

**IL FATTORE COSTITUZIONALE DEL CANCRO STUDIATO SUL RATTO
COL METODO DELLA PARABIOSI**

del
Prof. Carlo Foà

Lo sviluppo dei tumori maligni è condizionato, come molti altri processi patologici, ad una serie di fattori dei quali alcuni appaiono predominanti e vengono perciò considerati come causa del morbo.

Ricorda Ciaranfi come si soglia affermare che un dato idrocarburo è la *causa* del tumore, senza tener conto che questo *fattore* dipende a sua volta da una serie di condizioni, come ad es. la predisposizione ad ammalare della specie animale, dell'individuo o del tessuto. L'epitelioma cutaneo provocato dal benzopirene si sviluppa assai meno nel ratto e nel coniglio che nel topolino, e vi sono regioni della pelle dove esso si sviluppa più rigogliosamente e in altre meno.

Il fattore costituzionale influisce dunque notevolmente favorendo o inebendo lo sviluppo dei tumori maligni. Tanto vasta è la letteratura su questo argomento e sulla eredità dei tumori maligni da sconsigliarmi di entrare in citazioni particolareggiate. Potranno essere consultate le pubblicazioni di Kreyberg, Dobrovol'skaïa Zavad'skaïa e Adamova, Cramer, Dormanns, Stark, Little, Korteweg, Mac Dowell, Kuhl, Bitner, nonchè i lavori originali o riassuntivi degli oncologi italiani Rondoni, Pentimalli, Ciaranfi.

Era lecito aspettarsi che il problema della eredità del cancro, o della sua natura costituzionale e famigliare ricevesse molta luce dallo studio dei gemelli monocratici che posseggono un identico patrimonio ereditario.

Questo problema è stato infatti oggetto di numerose osservazioni, e venne ampiamente trattato e discusso da Luigi Gedda nel suo recente completissimo volume intitolato «Studio dei gemelli».

Coloro che studiano la produzione sperimentale di tumori maligni negli animali da laboratorio, ben conoscono l'esistenza di razze o lignaggi di ratti e di topolini del tutto esenti da tumori spontanei e refrattari allo sviluppo di tumori trapiantati, e d'altre razze o lignaggi in cui il trapianto riesce in una percentuale più o meno elevata od anche nella totalità degli individui, e che presentano con una certa frequenza tumori spontanei.

Non è stata data ancora una spiegazione soddisfacente della oncorefrattarietà naturale. È forse dovuta agli umori dell'organismo? Esiste un potere di difesa tessutale?

Il fatto che il sangue o il siero di un ratto oncorefrattario non salvi il ratto oncorecettivo dal tumore innestato non basta ad escludere che nel sangue esistano sostanze difensive. Troppo piccola la quantità e troppo breve è la durata dell'azione del sangue o del siero che si può iniettare.

Ecco perchè venne l'idea di studiare questo problema unendo in parabiosi un ratto oncorefrattario con uno oncorecettivo. Il metodo, come è noto, consiste nel saldare fra loro i due animali affiancati, cucendo strato a strato peritoneo, muscoli e pelle lungo un'apertura praticata a tutto spessore nelle pareti addominali sul fianco destro dell'uno e sul sinistro dell'altro. Per rendere più salda l'unione e più ampia la superficie di comunicazione si può estendere la saldatura anche alla pelle delle pareti toraciche, su su fino all'ascella.

Le cavità addominali dei due ratti comunicano ampiamente fra loro, e lungo la cucitura si forma un ponte dove un po' per volta, con irregolare e imprevedibile ampiezza, vengono a svilupparsi anastomosi fra i capillari sanguiferi, e lacune linfatiche comuni ai due animali.

Vero è che in taluni casi le anastomosi dei capillari sanguiferi sono estremamente scarse ed esigue, ma non mai tanto che i letti vascolari dei due animali possano dirsi indipendenti. Se non sempre l'iniezione di una massa colorata passa con facilità attraverso quelle anastomosi, è pur vero che quando in uno dei parabionti la pressione arteriosa subisce una forte caduta, come accade se gli si tolgono i surreni, il sangue dell'altro passa nel letto vascolare del ratto surrenectomizzato, ed entrambi gli animali muoiono: il non operato perchè il suo sistema vascolare si svuota nei vasi dell'operato, e questo per la pletora che si stabilisce nel suo sistema circolatorio.

Il fatto poi che i parabionti vengano ad avere praticamente una sola cavità peritoneale, e che fra loro si stabiliscano ampie comunicazioni linfatiche, spiega il provato passaggio dall'uno all'altro degli ormoni elaborati dalle rispettive ghiandole, delle sostanze nutritive ingerite ed assorbite da uno solo di essi, dei cataboliti eliminati dai reni dell'uno quando l'altro sia stato privato dei due reni.

Nessuno dubbio pertanto che i due parabionti costituiscano praticamente un solo individuo dal punto di vista degli scambi umorali, il che non vuol dire che ciascun parabionte non possa conservare la propria individualità tessutale e biochimica. Il problema di saldare ratti appartenenti ad un lignaggio oncorefrattario con ratti appartenenti ad un lignaggio oncorecettivo era già stato studiato dal Morpurgo il quale disponeva di due ben distinti lignaggi di ratti, uno dei quali a tal punto recettivo che i trapianti di un sarcoma attecchivano dall'80 al 100% degli individui, mentre nell'altro il trapianto non attecchiva mai. Uniti in parabiosi individui dell'uno e dell'altro lignaggio, Morpurgo trapiantava frammenti del sarcoma sotto la pelle lungo la cicatrice dorsale, oppure a cavallo della cicatrice ventrale in modo che le estremità del frammento del tumore fossero immerse nella cavità peritoneale a destra ed a sinistra della saldatura.

I risultati degli esperimenti di Morpurgo furono univoci: il sarcoma attecchì



Fotografia dei parabionti descritti nel testo. A sinistra il parabionte invaso dal tumore, a destra il parabionte completamente indenne. Le divisioni nella scala rappresentano un centimetro

solamente nell'organismo del ratto oncorecettivo, e si atrofizzò sino a scomparire nel refrattario.

I risultati degli esperimenti che ho eseguito sulla falsariga di quelli del Murgurgo diedero risultati identici ai suoi e non mi sarei indotto a pubblicarli se non, forse, per recare una succinta conferma alla pubblicazione del patologo torinese.

Ma ebbi la ventura di imbartermi in una fortuita osservazione che per la sua eccezionalità e per la sua chiarezza, mi sembra del maggior interesse per il nostro argomento. Si trattava di una coppia di ratte unite in parabiosi quando entrambe avevano un mese di vita e vissute poi in apparente perfetta salute per oltre un anno. Ci accorgemmo un giorno che entrambe erano gravemente sofferenti ed assistimmo alla loro rapida morte. L'autopsia, subito eseguita, dimostrò che uno dei parabionti era affetto da un tumore generalizzato con nodi e metastasi diffuse tra i visceri della cavità toracica e della cavità addominale, tanto che le anse intestinali erano saldate fra loro dai nodi tumorali.

La cavità peritoneale unica conteneva un abbondante essudato emorragico che all'esame microscopico rivelò la presenza di elementi sanguigni, di cellule di desquamazione del peritoneo e di cellule tumorali. Il peritoneo parietale del parabionte canceroso era fortemente iperemico, ma l'iperemia e l'arrossamento erano nettamente localizzati al peritoneo del parabionte canceroso; una linea di demarcazione nettissima s'era stabilita lungo la cicatrice longitudinale dei due peritonei: quello molto iperemico e arrossato dal parabionte malato confinava col peritoneo pallido e normale del parabionte sano.

Sano in quanto non presentava la benchè minima alterazione rilevabile macroscopicamente all'autopsia nè il benchè minimo nodulo tumorale visibile. Esso dovette morire perchè saldato in parabiosi col compagno che stava soccombendo al tremendo sviluppo di un tumore estremamente maligno, il cui esame istologico mostrò trattarsi di un sarcoma a cellule rotonde.

Frammenti prelevati in diversi punti della neoformazione intra-addominale presentano tutti identica struttura. Debbo la descrizione istologica del tumore alla cortesia del Prof. Cesare Cavallero, che qui vivamente ringrazio. Si tratta di neoformazione tumorale con caratteri francamente maligni, costituita da cellule rotonde di medio e grande volume, con citoplasma acidofilo ben apprezzabile e a contorni netti e con nucleo rotondo od ovale situato al centro dell'elemento cellulare. Il citoplasma è omogeneo e non presenta struttura differenziata, il nucleo è ricco di cromatina, in blocchi compatti e presenta spesso un grosso nucleolo acidofilo. Numerosissime le cellule in mitosi tipica o atipica, in diversa fase maturativa, con frequenti aspetti di asimmetria nei fusi acromatici, presenza di cromosomi aberranti, mitosi multipolari e così via. Le cellule tumorali sono fittamente stipate e tra di esse non si nota comparsa di formazioni differenziate. Le stesse cellule si dispongono in nidi solidi di varia forma e volume, talora divisi da sottili tralci connettivo-vascolari, talaltra confluenti tra loro a formare un tappeto cellulare continuo. Ricca è la vascolarizzazione del tumore in forma di capillari a esile parete o di lacune sanguigne in cui pescano direttamente le cellule tumorali.

Ampie zone emorragiche coinvolgono gli elementi neoplastici determinando la formazione di zone necrotiche omogenee acidofile. Gruppi di cellule neoplastiche sono presenti nel lume dei vasi sanguigni di piccolo e medio calibro.

I noduli in sede polmonare presentano caratteri praticamente identici. Qui la proliferazione neoplastica trae inizio alla periferia dei vasi e fa la sua prima comparsa nei setti interalveolari per diffondersi quindi agli spazi alveolari. La proliferazione assume l'aspetto ad isole cellulari multiple separate da tratti di parenchima polmonare indenne.

Si impone la diagnosi di *sarcoma a cellule rotonde* di medio e piccolo volume a probabile punto di partenza dai tessuti lassi retroperitoneali, e con disseminazione metastatica polmonare.

Ci sembra che questa osservazione dimostri all'evidenza l'importanza del fattore costituzionale nello sviluppo di un tumore maligno.

Uno dei due parabionti, l'oncorefrattario, si difese a tal punto dal tumore maligno che andava invadendo il compagno, da non lasciarne invadere neppure la più piccola parte del proprio organismo, e da mantenere nitida la linea di demarcazione fra il proprio peritoneo sano e quello iperemico e infiammato del compagno.

L'intima comunanza dell'ambiente umorale e la lunga durata di essa non modificarono per nulla le ben distinte individualità tessutali e biochimiche dei due organismi per quanto riguarda la possibilità di ammalare di cancro. Ammettendo la possibilità che su entrambi gli organismi abbia agito uno stesso fattore oncogeno, l'uno di essi ne ammalò, l'altro resistette, risultandone dimostrata l'importanza del fattore costituzionale nello sviluppo di un tumore maligno spontaneo.

Non si può trarne la conclusione assoluta che il cosiddetto « terreno organico » non possa subire qualche influenza positiva o negativa che modifichi la originale disposizione ad ammalare o no di cancro, ma ci sembra che la nostra fortuita osservazione rechi un contributo di più alla dottrina della costituzione, e che trattandosi di un tumore *spontaneo* e di grande malignità, questo contributo sia più dimostrativo di quelli recati dagli esperimenti eseguiti con tumori trapiantati, di scarsa malignità, come sono in genere i sarcomi del ratto.

Bibliografia

- MORPURGO P., *Influenza della parabiosi sull'attecchimento e sullo sviluppo dei blastomi da innesto*. Giornale della R. Accad. di Med. Torino. XX. p. 262, 1914.
— *Influenza della parabiosi sullo sviluppo dei blastomi da innesto*. Arch. Sc. Med. 38, p. 479, 1915.

RIASSUNTO

È descritta una osservazione fortuita fatta sopra una coppia di ratti uniti in parabiosi da circa un anno.

Uno dei parabionti, appartenente ad un lignaggio oncorecettivo, ammalò d'un sarcoma a cellule rotonde di estrema malignità che si diffuse per numerose metastasi a tutto l'organismo, invadendo soprattutto i polmoni e conducendo a morte l'animale. L'altro parabionte, appartenente ad un lignaggio oncorefrattario, non ammalò malgrado lo unissero al primo abbondanti comunicazioni vascolari e linfatiche, e la cavità addominale comune fosse piena di un essudato emorragico contenente innumeri cellule provenienti dallo sfacelo tumorale. Trattandosi di una parabiosi di lunga durata e di un tumore *spontaneo* di alta malignità l'osservazione, meglio di quelle precedenti sui tumori trapiantati, si presta a dimostrare l'importanza della costituzione individuale nell'ammalare o no di cancro.

RÉSUMÉ

On décrit une observation fortuite sur deux rats unis en parabiose depuis près d'une année.

L'un des deux, appartenant à une lignée oncoreceptive, tomba malade d'un sarcome à cellules rondes, de nature extrêmement maligne, qui se répandit par diverses métastases à tout l'organisme, envahissant surtout les poumons et causant la mort de l'animal.

L'autre, de lignée oncorefractaire, ne tomba point malade, bien qu'il fût uni au premier par d'abondantes communications vasculaires et lymphatiques, et que la cavité abdominale commune fût pleine d'une exsudation hémorragique contenant d'innombrables cellules provenant de la décomposition tumorale. Comme il s'agit d'une parabiose de longue durée et d'une tumeur naturelle d'une grande malignité, l'observation, mieux que les précédentes sur des tumeurs greffées, se prête à la démonstration de l'importance de la constitution individuelle d'un sujet malade ou non de cancer.

SUMMARY

We describe a fortuitous observation on two rats united in parabiosis since nearly a year.

One of the two, belonging to an oncoreceptive race, fell sick of a round cell sarcoma, of extremely malignant nature, which spread itself through various metastases to all the organism, invading especially the lungs and causing the animal's death.

The other, of oncorefractory race, did not fall sick, although he was united to the first by abundant vascular and lymphatic communications, and that the common abdominal cavity was full of an hemorrhagic exudation containing numberless cells coming from the tumorous decomposition. As the question is of a parabiosis of long duration and of a natural tumor of great malignity, the observation, better than the preceding ones on grafted tumors, favours the demonstration of the importance of the individual constitution of a subject sick or not of cancer.

ZUSAMMENFASSUNG

Es handelt sich um die Beobachtung einer Beobachtung, die zufällig bei zwei Ratten gemacht wurde, welche seit fast einem Jahre in Parabiose vereint waren.

Die eine, welche einer onkorezeptiven Linie angehörte, erkrankte an einem äusserst bösartigen Rundzellen-Sarkom, das sich durch verschiedene Metastasen dem ganzen Organismus mitteilte, vor allen den Lungen und den Tod herbeiführte.

Die andere, die zu einer onkorefraktären Linie gehörte, wurde nicht krank, obgleich sie mit der ersteren durch zahlreiche vasculäre und lymphatische Verbindungen zusammenhing und die beiden gemeinsame Bauchhöhle mit hämorrhagischen Ausscheidungen gefüllt war, die zahlreiche Zellen enthielt, welche von der Zersetzung des Geschwulstes herrührten.

Da es sich um langdauernde Parabiose und um ein natürliches, sehr bösartiges Geschwulst handelt, zeigt die Beobachtung besser als andere, an künstlichen Geschwulsten gemachte die Wichtigkeit der individuellen Konstitution in bezug auf Erkrankung oder nicht an Krebs.