

75. Giuseppe RUSSO. — Ormone sessuale maschile ed adenocarcinoma di Ehrlich.

Riassunto. — Viene fatta una rapida rassegna sull'influenza sia della castrazione, sia della somministrazione di ormoni sessuali sui tumori sperimentali. Si rileva la discordanza dei risultati: questa viene attribuita alle diverse modalità sperimentali, al tipo di tumore, se spontaneo o provocato o da innesto, nonché alla diversa fase sessuale in cui si trovano gli animali da esperimento.

In esperimenti dell'A., in topi innestati con l'adenocarcinoma di Ehrlich, si è rilevato che il trattamento preventivo con testosterone non esercita alcuna notevole modificazione sull'accrescimento del tumore, mentre il trattamento dopo l'innesto lo favorisce in modo sensibile.

Résumé. — On fait une rapide revue sur l'influence exercée soit par la castration, soit par l'administration d'hormones sexuelles, sur les tumeurs expérimentales. On remarque la discordance des résultats: celle-ci est attribuée aux diverses modalités expérimentales, au type de tumeur, selon qu'elle est spontanée, provoquée ou produite par greffe, et enfin à la diverse phase sexuelle dans laquelle se trouvent les animaux expérimentés.

Dans les expériences faites par l'A. sur des souris greffées avec l'adéno-carcinome d'Ehrlich il a été remarqué que le traitement préventif avec le testostérone n'apporte aucune importante modification à l'accroissement de la tumeur, tandis que le traitement après la greffe le favorise sensiblement.

Summary. — This paper is a synthetic review on the influence which castration on the one hand and the administration of sexual hormones on the other hand have on experimental tumours. The disagreement of results reported in literature is pointed out, which is attributed to the differences in experimental procedures, to the various types of tumour, whether spontaneous or provoked or grown upon grafting, and moreover, to the different sexual phase in which the animals happen to be when subjected to the test.

In experiments carried out by the A. on mice grafted with Ehrlich's adeno-carcinoma it has been observed that a preventive treatment with

testosterone does not cause any significant modification in the tumour growth, whereas this treatment after grafting is rather favourable thereto.

Zusammenfassung. — Es wird eine kurze Uebersicht, über den Einfluss der Kastration sowie der Eingabe von Geschlechtshormonen auf Versuchstumoren gemacht und die Nichtübereinstimmung der Ergebnisse hervorgehoben; diese wird auf die verschiedenen Versuchsmethoden, sowie auf die Art des Tumors, ob spontan oder provoziert oder eingepft, und auch auf die verschiedene sexuelle Phase in der sich die Versuchstiere befinden zurückgeführt.

Bei Versuchen des Verfassers auf Mäuse, die mit Adenocarcinom von Ehrlich geimpft wurden, wurde beobachtet, dass die Vorbehandlung mit Testosteron keine bedeutende Aenderung an dem Wachstum des Tumors bewirkt, während die Behandlung nach der Impfung es in wesentlicher Weise befördert.

I rapporti tra ghiandole endocrine e tumori sono un campo della biologia sperimentale largamente indagato da ricercatori di tutto il mondo. La letteratura che si riferisce a questo vasto campo di indagini è così abbondante ⁽¹⁾ da rendere difficile un giro di orizzonte completo. Mi limiterò pertanto alle ricerche relative ai rapporti tra ghiandole sessuali e tumori, conformemente ai limiti ed allo scopo di questa nota.

L'affinità chimica che possiedono alcune « sostanze cancerogene » con gli ormoni sessuali ha fatto intensificare da molti anni le ricerche sull'influenza di tali ormoni sull'insorgenza e sull'accrescimento dei tumori.

Da tempo è noto che il sistema endocrino può avere influenza sulla genesi e sull'ulteriore sviluppo di un tumore, in particolar modo la quota endocrina che regola l'attività sessuale. Questa constatazione è stata acquisita, specialmente, dai risultati delle indagini sperimentali fatte sugli animali da laboratorio sottoposti o alla castrazione oppure alla somministrazione di ormoni sessuali.

I risultati delle ricerche sperimentali non sono però sempre concordanti e talvolta sono anzi contraddittori. Verosimilmente ciò è dovuto

⁽¹⁾ Rassegne di Sannié e Alphandéry, Bull. Assoc. franç. étud. d. cancer, 25, 122-155 (1936) e di Vernoni, Boll. Lega ital. c. i tumori, 13, n. 1, 45-96 (1939).

al fatto che negli esperimenti condotti in questo campo non sono sempre state tenute eguali modalità sperimentali, per cui si giustifica la facile discordanza riscontrabile nella letteratura. Infatti diverso può essere il risultato secondo che si studia l'effetto della somministrazione degli ormoni sessuali su animali impuberi, o su animali in pieno rigoglio di vita sessuale, o su animali sessualmente vecchi. Analogamente differenti risultati possono aversi quando viene soppressa la funzione sessuale con l'ablazione dei testicoli o delle ovaie in animali nelle diverse epoche della loro attività sessuale.

In proposito, nella letteratura, già da tempo Lathrop e Loeb ⁽²⁾, e ulteriormente Loeb ⁽³⁾, avevano descritto che la castrazione ovarica, eseguita nelle topine nei primi sei mesi di età, diminuisce nettamente la incidenza del cancro mammario spontaneo, mentre negli animali più adulti gli effetti sono più incerti; nei topi femmina di stirpe che normalmente presentava un'alta percentuale di tumori spontanei, l'ovariectomia praticata precocemente abbassava l'incidenza tumorale ad una percentuale bassissima. In seguito, poi, Cori ⁽⁴⁾ osservò che la castrazione praticata nella seconda metà del primo mese di vita impediva del tutto la insorgenza del tumore mammario spontaneo nelle topine che normalmente si ammalavano con alta percentuale di tumori; ma non escludeva che nelle topine castrate possono svilupparsi tumori diversi in altri organi.

Graf ⁽⁵⁾ nei topini innestati con vari tipi di tumori, dopo la castrazione, non ha rilevato, sia nei maschi che nelle femmine, alcuna influenza sull'attecchimento e sullo sviluppo dei tumori innestati. Invece Strong ⁽⁶⁾, nei topi suscettibili al sarcoma, ha visto che la castrazione prepuberale rendeva gli animali refrattari all'innesto praticato nell'età adulta, mentre li rendeva ancora più suscettibili al tumore se la castrazione era praticata in soggetti adulti. Anche Murphy e Sturm ⁽⁷⁾ hanno trovato che la castrazione dei topi, eseguita nelle prime settimane di vita, rende tanto i maschi quanto le femmine più resistenti verso l'attecchimento e

(2) Journ. of canc. res., 1, 1-19 (1916).

(3) Journ. med. res., 40, 477-496 (1919).

(4) Journ. exper. medic., 45, 983-991 (1927).

(5) Cbl. allg. Path. u. path. Anat., 20, 783-786 (1909).

(6) Journ. exper. medic., 39, 447-456 (1924).

(7) Journ. exper. medic., 42, 155-161 (1925).

lo sviluppo del cancro innestato in successivi periodi di tempo. Secondo Pribam ⁽⁸⁾ la ovariectomia mono o bilaterale non produce alcun effetto se viene eseguita durante lo sviluppo del tumore, mentre che se essa si esegue preventivamente porta ad una maggiore resistenza dell'animale contro l'attecchimento del neoplasma. Lo stesso effetto questo A. ha constatato nei maschi, in questi però ha visto inoltre che innestando un testicolo, anzichè praticare la castrazione, si ha analogamente un aumento di resistenza allo sviluppo tumorale; il che farebbe pensare che non si tratta tanto della soppressione o dell'eccesso di ormoni, quanto del turbamento dell'equilibrio sessuale. La medesima azione ostacolante prodotta dalla castrazione, sull'attecchimento o sulla crescita dei tumori, è stata riscontrata, più o meno marcata da Mori ⁽⁹⁾, Baatz ⁽¹⁰⁾ Almagià ⁽¹¹⁾, Joannovics ⁽¹²⁾.

A risultati opposti, in seguito a castrazione di animali maschi, sono giunti Sweet, Corson-White e Saxon ⁽¹³⁾, i quali osservarono un'azione favorente l'innesto tumorale. Anche Rhodenburg, Bullock e Johnson ⁽¹⁴⁾ videro diminuire il periodo di latenza dell'innesto. Heiman ⁽¹⁵⁾, invece, ha notato che la castrazione ha nei due sessi un effetto inverso sull'attecchimento ed anche sulla crescita del trapianto: infatti un fibroadenoma mammario benigno del ratto, dimostratosi trapiantabile, dava una quota di attecchimento nei ratti maschi castrati maggiore che nei normali; nelle femmine castrate l'attecchimento era invece meno frequente che in femmine normali.

Nel cancro da catrame Maisin, Desmedt e Jacqmin ⁽¹⁶⁾ hanno visto che il papilloma precanceroso, dopo la sua comparsa, si cancerizza più presto e dà più facilmente metastasi nei topi maschi castrati che non negli animali normali. Parodi ⁽¹⁷⁾ invece non ha visto alcuna differenza

⁽⁸⁾ Z. Krebsf., 34, 545 (1931) e 39, 399 (1933).

⁽⁹⁾ Trans. Soc. path. Japonicae, 25, 2-69 (1935).

⁽¹⁰⁾ II Congr. intern. cancro, Bruxelles 1936, 2, 61 (1937).

⁽¹¹⁾ Bull. R. Accad. med. Roma, 38, 102-112 (1912).

⁽¹²⁾ Beitr. z. Path. Anat., 62, 194 (1916).

⁽¹³⁾ Journ. biol. chem., 15, 181-191 (1913).

⁽¹⁴⁾ Arch. int. med., 7, 491 (1911).

⁽¹⁵⁾ Amer. Journ. of cancer, 39, 172 e 178 (1940).

⁽¹⁶⁾ C. r. de la Soc. de biol., 94, 769-770 (1926).

⁽¹⁷⁾ Boll. Soc. ital. biol. sper., 2, 437 (1927).

nello sviluppo del carcinoma da catrame tra animali castrati e non castrati. Mori ⁽⁹⁾ con la castrazione, tanto nelle femmine che nei maschi, avrebbe osservato un ritardo nella comparsa del cancro da catrame nei conigli. Anche secondo Tovaes e Morais ⁽¹⁸⁾ la castrazione ovarica avrebbe un effetto ostacolante la comparsa del tumore da catrame nelle coniglie.

In complesso, dai risultati accennati, si rileva una certa disparità di opinioni, la quale deve verosimilmente ricondurre al sesso dell'animale, al diverso periodo di vita sessuale in cui esso è stato sottoposto alla castrazione, al tipo di tumore, al ceppo di animale se sensibile o no al tumore, oltrechè alle condizioni in cui è stato fatto l'esperimento. Però, dalle ricerche ricordate, appare abbastanza evidente che la soppressione delle gonadi esercita in genere un'influenza più o meno spiccata sulla evoluzione dei tumori sia spontanei che provocati.

Per quanto riguarda l'influenza degli ormoni sessuali, o di estratti di ghiandole sessuali, sui tumori spontanei o provocati o da innesto, ormai la letteratura è molto ricca di dati. Accennerò brevemente a qualcuno di essi.

Il Lacassagne ⁽¹⁹⁾, con estese ed accurate ricerche nei topi, ha anzitutto differenziato i risultati ottenuti negli animali di stirpe suscettibile all'adenocarcinoma mammario spontaneo, da quelli ottenuti negli animali di ceppi poco suscettibili o indenni. Nei primi, questo A., ha visto che l'azione prolungata degli ormoni ovarici provoca nei maschi lo sviluppo della mammella e la facile comparsa del cancro in tale organo; tanto nelle femmine, poi, che nei maschi, il tumore appare con una frequenza ed una precocità maggiore che nei casi di cancri osservati spontaneamente nelle femmine non trattate del medesimo ceppo. Anche nei topi appartenenti a ceppo poco suscettibile, un trattamento intensivo e prolungato di follicolina produce la comparsa di cancri tanto nei maschi che nelle femmine, in proporzione molto maggiore rispetto a quella dei tumori spontanei osservati nelle femmine non trattate del medesimo

⁽¹⁸⁾ C. r. de la Soc. de biol., 125, 179-181 (1937).

⁽¹⁹⁾ C. r. Acad. d. Sciences, 195, 630-632 (1932); Amer. Journ. of cancer, 28, 735-740 (1936); 37, 414-424 (1939); C. r. de la Soc. de biol., 126, 385-387 (1937); Bull. Assoc. franç. d. cancer, 27, 96-119 (1938); 28, 951-955 (1939); Ergebn. d. Vitamin u. Hormonforsch., 2, 259-296 (1939).

ceppo. Negli animali di ceppo indenne (nei quali, cioè, non si osservano mai cancri spontanei della mammella nelle femmine) invece, trattati a lungo con sostanze estrogene, non si ha la comparsa del cancro mammario, ma si possono osservare dei tumori particolari, specialmente negli organi della sfera sessuale. Bonser, Stickland e Connal ⁽²⁰⁾, però, asseriscono di aver ottenuto dei cancri mammari, con trattamento estrogenico intenso, anche nei topi di ceppo ritenuto assolutamente refrattario al cancro spontaneo. In base a quanto è stato esposto, Lacassagne ritiene che esiste un'azione cancerigena delle sostanze estrogene, dimostrabile sperimentalmente in particolari condizioni e quando tali sostanze vengono somministrate a lungo e a dosi estremamente alte.

Passando poi agli esperimenti eseguiti con gli ormoni maschili, secondo Hoffman, Parker e Walker ⁽²¹⁾ gli estratti testicolari di coniglio avrebbero azione stimolatrice sull'accrescimento del sarcoma di Rous nel pollo. Tomita ⁽²²⁾ ha constatato che l'ormone sessuale maschile favorisce lo sviluppo dei tumori da innesto e nei ratti alimentati con o-amido azotoluolo favorisce la trasformazione dell'adenoma del fegato in cancro. Heiman ⁽¹⁵⁾, nei ratti innestati con fibroadenoma mammario, ha visto invece che il trattamento con gli ormoni sessuali maschili diminuisce la percentuale di attecchimento negli animali dei due sessi tanto castrati che normali, mentre favorisce la trasformazione del fibroadenoma in fibroma o sarcoma. Murlin, Kochakian, Spurr e Harvey ⁽²³⁾ hanno riscontrato un aumento delle metastasi nei conigli che venivano innestati nel testicolo con epiteloma di Brown-Pearce e trattati poi con testosterone. Secondo Lacassagne ⁽¹⁹⁾ l'azione dell'ormone maschile, in particolare il testosterone, non sarebbe bene evidente, nè esso avrebbe un effetto antagonista a quello delle sostanze estrogene nella produzione del carcinoma mammario; il testosterone, infatti, non modificherebbe la comparsa del cancro provocato dall'estrone nei topi maschi, nè del cancro spontaneo nelle femmine. Invece la somministrazione di testosterone a

⁽²⁰⁾ Journ. of path. a. bact., 45, 709-714 (1937).

⁽²¹⁾ Amer. Journ. of path., 7, 523-532 (1931).

⁽²²⁾ Cit. sec. VERNONI, Boll. Lega ital. c. i tumori, 13, n. 1, 67 (1939).

⁽²³⁾ Arch. of Path., 28, 777-798 (1939).

topine immature impedirebbe la produzione del carcinoma mammario in quanto verrebbe soppressa la funzione ovarica [Lacassagne e Raynaud ⁽²⁴⁾] necessaria allo sviluppo della ghiandola mammaria. Tale apparente azione antagonista degli ormoni maschili e femminili si eserciterebbe, secondo Moore e Price ⁽²⁵⁾, in correlazione con l'ipofisi. Secondo Nathanson e Andervont ⁽²⁶⁾ anche nelle topine adulte, nelle quali la mammella ha raggiunto il completo sviluppo, il trattamento con il testosterone diminuisce il tasso di cancerizzazione; essi ritengono che nei pochi casi di topi che hanno sviluppato il carcinoma mammario, malgrado il trattamento, il tumore doveva già esistere microscopicamente al momento dell'inizio del trattamento stesso. In sostanza, quindi, l'ormone maschile non modificherebbe il tasso di accrescimento del tumore già costituito, ma impedirebbe la cancerizzazione della mammella che ha raggiunto il suo sviluppo morfologico.

Circa l'azione antagonista dell'ormone maschile verso alcune sostanze cancerigene, Flaks e Ber ⁽²⁷⁾ hanno constatato che esso in piccole dosi mostra una certa azione preventiva contro la formazione dei carcinomi della pelle nei topi, però non arriva ad annullare l'azione cancerigena del metilcolandrene e del benzopirene; a dosi più forti tale azione preventiva si fa più spiccata, essa però non è persistente e più l'applicazione preventiva dell'ormone maschile è precoce ed intensiva, più i risultati sono evidenti. Anche Maisin, Pourbaix e Rijckaert ⁽²⁸⁾ hanno visto che il testosterone non favorisce l'azione cancerigena del benzopirene sulla cute del topino, anzi sembra che le dosi forti provochino una lievissima inibizione.

Appare quindi che i risultati degli esperimenti con l'ormone sessuale maschile non sono concordanti. Verosimilmente tale ormone esercita una diversa azione secondo che si tratta di tumore provocato o di

⁽²⁴⁾ C. r. de la Soc. de biol., 131, 586-588 (1939).

⁽²⁵⁾ Amer. Journ. of Anat., 50, 13 (1932).

⁽²⁶⁾ Proc. Soc. exper. biol. a. med., 40, 421 (1939).

⁽²⁷⁾ C. r. de la Soc. de biol., 128, 506-509 (1938); Bull. Assoc. franç. d. cancer, 28, 108-116 (1939).

⁽²⁸⁾ C. r. de la Soc. de biol., 130, 109-112 (1939).

tumore da innesto. Nel primo caso è legata all'influenza che l'ormone maschile ha sugli organi della sfera sessuale e sul ricambio cellulare in genere, mentre nel caso del tumore da innesto l'azione dipende dall'influenza di tale ormone sulle condizioni locali necessarie all'attecchimento dell'innesto ed alla sua ulteriore evoluzione. Azione quindi molto complessa, se si considerano gli svariati fattori che influiscono sulla reattività e sulla recettività dell'organismo rispettivamente alle sostanze cancerogene e all'attecchimento delle cellule neoplastiche artificialmente trapiantate in un animale normale.

Sulla complessità di questi fattori ho voluto accertarmi eseguendo alcuni esperimenti, a solo scopo di orientamento, su questo argomento ancora tanto discusso; provando, cioè, ad iniettare l'ormone sessuale maschile negli animali portatori di carcinoma Ehrlich.

Gli esperimenti sono stati condotti su topi maschi e femmine già puberi ed adulti, di età varia, ma non vecchi, di peso oscillante tra i 18 ed i 25 g, provenienti tutti da uno stesso ceppo che da qualche anno non dimostrava tendenza alla produzione di tumori spontanei, tenuti nelle stesse condizioni alimentari ed ambientali. Il carcinoma è stato innestato in un lotto sotto cute, in un altro endoperitoneo. L'ormone maschile (propionato di testosterone) è stato iniettato per via sottocutanea nella quantità di mg 2,5 per dose, per ogni animale. E' stata seguita l'evoluzione dell'innesto; dopo 20 giorni dell'innesto gli animali che ancora sopravvivevano sono stati sacrificati ed è stata praticata l'autopsia. I risultati osservati in 36 animali hanno evidenziato quanto segue:

1) Gli animali che, durante otto giorni prima dell'innesto del tumore, avevano ricevuto quattro iniezioni a giorni alterni di testosterone, non hanno dimostrato notevole diversità nell'attecchimento e nell'accrescimento del tumore rispetto ai controlli.

2) Gli animali che a partire dal momento dell'innesto avevano ricevuto sette ed otto iniezioni a giorni alterni di testosterone hanno dimostrato, dopo una settimana dell'innesto, un più rapido ed esteso accrescimento del tumore rispetto ai controlli. Non sono state rilevate cospicue differenze in rapporto al sesso degli animali.

I risultati di questi esperimenti concordano con quelli avuti da Takao Tomita, il quale ha osservato pure un'azione favorente la crescita dei tumori da innesto in seguito al trattamento con testosterone.

Quale possa essere il meccanismo di azione di questo ormone sul processo neoplastico non è agevole precisarlo. Le ipotesi che possono venire poste sono fondamentalmente due: o l'ormone agisce direttamente influenzando le cellule neoplastiche, oppure indirettamente determinando nell'animale innestato con tumore condizioni locali o generali favorevoli all'attecchimento e lo sviluppo del tumore stesso. Se l'azione dell'ormone dipende da una sua particolare attività inibitrice sulla resistenza dell'organismo, oppure dalla modificazione del potere ossidativo delle cellule viventi, in quanto tale ormone esercita un'azione esaltatrice sui processi di moltiplicazione cellulare (come si osserva anche nei processi di riparazione), non si hanno elementi sufficienti per affermarlo. Comunque è da tenere presente che l'azione favorevole dell'ormone si è manifestata soltanto quando questo è stato inoculato contemporaneamente all'innesto e durante lo sviluppo del tumore, mentre è stata nulla se somministrato prima dell'innesto.

Indubbiamente ha notevole importanza la dose dell'ormone iniettato, in quanto questo per se stesso è una sostanza favorente lo sviluppo delle cellule in moltiplicazione. Da tener presente ancora che questo ormone può provocare modificazioni circolatorie che possono favorire in modo aspecifico la nutrizione del tumore. Infatti anche nei miei esperimenti, osservando il reperto autoptico degli animali, si è rilevata una intensa congestione generale ed in particolare degli organi della sfera sessuale.

In conclusione, dai dati della letteratura e dai risultati ottenuti in questi esperimenti, appare verosimile che anche la terapia ormonica maschile può favorire l'accrescimento dei tumori. Però, a parte il criterio generico che le constatazioni fatte negli animali non si possono riportare facilmente alla specie umana, è da tener presente che l'azione degli ormoni sessuali varia in limiti assai estesi da una specie animale all'altra ed anche da un animale all'altro, per cui i risultati sperimentali devono valutarsi con estrema prudenza; nè d'altra parte nella terapia umana si raggiungono dosi così alte di ormoni, come quelle che sono state adottate, in proporzione alla diversa mole degli organismi, nelle ricerche sperimentali sui topini.

La clinica non ha messo ancora in evidenza se gli ormoni sessuali, in genere, possono favorire lo sviluppo e tanto meno produrre il cancro

nella specie umana. Comunque è bene richiamare l'attenzione sull'eventuale pericolo della somministrazione degli ormoni sessuali, a dosi massicce e ripetute; poichè in qualche caso essi potrebbero esercitare una azione stimolatrice della moltiplicazione cellulare in generale e favorire la crescita di un tumore in via di sviluppo o ancora non evidente.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Epidemiologia.
23 marzo 1948.
