

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I. DIN CLUJ”
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Spl.

Nr. 1365

1365

Încercări de clasificare a Carcinoamelor mamelei



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 1939

DE

VASSIAN IOANA

Preparatorie la Institutul de Anatomie Patologică Cluj

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I. DIN CLUJ”
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Nr. 1365

Incercări de clasificare a Carcinoamelor mamelei

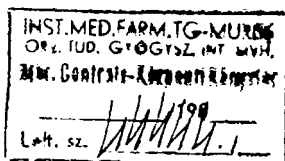


PENTRU
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 1939

DE

VASSIAN IOANA

Preparatora la Institutul de Anatomie Patologică Cluj



24 MAY 2005

TIPOGRAFIA „VICTORIA” CLUJ, STRADA REGINA MARIA No. 43



* 4 4 0 0 0 2 8 5 4 *

UNIVERSITATEA DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINA

Decan : Domnul Prof. Dr. DRĂGOIU I.

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Bacteriologie	" "	BARONI V.
Fiziologia umană	" "	BENETATO GR.
Istoria medicinei	" "	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	" "	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	" "	DRĂGOIU I.
Semiologia medicală	" "	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	GRIGORIU C.
Clinica medicală	" "	HAȚIEGANU I.
Medicina legală	" "	KERNBACH M.
Chimia biologică	" "	MANTA I.
Clinica oftalmologică	" "	MICHAIL D.
Clinica neurologică	" "	MINEA I.
igiena și igiena socială	" "	MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	" "	NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală	" "	
Medicina operatorie }	" "	POP A.
Clinica infantilă	" "	POPOVICIU GH.
Farmacologia și farmacognozia	Supl. "	POPOVICIU GH.
Chimia medicală	Prof. "	SECĂREANU ȘT.
Balneologia	" "	STURZA M.
Clinica dermato-venerică	" "	TĂTARU C.
Clinica urologică	" "	ȚEPOSU E.
Clinica psihiatrică	" "	URECHIA C.
Anatomia patologică	" "	VASILIU T.
Biologia generală	" "	RACOVIȚĂ E.
Chimia	Agr.	SECĂREANU T.
Fizica medicală	Conf.	BĂRBULESCU N.

JURIUL DE PROMOȚIE :

PREȘEDINTE : D-l. Prof. Dr. TITU VASILIU

MEMBRII :	}	" " . I. HAȚIEGANU
		" " . V. PAPILIAN
		" " " M. KERNBACH
		" " " V. BOLOGA

SUPLEANT " Conf. " T. POPOVICIU

I. INTRODUCERE ȘI ISTORIC

Cancerul sânelui, din cauza frecvenței sale, constituie una dintre problemele cele mai importante, atât pentru anatomo-patolog cât și pentru clinician.

Fiind cunoscut încă înainte de *Christos*, concepțiile asupra etiologiei și a tratamentului cancerului mamar, au evoluat, în decursul veacurilor, paralel cu concepția asupra cancerului în general. Cancerul mamar oferind chiar primele cunoștințe asupra existenței tumorilor maligne.

Primele descrieri ale cancerului mamar se află deja la 1500 a Ch. în „*Papirus Ebers*“, pe urmă într'o scriere cuneiformă din *Niniveh*, pentru că la marii scriitori și medici greci și romani, *Hippocrate*, *Celsus* și *Galen* să găsim deja descrieri mai complete; unii dintre ei ca *Celsus*, *Galen* și *Leonides* făcând chiar primele operații, constând în îndepărtarea cancerului mamar prin secționarea părților sănătoase din jur și cauterizarea plăgii. Chiar și prezența cancerului sânelui la bărbați era cunoscută spune *Archigenes*.

Primii cercetători, adepți ai teoriei humorale, considerau și cancerul ca provenind dintr'o turburare a sângelui, a umorilor, a bilei negre. Această concepție hipocratică transmisă școlii din *Alexandria* și *Romanilor*, a durat până în Evul mediu. Când *Rogeria din Palermo* clasifică cancerile în operabile și inoperabile.

Hieronymus, *Peyrilhe* și *Fabricius* sunt primii cari consideră cancerul la început, ca o boală pur locală, trăgând și concluziile chirurgicale respective. *Servinus* care a separat, cel dintăiu, tumorile benigne ale mamelei de cele maligne, îndepărta, în cazul cancerilor adevărate și ganglionii bolnavi.

Odată cu creșterea numărului operațiilor și autopsiilor, se schimbă și concepția asupra etiologiei și patogenezei cancerului, astfel că la începutul sec. XIX., *Bichat* distinge

pentru prima oară, în tumori, parenchimul de stromă.

Laennec dă prima clasificare anatomică a tumorilor. În aceeași epocă *Dupuytren* perfecționează tratamentul chirurgical al cancerului, încercând și inoculările la animale.

Perfecționarea microscopului și a metodelor de cercetare microscopică, aduc un aport mare studiului cancerului.

Cercetarea propriu zisă a tumorilor mamelei începe odată cu *Virchow* care a ajuns la concluzia că tumorile maligne iau naștere printr'o proliferare anormală și desordonată a celulelor unui organ. *Virchow* credea în originea locală iritativă a cancerului. În această epocă *Ranvier* și *Cornil* au studiat cancerul mamelei, ultimul admitând originea sa glandulară.

În ultimii o sută de ani, cancerul mamelei, fiind tot mai mult studiat și văzându-se frecvența și multiplicitatea formelor lui, *Rindfleisch* a considerat glanda mamară ca „o doică a studiului despre tumori“. Tot în acest timp producerea experimentală a cancerului, începută la sfârșitul secolului al XIX, este studiată de *Henou* și *Morau* prin grefe canceroase în special la șoareci, iar *Yamagiwa* și *Itchikawa* prin producerea experimentală a cancerilor la animale de laborator, aduc contribuții importante la studiul etiologiei și patogenezei cancerului.

Stadiul de astăzi al cunoștințelor noastre cu privire la tumorile mamare este caracterizat prin aceea că, noi cu toată cazuistica mare, nu suntem încă destul de lămurii asupra multor chestiuni. Astfel sunt necunoscute în special cauzele de producere și derivare a țesuturilor la diferitele feluri de tumori.

Nu se poate vorbi nici chiar despre o nomenclatură unitară a diferitelor feluri de cancere mamare, numeroase expresii întrebuițate mai demult, fiind astăzi utilizate cu totul într'un alt sens, această nomenclatură fiind diferită chiar după diferitele școli medicale și țări.

În această situație se simte nevoia unei nomenclaturi și a unei clasificări histogenetice unitare.

II. STRUCTURA HISTOLOGICĂ A MAMELEI NORMALE

Cum în majoritatea cazurilor, tumorile unui organ sunt formate din celule mai mult sau mai puțin asemănătoare cu cele cari constituie în mod normal structura sa, nu este lipsit de interes ca înainte de a trece la descrierea morfologică a carcinoamelor sânului, să dăm un scurt rezumat al structurii sale histologice.

Embrionar, glanda mamară derivă din ectoderm care se invaginează ca un mugure în dermul subjacent—aceasta este mugurii mamar primitiv și în jurul lui se vor forma alți cari vor da toate elementele glandei.

Glanda mamară, cu toate că pare a fi unică, e compusă din 12—20 lobi, ce vin în contact intim, chiar se penetrează. Fiecare lob este compus din mai mulți lobuli și aceștia, la rândul lor, sunt compusi din acini. Histologic, acinii au o membrană proprie, apoi un strat intern de celule prismatice joase și egale ca înălțime, cari sunt celule secretoare de colostru și de lapte; mai este un strat extern neregulat de celule cubice, cari în timpul alăptării, iau caracterul celulelor »en panier«, descrise de *Boll*. Acestea sunt celulele mio-epiteliale. Canalele secretoare sunt formate din: a) Canalele intra-lobulare situate în interiorul lobulilor, urmând acinilor și sunt formate și ele din o membrană proprie din celule *Boll* și un epiteliu format din celule prismatice înalte.

b) Canalele interlobulare, care urmează celor intra-lobulare, în care se colectează acestea din urma și unesc lobulii între ei. Au și ele o membrană proprie, un strat

de celule mio-epiteliale și un strat epitelial, format din celule prismatice mai puțin înalte ca cele din canalele intra-lobulare.

Canalele galactofore. Toate canalele interlobulare ale unui lob se vărsă într'un singur canal, câte unul pentru fiecare lob și care se îndreaptă spre mamelon. Canalele galactofore sunt sinuoase și înainte de a ajunge la mamelon, prezintă o dilatare fuziformă.

Toate aceste elemente constitutive ale glandei mameare pot fi punctul de plecare al diferitelor tumori.



III. PRIMELE ÎNCERCĂRI DE CLASIFICARE A TUMORILOR MAMARE

Deoarece cancerul mamei a fost cunoscut încă din vechime și studiat încă de atunci, există încercări de clasificare a tumorilor acestei glande încă de pe timpul lui *Rogeria* care distinge tumori ale mamei operabile și inoperabile.

Având în vedere însă diversitatea formelor sub care se prezintă cancerul acestei glande, s'a ajuns cu greu la o denumire unitară a tumorilor maligne mamare. Din această cauză s'au dat o mulțime de numiri dintre cari unele au fost abandonate imediat, altele au fost întrebuințate greșit, în sfârșit unele se mai întrebuințează și azi. Primele încercări de clasificare s'au făcut după aspectul clinic și evoluția cancerului, studiile histologice nefiind încă capabile a distinge diferitele forme de carcinoame.

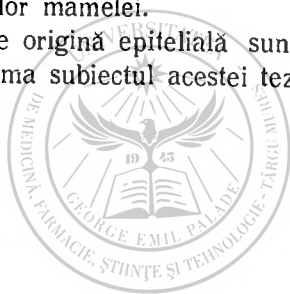
Mult timp diferitele tumori ale sânului au fost confundate unele cu altele. Unicul mijloc de clasificare întrebuințat de autori era în a-le denumi după consistența lor, deosebind două forme principale : schirusul și cancerul encefaloid.

Primii autori cari încearcă după aspectul clinic al lor, să separe un grup asemănător de tumori ale mamei sunt : *A. Cooper*, *Velpeau* și *Cruveilhier*. Ei separă o specie de tumori care lor le-a părut mai puțin malignă, însă o denumesc fiecare în mod deosebit, astfel *Cooper* îi spune tumoră mamară cronică, *Velpeau* fibrinoasă sau adenoidă, iar *Cruveilhier* fibroasă. Această împărțire este bazată numai pe examenul cu ochiul liber, histologia a încercat să aducă lumină.

Primul care dă o clasificare histologică tumorilor mamelei este *Lebert*, care le împarte în tumori heteromorfe (cancere propriu zise) pe cari le consideră ca o producție străină de organism — și tumori homoeomorfe — carcinoame constituite din elemente asemănătoare cu cele normale, ale mamelei. La acestea din urmă, la cari aparțin adenoidalele lui *Velveau* sunt prin constituția lor tumori benigne. Abia mai târziu s'au separat, tot histologic, tumorile mamelei, după diferitele țesuturi cari intră în constituția lor și cari arată originea lor. S'a ajuns astfel să se distingă tumorile provenite din țesutul conjunctiv de cele de origine epitelială glandulară.

Toți autorii cari au urmat, au ținut seamă în clasificările lor macro și microscopice de aceste două origini diferite ale tumorilor mamelei.

Tumorile de origine epitelială sunt acelea, a căror clasificare va forma subiectul acestei teze.



IV. CLASIFICĂRI RECENTE ALE CARCINOAMELOR MAMELEI

Peyrot în tratatul său de Patologie externe din 1905 face o clasificare mai rațională pe bază histologică, care este o completare a clasificării făcute de *Deffaux* în 1876.

El distinge următoarele grupe după gradul de diferențiere a celulelor :

1. **Carcinomul tipic**, caracterizat printr'o proliferare a epiteliului glandular, cu conservarea formei și a poziției tipice a epiteliului.

2. **Carcinomul metatipic** sau atipic, în care celulele epiteliului suferă modificări de formă și așezare. Carcinomul metatipic nu are tendință la generalizare,

3. **Carcinomul difuz** (împrăștiat), este considerat ca adevăratul cancer al glandei înaltă, format din stromă fibroasă și spații alveolare pline cu mase celulare epiteliale. După poziția acestora deosebim două varietăți principale :

a) **Schirusul** (forma dură), b) **F. encefaloidă** (forma moale) și c) **Cancerul gelatinos** (coloid).

Vom încerca să trecem în revistă diferitele clasificări date carcinomelor sânului după diferitele școli.

Majoritatea autorilor germani sunt de acord atunci când clasifică carcinomele mamelei pe baza proprietăților histologice — morfologice și chimice —, în special pe baza gradului de metaplasie, adică a gradului de diferențiere al celulelor canceroase.

Astfel *Schultz—Brauns—Bonn* fac o sinteză a clasificărilor diferiților autori germani bazată pe criteriile enu-

merate mai sus, împărțind cancerul mamar în felul următor :

După aspectul macroscopic ei disting :

1. **Schirusul** formează 50% din totalul carcinoamelor glandei mamare. Pe suprafața de secțiune se constată insule de diferite mărimi de culoare gri-albăstrie. Centrul este format din o substanță translucidă sticloasă, omogenă, care iradiază spre țesuturile învecinate și ajunge pe deoparte la mușchii pectorali, pe de altă parte la piele.

2. **Carcinomul simplu**, este o tranziție între schirus și carcinomul nodular.

3. **Carcinomul nodular** se prezintă cu forme variate :

a) **Carcinom nodular** (encefaloid), este un cancer de consistență moale. Formează noduli rotunji sau uneori crenelați, cari sunt bine delimitați și au o consistență moale. Se constată în interiorul lor insule de diferite culori, uneori galbenă, tumora are atunci aspectul unei tuberculoze cazeoase. Depe suprafața de secțiune se scurge un lichid alb lăptos.

b) **Carcinomul papilar**, formează mase translucide moi, înconjurate de o capsulă de țesut conjunctiv. Dacă se disociază membrana aceasta se constată papile mici.

c) **Carcinomul mucos**, formează noduli rotunji de culoare gălbenă roșcată pe suprafața de secțiune. Se deosebește de cancerul encefaloid prin insule de mase mucoase. Carcinomul mucos e bine limitat uneori de o capsulă mucoasă. În centru după *Deaber* și *Mac Farland* se găsește foarte frecvent o lichiefiere a celulelor.

4. **Chistocarcinomul**. Sub acest nume se descriu o serie de chiste de mărimea unui pumn umplute cu lichid, așezate în țesutul glandei mamare (*Küttner, Adams*) o parte din peretele acestor chiste e mult îngroșat și infiltrat de carcinom. Intr'un număr relativ mic nu se poate constata o tumoră, poate din cauză că mamela e mult mărită, sau carcinomul primitiv e mic.

Din punct de vedere microscopic *ǎ*disting următoarele forme:

I. *Forme principale :*

A. Carcinoamele țesuturilor mai tinere.

a) Carcinomul solid

b) " difuz.

B. Carcinoamele țesuturilor mai mature.

a) Carcinomul tubular (Adenocarcinom).

b) " cribros (ciuruit).

c) " bazocelular (Cilindrom).

d) " epitelial plat.

e) " gelatinos.

f) Chistocarcinom papilar (Cc. vilos).

II. *Forme secundare :*

a) Carcinom periteliomatos.

b) Psamom.

c) Carcinom intracanalicular.

d) Adenocancroid.

e) Tumoră mioepitelială malignă.

În descrierea mai detaliată, formele microscopice cuprinse în acest tablou s'ar caracteriza în felul următor :

A) Carcinomele țesuturilor mai tinere

a) **Carcinomul solid**, formează cuiburi și cordoane de celule poligonale, unite între ele. Celulele au mărimi variate, uneori sunt foarte mici și abia seamănă cu epiteliu, adeseori de mărime mijlocie. Nucleii celulari sunt bogați în cromatină. Tesutul conjunctiv este câte odată puțin sau potrivit dezvoltat, adeseori predomină în special în părțile centrale ale carcinomelor. Între mărimea celulelor, grosimea cordoanelor celulare și conținutul în țesut conjunctiv este o dependență mare : formele alveolare mici, sunt bogate în țesut conjunctiv (schiroase), cele alveolare mari sunt sărace în țesut conjunctiv (medulare); între aceste forme stă forma carcinomului obișnuit, așa numitul cancer simplex.

b) **Carcinomul difuz** (împrăștiat), este caracterizat printr'o creștere difuză infiltrativă. *Ewing* spune că în cazurile pronunțate, metaplazia este așa de intensă încât dispare orice raport între epiteliu și orice polaritate. Celulele uneori sunt foarte mici, alteori sunt grămezi mari de celule gigante. La o creștere foarte difuză se află adeseori o infiltrație rotundo-celulară foarte mare. În acest caz este foarte ușoară confundarea cu un sarcom polimorf sau rotundo-celular. Carcinomul difuz survine mai frecvent la femeile tinere (*Ewing*) și anume în timpul gravidității sau în lactație (*Bloodgood, Carnett, Deaver, Mac Farland*).

B) Carcinomele țesuturilor mai mature

a) **Adenocarcinomul** (Carcinomul tubular), formează canale tapetate de un singur rând de celule, asemănătoare cu glande, cari sunt tapetate adeseori cu celule carcinomatoase cubico-cilindrice. Câte odată și celule plate, sau rar da tot cu celule carcinomatoase pronunțat cilindrice (Adenom malign). La carcinoamele cu epiteliu cubic sau plat, lumenul numai în parte este dezvoltat și se află pe lângă părți glandulare și părți solide, fiind astfel toate trecerile la carcinomul solid. Acelaș lucru s'a observat și la metastaze. Membrana bazală lipsește la toate formele. Cantitatea de țesut conjunctiv variază: formele cilindro-celulare prezintă o cantitate foarte mică de țesut conjunctiv, celelalte forme o cantitate moderată.

b) **Carcinomul cribros sau ciuruît.** (Epiteliom în rozetă.) Această formă a carcinomului mamar este caracterizată prin formațiuni cavitare, glandulare, mici, cari sunt formate din cordoane epiteliale, solide, cu dispoziția celulelor epiteliale în formă de rozetă; în lumen se află picături mici de secreție, cari se colorează mai ales cu mucicarmin. În urma dispoziției regulate și dese a acestor lu-

mene mici, cordoanele epiteliale prezintă un aspect ciuruit (*Ribbert*), de unde numele de cc. cribros.

Cordoanele epiteliale în majoritatea cazurilor, formează alveole foarte groase, cari sunt constituite din epiteliile așezate unele lângă altele, linia de delimitare este rotundă sau poligonală, nucleii sunt rotunji foarte regulați, cu structură cromatică fină și protoplasma transparentă. În aceste cordoane epiteliale se găsesc lumine rotunde, cari sunt delimitate de epiteliile înalte, mai mult cilindrice; deoarece nucleii acestor epiteliile, sunt așezați departe de marginea lumenului, această dispoziție dă impresia a mai multor rozete mici. Modificările secundare, în deosebi necrozele, sunt rare în carcinoamele în formă de rozetă. Creșterea acestui carcinom se face în canalele galactofore și în acinii dilatați. Cc. cribros este rar după acești autori.

c) **Carcinomul bazocelular.** Există unele observații asupra tumorilor mamare, cari microscopic au o mare asemănare cu carcinoamele bazo-celulare, sau cu așa numitele cilindrome ale pielei, ale mucoaselor (*Ribbert, Steudener, Calmers, Croft, Tourneax*).

În cordoanele epiteliale, stratul epitelial bazal este cubic sau cilindric, pe când straturile interne sunt constituite din epiteliile mici cubice sau fuziforme. Într'un caz, de carcinom de această natură s'au găsit în unele locuri formațiuni numite perle epiteliale. În interiorul cordoanelor este tendința la formare de cavități cu colecție de lichid. În alte cazuri, în cavități se află o secreție coloidală. Țesutul conjunctiv dintre cordoanele epiteliale este foarte lax.

d) **Carcinomul epitelial turtit**, se produce adesea în profunzimea sânului fără a avea nici o repercusiune asupra pielei și a căror celule au unele caractere de epiteliiu plat. După *Deaver* și *Mac Farland*, aceste carcinoame pot fi pigmentate. Alții au descris forme schiroase și intracaniculare. Aceste forme dau foarte rar metastaze.

c) **Carcinomul gelatinos** este caracterizat printr'o producere de mucus, foarte pronunțată chiar la macros-

copie. Carcinoamele gelatinoase într'uu sens restâns, arată o structură histologică diferită și diferite raporturi cu privire la producerea de mucus. Ca și la carcinoamele gelatinoase în general, mucusul se află pe deoparte intracanalicular, îngrămădit sub formă de picături, pe de altă parte extracanalicular și anume sau în lumenul carcinoamelor adenoide sau depozitat în jur. La glanda mamară, forma ultimă este cea mai frecventă și cea mai caracteristică. Prezența de cantități de mucus este adeseori așa de mare, încât pe secțiune alveolele canceroase par că înoată în mucus. Formarea de mucus are loc nu numai în centrul carcinomului, dar, în cazuri tipice și la periferie; numai zona marginală cea mai externă este deseori mai bogată în celule și mai săracă în mucus.

Remarcabilă este comportarea carcinoamelor mamelei față de țesutul înconjurător: ele prezintă numai într'o măsură mică pătrunderea infiltrativă în țesutul mamar înconjurător. Afară de cc. gelatinoase cu cordoane solide, survin și cc. gelatinoase cu structură glandulară.

Carcinoamele gelatinoase, prezintă aproape regulat modificări degenerative foarte pronunțate, în special a epitelului.

În urma acestui fapt, clinic, această formă carcino-matoasă este considerată benignă.

f) **Chistocarcinomul papilar.** Papiloamele intracanaliculare sunt interpretate mai ales în Franța și în general, ca, carcinoame. Bazele acestei păreri constau în apariția neobișnuit de mare a cancerului în legătură cu un papilom din canalul galactofor.

II. Formele histologice secundare ale carcinomelor mamelei.

Pe lângă formele principale de mai sus, ale carcinomului mamelei sunt descrise o serie de carcinoame, cari sunt caracterizate printr'o dispoziție specială a celulelor (cc. periteliomatos), prin modificările secundare (cc. hemoragic), printr'o extindere specială (carcinomul canalelor ga-

lactofore), sau prin o diferențiere specială a celulelor (adenocarcinoid, tumora miopitelială malignă). Menționăm clasificarea aparte mai simplă, mai ușor de reținut și mai practică deci, dată de *Kaufmann*.

Acest autor împarte carcinoamele sânelui din punct de vedere histologic în :

1) **Adeno-carcinom** cu formațiuni tubulare tapetate de celule cilindrice sau cubice.

2. **Carcinomul solid** al mamelei, pe care îl împarte în următoarele subgrupe :

a) **Carcinomul solid simplu**, format din alveole mari cu septe goase ; alveolele fiind formate din celule rotunde sau polimorfe mari sau mici, strâns legate între ele. De obicei nu se disting formațiuni de glande, în sensul unor adeno-cc. pure, totuși observându-se mai rar o dispoziție glandulară a celulelor în această formă de carcinom solid.

b) **Carcinomul solid medular**, cu celule adesea rotunde și mici. Centrul lor este adeseori necrotic.

c) **Carcinomul solid schiros**, cu stroma foarte dezvoltată, în care celulele canceroase formează cordoane subțiri infiltrându-se în această stromă densă.

Kaufmann, consideră unele forme de carcinome, ca cea : coloidă, gelatinoasă, cilindromatoasă, chistică papiliferă, ca fiind forme regresive secundare ale carcinomului mai sus descris.

Clasificările date de școala de patologie franceză sunt puțin diferite de clasificările autorilor germani, explicația faptului se găsește în parte în tendința școlii franceze de a face un paralelism între aspectul morfologic și evoluția neoplazmelor. Aită un rezumat al acestor clasificări.

Dintre autorii francezi, *Delbet*, face o clasificare după criteriile morfologice, după felul și forma celulelor, care ne dă indicații uneori, asupra prognosticului.

După această clasificare avem :

I. **Carcinoame cubo-cilindrice**, cu predominanța

celulelor cilindrice și poliedrice. Aceasta clasă cuprinde mai multe varietăți:

- a) Carcinom în rognon-acini.
- b) Carcinom poliadenomat.
- c) Carcinom tubular.
- d) Carcinom dendritic.
- e) Carcinom periteliomatos.

II. **Carcinomul pavimentos**, cu celule de tip pavimentos.

III. **Carcinomul polimorf mamar**, format din celule veziculoase, cilindrice și celule mici neregulate și cromofile.

IV. **Carcinomul polimorf ectodermic**, în care avem o varietate de celule și mai mare ca în grupa precedentă, având forme de celule de la cea cilindrică până la cea pavimentosă și uneori chiar celule cheratinizate.

V. **Carcinomul cu celule limpezi** și acesta este relativ benign.

VI. **Carcinomul cu celule independente**, în care celule după cum arată numele, nu au conexiuni cu țesutul conjunctiv, nici între ele; sunt neregulate și foarte cromofile.

VII. **Carcinomul megacelular**, cu celule polimorfe de dimensiuni mari. Aceste epiteliomate, împreună cu cele independente, sunt foarte grave.

O clasificare interesantă o face *Delbet* în: cc. secretante și cc. hemofile.

a) **Carcinomul secretant**, în care celula canceroasă dă naștere la două feluri de secrețiuni: un fel de secrețiune probabil de natură albuminoasă și alta de natură mucoasă. Uneori se pot pune în evidență și secrețiuni mixte. Secrețiunea mucoasă se găsește în interiorul celulelor, sau în spațiile intercelulare, pe când cea albuminoasă se găsește în cavitățile pseudoglandulare. Cancerile secretante sunt caracterizate prin slaba lor toxicitate, încetineala evoluției și mica tendință la invadarea ganglionară și genera-

lízare. Deaceea, când suntem în fața unui cancer mamar la limita operabilității și este un cancer secretant, trebuie operat.

a) **Carcinomul hemofil**, se numește acela în care celula canceroasă pătrunzând în interiorul vaselor se găsește între globule roșii. Se pot pune în evidență în vasele proprii ale tumorii cărora le distruge endoteliu și circulația devine lacunară.

De asemenea aceste celule se pot pune în evidență în vasele sanghine la distanță de tumoră. *Delbet* a arăta prin statistici, că aceste cancere din punct de vedere al prognosticului sunt foarte grave.

Roussy în clasificarea carcinoamelor mamei are în vedere atât aspectul lor clinic și mai ales microscopic și histologic. După el este foarte greu a stabili o corelație între caracterile anatomice și clinice ale diferitelor forme, sub care se pot prezenta carcinoamele mamei, deci a face o clasificare anatomo-clinică logică.

Roussy face o clasificare mai schematică împărțind carcinomele în: *forme comune* cari sunt cele mai frecvente și *forme particulare*.

I. Formele comune ale carcinoamelor sânului.

După aspectul microscopic avem :

a) **Carcinomul nodular** este mai frecvent. Este format dintr'o masă dură, de volum variabil, iar la palpare limitele sunt neprecise. Adeseori prezintă aderențe sau retractarea pielii.

Pe secțiune microscopic, apare sub forma unui nodul albicios dur, mai mult sau mai puțin sferic și cu dimensiuni variabile. Conturul este câteodată destul de bine limitat cu o serie de cordoane sferice, cari au fost denumite »rădăcini canceroase«.

b) **Schirusul atrofic** se observă de obicei la femei la o vârstă mai înaintată. Evoluiază lent și duce la atrofia aproape totală a glandei.

Pe secțiune se vede existența unui focar stelat cenu-

și sau cenușiu albastrui, înconjurat de bande fibroase albe sidefii, care se extind la distanță în țesutul celular al peretelui toracic.

După mai mulți ani, câteodată tumora se ulcerează dând »schirusul ulceros«, altă dată retracția scleroasă se întinde, câștigă pielea în suprafață, muschii în profunzime și transformă peretele toracic într'un plastron rigid »schirusul în cuirasă«.

c) **Carcinomul encefaloid**, mult mai rar decât formele precedente. Format dintr'o masă destul de voluminoasă, mai mult moale, are mers rapid, poate atinge câte odată dimensiuni considerabile, cu o tendință vădită la ulcerare.

Tipurile histologice cele mai frecvent întâlnite sunt următoarele :

a) **Carcinomul glandular** este caracterizat prin prezența unei structuri glandulare amintind mai mult sau mai puțin aspectul de acini sau de tubi galactofori. În câteva din aceste tumori dispozițiunea tubulară predomină, tubii fiind căptușiți cu celule cilindrice sau cilindro-cubice (Epiteliom tubular).

În altele, celulele canceroase formează mase străbătute de nenumărate cavități, cari se asemănă mai mult cu acinii. (Epiteliom acinos).

b) **Carcinomul alveolar** format din celule poligonale, cari se îngrămădesc unele în altele formând grămezi mai mult sau mai puțin voluminoase : »sunt alveolele canceroase« ale vechilor autori.

Aceste grămezi neoplazice de volum și forme neegale sunt adesea polilobate prin confluență ; centrul grămezilor mai voluminos poate fi necrotic și format dintr'o masă granulooasă acidofilă. Celulele acestor alveole apar câteodată datorită aspectul lor clar ca elemente malpighiene.

Metaplaziile malpighiene adevărate cu filamente de unire pot apărea excepțional în aceste tumori.

c) **Carcinomul infiltrant**, nu corespunde la o ar-

hitectură precisă. Este format din cordoane fine, neregulate, repartizate fără ordine în stroma conjunctivo-grăsoasă. Câteodată elementele pavimentoase, separate unele de altele, infiltrează glanda difuz. Se numește epiteliom cu celule izolate.

II. Formele particulare ale carcinomelor sânului

Formele particulare ale cancerului mamar sunt datorite diferitelor dispozițiuni arhitecturale cu predominanța câtorva tipuri de elemente canceroase, cu unele caractere clinice și macroscopice.

a) **Carcinomul dentritic**, microscopic se caracterizează prin numeroase cavități chistice, pline cu vegetații dendritice. Acestea sunt formate din axe conjunctivo-vasculare extrem de subțiri și ramificate, tapetate de celule cilindro-cubice. Vegetațiile se întind înăuntrul canalelor galactofore și dau naștere la tumori superficiale voluminoase, iar procesul neoplazic rămâne mult timp localizat în interiorul canalelor galactofore. Rar, proliferația epitelială ia un caracter invadant și distructiv.

b) **Carcinomul mucos sau coloid**, se prezintă macroscopic ca o masă gelatinoasă, înconjurată de cordoane conjunctive cu multe despărțituri. Evoluția este în general foarte lentă.

La examenul histologic, se vede o substanță colorabilă cu mucicarmin, întretăiată de bande conjunctive. În mijlocul acestei substanțe mucoase se disting celulele neoplazice, când izolate, când grupate în grămezi adesea dispuse în jurul unei cavități centrale și lipsită de conținut colorabil.

Din punct de vedere al histogeneziei varietatea aceasta a dat loc la interpretări diferite.

Ribbert, Delbet, Masson admit că substanța care îmbibă stroma este datorită mucusului secretat de celule

epiteliale; aceste tumori sunt clasificate în grupa carcino-
melor secretante.

Leroux consideră că proba unei astfel de secrețiuni
mucoase ale celulelor neoplazice nu este evidentă. Crede
că este vorba de o transformare mucoidă a substanței fun-
damentale a stromei.

c) **Carcinomul cu celule sudoripare** este format
din celule acidofile, voluminoase a cărui morfologie amin-
tește pe aceea a glandei sudoripare din regiunea mamară.

d) **Carcinomul malpighian**, este rar; ia naștere
din canalele galactofore.

Masson împarte carcinomul mamar în două grupe
principale:

c) **Carcinomul glandular**, a cărui celule conservă
proprietatea secretorie.

Carcinomul exocrin. Celulele sunt cilindrice sau
cubice și au forma conductelor excretoare. După caz, ce-
lulele glandulare se asociază în *tubi regulați*, în tubi ne-
regulați, în cordoane în cari se formează secundar cavități
rotunjite, acinoase.

b) **Carcinomul atipic**, celulele canceroase nu con-
servă nici o proprietate secretorie. Ele formează cordoane
sau insule, cu aspect alveolar. Aceste insule au aspect de
acini, de unde numele de carcinom acinos. Aceste celule
pot să ia diferite dispozițiuni, dând forma encefaloidă și
schiroasă.

Acest autor mai deosebește un al treilea grup al
Carcinoamelor metaplazice, cari răspunde la două pro-
cese metaplazice diferite de celule canceroase mamare:
1. Carcinoamele endocrine mucoase și 2. Carcinoamele
mamare epidermice.

O clasificare puțin deosebită găsim la autorii Anglo-
americani, între cari cităm clasificarea dată de *Ewing*
care are ca bază elementul topografic al locului de ple-
care a tumorii. El distinge trei forme:

a) **Adeno-carcinomul** cu punct de plecare dela

canalul glandelor sudoripare.

b) **Carcinomul tubular** având ca origine canalele galactofore.

c) **Acino-carcinomul** cu punct de plecare dela acini.

Complexitatea morfologică a cancerului sânului, face însă ca această clasificare să fie foarte greu de realizat pentru unele din tumori, fiind aproape imposibilă această determinare a punctului de plecare.

După cum se poate vedea din cele de mai sus, formele sub care se prezintă carcinoamele sânului sunt atât de variate, încât este foarte greu să se facă o clasificare sintetică care să aibă drept criteriu concordanța evoluției clinice, a aspectului macroscopic și a tabloului histologic al acestor tumori. Nu se poate observa o concordanță perfectă între o anumită formă de carcinom și evoluția lui clinic, atât în ce privește timpul în care evoluează, cât și malignitatea lui. Deasemenea nu există concordanță perfectă nici între forma histologică și înfățișarea macroscopică. Acest lucru a determinat pe majoritatea autorilor să facă o distincție aproape netă, atunci când au făcut clasificarea tumorilor mamare, între forma lor macroscopică și aspectul lor histologic, căutând totuși marea lor majoritate să grupeze în aceeași clasa anumite forme de carcinoame cari aveau o concordanță perfectă între aspectul lor macroscopic, între structura lor histologică și evoluția lor clinică. Această tendință se observă atât la autori germani, cât și la cei francezi și americani.

Acest lucru duce la faptul că nici una dintre clasificările făcute nu au mare folos practic, deoarece prin separarea criteriilor de clasificare nu se poate face nici odată corelația atât de necesară anatomo-clinică.

Caracterele clinice au mare importanță în cunoașterea și clasificarea carcinomului sânului. Nu se poate face o clasificare folositoare și rațională fără a-le lua în considerație.

V. CLASIFICAREA HISTO-PATOLOGICĂ SIMPLIFICATĂ

Dificultățile întâmpinate în încadrarea diverselor forme, de carcinoame ale sânului în clasificările existente, mai ales din cauza complexității acestor clasificări, au determinat pe Prof. Titu Vasiliu, ca pe baza materialului biopsic să creadă că o clasificare mai simplificată este mai ușor de reținut chiar și pentru nespecialiști și care să cuprindă în acelaș grup, carcinoamele mamelei cu proprietăți morfologice și evolutive asemănătoare.

Clasificarea care urmează se bazează pe studiu a 60 cazuri de carcinoame ale sânului, cu cele mai variate înfățișări microscopice.

După Prof. *Vasiliu*, tumorile epiteliale maligne ale sânului se pot încadra în felul următor :

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Cc. glandular
(Celule diferențiate mai
mai mature) | { tubular (Adeno-carcinom) |
| | { solid { schiros |
| | { medular |
| 2. Cc. nediferențiat
(celule mai tinere) | { Cc. alveolar |
| | { Cc. cu celule izolate |
| | { Cc. cu celule limpezi. |

3. Cc. pavimentos.
4. Cc. mucipar.
5. Cc. glandei sudoripare.

Infățișarea microscopică a carcinoamelor cuprinse în prima grupa are ca element principal o diferențiere a celulelor neoplazice, unele având aspectul celulei complet diferențiate.

Analizând pe rând aspectul diferitelor forme de carcinoame cuprinse în această primă grupă, vedem că din prima subdiviziune a carcinomului glandular, adică din forma **tubulară** am găsit **12 cazuri**, din totalul celor **60** studiate. Infățișarea histologică a acestei forme tubulare este următoarea: Pe secțiune se observă noduli înconjurați de țesut conjunctiv adult, în care găsim o infiltrație abondentă de celule limfocitare. Nodulii tumorali propriu ziși sunt formați din tubi glandulari — pe secțiune transversală — peretele acestor tubi este format din celule cubico-cilindrice așezate când într'un rând, când în mai multe strate. Peretele epitelial confluează cu tubii vecini, membrana bazală nu există pentru fiecare ramificație a glandei. Unele glande sunt dilatate, având o lumină destul de mare plină cu o substanță colorată intens cu eozină. Atipia celulară se observă prin nuclei mari (monstruoși) și rare ori prin cariokineze atipice. Tot în această grupă mai putem încadra și tumora descrisă de *Roussy* sub numele de **carcinom dendritic** caracterizat prin noduli epiteliali formați dintr'un ax conjunctiv pe care sunt așezate celule cubice sau cilindrice dispuse în mai multe strate, proliferând în lumenul glandular sub formă de vilozități. Această formă a fost descrisă de *Delbet* sub numele de Adeno-cc. cu aspect dendritic.

A doua subdiviziune a carcinomului glandular cuprinde **carcinomul solid**, format din noduli și trabeculi epiteliali, cari sunt înconjurați de foarte puține fibre conjunctive, formând stroma tumorii. Trabeculii epiteliali sunt formați din celule mari, rotunde sau alungite, cu protoplasma

slab colorată. Nucleul este rotund, slab colorat din cauza cromatinei puține, dispusă sub formă de puncte mici. Găsim nuclei de multe ori în cariokineză atipică sau sub formă de stea sau baștonașe. În unele părți țesutul tumoral formează alveole cu tendința de a forma un mic lumen în centru. Acest carcinom solid, poate lua două înfățișări histologice și anume: în unele cazuri țesutul conjunctiv ia o dezvoltare foarte mare, formând fascicole groase în care găsim formațiuni de cordoane epiteliale mici — acesta este înfățișarea **schirusului**. A doua înfățișare este cea a carcinomului **medular**, unde țesutul conjunctiv este redus la o rețea fină de câteva fibre colagene. Din statistica făcută am găsit: forma medulară în **9 cazuri**, iar forma schiroasă în **6 cazuri**.

Carcinoamele mamelei cuprinse în a doua grupă sunt formate din celule cu o diferențiere puțin pronunțată sau complet lipsă. Asemănarea lor cu celule glandei adulte este nulă sau abia schițată. În această grupă avem trei varietăți:

Tipul **carcinomului alveolar** a fost găsit în **11 cazuri**. În structura histologică a acestui carcinom găsim alveole din celule epiteliale incluse în stroma conjunctivo-găsoasă. În majoritate aceste alveole sunt alcătuite la periferie din celule mari rotunde. Centrul lor este format dintr'o masă colorată intens cu eozină, în care găsim fragmente de nuclei. Este »masa de necroză« descrisă de autorii francezi.

În a doua subgrupă a carcinomului nediferențiat adică **carcinomul cu celule izolate** l-am găsit în **4 cazuri**, Microscopic, este format din cordoane mici compuse din 5—6 celule epiteliale, unele cu nucleul net rotund, altele cu nucleul mai alungit și intens colorat. Pe alocurea aceste cordoane devin mai mari și prezintă ramificațiuni infiltrând țesutul conjunctiv din jur.

A treia formă de carcinom nediferențiat este cel cu **celule limpezi**, format din noduli și trabeculi epiteliali

a căror celule au o protoplasmă transparentă, nucleii neregulați cu puțină cromatină dispusă în grăunțe mici neregulate.

În statistica noastră figurează **10 cazuri** de carcinome cu celule lîmpezi.

O formă mai rară de carcinom este cea **pavimentoasă**, din care am găsit numai **3 cazuri**. Structura acestui carcinom este asemănătoare cu cea a carcinoamelor mixte ale epidermului, fiind format din celulele epiteliale de tip pavimentos, dispuse în formă de insule cu celule alungite, la periferie și mai mari, clare cu nucleul rotund, la centru. După *Masson* acest tip de tumoră ar proveni dintr'o transformare metaplastică a celulelor canalelor galactofore.

Carcinomul mucipar este tot o formă mai rară de carcinom (**5 cazuri**), cu proprietăți secretante. Celulele acestei tumori au aspectul celor mucoase, având o protoplasmă abundentă și nucleul împins spre periferie. După majoritatea autorilor malignitatea acestor carcinoame este redusă.

O ultimă grupă de carcinoame ar fi cea plecată de la **glandele sudoripare**. Dintre cazurile studiate nu am găsit nici unul din această categorie. Structura lor este asemănătoare glandei sudoripare, cu tubi făcuți din celule eozinofile, caracteristice acestor tumori (Ewing).

După cum se vede din statistica noastră, carcinoamele mamelei mai des întîlnite sunt cele formate din **celule mai tinere, nediferențiate**, cu o malignitate foarte exprimată dând frecvent și rapid metastaze. Aceste carcinome recidivează în multe cazuri.

Carcinoamele glandulare sunt mai puțin frecvente decât precedentele, având totodată și malignitatea mai redusă. Din aceeași grupă am întîlnit mai frecvent forma tubulară, așa numitul adeno-carcinom.

Celelalte forme de carcinoame se întîlnesc mai rar la mamelă.

CONCLUZIUNI

1. S'au făcut mai multe clasificări ale carcinoamelor sânului, atât din punct de vedere anatomo-clinic cât și histologic. cari nu corespund necesităților, complicând de multe ori fără folos studiul lor.

Studiul a lor 60 cazuri de carcinoame ale mamelei, din colecția de biopsii a Inst. de Anat. Patologică, ne-a permis să simplificăm aceste clasificări.

2. Simplificarea clasificăției înlesnește înțelegerea clinicianului și a chirurgului, nerefinând de cât gradul malignității și indicațiile intervenției.

3. Histologia singură nu poate conduce la deosebirea mai multor grade de malignitate.

4. In cazurile studiate predomină formele maligne.

Văzut și bună de imprimat.

Cluj, la 1 Februarie 1939.

Decanul Fac. de Medicină :
ss. Prof. Ioan Drăgoiu.

Președintele tezei :
ss. Prof. Titu Vasiliu.



BIBLIOGRAFIE

- BAUMGARTEN: Maladie de la Mamelle (nouveau traité de chirurgie, publié sous la direction de A. Le Dentu et Pierre Delbet, 1912).
- DELBET: Les cancers du sein, 1927.
- DELBET et MENDORA: Les cancers du sein, Paris, 1929.
- EWING: Neoplastic diseases.
- HANDLY: Le cancer du sein, Trad. fr. 1930.
- HARTMANN: Diagnostic des Principiaux Cancers-Masson 1927.
- KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie vol. II.
- LUBARSCH-HENKE: Handbuch der speziellen Anatomie und pathologie, Brustdrüsen Gebärmutter Bänder, VII/2.
- LETTULE M.: Anatomie Pathologique, Paris, 1930.
- LECÈNE et LENORMANT: Précis de Patologie Chirurgicale-Tome III. Masson 1928.
- MENITRIER: Cancer, generalités, 1926.
- MASSON P.: Tumeurs-Diagnostics histologiques.
- PEYROT I.: Patologie externe vol. III.
- ROUSSY—LEROUX—OBERLING: Précis D'anatomie pathologique vol. II.
- TESTUT L.: Traité d'Anatomie Humaine-Tome, IV. Paris 1923.
- VASILIU TITU: Manual de Anatomie Patologică Clinică.