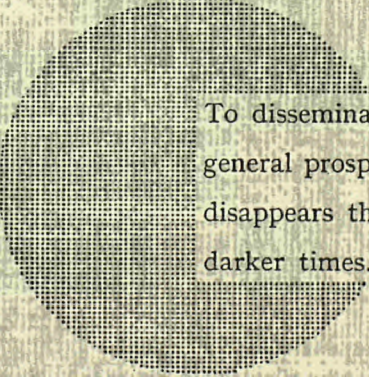
### NOTICE TO THE READER

All Euratom reports are announced, as and when they are issued, in the monthly periodical **EURATOM INFORMATION**, edited by the Centre for Information and Documentation (CID). For subscription (1 year : US\$ 15, £ 5.7) or free specimen copies please write to :

**Handelsblatt GmbH**  
**"Euratom Information"**  
**Postfach 1102**  
**D-4 Düsseldorf (Germany)**

or

**Office central de vente des publications**  
**des Communautés européennes**  
**2, Place de Metz**  
**Luxembourg**



To disseminate knowledge is to disseminate prosperity — I mean general prosperity and not individual riches — and with prosperity disappears the greater part of the evil which is our heritage from darker times.

Alfred Nobel

## SALES OFFICES

All Euratom reports are on sale at the offices listed below, at the prices given on the back of the front cover (when ordering, specify clearly the EUR number and the title of the report, which are shown on the front cover).

### PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES

98, Chaussée de Charleroi, Bruxelles 6

Banque de la Société Générale - Bruxelles  
compte N° 964.558,

Banque Belgo Congolaise - Bruxelles  
compte N° 2444.141,

Compte chèque postal - Bruxelles - N° 167.37,

Belgian American Bank and Trust Company - New York  
compte No. 22.186,

Lloyds Bank (Europe) Ltd. - 10 Moorgate, London E.C.2,  
Postcheckkonto - Köln - Nr. 160.861.

### OFFICE CENTRAL DE VENTE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

2, place de Metz, Luxembourg (Compte chèque postal N° 191-90)

#### BELGIQUE — BELGIË

MONITEUR BELGE  
40-42, rue de Louvain - Bruxelles  
BELGISCH STAATSBLED  
Leuvenseweg 40-42 - Brussel

#### LUXEMBOURG

OFFICE CENTRAL DE VENTE  
DES PUBLICATIONS DES  
COMMUNAUTES EUROPEENNES  
9, rue Goethe - Luxembourg

#### DEUTSCHLAND

BUNDESANZEIGER  
Postfach - Köln 1

#### NEDERLAND

STAATSDRUKKERIJ  
Christoffel Plantijnstraat - Den Haag

#### FRANCE

SERVICE DE VENTE EN FRANCE  
DES PUBLICATIONS DES  
COMMUNAUTES EUROPEENNES  
26, rue Desaix - Paris 15<sup>e</sup>

#### ITALIA

LIBRERIA DELLO STATO  
Piazza G. Verdi, 10 - Roma

#### UNITED KINGDOM

H. M. STATIONARY OFFICE  
P. O. Box 569 - London S.E.1

EURATOM — C.I.D.  
51-53, rue Belliard  
Bruxelles (Belgique)