

INFLUENȚA EXTIRPARII ȘI IMPLANTĂRII GLANDELOR ENDOCRINE ASUPRA TUMORILOR GREFABILE LA ȘOBOLANI

Monoki István, Fodor Ferenc, Vánki Farkas, Adám Gyula, Kovács Katalin

Extirparea și implantarea glandelor endocrine este în oncologia experimentală o metodă de mult cunoscută, pentru studierea influenței unor glande sau a sistemului endocrin asupra tumorilor. Cei mai mulți autori recunosc că extirparea sau implantarea organelor endocrine influențează tumorile, deși rezultatele experimentale nu sînt concludente și la unele glande, sînt chiar contradictorii. După unii, glanda suprarenală, testicolul, pancreasul, favorizează după alții frînează creșterea tumorilor, iar în legătură cu timusul, tiroida și hipofiza rezultatele nu sînt chiar așa de contradictorii. Aceste rezultate deosebite se explică pe de o parte prin diferența comportării biologice a tumorilor diferitelor animale, iar pe de altă parte prin diferența metodelor aplicate de către autori. Altit la extirpare cît și la implantare este foarte important momentul intervenției, dacă acesta precedază sau urmează efectul oncogen. Tot atit de important este faptul dacă organul respectiv e extirpat în parte sau în totalitate. La implantare, trebuie să ținem seamă de factorul cantitativ. Nu este indiferent, la implantare, dacă aceasta se efectuează prin homoio- sau prin heterotransplantare.

Pe baza acestora, în experiențele noastre am încercat să urmărim efectul fiziologic al organelor endocrine cu ocazia implantării prin: 1. homoio-transplantare, 2. prin folosirea organelor proaspăt elevate, 3. prin faptul că implantarea a precedat factorul oncogen, 4. prin integritatea organului implantat. La extirpare, inervația a precedat greșirea animalelor cu tumori, și a fost integră. Prin aplicarea acestei metode credem că am reușit să evităm sau să micșorăm influența factorilor negativi.

Metoda aplicată în transplantarea organelor endocrine: la interval de 2 săptămîni am implantat de 3 ori consecutiv cîte un organ endocrin, la un grup de 10 șobolani albi adulți. Glanda respectivă a corespuns unei glande endocrine integrale de șobolan (hipofiza integră, pancreasul integru, două glande suprarenale etc.), iar organele au fost recoltate de la șobolani adulți, sacrificați prin narcoză cu eter în timpul intervenției. Pînă în momentul implantării, organele au fost păstrate în ser fiziologic cu o temperatură de 37 grade. După prima implantare, animalele au fost grefate cu sarcomul de șobolan tulpina KBI. Prinderea și creșterea tumorilor au fost controlate săptămînal. După 49 de zile de la greșirea lor cu tumoare, animalele au fost sacrificate prin narcoză cu eter, iar organele endocrine cîntărite cu cîntar de torsiuine. Zece animale martore au primit un fragment al mușchiului scheletic, 20 de animale au fost grefate numai cu tumoare, iar 7×10 animale au primit numai organele endocrine mai sus enumerate fără să fi fost grefate cu tumoare. Șobolanii martori, la fel, au fost sacrificați în ziua 49-a a experienței. Transplantările s-au efectuat în condiții de asepse totală, animalele le-au suportat bine, plagile provocate prin implantare s-au vindecat per primam după cîteva zile, numai în cîteva cazuri am observat supurație.

Metoda noastră aplicată la extirpare : aplicînd metoda obișnuită, am scos de la 10—10 șobolani albi hipofiza, tiroida, glanda suprarenală, testiculele, respectiv ovarele. După șapte zile, animalele au fost grefate cu sarcomul de șobolan tulpina KBI. Prinderea și creșterea tumorilor au fost înregistrate. După 49 zile de la grefarea tumorilor, animalele au fost sacrificate și organele endocrine au fost cîntărite. Animalele au suportat destul de ușor extirparea tiroidei, testiculelor și ovarelor ; cele hipofizectomizate au decedat curînd în urma intervenției, iar animalele cu suprarenalele extirpate au sucombat puțin timp după grefarea lor cu tumoare.

Prezentăm rezultatele experiențelor noastre într-un tabel, pe grupe și sexe, cu rezultatele totalizate. Prezentăm numărul tumorilor care au evoluat și care au regresat precum și numărul animalelor care au rezistat la tumori.

Grupa	Masculin			Femenin			Total		
	Tu	Tu Res.	regr.	Tu	Tu Res.	regr.	Tu	Tu Res.	regr.
Hipofiză implantată	1	4	4	2	—	3	3	—	7
Tiroidă implantată	3	1	2	—	—	5	3	1	7
Timus implantat	3	3	2	3	2	2	6	5	4
Pancreas implantat	3	2	2	4	3	1	7	5	3
Suprarenală implantată	2	1	3	5	4	—	7	5	3
Testicoli implantați	5	2	—	—	—	—	5	2	—
Ovare implantate	—	—	—	5	3	—	5	3	—
Mușchi implantați	4	4	1	5	3	2	7	7	3
Hipofiză extirpată	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tiroidă extirpată	3	—	2	2	1	1	5	1	3
Suprarenală extirpată	—	—	—	1	—	—	1	—	—
Testicoli extirpați	4	1	5	—	—	—	4	1	5
Ovare extirpate	—	—	—	5	2	4	5	2	4
Control	4	1	6	3	1	7	7	2	13

În animalele martore, tulpina de sarcom de șobolan KBI a arătat un procentaj redus de prindere, 35% și o tendință de regresivitate spontană mediocră, 25%. Tumorile care au evoluat au ajuns de mărimea unei nuci sau la aceea a unui măr mic cu necroze în substanța lor. Ele n-au dat metastaze, iar histologic corespund fibrosarcomelor.

Grupa a doua a animalelor martore care au fost grefate cu țesut muscular, deci din punct de vedere endocrinologic au suferit o intervenție indiferentă, trebuie să ne lămurească despre influența factorului operator asupra rezultatelor noastre. Din tabelul nostru reiese că oricît am încercat să reproducem efecte fiziologice, totuși traumatismul operatoriu a scăzut inevitabil rezistența animalelor față de tumori. Aceasta explică faptul că la animalele din această grupă, numărul tumorilor este de 2 ori mai mare decît acela din grupa martoră. E un fenomen neobișnuit că tumoarea a regresat după ce a ajuns de mărimea unui bob de fasole, fapt care diminuează, în mare măsură, valoarea grupei de martori. Nu putem explica acest fenomen.

La animalele tratate cu hipofiză tumoarea s-a prins numai în trei cazuri. În schimb tumorile care au evoluat nu au arătat nici o tendință de regresivitate și au ajuns la o mărime considerabilă. Sub influența grefării

greutatea hipofizei animalelor martore a scăzut. N-a scăzut însă a celor tratate cu tumoare, ba mai mult, la animalele la care tumoarea s-a prins și a evoluat, aceasta greutate a crescut. În general, am ajuns la aceeași concluzie și la animalele tratate cu tiroidă; tumoarea greață s-a prins la un număr mic de animale, însă odată prinsă, a ajuns la o marime considerabilă; am constatat regresiiune numai într-un singur caz. Sub influența implantării tiroidei a scăzut greutatea tiroidei martorilor și a animalelor tratate cu tumori.

La animalele tiroidectomizate, procentajul de prindere a tumorilor este mare, iar tendința de regresie mica.

La animalele tratate cu timus, tumorile s-au prins într-un procentaj relativ mare, însă tumorile prinse au regresat, iar la sfârșitul experiențelor, am găsit tumoare numai la un singur animal. Greutatea timusului a rămas în general neschimbată, iar greutatea tiroidei a crescut.

Grupa animalelor tratate cu pancreas se aseamănă cu aceea a animalelor tratate cu timus; pe lângă procentul mare de prindere s-a constatat și o mare tendință de regresieune. Implantarea pancreasului n-a influențat greutatea organelor endocrine. Implantarea glandei suprarenale a dat rezultate asemănătoare cu cele obținute după implantarea pancreasului și timusului.

Implantarea testiculelor și a ovarelor a influențat pozitiv prinderea tumorilor (100%), însă creșterea tumorilor a fost lentă. De asemenea s-a constatat destul de frecvent regresieunea tumorilor. Greutatea hipofizei și tiroidei animalelor tratate cu tumoare a crescut, iar greutatea tiroidei martorilor a scăzut. -Extirparea glandelor sexuale a diminuat relativ procentajul de prindere a tumorilor, iar creșterea tumorilor prinse a fost de asemenea lentă.

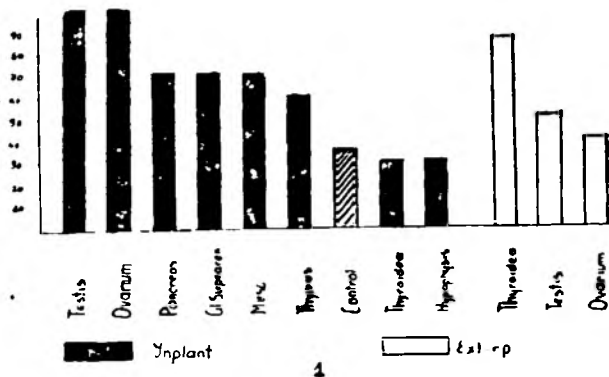
Din recapitularea rezultatelor reiese ca influența unor organe endocrine nu este asemănătoare în ceea ce privește prinderea și creșterea tumorilor. Graficul Nr. 1 prezintă procentajul prinderii tumorilor la diferite grupe de animale, sub influența implantării și extirpării glandelor endocrine.

După cum am menționat mai sus, traumatismul grefării a stimulat prinderea tumorilor în comparație cu martorii; de aceea ca martori absoluți ai procentajului de prindere pot fi considerate numai acele animale care au fost grefate cu țesut muscular, acelea care au suferit un traumatism operator fără factor endocrinian. Implantarea glandelor sexuale a stimulat net prinderea tumorilor, în timp ce implantarea pancreasului, suprarenalelor și a timusului este indiferentă din acest punct de vedere. În experiențele noastre, implantarea hipofizei și a tiroidei a diminuat, în mare măsură, prinderea tumorilor.

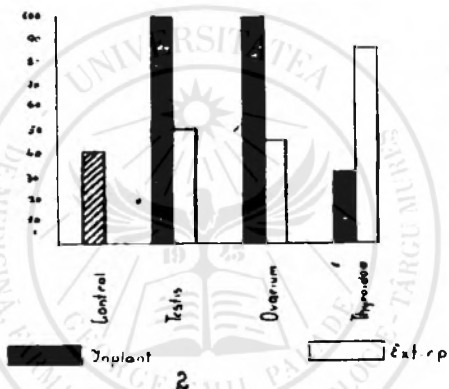
Extirparea tiroidei a influențat în mod absolut, în comparație cu martorii, prinderea tumorilor, iar extirparea glandelor sexuale a diminuat relativ procentajul de prindere. Este deosebit de semnificativă influența extirpării tiroidei și a glandelor sexuale dacă prezentăm rezultatele de prindere ca în graficul Nr. 2.

În graficul acesta prezentăm efectul implantării și extirpării glandelor endocrine asupra creșterii tumorilor, în așa fel încât aratăm procentajul tumorilor regresate la diversele grupuri de animale. (graficul nr. 3).

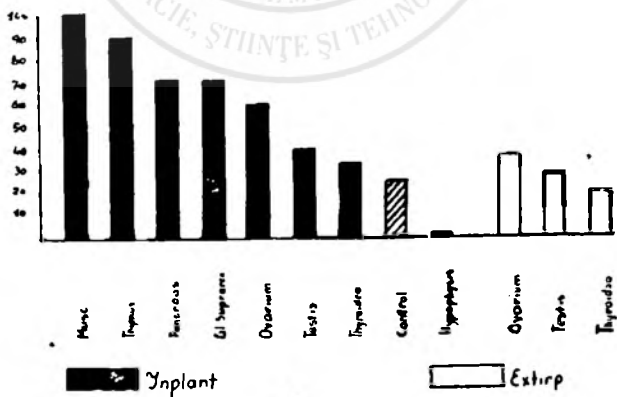
Din experiențele noastre rezultă că timusul, iar într-o măsură mai mică pancreasul și glanda suprarenală implantată, frinează creșterea tumo-



1



2



3

rilor și accelerează tendința de regresiuine a acestora. Rolul testicolelor și al ovarelor nu este clar. Implantarea tiroidei și mai ales a hipofizei a accelerat creșterea tumorilor, frînându-le tendința de regresiuine. In regresiuinea tumorilor, la animalele castrate, am observat numai o mica diferență.

Deci experiențele noastre arată ca organele endocrine au o influență deosebită în funcție de faptul dacă acționează asupra unei tumori în formație sau asupra unei tumori deja formate. Datele din literatura dau foarte multe relații asupra felului și direcției influenței glandelor endocrine, în ceea ce privește formarea și creșterea tumorilor.

Nu mai tiroida are un efect contrar — in general cunoscut — asupra prinderii și creșterii tumorilor: ea frinează prinderea și stimulează creșterea lor. (*Karnicki, Margolin, Samon, Elger, Czarneczki, Korentchewsky, Rondenburg, Johnston, Levine, Kugel, Low, Rudincev, Crăciun, Zakrzewski, Flaks, Fodor, Erős, Kunos*). Datele care reies din experiențele noastre confirmă cele spuse mai sus.

Hipofiza este considerata, în general, ca un factor care stimulează prinderea și creșterea tumorilor (*Korteweg, Ball, Samuels, Simpson, Bischoff, Maxwell, Laccasagne, Mc Buen, Reiss, Druckrey, Loeb, Kirtz, Engelbretholm, Meyer, Hofnauer, Larianov*). Noi am constatat că într-adevăr stimulează creșterea tumorilor, însă inhibă prinderea lor, fapt care in literatura este amintit numai de *Kamikawa* și de *Kawamura*.

Relativ puțini autori se ocupă cu influența extirpării și implantării suprarenalelor asupra tumorilor, ceea ce se explica prin faptul că animalele supraviețuiesc extirpării într-un număr mic, iar pe de altă parte majoritatea cercetătorilor au folosit, în loc de implanție, extracte din glanda suprarenală. Noi am găsit că suprarenalele nu au nici un rol în privința formării tumorilor, fapt constatat de *Bischoff* și *Maxwell*. In experiențele noastre, suprarenalele au inhibat creșterea tumorilor, *Flaks*, la fel a ajuns la aceeași concluzie și, in oarecare măsură, *Arloing, Josserand, Charuchon*.

Nu am intilnit în literatura oncologica experiențe privitoare la extirparea și implantarea pancreasului. Autorii au folosit mai mult extracte pancreatice, ca insulina, aceasta avînd un efect inhibitor asupra tumorilor și nu influențează formarea lor. *Fodor, Erős, Kunos* au constatat la șoarecii purtători de carcinom Erlich o inhibiție netă a creșterii tumorilor sub influența extractului pancreatic total.

In general se crede că timusul este un organ cu calități antiblastice (*Parhon, Popov, Karnicki, Fichera, Magnini, Radovilski, Mischenko, Fomenko, Korentchewsky, Engel, Larianov*). Unii consideră însă influența timusului ca indiferentă (*Flaks, Kittinger, Fodor, Erős, Kunos, Rondoni*). Noi susținem că influența timusului poate fi considerata ca indiferentă numai in ceea ce privește formarea tumorilor, dar asupra creșterii tumorilor această influență are un efect inhibitor bine precizat.

Cercetarea influenței extirpării și implantării glandelor sexuale, din punct de vedere oncologic, dă rezultate foarte contrare. Din experiențele noastre reiese că glandele sexuale stimulează in mare masură formarea tumorilor, fapt care este citat și de *Pribram, Katz, Fichera, Brancati, Buatz, Almagia, Joanovici, Loeb, Murphy, Pavares, Morais, Yano*. Inșă in ceea ce privește influența lor asupra creșterii tumorilor noi am găsit că aceasta e indiferentă.

Rezultatele experiențelor noastre pot fi recapitulate în următoarele :

1. Glandele endocrine au un efect disociat asupra tumorilor folosite de noi : influența lor diferă în ceea ce privește prinderea și creșterea tumorilor.
2. Prinderea sarcomului de șobolan grefat este inhibată de glandele sexuale, tiroidă și hipofiza, dar nu este influențată de timus, pancreas și glandele suprarenale.
3. Creșterea tumorilor prinse este inhibată de timus, pancreas și suprarenale ; influența glandelor sexuale este indiferentă.
4. Prinderea tumorilor implantate este stimulată de traumatismele operatorii repetate.

Bibliografia lucrării poate fi obținută prin redacție.

Sosită la redacție : la 15 iunie 1957.

ВЛИЯНИЕ УДАЛЕНИЯ И ПЕРЕСАДКИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ НА ПЕРЕВИВАЕМЫЕ ОПУХОЛИ КРЫС

И^о Монокн, Ф. Фодор, Ф. Ванки, Д. Адам, К. Ковач

С 2-недельным промежутком белым взрослым крысам был трижды последовательно привит только что экстирпированный эндокринный орган. Спустя неделю после первой пересадки животным была привита саркома крыс, штамм KB I. У других групп животных были удалены гипофиз, щитовидная железа, семенники или яичники, а спустя 7 дней животным была привита саркома крыс штамм KB I.

Эндокринные органы оказали различное действие на примененные опухоли. Приживлению привитых опухолей способствовали половые железы, а торможение вызывалось щитовидной железой и гипофизом; селезенка и надпочечная железа не оказывали никакого влияния на приживление опухолей. Росту привитых желез способствовали гипофиз и щитовидная железа, а торможению — вилочковая железа, надпочечник и селезенка. Половые железы не влияли на рост опухолей. Повторные хирургические вмешательства способствовали приживлению желез.

L'INFLUENCE DE L'EXTIRPATION ET DE L'IMPLANTATION DES GLANDES ENDOCRINES SUR LES TUMEURS GREFFABLES CHEZ LE RATS

I. Monoki, F. Fodor, F. Vánki, Gy. Ádám, K. Kovács

Dans un intervalle de 2 semaines, il a été implanté trois fois, consécutivement, un organe endocrine nouvellement prélevé, chez des rats blancs. Une semaine après la 1-ère implantation, les animaux ont été greffés avec le sarcome du rat, souche KB I. A d'autres groupes d'animaux on a extirpé l'hypophyse, la thyroïde, les testicules ou les ovaires; après sept jours on leur a greffé le sarcome du rat KB I.

Les organes endocrines ont eu un effet dissocié sur les tumeurs utilisées. La fixation des tumeurs implantées a été favorisée par les glandes sexuelles, freinée par la thyroïde et l'hypophyse; le pancréas et la glande surrénale n'ont pas influencé le succès de l'implantation. La croissance des tumeurs greffées a été favorisée par l'hypophyse et la thyroïde; freinée par le thymus, la glande surrénale et le pancréas. Les glandes sexuelles n'ont pas influencé la croissance des tumeurs. Les interventions chirurgicales répétées ont influencé favorablement la fixation des tumeurs.