

EXPERIENȚELE NOASTRE REFERITOARE LA PROVOCAREA TUMORILOR INTRAOCULARE LA ȘOBOLANI ALBI

V. Săbădeanu, F. Fodor

În ultimii ani am întreprins în clinica noastră studii referitoare la tumorile retiniene. În continuare am studiat și problema tumorilor intraoculare provocate. În cele ce urmează redăm rezultatele obținute.

Material și metodă

Am folosit șobolani albi, masculi, de 6 săptămîni, luați de la mame imediat după suspendarea lactației, în greutate între 50—70 de grame. Ei au fost supuși unui regim alimentar uniform, care conținea toți componenții necesari dezvoltării lor normale.

Am format două loturi mari de câte 100 de șobolani, într-un lot.

Lotul I.: celor din primul lot le-am administrat intraocular câte 50 de micrograme metilcolantren. Acesta a fost dizolvat în benzen în condiții sterile. Cu ajutorul unui ac scurt, atașat la o seringă de tuberculină, am pătruns în globul ocular la nivelul ecuatorului perforînd sclera, coroida și retina. După traversarea acestor straturi, sub control vizual am înaintat cu acul pînă la peretele opus al globului ocular. Cînd acul s-a oprit în acest perete, am injectat o cantitate de 0,05 ml de benzen care conținea cantitatea de 50 de μg de metilcolantren, substanță activă.

Lotul II.: animalelor din acest lot, care ne-au servit drept martori, le-am administrat prin tehnica de mai sus cîte 0,05 ml benzen solventul utilizat și la primul lot.

Din 15 în 15 zile am urmărit comportarea animalelor, a ochilor, apariția tumorii în ochi, comportarea tumorii apărute în interiorul ochiului sau în anexele oculare.

Din 15 în 15 zile am sacrificat cîte 2 animale din fiecare lot, cu sau fără fenomene oculare vizibile. Globii oculari îndepărtați au fost examinați prin metode histologice. La fel au fost examinați și globii oculari ai animalelor decedate în cursul observației.

Din tumoarea oculară a unui animal (nr. 19) am efectuat transplantări în globul ocular al altor 20 de animale. Am extirpat în condiții sterile tumoarea oculară obținută prin administrarea metilcolantrenului, făcînd suspensie în ser fiziologic. Suspensia am inoculat-o în corpul vitros al animalelor, în condiții sterile.

Controlul modificărilor oculare s-a făcut ca și la animalele cu tumori provocate cu metilcolantren.

Rezultatele examinărilor

După injectarea intraoculară a metilcolantrenului și a benzenului corpul vitros al animalelor s-a tulburat, în cîteva cazuri s-a produs o hemoragie intra-vitreeană. În zilele următoare corpul vitros s-a clarificat, iar singele s-a resorbit.

Controlul clinic al animalelor s-a făcut prin examenul în luminatul lateral, prin oftalmoscopie, iar în cazurile pozitive prin biomicroscopie. În cadrul controalelor efectuate am acordat atenție configurației ochiului, transparenței corneene, a corpului vitros și alterărilor de fund de ochi.

La animalele din lotul de control, cărora le-am injectat 0.05 ml benzen, în decurs de 15 zile corpul vitros a devenit transparent obținându-se reflexul roșu normal.

În ceea ce privește comportarea macroscopică a ochilor din lotul cu metilcolantren, situația s-a prezentat astfel:

Leziunea oculară	Intervalul de înregistrare exprimat în luni										
	Data inj.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tulb. corp vitros	74	62	52	33	14	6	3	1	3	1	—
Hemoragie	18	8	5	—	—	—	—	—	—	1	1
Negativă	8	16	21	27	31	22	14	9	2	2	2
Tu. mică	—	—	2	11	18	22	23	22	21	20	16
Tu. mare	—	—	—	—	1	2	2	5	7	7	8
Atr. glob. oc.	—	6	6	7	5	7	8	4	4	1	3
Sacr. și deced	—	8	6	9	8	10	9	9	4	4	4

După cum reiese din tabelul de mai sus la majoritatea ochilor, după introducerea substanței cancerigene, tulburarea corpului vitros a stat pe primul plan, probabil sub efectul toxic al metilcolantrenului și al benzenului. În lunile următoare această leziune a scăzut treptat, numeric, cedând locul tumorilor, starea oculară revenind la normal. Hemoragia s-a produs în legătură cu manopera injecției și resorbția s-a produs cel mult pînă în a doua lună.

Numărul inițial al cazurilor negative, datorită resorbției treptate a hemoragiilor a crescut în cursul observațiilor pînă la a 4-a lună, după care timp a scăzut treptat, într-un număr de ochi apărînd tumoarea.

Primele cazuri de tumoare, clinic dovedite, s-au manifestat la două luni după injecția de metilcolantren, numărul lor crescînd atît în mod absolut cît și relativ, pînă la sfîrșitul experienței.

Tumorile oculare provocate s-au manifestat clinic sub două aspecte: tumori mici, fără tendință de creștere și tumori mari evolutive.

Tumoare mare, evoluînd dintr-o tumoare mică am văzut într-un caz, la 4 luni după începerea experienței, iar pînă la sfîrșitul perioadei de observație numărul celor de acest fel a crescut pînă la 8. Prin creșterea expansivă a tumorii orbita stîngă a animalului nr. 39 s-a dilatat mult (fig. nr. 1), iar într-un alt caz tumoarea a pătruns în cutia craniană prin vîrfurile orbitei.

Atrofia din prima lună a globilor oculari a fost consecința infecției produse la injectare, iar mai tîrziu ea s-a produs prin necrozarea țesuturilor oculare.

Constatări histologice:

Ca fenomen nespecific am întîlnit atît în lotul de control, cît și în cel cu metilcolantren, edemul retinei și vacuolizarea corpului vitros. Acest fenomen l-am observat și în cazurile considerate clinic negative.

Hemoragiile au atins diferite grade, de la unele mici, intraretiniene, pînă la altele mari care umpleau corpul vitros.

În lotul de control edemul retinei a diminuat treptat și la 2 luni de la injectarea benzenului n-am constatat decît neregularitatea straturilor retiniene. Tot în



Fig. nr. 1.

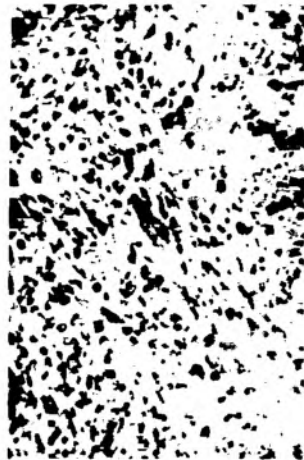


Fig. nr. 2.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 4.



lotul de control am observat atrofia globului ocular la 3 animale. Histologic era vorba de destrucția retinei și a coroidei, precum și de infiltrația lor și a corpului vitros cu leucocite polinucleare. Reacție celulară cu caractere tumorale nu am observat în acest lot.

Aspect asemănător au arătat și cazurile cu tulburare sau cu hemoragie în corpul vitros, care ulterior au devenit clinic negative.

Tabloul histologic al cazurilor cu tumoare a îmbrăcat 3 forme:

- sarcoame,
- retinoblastoame,
- tumori mixte.

a) Tipul histologic mai frecvent era cel de fibrosarcom cu celule alungite, de structură densă. Această tumoare a putut fi văzută în interiorul ochiului, în scleră, în orbită. În interiorul ochiului necrozele erau minime, iar vascularizația tumorii era săracă, formată din capilare neoformate, înguste.

Un alt tip de sarcom era cel polimorfocelular, cu compoziție variată, de la celule mici rotunde, până la celule gigante (fig. nr. 2). Necrozele erau relativ mai frecvente, iar vascularizația mai bogată.

Menționăm că tumorile mari, cu excepția unui singur caz, erau date de tipul de sarcom polimorfocelular, fapt care subliniază din nou malignitatea crescută a acestei tumori.

b) Tumori de tip retinoblastomatos.

Faza de început a acestei forme a fost pusă în evidență la animalul nr. 37, la 5 luni după injectarea metilcolantrenului. În stratul celulelor ganglionare al retinei, care era mult îngroșat, am observat mai mulți muguri formați din celule mari sferice, cu nucleu mare în mitoză. Totodată am observat și proliferația circumscrisă a vaselor mici. În alte cazuri am putut vedea infiltrația retinoblastomatoasă a retinei și a corpului vitros, cu multe componente fibrilare (fig. nr. 3).

Părțile retiniene neatînse de tumoare prezentau edem Corpul ciliar, ca și irisul, a fost afectat. S-a constatat infiltrația lor limfocitară și o reacție vasculară moderată.

c) Forma mixtă a tumorii provocate, constatată la animalele nr. 18, 67, 90, era compusă din sarcom polimorfocelular și retinoblastom (fig. nr. 4). În aceste trei cazuri elementele sarcomatoase predominau tabloul microscopic, cele retinoblastomatoase constituind numai focare circumscrise, de diferite dimensiuni. Din punctul de vedere al comportării clinice, fiecare s-a încadrat în grupa tumorilor mici.

Din tumoarea oculară provocată a animalului nr. 39, sarcom fusocelular, am pregătit suspensie pe care am injectat-o în corpul vitros a 20 de șobolani albi. Acest prim pasaj a dat rezultate uniforme în toate cele 20 de cazuri și anume destrucția tuturor straturilor interne ale ochiului necrozarea corneei și ca rezultat final, destrucția ochiului. Această destrucție totală s-a produs în 15 zile de la injectarea suspensiei. Histologic am constatat necroza straturilor interne și degenerarea tunicii fibroase.

Concluzii

Cercetările de mai sus confirmă încă o dată că provocarea tumorilor oculare este o metodă practicabilă a oncologiei experimentale. Ochiul fiind un organ închis, studierea fenomenelor este posibilă, cel puțin în faza intraoculară a dezvoltării tumorii. Un avantaj însemnat al provocării tumorii în ochi este și faptul că prin aceasta putem urmări acțiunea substanței cancerigene asupra straturilor oculare de diferite origini, ca și reactivitatea acestor straturi față de ea.

După injectarea în ochi de metilcolantren dizolvat în benzen am putut constata într-un anumit număr de cazuri tulburarea corpului vitros și hemoragii în vitros, iar un număr mai mic de ochi nu au reacționat vizibil.

Tulburarea corpului vitros și hemoragia din el, în lotul de control, s-au resorbit în primele două săptămâni, fără ca ele să fie urmate de reacții cu caracter neoplazic.

În două cazuri din lotul experimental apariția tumorilor s-a constatat după două luni. În număr mai mare, de 11, respectiv 18, au apărut după 3, respectiv după 4 luni. Tumori mai mari s-au diferențiat începând de la luna a patra după injectare.

Nu am constatat metastaze ale tumorilor provocate. Din punct de vedere histologic tumorile obținute prin metilcolantren erau mixte. Pe lângă sarcoamele fuso- și polimorfocelulare am văzut și retinoblastoame. *Platz* și *colab.* au reușit la fel să provoace tumori de diferite structuri histologice și au ajuns la concluzia că în fiecare strat ocular se poate declanșa tumoare și structura histologică a acesteia va corespunde țesutului de bază în care se produce. retinoblastom în retină, sarcom în scleră, carcinom în conjunctivă și așa mai departe. În cercetările noastre nu am constatat o varietate atât de mare a tumorilor, ceea ce se poate explica și prin faptul că substanța cancerigenă nu a venit în contact direct cu alte straturi decât cu retina. Am putut observa și noi retinoblastom în formă histologică pură, așa cum descrie *Well* și *Mayor*.

Explicația acestui tablou histologic mixt, după părerea noastră ar fi următoarea: metilcolantrenul, substanță cancerigenă cu mare eficiență acționează direct asupra retinei, provocând retinoblastom caracteristic, cu elementele lui specifice, iar componentul sarcomatos al tumorii se datorește inducției coroidale. Pigmentația tumorii sarcomatoase, ceea ce la șobolanii albi nu se poate realiza, ar fi un argument convingător în această privință.

Vascularizația săracă a tumorii, la fel numărul redus al modificărilor vasculare specifice, întâlnite la om, ar oglindi reactivitatea organismului gazdă și ar corespunde structurii mixte a tumorii.

Faptul observat, că pasajul intraocular al tumorii provocate duce în fiecare caz la destrucția totală a ochiului, dovedește din nou malignitatea extraordinară a tumorii, precum și reactivitatea aparte a straturilor oculare față de această tumoare.

Sosit la redacție: 10 iunie 1968.

Bibliografie

1. PATZ A., WULF L. B., ROGERS S., BARTON B.: Amer. J. of. Ophth (1959), 48, 5 (II), 429; 2. WELL A., MAYOR L.: Archiv. of. Ophthalmology (1940), 23, 591.