

Cancerogenesi endometriale sperimentale

G. D. MONTANARI

In quasi tutti gli animali il carcinoma endometriale compare spontaneamente solo molto di rado. Nella cavalla, nella cagna, nella vacca, nella leonessa, nella scrofa, nella gazzella, nel rinoceronte e nel cervo costituisce infatti un reperto del tutto eccezionale. Nella scimmia e nella gatta poi non è mai stato osservato. Nel topo il carcinoma endometriale indifferenziato ed il sarcoma sono reperti rari, così come lo sono nel criceto nel quale si associano però costantemente a segni di squilibrio ormonale. Nel ratto l'adenocarcinoma endometriale spontaneo ha una frequenza inferiore all'un per mille e si localizza per lo più sulla parete di un piometra (^{1, 2, 3, 4}).

Abbiamo detto che questi tumori sono molto rari in quasi tutti, e non in tutti gli animali e questo perché esiste una specie, il coniglio domestico, in particolari razze della quale la neoplasia raggiunge incidenze veramente elevate.

Nei mesi che precedono la comparsa di questi tumori, il coniglio presenta quasi sempre delle alterazioni della funzione riproduttiva che si traducono, per lo più, in una ridotta fertilità conseguente ad iperestrogenismo, oppure in turbe della gestazione quali l'ipotrofia ed il riassorbimento fetale. In gravidanza, però, la sindrome che più frequentemente si osserva è di tipo tossiemico.

Se questi casi di pregressa tossiemia gravidica vengono sottoposti in seguito a laparotomie seriate con biopsia endometriale, si riesce a dimostrare spesso una iperplasia ghiandolare cistica che persiste talvolta fino alla comparsa del cancro. La frequenza di quest'ultima lesione è condizionata anche da altri fattori. In primo luogo ha importanza la razza dell'animale. Così il coniglio domestico belga è quasi immune dalla malattia che presenta invece un'incidenza elevatissima in quello argenteo francese. Conta molto inoltre l'età dell'animale. Nei conigli di cinque o sei anni la frequenza dell'adenocarcinoma endometriale è quasi venti volte maggiore di quella che si osserva nei conigli di due o tre anni. Istologicamente la neoplasia è di tipo ghiandolare ed è francamente invasiva e metastatizzante. Porta infatti a morte l'ospite nello spazio di dodici mesi circa.

Delineata per sommi capi la situazione della patologia neoplastica maligna endometriale spontanea degli animali, passiamo al problema dell'induzione, a questo livello, di neoplasie maligne mediante l'utilizzazione di sostanze chimiche specifiche.

Tali sostanze possono essere suddivise in due grandi gruppi: i cancerogeni chimici in senso stretto e le sostanze chimiche dotate anche di un'attività fisiologica specifica ossia dotate di attività ormonale.

Cancerogenesi chimica in senso stretto. Nel topo si possono ottenere adenocarcinomi endometriali (oltre che sarcomi) introducendo del metilcolantrene nei

Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Torino (Dir. Prof. G. Vecchiatti).

Relazione al Corso di aggiornamento sui « Tumori maligni del corpo dell'utero ». Salice Terme, 10-12 ottobre 1973.

corni uterini in precedenza asportati e poi trapiantati sotto la cute dello stesso animale. Con tale metodica le neoplasie, che sono trapiantabili ma mai metastatizzanti, si ottengono in un quarto dei casi circa. Altro sistema si è dimostrato quello d'introdurre direttamente il metilcolantrene nei corni uterini senza asportarli. Anche qui i successi, espressi in termini di veri adenocarcinomi endometriali indotti, non superano mai il 25 per cento dei casi.

Un metodo più moderno, e che si è dimostrato efficace in oltre un terzo degli animali trattati, è quello d'introdurre nei corni uterini un filo di cotone impregnato di metilcolantrene. Per disporre di un controllo, è sufficiente sistemare nell'altro corno un filo normale ossia non impregnato di cancerogeno. La maggiore percentuale di successi che si osserva con tale tecnica è forse legata al fatto che il filo di cotone, imbevuto di cancerogeno, se viene convenientemente fissato con due nodi resta al suo posto, mentre il metilcolantrene, che di solito s'introduce nei corni amalgamato in palline di cera, tende a non mantenere sempre la stessa sede. Il tempo minimo dall'intervento perché nel topo compaia l'adenocarcinoma endometriale è di 18 mesi ma è sempre meglio aspettare più a lungo. Con questa tecnica può manifestarsi anche una piccola percentuale di adenoacantomi e di sarcomi della parete uterina.

Se nell'utero di ratto gravido s'introduce del dimetilbenzoantracene (sempre amalgamato con cera in forma di piccole palline) si ottengono, in un'alta percentuale di casi, degli adenocarcinomi endometriali che danno facilmente metastasi linfonodali e polmonari. Con questa come con altre tecniche è talvolta possibile dimostrare, a livello endometriale, il passaggio graduale dalla iperplasia semplice, a quella adenomatosa e al cancro vero e proprio.

Il metodo del filo saturato con metilcolantrene è stato applicato con successo anche nel coniglio. In questo caso è interessante notare che, trattando contemporaneamente l'animale con progesterone, l'adenocarcinoma endometriale non compare. Viene fornita in tal modo una base sperimentale alla profilassi clinica con gestageni del carcinoma stesso.

Il filo endocavitario saturato con metilcolantrene può provocare nel coniglio anche sarcomi uterini non metastatizzanti mentre il dimetilbenzantracene disposto all'interno di uteri di coniglio gravido può indurre la comparsa di leiomioidi sarcomi e di sarcomi dello stroma endometriale talvolta metastatizzanti.

Le metodiche che abbiamo fin qui descritto non sono numerose ma sono le sole in grado d'indurre lesioni endometriali o miometriali sicuramente maligne. Molti altri tentativi sono stati eseguiti al riguardo, utilizzando le tecniche più disparate ed ingegnose. Le lesioni che si sono ottenute, anche se nel valutarle si è talvolta calcata un po' la mano, non sono andate però mai al di là della patologia endometriale distrofica o displastica.

Lo stesso vale per la cancerogenesi endometriale ormonale. Ciò che maggiormente colpisce nel rivedere la letteratura su quest'ultimo argomento è la grande quantità di tentativi operati, soprattutto con estrogeni, ed il limitatissimo numero di successi ottenuti (intendendo per successo l'induzione di un vero carcinoma endometriale). Abbondano le iperplasie, i polipi, le adenomiosi, le metaplasie squamose, ma di veri carcinomi se ne sono visti pochi. Anzi si può dire che con soli estrogeni il cancro endometriale è stato provocato prevalentemente nel coniglio, una specie che sappiamo predisposta a questa patologia. Molti dei carcinomi ottenuti nel ratto o nel topo sono invece insorti sotto trattamento estrogenico però associato ad applicazioni locali di cancerogeni.

Allo scopo di determinare il ruolo degli estrogeni nella genesi del cancro endo-

metriale e la relazione esistente tra tale neoplasia e lo stato diabetico, si è somministrato per lungo tempo, a conigli, dello stilbestrolo associandolo o meno ad un diabetogeno, l'allossana.

Dalla percentuale degli adenocarcinomi ottenuti si è potuto ricavare che tale stato diabetico non sembra in grado di potenziare in maniera evidente la cancerogenesi endometriale da estrogeni. Nella cavia l'apporto protratto di folliculoidi oltre a fibromi e a gradi variabili di iperplasia endometriale può provocare assai raramente lesioni adenocarcinomatose. Nel topo in corso di trattamenti con estrogeni possono comparire nel perimetrio isole di epitelio similghiandolare maligno che oggi però si tende ad interpretare più di tipo mesoteliomatoso che non adenocarcinomatoso.

In casistiche più recenti, con benzoato di estradiolo intramuscolo per tempi assai lunghi si è riusciti ad ottenere nel topo una discreta percentuale di neoplasie endometriali maligne. Nel ratto infine lesioni di questo tipo possono talvolta essere provocate con due artifici chirurgici cui fa quasi sempre seguito l'instaurarsi di uno stato di estro permanente: la frammentazione ovarica (ossia l'asportazione di un ovaio e di gran parte dell'altro) ed il trapianto di testicoli in ratte castrate in età neonatale.

Dalla valutazione di questi risultati, ottenuti mediante l'apporto prolungato di estrogeni in alcuni roditori, si può concludere che l'epitelio endometriale nei vari animali in esperimento può rispondere in maniera atipica a tale stimolazione.

Va sottolineato però lo scarso numero delle neoplasie maligne osservate nonché l'incidenza molto diversa a seconda della specie. A questo proposito bisogna fare due considerazioni. Innanzitutto assai spesso le dosi di estrogeni somministrate sono enormi, assolutamente non fisiologiche, mentre si sa che non è la quantità di folliculoidi che conta, ma la loro presenza continua nell'organismo in modo da creare una « violazione protratta della legge di ritmo sessuale ». In secondo luogo il meccanismo d'inattivazione, di distruzione e di escrezione degli steroidi ad azione estrogenica può variare negli animali delle diverse specie per cui l'estrapolazione delle conclusioni valide per una specie ad un'altra specie, non può essere presa in considerazione alla leggera.

Accenniamo infine agli studi condotti per provocare sperimentalmente negli animali il corionepitelioma.

Il primo tentativo è stato compiuto introducendo dimetilbenzantracene nell'utero di ratto gravido. Non esiste però accordo sulla natura sicuramente corionepiteliomatosa del tumore ottenuto. Questa appare, secondo i più, probabilmente sarcomatosa.

Tra le varie alterazioni a carico della placenta di armadillo che compaiono somministrandogli talidomide per os, è stato descritto anche un corionepitelioma.

Gli studi sperimentali più importanti sulla genesi di questa neoplasia sono comunque quelli che hanno innanzitutto dimostrato come, se si procede nel ratto tra il 9° ed il 12° giorno di gestazione alla fetectomia (ossia alla rimozione dei feti lasciando in situ placenta e sacco amniotico) si riesce a provocare, in circa un terzo dei casi, una marcata proliferazione del trofoblasto con incremento, sia pur limitato, della sua tendenza invasiva. Questo in un certo senso conferma l'opinione espressa in passato secondo la quale la morte precoce dell'embrione è causa di una deficiente vascolarizzazione placentare cui fa seguito un aumento dell'attività proliferativa del trofoblasto.

Sempre in ratti fetectomizzati tra il decimo ed il dodicesimo giorno di gestazione, l'introduzione nel sacco amniotico di piccole pillole di cera contenenti

dimetilbenzantracene, provoca (dopo tempi variabili da 13 a 23 settimane) la comparsa di corionepiteliomi caratterizzati da una provata attività endocrina e da frequente metastatizzazione polmonare. In questi casi si può pensare che il corionepitelioma possa trarre origine dal trofoblasto attivamente proliferante in conseguenza della fetectomia.

Un'ultima via per ottenere corionepiteliomi sperimentali nel coniglio gravido è quella di distruggere mediante elettrocoagulazione i nuclei ipotalamici laterali. Il neoplasma in tali casi compare dopo tempi variabili nel 15 per cento dei casi.

RIASSUNTO

Sono prese in considerazione tutte le metodiche usate per indurre negli animali la comparsa di adenocarcinomi endometriali, sarcomi del corpo uterino e corionepiteliomi.

BIBLIOGRAFIA

1. G. D. Montanari e P. Giacomelli. « *Riv. Anat. Pat. Oncol.* » 18, 196, 1960. - 2. G. D. Montanari e A. Bertolin. « *Attual. Ost. Ginec.* » 9, 769, 1963. - 3. G. D. Montanari, A. Bertolin, A. Marconato e G. L. Grismondi. « *Attual. Ost. Ginec.* » 10, 427, 1964. - 4. G. D. Montanari e A. Bertolin. « *Amer. J. Obst. Gynec.* » 93, 1183, 1965.

Citologia esfoliativa dei coriomi

G. D. MONTANARI

Nella diagnosi di corionepitelioma e di mola vescicolare la citologia esfoliativa non fornisce gli stessi risultati che si osservano in altre condizioni neoplastiche maligne localizzate al corpo dell'utero.

La grande efficacia diagnostica del dosaggio delle gonadotropine corioniche è un importante fatto che relega la metodica citologica tra le indagini complementari.

Un ruolo negativo va attribuito anche ad una serie di altri problemi che caratterizzano l'applicazione di tale metodica alla patologia neoplastica del trofoblasto. Così lo scarso numero di casi di mola e di corionepitelioma comporta una scarsa esperienza citologica al riguardo; scarsa esperienza che tale resta anche a causa della limitata diffusione che ha, ancor oggi, la citologia del post-partum e del post-abortionum.

Il problema più importante è però legato al fatto che le cellule esfoliate da un corionepitelioma, quelle che provengono da una mola (in tutte le sue gradazioni, dalla certa benignità alla probabile malignità), e gli elementi cellulari infine che traggono origine, sia pur raramente, da una gravidanza normale, da

Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Torino (Dir. Prof. G. Vecchietti).

Relazione al Corso di aggiornamento sui « Tumori maligni del corpo dell'utero ». Salice Terme, 10-12 ottobre 1973.