

Giorn.ital.chemoterap. 2, 192 (1955).

Effetto di sostanze desensibilizzanti sulla crescita del carcinosarcoma di Walker trapiantato in sedi diverse

G. GRASSI, C. MOR, N. PACILLI

Dall'Istituto di Farmacologia della Università di Milano. Direttore: Prof. E. Trebbacchi

Nell'attecchimento di un tumore sperimentale hanno certamente molta importanza le difese, che si potrebbero dire in un senso generico immunitarie, dell'organismo e dei diversi tessuti. Così si spiega generalmente come possano attecchire (2) (12) (16) in misura notevole dei tumori eterologhi in generale, e dei tumori umani in particolare, nella camera anteriore dell'occhio e nei ventricoli laterali del cervello dei comuni animali da esperimento: sia l'umor acqueo sia il liquido cefalorachidiano sono infatti poveri in proteine e quindi anche in sostanze immunitarie. Una importanza eccezionale nel far barriera di fronte alla invasione di un tumore da trapianto spetta pure al mesenchima.

In ordine anche a tali vedute, si è assai sviluppata la sperimentazione del cortisone in rapporto con la crescita tumorale.

I risultati che si sono ottenuti non sono sempre univoci, ma in generale si può ritenere che il cortisone inibisca sicuramente i tumori di origine linfatica (8) (14) e mesenchimale (9). Sui tumori di origine epiteliale invece i risultati sono molto meno netti.

Un dato sicuramente acquisito è quello che il cortisone permetta la crescita di tumori eterologhi che altrimenti non si svilupperebbero (10) (13).

Inoltre il cortisone possiede la capacità di favorire la diffusione metastatica di un tumore (4).

Naturalmente, nel valutare l'attività del cortisone, occorrerà tener presente anche la caratteristica inibizione delle sintesi proteiche che esso determina. Così, mentre da un lato il

cortisone favorirà l'attecchimento del tumore perchè eliminerà le difese organiche, d'altro lato rappresenterà un fattore sfavorevole per la crescita del tessuto tumorale in se stesso.

Occorrerà anche tener presente che il momento in cui si inizia il trattamento cortisonico, e la dose di cortisone impiegata, potranno agire a favore prevalentemente dell'uno o dell'altro fenomeno.

Si è osservata sperimentalmente la possibilità che il cortisone possa insieme inibire la crescita tumorale (adenocarcinoma in topi di ceppo C 3 H) e aumentare il numero di metastasi (1).

Abbiamo ritenuto opportuno riprendere questo argomento di studio, osservando, accanto alla attività del cortisone, quella di altre sostanze dotate di potere desensibilizzante. Abbiamo usato la cistamina, il glucosio-1-fosfato, la serotonina e la dietilamide dell'ac. lisergico. Tutte e quattro le sostanze si erano dimostrate decisamente attive nell'inibire la reattività alla tubercolina (5) (6) (7) (15).

Quale tumore da trapianto abbiamo scelto il carcinosarcoma di Walker; lo abbiamo innestato, sia per via sottocutanea, sia — secondo una tecnica già felicemente adottata nel nostro Istituto — in cavità addominale all'ilo della milza (11).

Tecnica

Abbiamo impiegato dei ratti albini del peso medio di circa 200 g. Gli animali, che venivano alimentati con una normale dieta da laboratorio, riceveranno le varie sostanze per via intramuscolare alle seguenti dosi: cortisone 20 mg/kg, glucosio-1-fosfato

TABELLA N. 1

N. ratti	sede in cui è stato trapiantato il tumore	Trattamento	Numero giorni d'espr	Peso medio tumore	Variazione %
28	ilo della milza	—	25	7,7	—
16	»	cortisone 20 mg/Kg	25	8,8	+ 14,3
18	»	glucosio-1-fosfato 20 mg/Kg	25	8,2	+ 5,2
19	»	cisteamina 20 mg/Kg	25	7,8	+ 1,3
12	»	serotonina 1 mg/Kg	25	8,2	+ 5,2
12	»	diethylamide lisergica 5 gamma/Kg	25	7,9	+ 2,6
14	sottocute	—	25	4,1	—
12	»	cortisone 20 mg/Kg	25	5,2	+ 26,9
12	»	glucosio-1-fosfato 20 mg/Kg	25	4,6	+ 12,2
12	»	cisteamina 20 mg/Kg	25	2,7	34,3
14	»	serotonina 2 mg/Kg	25	3,68	12,2
14	»	diethylamide lisergica 5 gamma. Kg	25	3,31	- 19,6

20 mg/kg, cisteamina 20 mg/kg, serotonina 1 mg/kg, dietilamide dell'acido lisergico 5 gamma/kg. Il trattamento venne iniziato il giorno successivo a quello del trapianto e durò per 25 giorni.

Risultati e discussione

In una tabella si riportano le medie dei pesi dei tumori per i diversi gruppi degli animali trattati, avvertendo che non si sono avute differenze significative nelle percentuali di attecchimento.

La sostanza che si è dimostrata maggiormente attiva nel favorire la crescita tumorale è stata il cortisone, che ha agito sia sul tumore trapiantato nel sottocutaneo sia in quello trapiantato all'ilo della milza. Abbastanza attivo nella stessa direzione si è dimostrato anche il glucosio-1-fosfato. Invece la cisteamina, la serotonina, la dietilamide dell'ac. lisergico, hanno dimostrato una diversa attività a seconda della sede di attecchimento del tumore: scarsamente attive, ma in senso piuttosto favorente, nel caso del tumore trapiantato a livello della milza e con sviluppo rapido, esse si sono dimostrate invece capaci di inibire il tumore trapiantato nel tessuto sottocutaneo, dove la crescita è lenta. Parti-

colarmente efficace in questo senso è stata la cisteamina, per la quale però una certa attività antimitotica e antileucemica era già stata messa in luce da BACC (3).

I nostri risultati permettono così di affermare che lo schema comune secondo il quale si cerca di inquadrare i rapporti tra cortisone e sviluppo tumorale è per lo meno soltanto parziale e incompleto. Se infatti il cortisone tendesse a inibire lo sviluppo del tessuto tumorale in se stesso e ne accrescesse invece la invasività, per un blocco delle difese mesenchimali, ci saremmo dovuti attendere che il cortisone determinasse semmai una maggiore crescita del carcinosarcoma di Walker trapiantato nel sottocutaneo e non di quello trapiantato in cavità addominale. Invece l'effetto è stato analogo nei due casi, e sempre in senso favorente.

Anche per quanto riguarda le tre sostanze antireattive, da noi esaminate: serotonina, dietilamide dell'ac. lisergico, cisteamina, ci saremmo dovuti attendere piuttosto una loro attività favorevole per la crescita del tumore innestato per via sottocutanea anziché per quello innestato in cavità addominale: ma i risultati furono in senso opposto.

Si può dunque concludere che una inibizione dei processi di reattività tissutale non può essere considerata di per sé come condizione favorente lo sviluppo dei tumori da innesto.

Riassunto. Si studia l'effetto di sostanze dotate di potere desensibilizzante (cortisone, glucosio-1-fosfato, cisteamina, serotonina, dietilamide lisergica) sulla crescita del carcinosarcoma di Walker trapiantato in sede sottocutanea o all'ilo della milza. Il comportamento delle diverse sostanze non appare univoco: mentre infatti il cortisone, e in misura minore il glucosio-1-fosfato, stimolano la crescita tumorale nelle due sedi di trapianto, la cisteamina, la serotonina e la dietilamide lisergica, inibiscono lo sviluppo del tumore in sede sottocutanea e ne lasciano inalterata la crescita all'ilo della milza.

Summary. The effect of desensitizing substances (cortisone, glucose-1-phosphate, cysteamine, serotonin, lysergic acid diethylamide) on the growth of Walker carcinosarcoma

previously transplanted in the subcutaneous tissue or in the spleen is studied. The behaviour is not the same for the different substances: cortisone, in fact, and also glucose-1-phosphate stimulate the growth of both transplanted tumors, while cysteamine, serotonin and lysergic acid diethylamide impede the development of the subcutis transplanted tumor and do not exert any activity on the tumor transplanted in the spleen.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AGOSTIN, CHAMBER, BARNER, GARC, MONTES, PIZZANO, JAMES: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 80, 128. — 2) ALLENCK, CHENE: *Cancer Res.*, 1953, 13, 64. — 3) BACQ: *Pharmacodyn. Medica*, 1955. — 4) BARNER, SUTHER: *Cancer Res.*, 1954, 14, 12. — 5) BARNER: *Giov. It. Chimist.*, 1955, 2, 92. — 6) BARNER: *Giov. It. Chimist.*, 1955, 2, 96. — 7) BARNER e BENATI: *Giov. It. Chimist.*, 1955, 2, 88. — 8) DONALD, LORNO: *Cancer Res.*, 1951, 11, 957. — 9) ELLMAN, KENDALL: *Endocrinology*, 1944, 34, 416. — 10) FALEY: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 80, 669. — 11) FRANCHI, CARATTINI, VECCHI: *Tumori*, 1955, in corso di stampa. — 12) GREEN: *Cancer Res.*, 1954, 14, 536. — 13) GREEN e WHITELY: *Brit. Med. J.*, 1952, 11, 338. — 14) LARSEN: *Brit. J. Cancer*, 1952, 6, 269. — 15) LONG: *Brit. J. Pharmacol. Chemist.*, 1954, 9, 118. — 16) RAMBO, FURON, HAYTON, EDWARDS: *Cancer Res.*, 1954, 14, 169.