

## PROBLEMA REGENERATULUI CU ASPECT DE CANCER AL COLULUI UTERIN



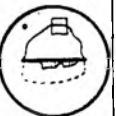
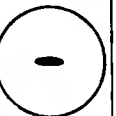
I. Bige, F. Gyergyay, M. Róna, Gy. Csató

Prin regenerare înțelegem reînnoirea celulelor, țesuturilor, sau a organelor distruse. Celulele recent apărute derivă din celulele tinere, din așa-numiții centrul de regenerare, prin diviziune mitotică sau amitotică, ducind la dezvoltarea unui țesut complet, incomplet, hipotipic sau hiperregenerativ (*Abrikozov, Hueck, Gyergyay, Haranghy*). Potrivit părerii lui *Fischer-Wasels* (citată de *Haranghy*) aceste țesuturi pot fi considerate uneori ca stări precanceroase. Procesele patologice manifestate prin distrugerea epitelială și conjunctivă a porțiunii vaginale a uterului sînt însoțite de fenomene regenerative care se dezvoltă de foarte multe ori și pe fondul ectopiului, ectropiului și a zonelor de transformare. Forma și structura acestora prezintă adesea asemănări cu modificările patologice grave ale epitelului. Astfel se înțelege de ce țesutul de granulație apărut în prezența eroziunilor trezește suspiciunea de malignitate nu numai la medicul de specialitate care efectuează examenul colposcopic, ci și la histopatolog.

Din cele 453 de examinări histologice prezentate în noiembrie 1959, 81, adică 17,88% au fost modificări banale. În 37 cazuri am stabilit un diagnostic clinic de zona matricială. (*Hinselman*). Acest număr important de rezultate eronate se poate explica prin granulația apărută alături de modificările epiteliale banale. De atunci ne-am dat seama că formele diferite ale fenomenelor

tisulare regenerative ce se văd în colposcop, trebuie interpretate în mod corespunzător. Am putut să studiem modificările în funcție de corelația lor cu mediul în dezvoltarea, în distrugerea lor. În locul așa-numitelor tablouri imobile, am utilizat tablourile mobile, adică examinările colposcopice continue (*Lust*), care au asigurat posibilitatea studierii fenomenelor fiziologice și patologice desfășurate în cadrul unor unități tisulare mai mari interdependente. Așa se explica diversitatea de păreri ce s-a ivit într-un caz al nostru, în legătura cu rezultatul examenului histologic, diversitate care, datorită confirmării obținute prin examenul colposcopic, s-a sfârșit prin excluderea procesului malign

T M., femeie în vîrstă de 35 de ani, ioana de obs. nr. 1938/15. VIII. 1959. Nașteri: 2, avort: nici unul, diagnostic: cervicită cronică, eroziune colpită. Pe buza anterioara a colului se observă câteva papiloame mici. Proba Schiller, proba Hinselmann: ușor pozitivă. Testul prin sondă: negativ. (Vezi mai jos extrasul din ioana de observație și fig. nr. 1.)

	15. VIII. 1959.	30. IX. 1959.	6. IV. 1960	7. VI. 1960
T M 35 ani N 2, Avort: 2 M: 28/3-4 Op: Venterofix + plaszt (1954) Dg Clinic Cervicita cr Eroziune vaginală. St după op	F - Sch: + H: - S: - 	F - Sch: + H: - S: - 	F 71 Sch: + H: - S: - 	F 71 Sch: - H: - S: - 
	Dg $\frac{5}{6}$	Dg $\frac{3}{4}$ Trich (+) boar (-) Gr de punctații	Dg $\frac{1}{2}$ Cl. Ca. in situ - Granulata	Dg 0/b
	Terapie Coagulare cu ac acetlic conc	Terapie Anti-inchomo raliu	Terapie Electrocoagulare profundă	Vindecat

Diagnostic colposcopic: epiteliu patologic de grad mediu. Atingînd întreaga zona de transformare cu acid acetic concentrat, efectuăm o coagulare chimică de suprafață, prescrînd apoi un tratament corespunzător.

În ziua de 30. IX. 1959. bolnava se prezintă din nou. Diagnostic: eroziune a porțiunii vaginale, colpită. Diagnostic colposcopic: pe buza posterioară a colului se observă o granulație mică, abia extinzîndu-se din zona „A”, pe lîngă zona de transformare, în zona „B”: granulația este destul de bine delimitată. Pe zona de granulație se văd formații mărunte, avînd aspectul unor mărgele, localizate des și puțin și bine diferențiate cu testul Hinselmann și de sondă (fig. nr. 2 și nr. 3). Proba Schiller: negativă. Preparăm piese pentru examenul histopatologic din teritoriul de granulație, electrocoagulînd apoi întreg teritoriul. Diagnostic colposcopic: modificarea banala progresivă (regenerat). Diagnostic histopatologic: atipie III/C, cancer intraepitelial (+ țesut proliferativ) (6916). Continuăm să ne menținem părerea față de rezultatul examenului histopatologic și efectuăm examinări repetate în serie. O parte a pieselor le colorăm cu hematoxilină eozină, iar altă parte potrivit metodei Gömöri de impregnare și stratificarea caracteristică epitelului plat nu se vede (fig. nr. 6). Delimitarea dintre epitelu și țesutul conjunctiv este netă. Suprafața țesutului proliferativ este acoperită în parte de exudat (fig. nr. 9), iar în parte de epitelul cilindric (fig. nr. 7). Epitelul cilindric se observă mai ales în acele locuri în care deja s-au format prelungirile granulose. (Fig. nr. 7.). Diagnostic histopatologic: atipie II/C, țesut proliferativ inflamator cronic (*Gyergyay*).

Bolnava se prezintă la control din nou în ziua de 7. VI. 1960. Diagnostic clinic și colposcopic: eroziune vindecată (fig. nr. 4).

### Discuții:

În cazul relatat de noi, pe baza examenului colposcopic s-a stabilit un diagnostic de modificare banală progresivă, iar pe baza examenului histopatologic s-a stabilit mai întâi diagnosticul de cancer intraepitelial, iar mai târziu de proces regenerativ. Prima constatare histopatologică este infirmată de evoluția ulterioară a procesului, dat fiind faptul că acest proces diagnosticat histopatologic ca un cancer în stadiul O, s-a vindecat datorită unei singure electrocoagulări. Firește că acest lucru poate fi conceput teoretic, dar atît observațiile noastre cît și datele relatate de *Hinselmann*, *Bory*, *Altărescu*, *Lehoczky* și alți autori arată că numai electrocoagularea nu este suficientă pentru vindecarea cancerului intraepitelial, deoarece *exacerbarea procesului survine aproape cu necesitate*. În felul acesta diagnosticul colposcopic a fost verificat de vindecarea ce a survenit. Evident că și în cazul de față elementul hotărîtor a fost examenul histologic efectuat ulterior care a confirmat de asemenea exactitatea rezultatului examenului colposcopic.

Se pune întrebarea care este cauza primei păreri a histologului, adică a diagnosticului de cancer intraepitelial?

Dacă luăm în considerare locul, forma și particularitățile structurale ale modificării epiteliale, vom obține nu numai un răspuns la această întrebare ci vom reuși în același timp să elucidăm procesul de vindecare a regenerării tisulare, a eroziunii și să stabilim o legătură între regenerare și dezvoltarea epitelului patologic.

În ceea ce privește locul modificării epiteliale trebuie să constatăm că în cazul nostru, el s-a plasat în părțile marginale ale epitelului plat și în profunzimea țesutului de granulație. Potrivit observațiilor lui *Anicikov* și altor autori, epiteliul plat adera numai de acele proliferări ale țesutului conjunctiv, care sînt suficient de mature. Acest fapt înseamnă însă că este necesară apariția fazei histiocitare, respectiv proliferative ce se dezvoltă după diminuarea secreției și leucopedeziei (*Haranghy*), deoarece în caz contrar, deși epiteliul invadează suprafața țesutului proliferativ totuși se detașează neîncetat (*Anicikov*). *Aceasta regenerare și distrugere, alternîndu, afectează îndeosebi porțiile marginale ale epitelului, de unde pornește procesul de regenerare, ceea ce înseamnă că proliferarea prezintă tocmai aici caracterul cel mai întins. Probabil că aceasta este și explicația proliferării accentuate a epitelului plat ce se observă în porțiile marginale, fapt care trezește suspiciunea de cancer (fig. nr. 5 și 6). Și alți autori au atras de altfel atenția asupra acestei constatări (Batizfay, Váczy). Firește ca fenomenul acesta nu survine în toate cazurile. Probabil că particularitățile originare ale epitelului plat, adică cele existente încă înainte de pornirea proliferării constituie factorul decisiv al evoluției ulterioare. Aici trebuie să fimem seama și de factorii care sînt în legătură cu apariția epitelului patologic. Este foarte probabil că în cazul nostru epiteliul plat să fi avut chiar de la început o localizare intraglandulară.*

Al doilea sediu amintit mai sus al localizării modificărilor epiteliale este partea profundă a țesutului proliferativ. În țesutul proliferativ am observat neînmărate insule epiteliale, care nu au avut aparent nici o legătură între ele (fig. nr. 8). Noi credem că apariția acestora este în legătură cu distrugerea tisulară și mai târziu, cu procesul de regenerare declanșat de coagularea pe care am efectuat-o. Necroza insuficient extinsă în profunzimea face posibilă nu numai persistența insulelor de epiteliu plat, ci poate să declanșeze și fenomenele proliferative de iritație locală. *Hinselmann*, *Haranghy* și *Lehoczky* susțin ca tocmai aceste iritații locale trebuie incriminate de înrăutățirea și diseminarea modificărilor precanceroase. În cazul nostru a fost vorba de o modificare

precanceroasă a carei suprafața am distrus-o, lăsînd neatîns straturile mai profunde care conțin glande. În felul acesta, insulele epiteliale rămase de-a lungul glandelor au putut să se includă în procesul proliferativ dezvoltat mai tîrziu (fig. nr. 9, 10, 11, 12). În ceea ce privește particularitățile structurale ale epiteliului plat trebuie să constatăm că numărul mitozelor a crescut și că stratificarea caracteristică epiteliului pavimentos a fost suprimată, fără să fi găsit în schimb nici semne de mitoză atipică și nici celule de o mărime și forma anormală. Celulele avînd o citoplasmă clară transparentă s-au localizat strîns unele lângă altele și au avut o mărime aproximativ egală (fig. nr. 6). Noi credem că aceste celule au derivat din stratul bazal. *Abrikosov, Hueck, Haranghy, Gyergyay* și alți autori au pus în lumină modalitățile de expansiune ale epiteliului plat. Ei susțin că la început epiteliul pavimentos invadează țesutul proliferativ împreună cu celulele stratului bazal și parabazal. Aceleași celule trebuie să pătrundă și în țesuturile mai profunde, dacă proliferarea a început. Bineînțeles în aceste țesuturi diviziunea celulară este pronunțată. Astfel creșterea numărului mitozelor sau lipsa stratificării celulelor nu poate fi considerată patologică, decît după o foarte minuțioasă interpretare. În măsura în care concluziile noastre sînt juste, putem afirma că în cazul de mai sus modificările epiteliale cu aspect de cancer, observate în părțile marginale ale epiteliului plat și în profunzimea țesutului proliferativ, constituie fenomene componente ale procesului de regenerare. Acest fapt explică nu numai evoluția procesului ci presupune și o legătură apropiată cu începutul malignizării.

Dacă felurile de țesut care participă în aceste procese le înșirăm unul linga altul, rezultă că în ambele este prezent un epiteliu pavimentos care desfășoară de ambele părți o activitate proliferativă.

PRECANCER +	REGENERAT → malignizare?
epiteliu plat	epiteliu plat
epiteliu cilindric	epiteliu cilindric
țesut conjunctiv	țesut conjunctiv
(matur)	(imatur)

Se pune acum următoarea întrebare: cum se va dezvolta ulterior epiteliul plat regenerativ, care și inițial a fost patologic? În prezent nu putem să răspundem la această întrebare (deoarece după coagulare procesul s-a vindecat), dar am dori să răspundem după studierea aprofundată a proceselor epiteliale patologice în legătură cu regenerarea, contribuind astfel la elucidarea procesului de malignizare.

Epiteliul cilindric prezintă importanța numai în ceea ce privește vindecarea eroziunii colului uterin și din punctul de vedere al apariției teritoriului regenerativ. *Schrimpf* a găsit cancer al celulelor glandulare numai în 2—3% a cazurilor de cancer al colului uterin (iar *Tesen-Mien-Ts'ai* în 1.6%). În schimb *Altărescu* studiînd ectopiile atipice descrise de *Ganse*, nu a observat modificări maligne în nici un caz. Aceste observații dovedesc că epiteliul cilindric ce se constată în legătură cu regenerarea nu participă decît excepțional în procesele de malignizare. În cursul regenerării însă am constatat că el apare destul de repede și acopera în scurt timp suprafața țesutului de granulație. Care este explicația acestui fenomen; nu știm încă. Pare foarte plauzabilă supoziția potrivit căreia stratul celular de epiteliu cilindric mai puțin diferențiat, mai rezistent și care se dezvoltă mai repede, este capabil tocmai din cauza acestor însușiri să acopere regeneratul care prezintă încă fenomene inflamatoare. Noi credem că acest fapt survine numai atunci cînd proliferările vasculare bombat-pre suprafața au asigurat deja condițiile de alimentație (figura nr. 7). În cursul dezvoltării lor ulterioare, proeminențele granuloase imită forma și



Fig. nr. 1. - Colpofoto. Zona de transformare. Ecotopiu (de 4 ori mai mare).



Fig. nr. 3. - Colpofoto. Boabele de granulație se localizează în grupuri. Este de remarcant ascămănarea cu exsofitia și papiloamele (de 16 ori mai mare).



Fig. nr. 2. - Acuarcă. Boabe de granulație.



Fig. nr. 4. - Colpofoto. Porțiunea vaginală a colului vindecată. Eroziunea a dispărut. În colul ucrin se observă epitelizare (de 4 ori mai mare).





Fig. nr. 5. - Microfoto. Prelungirile epitelului pătrunse în țesutul proliferativ înaintea de-a lungul glandelor (impregnare Gomori).



Fig. nr. 6. - Microfoto. Structura epitelului pavimentos prezintă semne de activitate mitotică crescută. (Hinselmann: atipie II/c; colorație cu hem.-cozină.)



Fig. nr. 7. - Microfoto. Prelungiri ale țesutului proliferativ (papile de granulație). În ciuda fenomenelor înfățișate, suprafața este acoperită de epiteliu cilindric. Pe secțiune, epitelul cilindric se poate vedea numai la rădăcina papilelor. Probabil din cauza unei erori tehnice epitelul cilindric s-a deplasat de pe vârful papilelor (colorație cu hem.-cozină).



Fig. nr. 8. - Schița structurii papilei ectopiului (jos) și a papilei de granulație (sus).



Fig. nr. 9. - Microfoto. Insule de epiteliu pavimentos și epiteliu cilindric localizate în țesutul proliferativ. Pe suprafață se observă exsudat (colorație cu hem.-cozină).

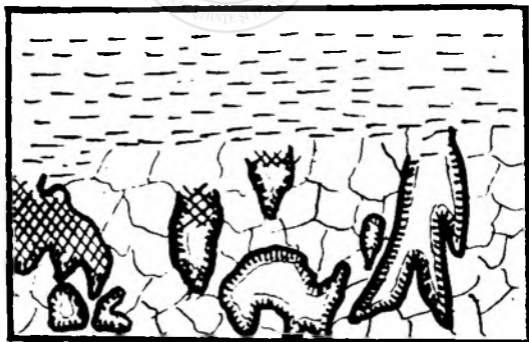


Fig. nr. 11. - Insula care a atins țesutul epitelial] distruge straturile superioare.

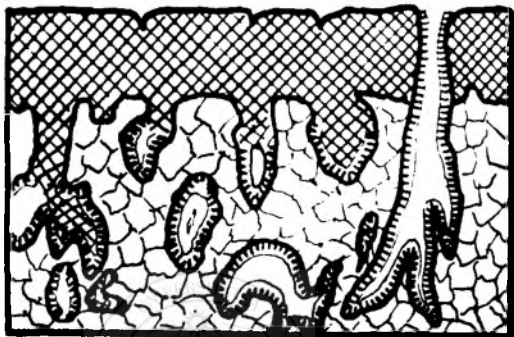


Fig. nr. 10. - Schiță explicativă pentru dezvoltarea modificării din figura nr. 9. Probabil că țesutul epitelial intact a prezentat o asemenea organizare.

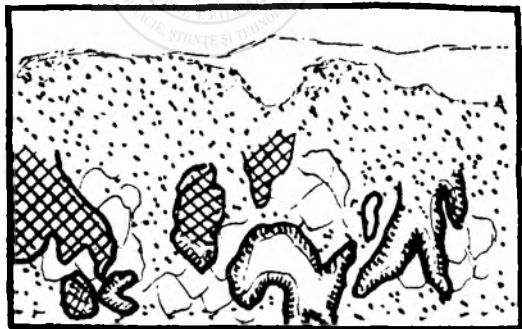


Fig. nr. 12. - Proliferarea pornită din locul necrozei înconjoară insulele epiteliale rămase și apare modificarea ce se vede în figura nr. 9.



structura papiloamelor ectopiului. Bazându-ne pe observațiile noastre colposcopice și histologice presupunem că scheletul papilelor ectopice este format din elemente conjunctive (fibrocite, vase) rămase în urma fenomenelor de granulație, regresate sub epiteliul cilindric care acoperă suprafața (figura nr. 8). Astfel țesutul granulos, imatur în dezvoltare, se transformă în ectopium, adică într-un țesut mai matur și mai stabil. În clasificarea noastră clinică erozio vera, granulația și ectopiul sînt enumerate succesiv în ordinea gravității, căreia îi aparține și „procesul de vindecare a eroziunilor“, preconizat de R. Meyer și unanim acceptat. În felul acesta avem o nouă dovadă în sprijinul clasificării de „eroziune“ colposcopică propusă de noi.

În ceea ce privește importanța țesutului conjunctiv observat în procesele de proliferare, păreri diferite. Unii autori susțin că granulația țesutului conjunctiv asigură nu numai completarea lipsurilor de țesut, ci constituie în același timp, ca reacție a mezenchimului, un baraj în calea extinderii canceroase (Haranghy). În schimb, alți autori susțin o părere contrară (Lehoczky). Discuțiile nu sînt încheiate și oferă un teritoriu important de cercetare alături pentru colposcopie cît și pentru histologie și histochimie.

În încheiere trebuie să menționăm că dacă studiem separat aceste trei elemente tisulare ale regeneratului, adică epiteliul pavimentos, epiteliul cilindric și țesutul conjunctiv, pierdem din vedere acele corelații care se produc în cursul fenomenelor fiziologice și patologice. *Aceste 3 țesuturi formează o unitate, influențându-se reciproc; astfel încît dezvoltarea și modificările lor pot fi urmărite în primul rînd cu ajutorul examinărilor colposcopice efectuate în serie (Lehoczky). Orice altă metodă de examinare, implicit și cea histologică, nu ne poate furniza decît lămuriri parțiale.* Tocmai de aceea considerăm ca colposcopia este un procedeu indispensabil în studierea proceselor de regenerare. Histologia și în primul rînd histochimia sînt chemate să explice acele modificări care au loc în straturile mai profunde al căror tablou de suprafață sugerează existența unor corelații legitime — și vor elucida pînă în cele din urmă problema legăturii dintre regenerat și cancer.

Sosit la redacție: 5 iulie 1961.

#### Bibliografie

1. ABRICOSOV, A. I.: Anatomia patologică. — P. I. Ed. de Stat, București, (1949);
2. ALTARESCU M.: Contribuție la studiul metodei colposcopice. Dizertație de candidat, Iași (1959);
3. ANICIKOV N. N., VOLKOVA C. L., GARSIN V. G.: *Iszledovanyie o zavislenij ran posle pervicnoj kirurgiceseskoj sobratotki*: Archiv Patologii (1950) 2;
4. BATIZFALVY J.: Orvosí Hetilap (1955), 36, 981;
5. BORY R., JAMES M.: Gyn. et obstr. (1955) 4, 54/464;
6. FISCHER—WASELS B.: cit. Haranghy L.: *Altalános kórbontan*. Med. Könyv. Budapest (1959);
7. GANSE R.: *Kolpofotogramme zur Einführung in die Kolposkopie*. Bel. I—II. Akademia V. Berlin (1953);
8. GYERGYAY F.: Anat. pat. gen. Ed. Med. București (1959);
9. HARANGHY L.: *Altalános Kórbontan*. Medicina Könyvkiadó, Budapest (1959);
10. HINSELMANN H., ESSER M.: Zbl. f. Gyn. (1928), 11, 686;
11. HINSELMANN H.: Zbl. f. Gynek. (1931), 47/3362;
12. HINSELMANN H.: Zbl. f. Gynec. (1933) 29, 1682;
13. HINSELMANN H.: Zbl. f. Gynaek. (1933) 41/2402;
14. HUECK W.: *Morphologische Pathologie*. G. Thieme Verlag, Leipzig (1937);
15. LEHCZKY GY.: *A kolposzkópia alapismeretei*. Budapest (1958);
16. LUST I.: *Módszertani levél*, Budapest (1956) 2;
17. MEYER R.: *Surgery Gynecology and Obst.* (1941) 1, 73 14;
18. SCHRIMPF H.: Zbl. f. Gynek. (1954) 51, 2223;
19. SEREBROW J.: *Rak sejkí matki*. Izd. Acad. Med. Nauk. Moskva (1948);
20. TSEN-MIEN-TS'AI: *Chinese Journal of Obst. and Gynec.* (1958) 5, 450;
21. VACZY L.: *M. N. L.* (1955) 1, 21;
22. ZSVDINA A. J.: *Bjull. Eksp. Biol. i. Med.* (1958), 45, 100—104.