Mbic B73/5

G. VERNONI

SU EVENTUALI PERICOLI CONNESSI CON L'USO TERAPEUTICO INDISCRIMINATO DEI MODERNI ORMONI SESSUALI SINTETICI.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVII (1941-XIX) - Fasc. VII

BIBLIOTECA MEDICA STATALE ROMA

DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1941-XIX

G. VERNONI

Su eventuali pericoli connessi con l'uso terapeutico indiscriminato dei moderni ormoni sessuali sintetici.

Comunicazione alla Seduta del 28 giugno 1941-XIX
della Reale Accademia Medica di Roma

Le accurate e bene documentate ricerche del dott. SILVESTRONI mi offrono la opportunità di richiamare la vostra attenzione su pericoli che assai probabilmente derivano in alcuni casi dall'uso terapeutico di ormoni sessuali.

Era noto da alcuni decenni che gli ormoni sessuali femminili esercitano un'influenza nettamente favorente sul cancro mammario del topo. L'isolamento di questi ormoni e la loro introduzione in terapia posero il problema degli eventuali pericoli connessi con questa terapia. La maggioranza degli Autori conclusero che le dosi usate nella donna sono incomparabilmente inferiori a quelle sperimentate nei topi e la durata di somministrazione si estende — anche nei casi di cure prolungate — sopra un periodo di vita piuttosto breve rispetto a quello interessato nei topi, la cui durata di vita non supera i 2-3 anni. Quindi veri pericoli non dovrebbero esistere e non è il caso di suscitare allarmi tra i medici pratici.

Nel frattempo l'uso di questi medicamenti ormonici si è enormemente diffuso anche per il fatto che la loro preparazione sintetica ha permesso alle ditte produttrici di ridurne il costo. La propaganda commerciale si è intensificata in misura inconsueta. Le indicazioni terapeutiche si sono estese e tutti i giorni si vanno estendendo ai campi più svariati e impreveduti della patologia.

Ora desidero riferire ai colleghi clinici presenti, alcuni fatti da me recentemente osservati, che sempre più mi confermano nella persuasione che l'uso indiscriminato dei suddetti medicamenti non è probabilmente scevro di reali pericoli.

Citerò innanzi tutto il caso di una signora meridionale di 35 a. Ebbe una prima gravidanza nel '34 seguita da un allattamento interrotto dopo 3-4 mesi. Altra gravidanza nel '37, anche questa con allattamento durato pochi mesi. Nel '39 terza gravidanza. Parto nel gennaio 1940. Allattamento sino a maggio. Ai primi di agosto, nodulo formato da due noduli minori riuniti, nei quadranti inf. della mammella s. Un chirurgo diagnostica « mastopatia cistica ». Un clinico ginecologo conferma la diagnosi e consiglia cure intense di testosterone. La ghiandola mammaria era ancora un pò funzionante: premendo sul nodulo uscivano gocce di latte dal capez-

zolo. La cura di testosterone durò agosto e settembre: furono praticate 16 iniezioni di 25 mg. per un totale di 400 mg. di ormone. Per effetto della cura i noduli si ridussero leggermente ma divennero più compatti e duri e la malata li « sentiva ».

In ottobre andò a Napoli dove i sanitari confermarono la diagnosi di mastopatia cistica e la consigliarono di farsi rivedere dopo 2-3 mesi.

Ai primi di dicembre comparve un altro nodulo sul margine est. del grande pettorale. Il ginecologo palpò all'ascella qualche nodulo. Il chirurgo praticò una biopsia. Diagnosi: *epitelioma semplice*. Fu subito operata radicalmente il 19-XII-40. Roentgen-terapia dal 12-I al 7-III. Nel frattempo compare un nodulo cutaneo nei pressi della cicatrice operatoria. Trattando con radium regredisce e scompare dopo un mese. Ai primi di maggio compaiono 4-5 noduli nella regione circostante al primo nodulo. Nuova applicazione di radium dal 16 al 21-V. Compaiono disturbi di circolazione linfatica nei due arti superiori. Nel luglio si tenta una curieterapia a forti dosi.

In questo caso va rilevato il fatto dei ripetuti allattamenti interrotti al terzo o quarto mese. È stato dimostrato sperimentalmente che l'interruzione dell'allattamento, nei topini di razze predisposte al cancro mammario, ne facilita sensibilmente la insorgenza. In questa signora all'ultimo allattamento la funzione delle ghiandole mammarie persistette anche dopo la interruzione, e proprio in questo periodo critico di eccitamento funzionale protratto, a funzione repressa, venne ad aggiungersi un potente sovrastimolo ormonico rappresentato dalle iniezioni di testosterone.

Come eliminare il legittimo sospetto che questo stimolo eccitoproliferativo abnorme ed eccessivo abbia se non altro favorito la metamorfosi maligna dell'epitelio ghiandolare mammario già in degenerazione cistica?

Un secondo caso riguarda una signora settentrionale di 36 a. Ebbe due gravidanze, la prima regolare nel '24 con allattamento interrotto al terzo mese in seguito a mastite, poi una seconda dopo cinque anni, nel '29, interrotta al terzo mese per vomito incoercibile e dimagramento grave. Dopo la mastite del '24 le era rimasto un piccolo nodulo duro nella mammella sinistra. Dal '39 disturbi mestruali: diversi giorni prima della data regolare comparivano accenni di mestruazione che tosto cessavano per ripetersi il giorno seguente. Fu consigliata dal ginecologo cura di *luteal*, che venne iniziata nel maggio '40. Dieci giorni prima della data normale della mestruazione cominciava le iniezioni di 2 mg., ripetendole quotidianamente, sino a un totale di 12 iniezioni (24 mg.) al mese. Va notato che in questi ultimi anni alcuni giorni prima dell'inizio delle mestruazioni il nodulo s'ingrossava e, appena cominciato il flusso, tornava alle solite dimensioni.

Nel dicembre '40 si colpì inavvertitamente al petto in corrispondenza della mammella sinistra che si gonfiò e divenne dolente. Nello stesso mese ebbe una forte emorragia che venne attribuita a una fiala guasta di luteal.

In questo frattempo, subito dopo il trauma, notò che il nodulo si era sensibilmente accresciuto, ma poi si era arrestato. Si fece allora visitare. Constatai l'esistenza di un nodulo irregolare, piuttosto consistente, facente parte della ghiandola mammaria. Si avvertiva chiaramente la presenza di numerose cisti di varia grandezza. Nessun segno di malignità. Fu eseguita operazione parziale. L'esame microscopico confermò la diagnosi di *mastopatia cistica* semplice.

Un terzo caso assai curioso ed interessante, è offerto da una signora emiliana di anni 45. Da circa 3 anni (sett. 1939) curava disturbi dismenorroici mediante iniezioni di Proluton: 6 iniezioni mensili di 2 mmg. ciascuna, iniziate 15 giorni dopo la mestruazione. I disturbi scomparvero completamente tuttavia continuò la cura. Solo, dall'aprile '40, la faceva a mesi alterni. Nello scorso inverno, precisamente nel gennaio '41, avvertì un indurimento nella mammella. Visitandola (marzo '41) constatai l'esistenza di un nodulo della dimensione di una noce, costituito da numerose cisti di varia grossezza. Diagnosi: *mastopatia cistica*. Consigliai l'asportazione per ragioni di prudenza, e la sospensione della cura ormonica. L'idea di un atto operativo non garbava troppo alla signora, ma uguale diagnosi e uguale consiglio vennero formulati dai colleghi Paolucci, Bastianelli e, a Bologna, da Bartolo Nigrisoli. Dopo qualche tempo da quest'ultima visita la signora si ripresenta dicendo che si è decisa a farsi operare. Voglio allora rendermi conto delle dimensioni raggiunte dal nodulo e, con non poca meraviglia, constato che il nodulo non esiste più: si è completamente riassorbito.

Va rilevata la coincidenza fra sospensione delle iniezioni di luteal e regressione del nodulo cistico come pure quella, per quanto cronologicamente i rapporti sieno meno stretti, fra lo stabilirsi della cura e la comparsa del nodulo.

Un altro caso che desidero ricordarvi concerne una signora napoletana, madre di un nostro studente, che non aveva mai avvertito nulla nella regione mammaria sino a quando, dopo 2 mesi di cura follicolinica, consistente nella ingestione quotidiana di confetti di 2000 unità ciascuno, notò casualmente una piccola nodosità mammaria. Dopo solo 3 giorni da questo rilievo viene operata radicalmente. Si trattava di un epitelioma a rapidissimo sviluppo e con diffusione metastatica già molto avanzata. Tumore a decorso eccezionalmente rapido.

Per ultimo vi citerò il caso di una giovane signora meridionale appena trentenne, figlia di un collega. Ebbe una bambina nel '37. L'allattò per un

anno, sino al dicembre '38. Nel marzo '39 comparve un noduletto nella mammella destra che dopo la prima constatazione rimaneva stazionario. Rimasta incinta nell'ottobre '39 partorì nel giugno 1940. Durante la gravidanza, l'ostetrico vide il nodulo mammario e disse che si trattava di una « spugna della mammella » e che non bisognava toccarlo. Allattò per 10 mesi. Il nodulo cominciò a crescere lentissimamente. Svezzò la bambina nel marzo '41 e il nodulo accelerò un poco la sua crescita, ma nel maggio improvvisamente la crescita divenne assai più rapida e il nodulo dolente. Vidi allora la signora. Il nodulo era piuttosto duro ma non presentava caratteri di manifesta malignità. Consigliai l'asportazione. Dello stesso parere furono altri colleghi chirurghi che giudicarono trattarsi di semplice fibroma. Praticata la biopsia risultò che era invece un epitelioma. Pochi giorni dopo venne operata radicalmente.

Indagando sugli antecedenti, si apprese che la giovine signora durante i due allattamenti ebbe sempre mestruazioni regolari ed abbondanti sin dal primo mese dopo il parto. Di due sorelle che hanno avuti figli e li hanno allattati, una pure ha avuto mestruazioni regolari durante l'allattamento.

L'interesse di questa osservazione sta nel fatto che durante gli allattamenti persistevano le mestruazioni col conseguente extra stimolo ormonico sulla ghiandola mammaria.

Dopo la comunicazione all'Accademia è occorso alla mia osservazione il seguente caso. Signora di 40 anni. Ha tre figlioli. Li ha tutti allattati. Adesso (luglio '41) è incinta di 7 mesi. Nella primavera 1938 si accorse di un noduletto alla mammella sinistra. Si fece vedere dal medico di famiglia e dal chirurgo primario del luogo. Questi consigliò l'asportazione del nodulo e successivo esame istologico. Il 17 gennaio 1939 fu operata e il chirurgo nonostante l'aspetto cistico benigno del nodulo, pensò bene di asportare tutta la mammella. L'esame microscopico disse trattarsi di *mastopatia cistica*. Data la diagnosi di benignità, la famiglia si lamentò col chirurgo per l'intervento troppo radicale, ritenuto superfluo.

Dopo 3-4 mesi dalla operazione la P. si accorse di un altro nodulo che era comparso nella mammella superstite. Questo nodulo era più resistente dell'altro e leggermente dolente. Il medico di famiglia la rassicurò affermando che anche questo nodulo era di mastite cistica e sconsigliò qualsiasi intervento operatorio; suggerì invece un trattamento a base di iniezioni di testoviron: ciò che essa fece nella primavera '39 con una serie irregolare di 6 iniezioni. Il nodulo si ridusse. Nel settembre dello stesso anno ebbe un aborto in seguito ad uno spavento. Va notato che da 12 anni non aveva più avuto gravidanze e le era stato detto che il tumoretto

mammario che aveva avuto era forse in rapporto con la mancanza di gravidanze dopo le tre prime susseguitesi a brevi intervalli.

Nel frattempo il nodulo aveva ripreso a crescere lentamente e i dolori aumentavano. Si faceva vedere spesso da medici e specialisti ma tutti dicevano che non c'era affatto da preoccuparsi e che il nodulo avrebbe finito per riassorbirsi.

Intanto nel dicembre 1940 rimase nuovamente incinta. Nel 2° mese di gravidanza si fece visitare chiedendo se non era il caso di interromperla. Fu tranquillizzata dicendole che la gravidanza non aveva nulla a che vedere col nodulo mammario. Questo fu diagnosticato come di « mastite cistica sclerotica » e fu consigliata una nuova energica cura di testoviron.

Così dal febbraio al maggio di quest'anno le furono praticate 16 iniezioni complessive di Testoviron, le prime di 5 mg. e le altre doppie. Il nodulo non si ridusse, continuava anzi a crescere.

Alla fine della cura si fece vedere da un clinico chirurgo che non trovò nulla di nuovo, solo il capezzolo era leggermente retratto da un lato. Circa 20 giorni più tardi il medico curante palpava un grosso ganglio all'ascella destra. Dopo una settimana il Prof. Paolucci trovò tre gangli ingrossati ascellari. Paolucci, Bastianelli, Gaifami diagnosticarono: epitelioma mammario con larga diffusione linfatica.

Fu operata radicalmente il 10 luglio da Paolucci, *Esame istologico*: lobuli ghiandolari con tendenza a dilatazioni cistiche degli alveoli, infiltrazione interstiziale parvicellulare. Diversi acini in via di metamorfosi maligna con sviluppo a tipo scirroso.

Nessuno può dire con sicurezza se questo epitelioma a rapido sviluppo è insorto primitivamente oppure come trasformazione di un nodulo di mastopatia cistica. Il fatto che un trattamento con Testoviron ridusse sensibilmente il nodulo in un primo tempo fa pensare che si trattasse allora di un nodulo mastitico e non ancora di epitelioma nettamente costituito. La trasformazione maligna del nodulo avvenne successivamente e coincise con due mutamenti nell'equilibrio ormonico sessuale: 1) la sopraggiunta gravidanza; 2) una intensa cura di Testoviron. Anche in questo caso come nei precedenti si nota questa preoccupante coincidenza fra trattamento ormonico e accelerazione di sviluppo tumorale.

I fatti di diretta osservazione che vi ho riferiti, fanno pensare che gli stimoli ormonici, o spontanei o medicamentosi, hanno in tutti i casi esercitato un'azione eccitoproliferativa che in alcuni di essi ha indubbiamente accelerato la crescita di tumori che stavano organizzandosi o primitivamente o forse come trasformazione maligna di semplici forme cistiche.

Per quanto i casi ricordati sieno molto scarsi e non autorizzino pertanto nessuna conclusione definita, essi tuttavia giustificano a parer mio

un prudente riserbo nell'uso terapeutico degli ormoni sessuali. Che se questi nuovissimi medicamenti sintetici sono senza dubbio un'arma mirabile che è venuta ad arricchire il nostro arsenale farmaceutico, non dobbiamo dimenticare che in determinate circostanze quest'arma può divenire estremamente pericolosa, forse micidiale. Bisogna insistere nel consigliare cure brevi dirette esclusivamente a combattere un accidente morboso. Nelle deficienze ormoniche croniche credo alquanto preferibile l'uso di preparati ormonici genuini, come ad es. la sostanza ovarica *in toto*, somministrati *per os*.

È desiderabile che i colleghi alla cui osservazione occorrono casi di mastopatie cistiche, ancora benigne o già divenute maligne, indaghino sui precedenti relativi alla insorgenza e alla crescita del tumore, specie per quanto riguarda eventuali cure ormoniche.

È da attendersi che anche nei tumori prostatici abbiano a verificarsi coincidenze del genere.

RIASSUNTO. — L'A. riferisce alcune storie cliniche di donne in cui si è constatato un'accelerazione di sviluppo di tumori mammari o la trasformazione maligna di noduli di mastopatia cistica, in coincidenza con cure a base di ormoni sessuali sintetici.

Consiglia maggiore prudenza nell'uso di questi medicamenti.

345205