

37. Giovanni LELLI - Ugo MAROTTA. — **Ulteriori osservazioni sul collagene dello stroma di alcune forme tumorali della mammella al microscopio elettronico (*)**.

Riassunto. — Gli AA. hanno esaminato al microscopio elettronico numerose fibrille collagene dello stroma di forme tumorali diverse della mammella umana.

Con la misurazione dello spessore di queste e di altre del derma cutaneo, hanno determinato i cosiddetti « spessori medi ». Più alto è risultato quello delle fibrille collagene del derma. Gli spessori medi delle fibrille appartenenti alle forme tumorali hanno dato cifre diverse, ma direttamente proporzionali al grado di maturità della forma neoplastica stessa.

La misurazione della lunghezza del periodo ha dato valori medi sostanzialmente identici fra loro e concordi con quelli presentati da altri AA. per i tessuti normali. La zona meno densa è risultata costantemente più breve dell'altra.

Dalle ricerche degli A.A. risulta inoltre che il rapporto tra spessore delle fibrille e lunghezza del periodo è superiore all'unità nel collagene di tessuti normali o almeno non tumorali nel senso stretto della parola, inferiore ad 1 in quelli neoplastici propriamente detti.

Résumé. — Les Auteurs ont examiné au microscope électronique de nombreuses fibrilles collagènes du stroma de formes tumorales diverses de la mamelle humaine.

Par le mesurage de l'épaisseur de ces fibrilles et d'autres encore du derme cutané, ils ont déterminé celles qu'on appelle les « épaisseurs moyennes ». Celle des fibrilles collagènes du derme s'est avérée plus élevée. Les épaisseurs moyennes des fibrilles appartenant aux formes tumorales ont donné des chiffres divers, mais directement proportionnels au degré de maturité de la forme néo-plasique.

Le mesurage de la longueur de la période a donné des valeurs moyennes en substance identiques entre elles et concordantes avec celles obtenues par d'autres Auteurs pour les tissus normaux. La zone la moins dense s'est révélée constamment plus brève que l'autre.

Les recherches des Auteurs ont constaté en outre que le rapport entre l'épaisseur des fibrilles et la longueur de la période est plus élevée que l'unité

(*) Comunicazione al Congresso Internazionale del Cancro - Parigi, 15-22 luglio 1950.

dans le collagène de tissus normaux ou du moins non tumoraux au sens strict du mot, et est inférieure à l'unité dans ceux néo-plasiques proprement dits.

Summary. — The Authors have studied under the electronic microscope numerous collagen fibrils of stroma in various forms of tumours of the human mammae.

Measuring their thickness and the thickness of other fibrils from the derm of the skin, they have established the so-called « average thicknesses ». It appears that collagen fibrils of the derm are thicker. The average thickness of the fibrils belonging to tumours varies but it is directly proportionate to the degree of maturity of the neoplastic form itself.

The measurement of the length of the period has given average values of identical nature and in agreement with the findings of other authors for normal tissues. Less dense zones appear regularly shorter than the others.

From the research made by the Authors it appears that the ratio between the thickness of the fibrils and the length of the period exceeds 1 in the collagen of normal (or at any rate, not tumorous in the strict sense) tissues, while it is below 1 in the neoplastic tissues proper.

Zusammenfassung. — Verff. haben elektronenmikroskopisch zahlreiche Fibrillen des Stroma von verschiedenen Formen menschlicher Brustgeschwüre untersucht. Durch Messung dieser Fibrillen und anderer des Hautdermas wurde die sogenannte « mittlere Dicke » bestimmt, wobei gefunden wurde dass die kollagenen Dermafibrillen eine grössere Dicke aufweisen. Die mittlere Dicke der Fibrillen der Geschwüre hat unterschiedliche Werte ergeben, die aber immer in direktem Verhältnis zum Reifegrad der neoplastischen Form stehen.

Die Messung der Länge der Periode hat mittlere Werte ergeben die im wesentlichen untereinander und auch mit den von anderen Verff. für normale Gewebe angegebenen Werten übereinstimmen. Die weniger dichte Zone hat sich immer kürzer als die andere erwiesen.

Aus den Arbeiten der Verff. geht weiters hervor dass das Verhältnis zwischen Dicke der Fibrille und Länge der Periode höher liegt als 1 im Kollagen der normalen oder zumindest nicht im eigentlichen Sinne geschwürartigen Geweben, und niedriger als 1 in neoplastischen Formen im wahren Sinne des Wortes.

L'importanza dello studio del collagene al microscopio elettronico è affermata da numerose ed importanti osservazioni.

Le ricerche di HALL e collaboratori, di WOLPERS e di GROSS e

SCHMITT hanno messo in evidenza che le fibre collagene risultano costituite da fibrille elementari non ramificate, riunite in fasci, con uno spessore compreso fra 200 e 2500 Å.

Tali fibrille presentano, costantemente, una caratteristica struttura periodica trasversale, da noi riscontrata anche nel collagene dello stroma di alcune forme tumorali.

Nostre recentissime indagini (lavoro in corso di stampa) hanno inoltre messo in luce una chiara struttura filamentosa longitudinale con struttura periodica trasversale dei filamenti.

Oggetto della presente nota sono nuovi rilievi sul collagene di alcune forme tumorali. Lo stroma dei tumori è oggi tenuto in particolare considerazione e lo attestano le parole stesse di Rondoni: « Quello che si descrive come stroma non è un qualcosa di accessorio e secondario, ma un costituente dell'organizzazione tumorale ».

Abbiamo esaminato numerose fibrille collagene provenienti dallo stroma di forme tumorali diverse della mammella (carcinomi, fibroadenomi, mastopatie fibrose cistiche).

Mediante un comparatore abbiamo misurato in più punti lo spessore delle singole fibrille e precisamente di 57 provenienti da forme di mastopatia fibrosa cistica, di 38 da carcinomi mammari e di 20 da fibroadenomi. Come elemento di confronto abbiamo misurato lo spessore di 48 fibrille collagene del derma della cute della mammella. In tutto 163 misurazioni.

I rilievi hanno messo in luce che mentre il maggior numero delle fibrille del collagene della cute si aggira su uno spessore compreso fra 1000 e 1350 Å, quelle provenienti da forme neoplastiche sono assai più sottili.

Con i dati delle misurazioni delle singole fibrille abbiamo determinato i cosiddetti « spessori medi », riportati nella tabella:

Mastopatia fibrosa cistica . . .	679,93 Å
Carcinoma	553,86 Å
Fibroadenoma	621,45 Å
Cute	1070,14 Å

Lo spessore medio più alto (oltre 1000 Å) è risultato delle fibrille collagene del derma. Nelle forme tumorali è stato invece inferiore ai 680 Å con valori direttamente proporzionali al grado di maturità delle rispettive forme neoplastiche.

Nelle fibrille, dove la struttura periodica trasversale è apparsa più netta, abbiamo con lo stesso comparatore misurato anche la lunghezza del

periodo ossia dell'insieme di una zona chiara e di una scura consecutiva. Su 5 fibrille del derma della cute umana abbiamo misurato 15 periodi, su 10 provenienti da mastopatie fibrose cistiche della mammella ne abbiamo misurati 30, su 3 fibrille di fibroadenoma mammario 9 e su 14 di carcinoma della mammella ben 42 periodi.

Sui dati ottenuti abbiamo calcolato la media dei valori per la lunghezza del periodo di ogni singolo tipo di fibrilla. Le cifre sono le seguenti:

Mastopatia fibrosa cistica	622 Å
Carcinoma	611 Å
Fibroadenoma	644 Å
Cute	594 Å

Si rileva che non esistono sostanziali differenze nella lunghezza del periodo in rapporto alla diversa provenienza delle fibrille, nonostante le diversità presentate dallo spessore di esse. Ciò concorda con i dati di SCHMITT e collaboratori, secondo i quali la maggior parte dei periodi presenterebbe una misura media compresa fra 620 e 660 Å. E concorda anche con i risultati dello studio delle fibrille collagene con la diffrazione con i raggi X (BEAR, KRATKY e SEKORA) che aveva già dimostrato una struttura periodica caratteristica con periodicità di circa 640 Å.

Le nostre misurazioni hanno tenuto conto anche delle rispettive lunghezze delle zone diverse del periodo. Le medie aritmetiche dei valori riscontrati per le diverse specie di collagene sono contenute nella seguente tabella:

Fibrille collagene provenienti da	Spessore delle fibrille	P e r i o d o				Q
		Lunghezza	Lunghezza zone			
			più densa	meno densa	rapporto	
Mastopatia fibrosa cistica	679	622	483	129	3,74	1,09
Carcinoma	553	611	477	134	3,55	0,90
Fibroadenoma	621	644	516	128	4,03	0,96
Cute	1070	594	455	139	3,27	1,80

Si rileva che, secondo le nostre cifre, il disco meno denso risulta costantemente più breve dell'altro con rapporto di 1 a 3 fino ad 1 a 4.

Mettendo ora in rapporto spessore della fibrilla e lunghezza del periodo, abbiamo ottenuto un quoziente, che indichiamo con la lettera Q, superiore all'unità nel collagene dei tessuti normali o comunque non tumorali in senso stretto, inferiore ad 1 in quelli neoplastici propriamente detti.

$$\begin{array}{c}
 \text{nelle forme neoplastiche} \\
 \downarrow \\
 \text{nelle forme non neoplastiche} \rightarrow Q > 1 \\
 \wedge \\
 1
 \end{array}$$

Dato il numero piuttosto ristretto delle nostre osservazioni i valori testè presentati attendono conferma. Hanno comunque valore indicativo nel nostro piano di ricerche, che andiamo gradualmente svolgendo sull'ultrastruttura di questo importante tessuto.

Roma, Istituto Superiore di Sanità.

BIBLIOGRAFIA

- ¹⁾ BORRIES v.: Die Uebermikroskopie - Werner Saenger - Berlin, 1949.
- ²⁾ FREY WYSSLING: Submicroscopic Morphology of Protopl., ecc. Elsevier Publishing Company - N. Y. - 1948.
- ³⁾ GRÉGOIRE: Microscope électronique et recherche biologique. Masson - Paris, 1950.
- ⁴⁾ GROSS e SCHMITT: J. exper. Med. 88, 555, 1948.
- ⁵⁾ HALL, JAKUS e SCHMITT: J. Am. Chem. Soc. 64, 1234, 1942.
- ⁶⁾ LELLI e MAROTTA: Rendiconti Istituto Superiore di Sanità - 13, 1950.
- ⁷⁾ SCHMITT, HALL e JAKUS: J. cell. comp. Phys. 20, 11, 1942.
- ⁸⁾ SCHMITT, HALL e JAKUS: J. appl. Phys. 16, 263, 1945.
- ⁹⁾ WOLPERS: Virch. Arch. - 312, 292, 1944.
- ¹⁰⁾ WYCKOFF: Electron Microscopy - Interscience - N.Y. - London - 1949.