

IL VALORE DELLO STRISCIO VAGINALE NELLA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA ORMONALE DEL CANCRO DELLA MAMMELLA

RENZO GRATTAROLA*

Il trattamento ormonale, che riesce a indurre la regressione o la scomparsa di un carcinoma mammario, primitivo o metastatico, deve avere inibito l'attività estrogena e avere stimolato la comparsa di una attività "antagonista".

Per ottenere questo duplice risultato è necessario che il trattamento ormonale intrapreso sia veramente quello opportuno. Un trattamento ormonale, infatti, non opportunamente scelto, in luogo di inibire l'attività estrogena, può ulteriormente esaltarla e favorire, così, l'ulteriore evoluzione della neoplasia.

È molto importante, quindi, che nel decorso di un trattamento ormonale si conosca se l'attività estrogena è stata inibita e se l'attività "antagonista" è presente; questa informazione è possibile ottenerla dall'esame citologico vaginale.

L'attività estrogena, come è noto, è rappresentata, nello striscio vaginale, dalle cellule superficiali, sia di tipo eosinofilo, come di tipo basofilo (cellule superficiali eosinofile e cellule superficiali basofile o cellule intermedie); quando il trattamento ormonale ha ottenuto l'inibizione dell'attività estrogena, scompaiono le cellule superficiali e, dopo un breve periodo in cui sono presenti nello striscio le cellule profonde basofile (cellule basali) della vagina, compaiono delle cellule particolari, rotonde con citoplasma eosinofilo e con un nucleo voluminoso, ipercromico (cellule basali-eosinofile) (2).

Quando questo tipo di cellula è presente nello striscio vaginale, gli estrogeni sono completamente assenti nelle urine (3).

La presenza dell'attività "antagonista" è denunciata, nello striscio vaginale, da cellule voluminose, poligonali, con citoplasma basofilo e con un nucleo voluminoso, con granuli cromatinici intensamente colorati.

Questo tipo di cellula, che è stata da noi definita "cellula intermedia attiva" (1) (2), è sempre comparsa unicamente in quei casi in cui, il carcinoma mammario, primitivo o metastaticizzante, era scomparso o nettamente ridotto.

Le cellule "intermedie attive" possono apparire, nello striscio vaginale, sia durante un trattamento con estrogeni o androgeni, o con cortisonici, sia dopo un'ovariectomia o ovaro-surrenectomia.

Riteniamo che, quando il trattamento ormonale ha

indotto, nello striscio vaginale, la comparsa delle cellule "intermedie attive", sia stata raggiunta l'interruzione dell'asse diencefalo-ipofisario, e che l'attività antagonista sia la espressione di un'elevata quantità di prolattina, prodotta dalla ipofisi.

Nello striscio di donne affette da mastopatia fibrocistica della mammella, abbiamo indotto, infatti, la comparsa delle cellule "intermedie attive", somministrando alte dosi di prolattina (4); queste cellule sono state da noi anche osservate nelle donne normali, durante il periodo d'allattamento (5).

Hoyer e coll. (9) osservano che alte dosi di estrogeni, iniettate in ratte vergini, inducono, da parte dell'ipofisi, la produzione di un'elevata quantità di prolattina.

La comparsa, nello striscio vaginale, delle cellule "intermedie attive", denuncia che è stato raggiunto il momento "ottimale" del trattamento ormonale.

Il trattamento ormonale. La scelta del trattamento ormonale è generalmente affidata ad un empirismo, che si basa sull'osservazione fatta da Nosaquo (10), che gli estrogeni sono più efficaci nelle donne in menopausa e gli androgeni nelle donne in età fertile.

Noi (6) abbiamo osservato, per lungo tempo, che il propionato di testosterone, in piccole dosi (500-700 mg), induce, nello striscio vaginale, di alcuni pazienti, la comparsa delle cellule "intermedie attive", mentre in altri casi, anche con dosi elevate di propionato di testosterone (1.200-2.000 mg) le cellule "intermedie attive" non compaiono nello striscio.

Basandoci su questa osservazione abbiamo iniziato a trattare con androgeni quei casi in cui, con piccole dosi di testosterone, lo striscio vaginale presentava le cellule "intermedie attive", e con gli estrogeni tutti gli altri casi.

In questi ultimi tre anni, pur mantenendo sempre valida la selezione dei pazienti da trattare con androgeni o con estrogeni, abbiamo iniziato a riservare questi steroidi solo alle donne in menopausa, mentre le donne, in età fertile, le abbiamo trattate con sostanze ad attività progestazionale.

Questo trattamento ormonale è stata da noi iniziata in base ad una ricerca (7) che ci ha dimostrato come in un'elevata percentuale di donne, in età fertile, portatrici di carcinoma mammario, sia assente l'attività progesteronica.

In questa ricerca sono state esaminate 37 pazienti,

* Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori, Milano (Italia).

di età fra i 31 e 51 anni, affetti da carcinoma mammario, con l'esame istologico dell'endometrio, prelevato 24-48 ore prima del flusso mestruale; di questi pazienti, in solo 15 casi (17%) il ciclo mestruale era di tipo ovulatorio (presente l'attività progesteronica), mentre negli altri 72 casi (82%) il ciclo era di tipo non-ovulatorio.

In questi 72 casi, inoltre, l'endometrio dimostrava segni di un'intensa attività proliferativa, rappresentata dall'iperplasia distipica di tipo adenomatoso.

Su 59 donne normali, invece, della stessa età delle donne portatrici di carcinoma mammario, in 45 casi (67%) il ciclo mestruale si dimostrava di tipo ovulatorio.

Poiché in un precedente lavoro (8) avevamo dimostrato che l'etere enolico del 17α acetossiprogesterone, somministrato in donne con sindrome emorragica per una iperplasia distipica adenomatosa dello endometrio, riconduceva l'endometrio nella norma e trasformava i cicli successivi al trattamento, in cicli ovulatori, abbiamo scelto questa sostanza ormonale, ad azione fortemente progestativa, per il trattamento dei carcinomi mammari di donne in giovane età.

Abbiamo distinto il trattamento con l'etere enolico del 17α -acetossiprogesterone, in trattamento "inibitorio" e in trattamento "sostitutivo".

Il trattamento "inibitorio" è quello che viene eseguito alle pazienti affette da carcinoma metastatizzante, con lo scopo diraggiungere una azione inibitrice in sede diencefalo-ipofisaria, mentre il trattamento "sostitutivo", è quello che viene eseguito nelle donne operate e irradiate di recente, con lo scopo di portare, nel ciclo mestruale, l'attività progesteronica. Nel trattamento "inibitorio", l'etere enolico del 17α -acetossiprogesterone viene somministrato di continuo, nella dose in 20-10 mg al giorno; nel trattamento "sostitutivo", questa sostanza viene somministrata unicamente nella seconda fase del ciclo mestruale, in un dosaggio di 20 mg a giorni alterni, sino alla dose totale di 140-180 mg.

Durante il trattamento "inibitorio", vengono eseguiti periodici controlli citologici vaginali e il trattamento viene interrotto appena è raggiunta la fase "ottimale", e cioè quando nello striscio compaiono le cellule "intermedie attive". Interrotto il trattamento l'esame citologico vaginale viene eseguito ogni 30 giorni circa ed appena nello striscio ritornano gli elementi cellulari superficiali (di tipo eosinofilo o basofilo), la somministrazione con l'etere enolico del 17α -acetossiprogesterone viene ripreso.

Nei casi, invece, in cui il trattamento è di tipo "sostitutivo", il controllo viene eseguito esaminando istologicamente un prelievo biotico dell'endometrio, prelevato 3-4 giorni prima del flusso mestruale.

Il trattamento "sostitutivo", viene ripreso solo quando, all'esame istologico dell'endometrio, si osserva l'assenza della attività progesteronica (ciclo anovulatorio).

I risultati da noi ottenuti sin'ora con questa sostanza ormonale sono molto soddisfacenti.

Riassunto. Il trattamento ormonale del carcinoma della mammella non può essere affidato all'empirismo, ma deve essere scelto basandosi sull'esame citologico vaginale, che stabilisce se la sostanza scelta ha la capacità di inibire l'attività estrogena e di indurre la comparsa di un'attività inibente, probabilmente di origine ipofisaria e di tipo prolattinico.

Questa situazione "ottimale" è denunciata, nello striscio vaginale, da cellule particolari, definite cellule "intermedie attive".

Mentre nelle donne in Menopausa questa attività è stata dall'A. ottenuta sia con gli androgeni come con gli estrogeni, nelle donne, in giovane età (pre-menopausa) questa attività è stata ottenuta con una sostanza ad elevata attività progestativa (l'etere enolico del 17α -acetossiprogesterone).

Questa sostanza viene somministrata sia per lungo tempo, per ottenere un'azione inibente, nelle donne affette da carcinoma mammario metastatizzante, sia in dose refratte, sostitutive, somministrandola nella seconda parte del ciclo mestruale, nelle donne operate e irradiate di recente, con lo scopo di ottenere una azione di protezione (o profilattica).

BIBLIOGRAFIA

1. Bucalossi P., Grattarola R., Catania V. Tumori (1957) 43: 525-537.
2. Grattarola R. Tumori (1956) 41: 139-157.
3. Grattarola R., Catania V. Tumori (1957) 43: 410-412.
4. Grattarola R., Giacomelli V. Minerva Ginecologica (1957) 10: 3-15.
5. Grattarola R., Luciani L. Riv. di Ostetr. e Ginec. Pratica (1960) 42: 1-5.
6. Grattarola R., Di Pietro S. Tumori (1958) 44: 57-61.
7. Grattarola R. In corso di stampa.
8. Grattarola R. Eteri steroidali enolici e fenolici in Clinica e in biologia. Simposio (Roma) 1961; pag. 354-358.
9. Hymer W. C., McShan W. H., Christiansen R. G. Endocrinology (1961) 69: 81-86.
10. Nosaquo N. De. J.A.M.A. (1960) 172: 1271-1276.