

# COMUNICĂRILE CATEDRELOR TEORETICE

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie a I.M.F. din Tg.-Mureș  
(Cond.: Conf. Maros Tibor)

## DATE MORFOLOGICE CU PRIVIRE LA PROBLEMA INERVAȚIEI TUMORILOR

*Maros Tibor, Lázár László, Zákariás Zoltán*

Deși studiul elementelor nervoase ale neoplasmelor constituie de mai bine de o jumătate de veac obiectul unor cercetări morfologice și fiziopatologice, o scurtă privire asupra datelor din literatura referitoare la problema de mai sus, ne arată ca în acest domeniu de cercetare există încă o serie de probleme nelămurite. Fiecare articol care abordează problema inervației tumorilor începe prin trecerea în revista a datelor clasice din literatură, pentru ca în concluzie să împărtășească opinia uneia dintre cele două tabere ale autorilor care confirmă sau neagă prezența elementelor nervoase în tumori.

În privința rolului și provenienței acestor elemente nervoase, unii dintre adepții primei tabere (*H. H. Young, E. Goldmann, T. Tsunoda, L. Lazzarini, E. Herzog, N. A. Torsuiev*) susțin că fibrele nervoase din țesutul tumoral sînt elemente preformate, care în cursul dezvoltării procesului neoplazic suferă modificări degenerative. Cercetările experimentale și anatomopatologice ale lui *K. Nakamoto, H. W. Julius, K. Itchikava, G. Guldberg, J. Ochoterena, L. Nürnbergger, A. Abrahám, Nasarov, S. A. Jakobson* pledează pentru existența unor fibre nervoase cu caractere regenerative, care pătrund fie direct, fie de-a lungul traiectului vaselor sanguine, în stomac și parenchimul țesutului tumoral. În timp ce unii autori (*H. H. Young, E. Herzog*) infirmă prezența terminațiilor nervoase în neoplasme, alții (*V. Martinov, M. Mühlmann, M. Kurbanaliev, A. Abrahám, A. G. Cerniukovskii*) descriu variate forme de terminații nervoase în țesutul tumoral, accentuînd legătura intimă dintre acestea și celulele neoplasmului (*M. N. Meissel, I. Larionov, A. G. Andres*).

Față de numărul considerabil al autorilor care susțin existența elementelor nervoase în tumori, opinia contrară se reduce la cercetările mai vechi ale lui *K. Meyer*.

*E. Herzog*, care de altfel consideră fibrele nervoase din tumorile infiltrative drept elemente preexistente, neagă cu desăvîrșire existența acestora în neoplasme circumscrise cu tendințe de creștere expansivă. *T. Tsu-*

*noda* susține absența elementelor nervoase în tumorile benigne, dar admite prezența acestora numai în sarcoame și epitelioame.

În privința concluziilor referitoare la rolul elementelor nervoase din tumori în declanșarea procesului neoplazic, părerile autorilor sînt de asemenea contradictorii.

Deși unii dintre ei susțin că elementele nervoase din neoplasme n-au nimic comun cu însuși procesul tumoral (*K. Nakamoto, R. Rössle*), majoritatea histologilor (*M. Mühlmann, M. Kurbanaliev, H. Oertel, M. N. Meissel* și *L. Larionov*) le atribuie o oarecare importanță în creșterea și dezvoltarea neoplasmelor.

Opiniile bazate pe considerente pur morfologice, precum și cele care se degajă din multiplele încercări experimentale menite să lămurească rolul elementelor nervoase din tumori, sînt neconcludente, iar problema „inervației specifice a neoplasmelor” (*Cerniakovskii*) constituie și azi un semn de întrebare al cercetărilor în domeniul oncologiei.

Am abordat problema inervației neoplasmelor pentru a fixa punctul nostru de vedere în această problemă mult dezbătută. În plus, am studiat inervația tumorilor sistemului nervos central, despre care nu am găsit date în literatura consultată.

### Material și tehnică

Cercetările noastre au fost efectuate pe 56 de tumori umane grupate în ordinea de mai jos :

#### 1. Tumori mature, omotipice, benigne

Leiomiome uterine	4 cazuri
Adenoame prostatice	4 "
Fibroadoame mamare	4 "
Fibroame cu diverse localizări	4 "
Papiloame	2 "
Chisturi (ovariene, salivare, osoase)	4 "

#### 2. Tumori nemature, heterotipice, maligne (epitelioame, sarcoame)

Cancer al buzei inf.	1 caz
Cancer al sinului	5 cazuri
Cancer al stomacului	5 "
Cancer al cecului	1 caz
Cancer al uterului	2 cazuri
Cancer al vezicii urinare	2 "
Cancer al rectului	1 caz
Sarcom al antebrațului	1 "
Epulis	2 cazuri

#### 3. Tumori ale sistemului nervos central

Meningeome	5 cazuri
Glioblastoame multiforme	3 "
Ependimom	1 caz
Astrocitoame	2 cazuri
Astroblastoame	1 caz
Ganglioneuroame	1 "
Metastaze de cancer în creier	1 "

Au fost supuse unui studiu microscopic fragmente din sectoarele centrale și periferice ale neoplasmelor extirpate și fixate imediat într-o soluție de formol de 1:9. În fiecare caz am folosit metoda de colorare cu He.Eo. pentru identificarea tumorii și o metodă de impregnare argentică pentru punerea în evidență a elementelor nervoase, metodă modificată de unul dintre noi (*L. Lázár*).

Procedeul aplicat de noi cu succes de mai mulți ani, dovedindu-se a fi o metodă electivă și utilizabilă în tehnica neurohistologică, constă în următoarele: după fixare și spălare, secțiunile congelate sînt ținute în mediu timp de o ora într-o soluție de nitrat de argint 20%. Preparatele se trec apoi într-un amestec din soluția A. și B. Soluția A. conține nitrat de argint (10%), amoniac și hidroxid de sodiu, iar soluția B. apă distilată, zahăr, alcool (96%) și acid nitric concentrat (Soluția B. după *I. Szentpétery*). Soluțiile A și B trebuie amestecate într-o anumită proporție înainte de întrebuițare și preparatele vor fi ținute în acest amestec pînă vor primi o nuanță de culoare gălbuie închisă. După aceasta, secțiunile se spală în alcool amoniacal și apă distilată, se trec într-o soluție de 2,5% tiosulfat de sodiu, se spală din nou și se includ în siropul lui *Apáthy*.

### *Rezultatele cercetărilor*

1. *Analiza pieselor aparținind primei grupe de tumori* (tumori mature, omotipice, benigne) ne arată că aceste neoplasme sînt lipsite de elemente nervoase. Dintre cele 22 de tumori benigne, circumscrise, cu tendință de creștere expansivă, nu am putut pune în evidență nici într-un caz fibre nervoase în plin țesut tumoral. În timp ce tumoarea însăși (inclusiv an-turajul vaselor sanguine) este cu totul lipsită de elemente nervoase, în capsulă și în țesuturile care înconjoară țesutul tumoral se întîlnesc fibre nervoase cu aspect normal.

2. *Studiul microscopic al pieselor aparținind grupei a doua de tumori* (tumori nemature, heterotipice, maligne) ne arată următoarele: În cancerele sînului și ale uterului, precum și în cele două cazuri de cancer al cecului și al rectului, am găsit elemente nervoase numai în țesuturile vecine neoplasmului, țesutul tumoral fiind cu totul lipsit de elemente nervoase. Fibrele nervoase din preajma neoplasmului prezintă îngroșări fuziforme, varicozități și semne de degenerescență. Menționăm că aceste neoplasme aveau atît din punct de vedere clinic, cît și histologic o tendință de creștere expansivă.

În cancerele gastrice am constatat, în fiecare caz prezența elementelor nervoase în țesutul tumoral, sub forma unor fibre nervoase izolate cu traiect șerpuit, sau dispuse în mănunchiuri. Aceste fibre nervoase abundente în stroma neoplasmului, ocolesc de obicei cuiburile de celule tumorale, iar în unele cazuri, mai rare, pătrund și în parenchimul tumorii.

Pe unele secțiuni se poate observa că din fascicolul nervos situat la granița țesutului neoplazic, se desprind fibre nervoase care se insinuează în plin țesut tumoral, independent de traiectul vaselor sanguine (vezi fig. 1).

Menționăm că în nici unul dintre cazurile studiate de noi n-am întîlnit în neoplasm terminații nervoase, din care cauză considerăm că opinia lui *H. H. Kulbfeisch* și a altora care susțin că în tumori ar exista cele

mai fine terminații nervoase, este exagerată. În preajma neoplasmului, în țesuturile normale ale organului gazdă, am găsit frecvent variate forme de terminații nervoase (vezi fig. 2). În majoritatea cazurilor, fibrele nervoase din țesutul tumoral poartă caracterele fibrelor neoformate.

Formațiile nervoase ce se află în plin țesut tumoral și pe care le considerăm, în mare parte, drept elemente preexistente, prezintă o serie de modificări de ordin regresiv (varicozități, îngroșări în formă de măciucă, fragmentarea axonilor pe cale de dispariție etc.) (vezi fig. 3).

În câteva cazuri, fasciculele nervoase care traversau țesutul neoplasmului aveau un caracter cu totul normal.

În materialul nostru n-am constatat nici într-un caz o legătură intimă între celulele tumorale și fibrele nervoase, dimpotrivă sintem de părere că elementele nervoase traversează țesutul neoplazic în mod nesistematic, capricios și particular pentru fiecare caz în parte.

Este interesant că în cancerulele gastrice am întâlnit fenomene de excitație și cu caracter degenerativ în fibrele nervoase din țesuturile vecine tumorii, chiar și în cazurile când neoplasmul propriu zis era complet lipsit de elemente nervoase.

3. *Din studiul microscopic al celor 14 tumori ale sistemului nervos central* se desprind următoarele fapte: meningeoamele, ganglioneuroamele și metastaza canceroasă din creier, spre marea noastră surpriză, nu conțin elemente nervoase, deși am încercat în repetate rânduri punerea în evidență a acestora. În cele trei glioblastoame pe care le-am studiat, am găsit o bogată rețea nervoasă cu semne de regenerare (vezi fig. 5 și 6).

Menționăm că aceste fibre nervoase au fost prezente nu numai la periferia, ci deopotrivă și în sectoarele centrale ale neoplasmului unde substratul anatomic preexistent dispăruse complet (vezi fig. 7), fapt care pledează pentru caracterul lor de neoformație.

În cazul unui astroblastom și al unui ependimom am constatat prezența unor fibre nervoase cu caracter regenerativ în sectoarele periferice ale tumorii, în timp ce pe piesele din centrul neoplasmului am întâlnit doar urmele unor axoni fragmentați și aproape complet distruși (vezi fig. 8 și 9).

### Concluzii

În baza cercetărilor noastre microscopice putem conchide că pe fragmentele periferice și centrale recoltate din tumori net delimitate, cu tendința de creștere expansivă, nu am putut pune în evidență fibre și terminații nervoase.

Neoplasmele cu tendință de creștere infiltrativă conțin fibre nervoase abundente, care traversează țesutul tumoral fără să țină seama de particularitățile structurale ale tumorii, în sens variabil de la caz la caz.

Printre elementele nervoase ale tumorilor infiltrative deosebim fibre nervoase preexistente, normale și cu modificări de caracter degenerativ, și fibre neoformate cu semne regenerative.

În privința fibrelor preexistente împărtășim opinia lui *E. Herzog*, care susține că aceste elemente ajung în țesutul tumoral în cursul invaziei tumorale. Faptul că elementele nervoase din tumori își păstrează struc-

T. MAROS ȘI COLAB.: PROBLEMA INERVAȚIEI TUMORILOR



Fig. Nr. 1



Fig. Nr. 2.



Fig. Nr. 3.



Fig. Nr. 4.



Fig. Nr. 5.



Fig. Nr. 6.



Fig. Nr. 7.



Fig. Nr. 8.

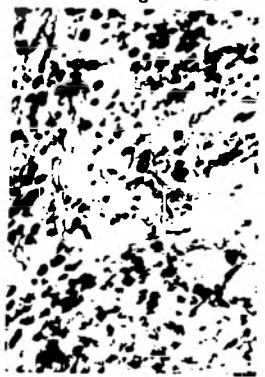


Fig. Nr. 9.

tura normală, adeseori chiar și în tumorile voluminoase și bine dezvoltate, denotă rezistența lor față de acțiunile nocive pe care le reprezintă însuși neoplasmul.

Fibrele nervoase preformate, neputînd rezista invaziei tumorale, suferă de la un timp modificări de ordin degenerativ, care se traduc prin semnele obișnuite ale degenerescenței axonilor, semne pe care le-am înțilnit în majoritatea cazurilor studiate de noi.

Din acest punct de vedere constatările noastre sînt în deplină concordanță cu cercetările recente ale lui *Carl Coutelle*.

Fibrele nervoase alterate pot deveni, la rîndul lor, sursa de regenerare a fibrelor neoformate, asupra cărora insistă o serie de autori (*Martinov, M. N. Meissel, M. Mühlmann, M. Kurbanaliev, H. Oertel, C. Coutelle* și a.) și pe care le-am descris și noi în cuprinsul acestei expuneri.

O alta sursă a fibrelor regenerative o reprezintă fasciculele nervoase din apropierea neoplasmului. După constatările noastre tumoarea pare să exercite o acțiune complexă asupra acestor formațiuni nervoase, iar fibrele neoformate care proliferază din axonii compromiși, pătrund în țesutul tumoral.

Faptul că conformația morfologică și comportamentul acestor axoni neoformați, se schimbă, în raport cu țesutul tumoral, de la caz la caz, ar fi un argument în plus că aceste elemente ar fi fibre rătăcite, care pătrund întîmplător în țesutul neoplazic.

Menționam că în materialul nostru de studiu, de acord cu concepția lui *C. Coutelle*, n-am înțilnit fibre nervoase de-a lungul vaselor sanguine din țesutul tumoral, așa cum susțin unii autori.

De asemenea cercetările noastre histologice confirmă constatările lui *H. Zimmermann* care susține că fibrele nervoase se înțilnesc rar în parenchimul neoplasmelor.

Pe baza argumentelor de mai sus, socotim că datele din literatură care atribuie elementelor nervoase din tumori un rol în reglarea și troficitatea celulelor tumorale sînt neîntemeiate și lipsite de un conținut real.

Chiar dacă ar exista o legătură intimă între celulele tumorale și terminațiile nervoase din neoplasme, aceasta nu constituie implicat o expresie morfologică a inervației funcționale.

De acord cu *C. Coutelle*, credem că pe baza unor considerente pur morfologice, privind dispoziția, distribuția și particularitățile structurale ale elementelor nervoase din tumori, nu se poate vorbi de influența directă a sistemului nervos asupra țesutului tumoral și în consecință, nici despre așa-zisa „inervație specifică a neoplasmelor”, noțiune care ar fi justificată numai dacă formațiunile structurale care o reprezintă ar avea caracter funcționale.

*Sosita la redacție : la 15 iunie 1957.*

#### Bibliografie :

1. *Abraham A.*: Z. Krebsforsch., 1939, v. 49, nr. 5; 2. *Andres A. G.*, *Portugalov B.*, *Afrikanova E.*: Arh. Pat. (russ) 1951, nr. 4, p. 72—76.; 3. *Cseryakovszkij A.*: Innervacija opuhovi. Tr. 1. vo szvezda onkologov. Ukraina, 1940, 192.; 4. *Coutelle C.* Arch. f. Geschwulstforschung, 1956, c. 9, nr. 3—4.; 5. *Goldmann E.*: Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1911, nr. 72 p 1; 6. *Guldberg G.*: citat de *C. Coutelle*; 7. *Gyergay F.*, *Had-*

nagy Cs.: Com. Acad. R.P.R. 1955. v. 5. 1. p. 69—72; 8. *Goldmann E.*: Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Tübingen, 1911.; 9. *Gyergyay F.*: Influența sistemului nervos asupra procesului tumoral (Teza de candidatură). Tg Mureș. 1955.; 10. *Herzog E.*: Virch. Arch. 1928. v. 268. nr. 3. p. 536—565; 11. *Herzog E.*: Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1926. v. 103. nr. 1—2.; 12. *Ichitkava K.*: Bull. Assoc. franc. p. l'étude de cancer. 1928. nr. 17. p. 590.; 13. *Ichitkava K., Kotzareff* citat de *Martinov.*; 14. *Julius H. W.*: Virch. Arch. f. pat. Anat. 1930 v. 278.; 15. *Kalbfeisch H. G.*: citat de *C. Coutelle.* 16. *Lazzarini L.*: Virch. Arch. f. pat. Anat. 1930. v. 278.; 17. *Martinov B.*: Virch. Arch. f. path. Anat. 1930. v. 278. s. 418—517.; 18. *Meissel M. N., Larionov L.*: Ztschr. f. Krebsforschung. 1930 v. 32. p. 379—387.; 19. *Meissel M. N.*: Ztschr. f. Krebsforschung. 1933. v. 39. p. 128—138; 20. *Meyer K.*: Dissertation. Königsberg. 1910.; 21. *Mühlmann M., Kurbanatiev M.*: Ztschr. f. Krebsforschung. 1933. v. 38.; 22. *Nazarov I. M., Jakobson S. A.*: XVI. Lucrările celui de al XIV. Congres al chirurgilor. 1924.; 23. *Nürberger L.*: Ztbl. f. Gynec. 1951 v. 73.; 24. *Ochoterena J.*: Ref. Ztbl. allg. Path. 1937. v. 67; 25. *Oertel H.*: Journ. of. Path. 1931. v. 24.; 26. *Oertel H.*: Virch. Arch. f. path. Anat. 1934. v. 292.; 27. *Rössle R.*: Arch. f. Geschwulstforschung. 1940. v. 1. p. 52.; 28. *Torszujev N. A.*: Voproszu ob innervacii rakovih novoobrazovanii kozsi. Naucsnie raboti kafedri kozsnihi venericeszkih bolezney. Rosztov-na-Donu. Med. Inszt. 1947.; 29. *Tsunoda T.*: Ztschr. f. Krebsforschung. 1927. v. 25.; 30. *Young H. H.*: Journ. of. exp. med. 1897. v. 2.; 31. *Zimmermann H.*: Verh. Dtsch. Ges. Path. 1950. 1952.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ВОПРОСУ ИНЕРВАЦИИ ОПУХОЛЕЙ

Т. Марош, Л. Лазар, З. Закарнаш

На основе гистологического исследования 56 случаев опухолевой болезни у человека авторы приходят к заключению, что явно отграниченные неоплазмы в большинстве случаев не обладают нервными элементами. Опухоли с проявлением тенденции к инфильтрационному разрастанию обладают нервными элементами, отличающимися дегенеративными признаками. Авторы полагают, что эти нервные волокна принадлежат организму хозяина. В исследованных опухолях были выявлены новообразования нервных волокон. Очагом регенерации этих волокон являются нервные волокна, подвергавшиеся вторжению опухоли и нервные пучки, граничащие с компрометирующей волокна опухолью. На основании проведенного морфологического исследования авторы считают, что понятие „специфическая иннервация опухолей“ не является обоснованным.

## QUELQUES DONNÉES MORPHOLOGIQUES CONCERNANT LE PROBLÈME DE L'INNERVATION DES TUMEURS

T. Maros, L. Lázár, Z. Zakariás

Prenant pour base l'étude histo-pathologique de 56 cas de tumeurs humaines, les auteurs arrivent à la conclusion que la majorité des néoplasmes, nettement délimités, sont dépourvues d'éléments nerveux. Les tumeurs ayant une tendance de croissance infiltrative possèdent des éléments nerveux qui présentent des signes de dégénérescence. Les auteurs pensent que ces fibres nerveuses appartiennent à l'organe hôte. On a pu mettre en évidence, dans les tumeurs étudiées, des fibres nerveuses néoformées. La source de régénération de ces fibres est constituée par les fibres nerveuses, atteintes par l'invasion tumorale et les fascicules nerveux situés à la périphérie de la tumeur. Après l'étude morphologique effectuée, les auteurs pensent qu'on n'est plus justifié de poser la question de l'innervation des tumeurs.