Mosc B73/ 27

Dott. E. SILVESTRONI, S. TAMBURELLO, I. BIANCO

GLI ORMONI SESSUALI E LA COLESTERINA NEL PROBLEMA DELLA CANCEROGENESI. (Ricerche sperimentali).

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

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

Numerosissime ricerche sono state condotte per stabilire se le sostanze estrogene possano produrre neoplasie maligne negli organi della sfera genito-mammaria. Ma per quanto si siano fatti, in questo campo, degli enormi progressi non si è ancora giunti ad una chiarificazione definitiva. Molti ricercatori ritengono che per l'insorgenza di processi maligni in animali trattati con gli estrogeni sia necessaria una predisposizione ereditaria al cancro: altri viceversa sostengono che neoplasie maligne da estrogeni si possono produrre anche in animali assolutamente immuni da tumori spontanei.

SILVESTRONI (1939) (1) in un precedente lavoro, riguardante le influenze ormoniche sui fenomeni produttivi della sfera genito-mammaria, aveva ottenuto mediante trattamento combinato con *follicolina più progesterone* e con *propionato di testosterone,* gli aspetti più suggestivi di proliferazione atipica (nell'utero col primo trattamento e nella mammella col secondo) indotti da sostanze ormoniche, cioè lesioni tali quali si vedono nelle fasi iniziali dei cancri sperimentali come per esempio quelli da idrocarburi cancerogeni. Le esperienze erano però durate poco tempo ed avendo egli osservato in un altro gruppo di ricerche, che il trattamento follicolinico, se continuato un pò a lungo, determinava la regressione dei processi iper- e metaplastici che si erano in un primo tempo instaurati, sorgeva il dubbio che anche nelle esperienze di trattamento con follicolina più progesterone o di propionato di testosterone lungamente protratte potesse verificarsi lo stesso fenomeno o viceversa si potesse ottenere la formazione di cancro. Si sono volute dunque approfondire tali ricerche ripetendo anche le esperienze con la follicolina e si è in più indagato quale azione potesse avere la colesterina sugli stessi processi produttivi indotti nell'utero e nella mammella dagli ormoni sessuali.

---

(1) SILVESTRONI E., « Reale Acc. d'Italia. Mem. classe Sc. fis., mat. e nat. », X, 1, 1939.

Abbiamo condotto le nostre esperienze su 50 ratti albini adulti, femmine, ovariectomizzati e divisi in cinque gruppi di 10 animali ciascuno.

I ratti del *I gruppo* furono trattati con follicolina (1), quelli del *II gruppo* con dipropionato di estradiolo più progesterone, quelli del *III gruppo* con colesterina più follicolina, quelli del *IV gruppo* con propionato di testosterone, quelli del *V gruppo* con propionato di testosterone più colesterina. La colesterina venne data per via orale sciolta in olio di sesamo, le altre sostanze furono somministrate per via ipodermica. Il trattamento (iniziato 27 giorni dopo la castrazione) venne fatto quotidianamente nei primi 4-5 mesi, poi a giorni alterni nel V o VI mese, due volte alla settimana nel VI o VII-VIII-IX mese e poi di nuovo ogni giorno fino alla morte degli animali (per maggiori precisazioni si veda il lavoro in extenso su *Tumori*, 1941). La follicolina venne somministrata nelle dosi di 10-20 U.I., il dipropionato di estradiolo alla dose di 0,1 mgr., il progesterone alla dose di 1 mgr., il propionato di testosterone alla dose di 1-2 mgr. e la colesterina alla dose di 0,20 ctgr. per animale. Il trattamento che all'inizio veniva fatto quotidianamente si dovette in seguito regolare col grado di sopportabilità degli animali. Il meno tollerato fu quello con dipropionato di estradiolo più progesterone, mentre quelli (III e V gruppo) in cui venne associata la colesterina, furono i meglio sopportati. Di 50 animali solo 15 sopravvissero oltre un anno di trattamento e gli ultimi 7, ancora viventi nel 14°-15° mese, vennero sacrificati essendo ormai in pessime condizioni. Si fece per ogni animale un'accurata autopsia, ma non si rinvenne mai a carico di nessun organo alcuna formazione tumorale. In ogni ratto fu raccolto per intero l'utero ed il tessuto mammario per l'esame istologico.

Negli animali trattati con follicolina (I gruppo) si sono avuti *in un primo tempo* intensi processi iper- e metaplastici che interessavano sia l'epitelio mucoso che ghiandolare uterino con ipertrofia notevole degli strati muscolari, e, *in un secondo tempo,* insistendo col trattamento ormonico, un esaurimento delle capacità proliferative cellulari con conseguenti processi regressivi (dilatazione cistica delle cavità uterine e ghiandolari, degenerazione degli epiteli, sclerosi connettivale, processi infiammatori, focolai di necrosi) iniziantisi in uno o nelle due corna uterine per estendersi poi alla parte più alta della cervice e raggiungere talora anche la porzione

(1) Le sostanze ormonali da noi usate furono l'*Ovociclina Ciba*, la *Follicolina Recordati*, la *Lutociclina Ciba* ed il *Perandren Ciba*. Alle menzionate Case produttrici inviamo i nostri più vivi ringraziamenti per averci fornito il materiale ormonale necessario per le nostre esperienze.

più bassa di essa. Nella mammella si è del pari assistito all'instaurarsi di notevoli fenomeni proliferativi, contenuti però sempre entro i limiti normali e seguiti da fatti regressivi. Negli animali trattati con follicolina più colesterina (III gruppo) si sono avuti gli stessi reperti descritti qui sopra con la sola differenza di un miglior stato di conservazione degli epiteli e di una loro minor tendenza alla metaplasia squamosa.

Negli animali trattati con dipropionato di estradiolo più progesterone (II gruppo) i processi di iperplasia e di metaplasia dell'epitelio della mucosa uterina e ghiandolare ed i fenomeni d'ipertrofia degli strati muscolari sono stati inizialmente molto più vivaci che negli animali trattati con follicolina o con follicolina più colesterina (utero più grande, ispessimento maggiore della mucosa uterina, numero maggiore di apparenti zaffi epiteliali approfondantisi nel corion e nel tessuto muscolare, metaplasia squamosa più marcata) ma successivamente si sono anche qui instaurati fenomeni regressivi che hanno raggiunto un'intensità così notevole da culminare in alcune zone con la necrosi che non si è limitata alla mucosa uterina ed all'epitelio ghiandolare, ma che ha invaso talora anche il corion e parte del tessuto muscolare. Lo stesso fenomeno si è verificato anche a carico della mammella, ove si sono avuti dapprima intensi processi proliferativi e secretivi con dilatazione notevole degli acini e dei dotti e loro riempimento con prodotto di secrezione e in un secondo tempo si sono instaurati dei fatti regressivi con disfacimento degli epiteli ed alterazione della sostanza secreta.

Negli animali trattati con propionato di testosterone (IV gruppo) si è avuta una precoce ed intensa proliferazione di tutti i tessuti uterini con formazione di papille protundenti nella cavità dell'utero e formanti una bizzarra festonatura associata ad una specie di reticolato, dovuto ai lumi ghiandolari dilatati sottostanti. In nessun punto si è notata metaplasia squamosa degli epiteli della mucosa uterina e ghiandolare. Proseguendo il trattamento si è vista man mano spegnersi ogni attività proliferativa e ad essa subentrare i fenomeni di sclerosi e di atrofia. Questo stesso comportamento si è osservato anche nell'utero degli animali trattati con propionato di testosterone e colesterina (V gruppo). Molto interessante è stata invece la risposta del tessuto mammario nei ratti di questi due gruppi (IV e V gruppo) ove però il contributo del trattamento colesterinico è consistito semplicemente in un orientamento dei processi epiteliali progressivi piuttosto che nel senso secretorio verso quello proliferativo (presenza di numerosi acini pieni). Il propionato di testosterone ha determinato un'ipertrofia considerevolissima del tessuto mammario con processi talora d'iper-secrezione e susseguente dilatazione degli acini e dei dotti con appiatti-

mento degli epiteli di rivestimento, oppure ha dato origine a formazione di un tessuto mammario compatto, costituito da acini pieni per proliferazione epiteliale e conseguente invasione del lume. Lo stato di conservazione degli epiteli mammari si è mantenuto quasi sempre buono, anche negli animali sopravvissuti più a lungo. In nessun caso si sono visti segni di trasformazione maligna.

Queste esperienze pongono dunque in luce principalmente quattro fatti:

1°. — La regressione, col prolungarsi del trattamento, dei processi proliferativi nell'utero inizialmente provocati dagli ormoni.
2°. — L'azione rinforzante del progesterone sui fenomeni produttivi indotti dal dipropionato di estradiolo.
3°. — La risposta esagerata del tessuto mammario all'ormone maschile.
4°. — L'azione conservativa della colesterina sia dello stato generale che dei processi produttivi.

Il primo fatto conferma le vedute di quegli Autori che considerano l'azione cancerogena degli estrogeni strettamente condizionata alla presenza di altri fattori concomitanti, il secondo ed il terzo sono in contrasto con la concezione che il progesterone ed il propionato di testosterone abbiano un'azione antitumorigena ed il quarto dimostra che neppure il trattamento associato con follicolina più colesterina è sufficiente a determinare trasformazioni maligne nell'utero e nella mammella di ratti presumibilmente immuni da tumori spontanei.

Recenti ricerche di NATHANSON ed ANDERVONT (1939) e di LACASSAGNE e RAYNAUD (1939) avevano dimostrato che il testosterone, se somministrato in dosi sufficienti ed in topi molto giovani, poteva prevenire l'insorgenza del cancro mammario, mentre ciò non avveniva negli animali adulti.

L'azione antiblastomatosa di quest'ormone verrebbe esplicata, secondo LACASSAGNE (1939), attraverso l'inibizione dello sviluppo del tessuto mammario, similmente alla castrazione precoce, come nelle esperienze di LATHROP e LOEB (1916). La capacità antitumorigena del testosterone risiederebbe in altre parole nella sua potenzialità d'impedire lo sviluppo del tessuto mammario. Ora però noi abbiamo visto che nel ratto il testosterone non solo non inibisce lo sviluppo del tessuto mammario, ma viceversa lo incrementa potentemente (si veda anche SILVESTRONI, 1939). Dunque, per il ratto almeno, noi possiamo escludere che il testosterone possieda un'azione antitumorigena.

Per quanto si riferisce al progesterone, oltre CESA (1936) ed HISAW e LENDRUM (1936) sono principalmente KORENCHEVSKY ed HALL (1938 e 1940) che sostengono che questo ormone possieda un'azione antimetaplastizzante sull'utero di ratti trattati con follicolina. E sostengono che tale potere viene esplicato solo con dosi elevate. Nelle nostre esperienze noi abbiamo somministrato dosi anche più elevate (fino a 7 mgr. settimanali) di quelle (4,5 mgr. settimanali) utilizzate da KORENCHEVSKY ed HALL e tuttavia anzichè un'inibizione dei processi metaplastici indotti dalla follicolina, abbiamo visto viceversa una loro accentuazione. Neppure per il progesterone dunque si deve parlare di un'azione inibente i processi metaplastici e verosimilmente meno che meno di un'azione antiblastomatosa.

Ora è vero che, secondo alcuni Autori, gli ormoni maschile e luteinico possono in certe condizioni esercitare un'azione antagonista rispetto all'influenza cancerogena dell'ormone follicolare, ma questa azione antagonista non ha valore generale. Risulta infatti dalle nostre ricerche che cambiando la specie (dal topo al ratto) ed agendo in età diverse (adulto anzichè neonato) non si osserva più l'azione inibente, ma all'opposto un'azione favorente. Questo risultato ha particolare interesse per il fatto che oggigiorno ginecologi e medici usano frequentemente i suddetti ormoni maschile e luteinico od a scopi terapeutici speciali o specificamente come azione antiblastomatosa, sopratutto contro la cosidetta mastite cistica.

Abbiamo messo in evidenza che i vari ormoni adoperati mentre eccitano in un primo tempo la proliferazione epiteliale, finiscono in ultimo, molto spesso o in alcune parti degli organi, per indurre fatti regressivi d'atrofia o sclerosi.

È difficile dare una sicura spiegazione dei fatti. Può sembrare — nel modo più verosimile — che la stimolazione eccitoproliferativa degli epiteli, quando non riesce a sboccare nella formazione di un tumore, cioè nella creazione di una varietà autonoma di epitelio, finisca per esaurire le cellule epiteliali così a lungo stimolate nella loro attività moltiplicativa sino a condurle alla regressione ed alla morte con conseguenti fatti interstiziali di sclerosi.

In conclusione, dunque, anche con questi esperimenti appare come la semplice stimolazione proliferativa di un epitelio non sia condizione sufficiente per la genesi di un cancro, pur essendo senza dubbio condizione necessaria.

Va rimarcato che queste conclusioni si riferiscono identicamente sia agli esperimenti con soli estrogeni o col solo ormone maschile, sia a quelli con estrogeni associati all'ormone luteinico.

Se in ultimo vogliamo chiederci quale sia la nostra opinione sulla funzione cancerogena degli estrogeni, possiamo semplicemente dire che a nostro avviso tali composti esercitano solo eccezionalmente da soli un'azione sicuramente cancerogena. Di regola essi rappresentano un fattore favorente della cancerogenesi, il quale è senza dubbio importante, ma che richiede per poter condurre alla realizzazione tumorale l'intervento di altri fattori coadiuvanti che debbono certamente essere svariatissimi e dei quali è stato individuato sino ad ora in modo particolarmente chiaro quello costituzionale ereditario.

(Con proiezione di microfotografie)

RIASSUNTO. — In una serie di esperienze su 50 ratti albini adulti castrati, nei quali venne somministrata per un lunghissimo periodo di tempo follicolina o progesterone o propionato di testosterone o colesterina oppure queste sostanze tra loro associate, non si è prodotta nell'utero e nella mammella alcuna trasformazione maligna. I processi iper- e metaplastici insorti nei primi periodi di trattamento anzichè accentuarsi illimitatamente con sviamenti in senso maligno, ad un certo momento si arrestano e quasi sempre regrediscono. La colesterina ha dimostrato un'azione conservativa ed il progesterone un'azione rinforzante sui processi produttivi indotti dalla follicilina. Il propionato di testosterone anzichè esercitare un'azione inibente ha viceversa dimostrato di possedere una capacità stimolante sugli elementi mammari, la quale è risultata difficilmente esauribile e di gran lunga superiore a quella posseduta dalla follicolina. Si ritiene che la funzione del progesterone e del testosterone nell'oncogenesi non sia ancora per nulla definita e che gli estrogeni solo eccezionalmente possano esercitare da soli un'azione sicuramente cancerogena.

345191