

A K A D E M I A M E D Y C Z N A W Ł O D Z I

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
LODZENSIS**

TOM XII

Suplement 4

Maria Królikowska

**PARATYPIA I RAK PRZEDINWAZYJNY
SZYJKI MACICY W DŁUGOTRWAŁEJ OBSERWACJI
KLINICZNEJ I HISTOPATOLOGICZNEJ**



ŁÓDŹ 1970

Wydane przez
Senacką Komisję do spraw Wydawnictw Naukowych i Skryptów
(Uchwała z dnia 21 I 1969 r.)

KOMITET REDAKCYJNY

REDAKTOR NACZELNY

Prof. dr Jan Goldstein

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO

Doc. dr Janusz Indulski

SEKRETARZ REDAKCJI

lek. Henryk Sułkowski

CZŁONKOWIE

Prof. dr Janusz Bardach

Prof. dr Stanisław Cwynar

Dr hist. Jan Fijałek

Prof. dr Zofia Jerzmanowska

Prof. dr Tadeusz Pawlikowski

Prof. dr Aleksander Pruszczyński

Doc. dr Ryszard Stempień

Printed in Poland

Państwowe Wydawnictwo Naukowe
Oddział w Łodzi 1970

Wydanie I. Nakład 400 + 55 egz. Ark. wyd. 4,00. Ark. druk. 3,75. Papier
druk. mat. kl. III, 70 g. 70x100. Podpisano do druku 9 IX. 1970 r.
Druk ukończono w październiku 1970 r. Zam. 212. H-5.

Zakład Graficzny PWN
Łódź, ul. Gdańska 162

MARIA KRÓLIKOWSKA

PARATYPIA I RAK PRZEDINWAZYJNY SZYJKI MACICY
W DŁUGOTRWALEJ OBSERWACJI KLINICZNEJ I HISTOPATOLOGICZNEJ

I KLINIKA POŁOŻNICTWA I CHOROÓB KOBIECYCH
AKADEMII MEDYCZNEJ W ŁODZI

Kierownik: prof. dr Józef Sieroszewski

I. WSTĘP

1. RAK ŚRÓDNABŁONKOWY

Problem raka przedinwazyjnego wiąże się bezpośrednio z histologicznym rozpoznaniem wczesnych postaci tego nowotworu; zagadnienie to nabrało wagi klinicznej dopiero od kilkudziesięciu lat.

W całym świecie przyjmuje się dla określenia raka przedinwazyjnego definicję Novaka [39]. Jest to według niego stan, w którym zaciera się całkowicie warstwowość nabłonka płaskiego; zastępują go komórki, nie różniące się mikroskopowo od komórek raka naciekającego, ale nie przenikającego poza błonę podstawną.

Opisy tzw. raków powierzchniowych szyjki macicy sięgają drugiej połowy XIX w. Wielu patologów opisywało je niezależnie od siebie, począwszy od Williamsa w 1886 r. (Schaunstein 1908, Pronai 1909, Schottländer i Kermauner 1912, Rubin 1918, W. Schiller 1928, Robert Meyer 1937).

Rozwój cytologii i kolposkopii umożliwił dokładniejsze rozpoznanie i przyczynił się do poprawy wyników leczenia; poprzednio stosowane próby Chrobaka i Schillera pozostały badaniami pomocniczymi [20, 26, 29].

Pomimo ogromnej liczby ogłoszonych prac trwa nadal spór o to, czy zmiany typu „*carcinoma in situ*”, tzn. dotyczące wyłącznie nabłonka bez przekroczenia błony podstawnej oraz bez naciekania podścieliska zaliczać do grupy nowotworów złośliwych, czy do stanów przedrakowych [25, 55]. Odpowiedź bowiem w jednym czy w drugim kierunku przesądza o rodzaju postępowania. W roku 1951 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wprowadziła do przyjętego podziału raka stopień 0 (synonimy: *Ca in situ*, *Ca praeinvasivum*, *Ca intraepitheliale*).

Spór trwa nadal, ale leczenie operacyjne tych stanów ulegało zmianie, w miarę jak zwiększało się doświadczenie w wyniku długoletnich obserwacji. W powyższym przedmiocie zarysowały się krańcowo różne poglądy [9, 30, 32, 39].

Obecnie w przypadkach raka przedinwazyjnego proponuje się stosowanie niewielkich zabiegów [39, 50, 57], które daleko przecież odbiegają od uprzednio stosowanych rozległych interwencji chirurgicznych typu operacji Wertheima.

Radykalny zabieg nie podlega dyskusji, gdy chodzi o raka inwazyjnego. I leczenie raka 0° dotyczy jednak kobiet w wieku rozrodczym, a duży zabieg operacyjny uniemożliwia płodność. Bardziej konserwatywne postępowanie nie wypływa z poglądu, że rak śródnabłonkowy nie kryje w sobie na przyszłość groźby złośliwości, lecz jest oparte na przeświadczeniu, że w wypadku uzasadnionej pewności istnienia raka 0° usunięcie patologicznych tkanek wystarcza dla wyzdrowienia. Toteż punkt ciężkości w problemie raka przedinwazyjnego leży w trafnym rozpoznaniu histopatologicznym, co wymaga seryjnego badania tkanek usuniętej szyjki [15, 36].

Kawecka w Polsce już wiele lat temu proponowała wykonanie elektrokonizacji z seryjnym badaniem usuniętego materiału.

I leczenie raka przedinwazyjnego zależy m.in. od rozległości sprawy chorobowej. Może ona bowiem ograniczać się do tarczy części pochwowej, rozciągać się na sklepienia albo przechodzić do kanału szyjki; niekiedy pierwotne ognisko mieści się w kanale szyjki [5, 11, 13, 35, 39, 45].

W piśmiennictwie światowym podkreśla się znaczenie tzw. rozpoznania wstępnego, przed właściwym leczeniem, opartego na badaniu tkanek uzyskanych z okężnej biopsji szyjki macicy, po wytyżeczkowaniu kanału szyjki lub po jej amputacji. Rodzaj zabiegu zależy przede wszystkim od wyniku badania histopatologicznego usuniętych tkanek i od rozległości zmiany. Przeważa pogląd, że u młodych kobiet należy wykonywać zabieg oszczędzający (amputacja, elektrokonizacja), a u starszych najwłaściwszym leczeniem jest usunięcie macicy z dużym mankietem pochwy [20, 29, 36]. Oczywiście, na zabieg konserwatywny mogą sobie pozwolić takie ośrodki kliniczne, w których zapewniona jest należyta diagnostyka, opierająca się nie tylko na doświadczeniu histopatologicznym, lecz także na umiejętności pobierania materiału oraz odpowiednim doborze dodatkowych metod badawczych, jak rozmazy cytologiczne i badania kolposkopowe. Ośrodek badawczy winien mieć również możliwość okresowej kontroli chorych. Dane z piśmiennictwa wskazują na to, że wznowy po zabiegach oszczędzających występują tylko w niewielkim odsetku przypadków i usadowiają się najczęściej w kikucie amputowanej szyjki (w kanale) bądź w tylnym sklepieniu, a rzadziej w innych miejscach pochwy [5, 20, 29].

Reasumując należy stwierdzić, że leczenie raka przedinwazyjnego w ogromnej większości przypadków ogranicza się obecnie do małych zabiegów chirurgicznych (elektrokonizacja, amputacja szyjki macicy), a operacje rozleglejsze stosuje się w wybranych przypadkach, przede wszystkim u kobiet starszych.

W I Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych AM w Łodzi leczenie ogranicza się do amputacji szyjki, przy czym zabieg ten uważa się za postępowanie diagnostyczne, a w wybranych przypadkach także terapeutyczne. Rozleglejsze operacje stosuje się u kobiet starszych. Leczenie jest indywidualizowane.

Morfologia raka przedinwazyjnego

Rozpoznanie raka 0° bywa niekiedy trudne i niejednoznaczne. Zwykle w raku przedinwazyjnym spotykamy dużą liczbę figur podziału. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że w nabłonku prawidłowym i nabłonku odnawiającym się figury podziału są również liczne, tylko umiejscowienie ich jest nieco inne niż w raku przedinwazyjnym. W raku figury podziału znajdują się nie tylko w komórkach warstwy podstawowej, lecz również w komórkach warstwy pośredniej i powierzchniowej nabłonka. Są to przeważnie podziały wielobiegunkowe, najczęściej trójbiegunkowe [4, 33]. Jądra, różnego kształtu i różnej wielkości, obfitują w grudkowatą chromatynę, rzadko tylko jednolicie nadbarwliwą [18, 20, 61]. Niekiedy znajdują się w nich jąderka. Obecność raka przedinwazyjnego można stwierdzić w gruczołach, należy go jednak odróżnić od epidermizacji gruczołów w okresie gojenia się tzw. nadżerki. Tapetowanie gruczołów nabłonkiem atypowym w raku przedinwazyjnym jest inne niż w przypadkach epidermizacji. Tworzą się jakby „pęczki” wypuklające się do światła z zachowaniem części nabłonka gruczołowego lub też brak zupełnie nabłonka gruczołowego, ale nie ma też zniszczenia błony podstawnej. W niektórych preparatach można spotkać resztki gruczołów lub pojedyncze komórki wytwarzające śluz [4, 5].

Raka przedinwazyjnego zwykle poprzedzają zmiany paratypowe (dysplazja). Różnice pomiędzy zaawansowanymi zmianami tego rodzaju i rakiem przedinwazyjnym są niekiedy tak nieznaczne, że rozpoznanie różnicowe jest dla patologów poważnym problemem [32, 35, 43]. Natomiast różnice między rakiem nieinwazyjnym i rakiem naciekającym są dość znaczne. Rak 0° rośnie na powierzchni, natomiast raki inwazyjne naciekają tkankę łączną. Istnienie błony podstawnej nie zawsze świadczy o raku przedinwazyjnym [4].

Odróżnia się dwa rodzaje wzrostu raka przedinwazyjnego.

Postać pierwsza występuje wtedy, gdy komórki raka przedinwazyjnego zastępują normalny nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający część pochwową (hyperplasia plana). W tych przypadkach brodawki podścieliska zachowują się tak, jak w stanie prawidłowym. W postaciach tych nieczęsto można stwierdzić rozprzestrzenianie się raka do gruczołów.

Druga postać charakteryzuje się wzrostem pod postacią mas lub tzw. bloków (odpowiednik hyperplasia acanthotica). Duża liczba rozrastających się komórek ulega złuszczeniu; cytolog rozpoznaje je łatwo w preparatach z tzw. rozmazów. Z powodu bardzo szybkiego rozrostu i „zbijania się” nabłonka płaskiego następuje ucisk podścieliska, znajdującego się pod nabłonkiem. Wskutek tego masy nowotworowe wpuklają się w podścielisko. W tej postaci raka przedinwa-

zyjnego brodawki są zniekształcone i mają postać długich łodyg sięgających wysoko w nabłonek. Uważa się, że w takich razach nie podścielisko buja brodawkowato do nabłonka, lecz on rozrasta się rozprężliwie w obręb podścieliska i wokół jego naczyń. Potwierdzeniem tego poglądu jest obecność figur podziału w nabłonku, który całymi tzw. „blokami” otacza tknię łączną. W tych przypadkach naczynia mogą ulec zniszczeniu i jeśli złuszczenie się nabłonka przeważa nad tworzeniem się nowych komórek, wówczas naczynia te łatwo krwawią.

Według niektórych autorów masy rozrastającego się nabłonka wypychają istniejącą błonę podstawną przed sobą albo powodują powstawanie nowej błony podstawnej wokół siebie [4, 62].

2. STANY PRZEDRAKOWE

Określenia „stan przedrakowy” używało wielu autorów w różnym znaczeniu, ale większość z nich — w celu oznaczenia łagodnych zmian w szyjce macicy. Zmiany te, mimo stwierdzonej klinicznie „łagodności”, mogą w pewnych określonych warunkach stać się podłożem dla rozwoju nowotworów. Do stanów przedrakowych na ogół zalicza się nadżerki w okresie epidermizacji, leukoplakie, erytroplakie i polipy szyjki, które — podobnie jak nadżerki i przewlekłe stany zapalne — mogą podlegać epidermizacji [5, 9, 12, 15, 20, 48] (*squamous cell metaplasia* — Novak).

Stany przedrakowe według niektórych autorów zawsze poprzedzają rozwój raka, według innych natomiast przejście tych stanów w raka naciekającego można stwierdzić tylko w pewnym odsetku przypadków raka [10, 12, 40, 54]. Jeśli jednak nawet pewna liczba nowotworów powstaje nagle i nie mamy możliwości uchwycenia zmian poprzedzających, to nie wyłącza to przecież istnienia stanów przedrakowych. Jeszcze nie poznano należycie dynamiki procesów przedrakowych, a usystematyzowanie ich jest również nadal sprawą otwartą, m.in. ze względu na różnorodność czynników etiopatologicznych [67].

Zjawisko stanu przedrakowego można ujmować klinicznie, biologicznie i histologicznie. Dla dynamiki procesu najważniejszy jest stan biologiczny. W dynamicznym ujęciu Pietrowa stany przedrakowe są to dystroficzne, uporczywe, lecz nie utrwalone procesy rozrostu. Dotychczas nie wiadomo, jakie są przyczyny i mechanizmy powodujące ujawnienie cech morfologicznych zbliżonych do raka w zmianie łagodnej, jaką jest stan przedrakowy. Według Duxa początkowo pojawiają się zmiany w podłożu łącznotkankowym, a dopiero później do tych zmienionych warunków przystosowuje się nabłonek [9, 10]. Zaburzenia fizykochemiczne w tkance łącznej wpływają początkowo na nadmierny rozrost nabłonka, a dopiero później następuje zaburzenie zdolności różnicowania się komórek. Według niektórych autorów [32, 35] nie ma charakterystycznych cech, które przesądzałyby o tym, jakie stany przedrakowe kryją w sobie możliwość przejścia w nowotwór złośliwy.

Z punktu widzenia histologicznego za stan przedrakowy uważa się stany dość daleko odbiegające od stanu prawidłowego (normotypia), a nie odpowiadające jeszcze obrazom raka [35]. Według Laskowskiego „histologiczny stan przedrakowy” to „paratypia”, będąca odpowiednikiem dysplazji w nazewnictwie światowym.

W celu dokładnego wyjaśnienia zmian, toczących się w nabłonku jako całości i w poszczególnych komórkach, Laskowski wyróżnia trzy rodzaje komórek: normotypowe, paratypowe i atypowe, oraz nabłonek normoplastyczny, hiperplastyczny, paraplastyczny i aplastyczny. W zależności od nasilenia zmian rozpoznaje się: paratypię lekką, stopnia średniego, ciężkiego i bardzo ciężkiego.

Ocena obrazu mikroskopowego jest niekiedy bardzo trudna. Granice między poszczególnymi stopniami paratypii są dość płynne i o rozpoznaniu decyduje osobiste doświadczenie oglądającego. Zwłaszcza przypadki graniczne, między *paratypia gravis* a *carcinoma praeinvasivum*, mogą być ocenione bardzo różnie i w zależności od indywidualnej oceny zaliczone do grupy paratypii lub raka. W ocenie należy brać pod uwagę nie tylko stopień zmian w komórkach, lecz również ilościowy stosunek komórek paratypowych, warstwowość nabłonka, liczbę figur podziału i ich rozmieszczenie w poszczególnych warstwach nabłonka.

Na podstawie najdokładniejszych nawet badań morfologicznych nie można odpowiedzieć na pytanie, dlaczego w pewnych przypadkach narastanie zmian paratypowych aż do raka włącznie trwa bardzo długo, nawet powyżej 10 lat, a w innych – zaledwie kilka miesięcy. Jeśli od chwili rozpoznania ciężkiej paratypii do raka przedinwazyjnego może upłynąć niewiele czasu, ponieważ te procesy znajdują się bardzo blisko siebie, to wyjaśnienia wymaga rozwój raka w krótkim czasie po stwierdzeniu paratypii średniego stopnia.

3. BŁONA PODSTAWNA

W celu określenia dynamiki zmian przedrakowych wykonano bardzo wiele dokładnych badań klinicznych, cytologicznych, kolposkopowych, histologicznych i histochemicznych. Celem badań histochemicznych było rozszerzenie wiadomości o mechanizmie inwazyjności nowotworów [34]. Przez porównanie charakterystycznych cech histochemicznych w tkance prawidłowej i nowotworowej spodziewano się zdobyć wiadomości o znaczeniu rozpoznawczym, a nawet leczniczym. Same badania histochemiczne nie mogą jednak wyjaśnić procesu naciekania nowotworowego. Jest on bowiem bardzo złożony: biorą w nim udział czynniki chemiczne, mechaniczne, immunologiczne, enzymatyczne i inne.

Istnieje szereg badań wskazujących na istotną rolę komórek nowotworowych w uszkodzaniu i „rozpuszczaniu” podłoża, a zwłaszcza błon podstawnych, w procesie naciekania nowotworowego. Dotąd dyskutuje się, czy błona podstawna jest elementem stałym, czy też pojawia się dopiero w pewnych stanach patologicznych [1, 47].

Również co do budowy błony podstawnej zdania są podzielone. Jedni autorzy uważają, że składa się ona z podwójnej warstwy, inni, że stanowi twór jednolity.

Według niektórych autorów błona podstawna jest to pas zagęszczenia istoty bezpostaciowej i drobnych włókien na granicy tkanki łącznej i innych tkanek [1, 8, 22, 23, 47, 65].

W rozmaitych narządach błony podstawne pełnią różną czynność i mają różną budowę morfologiczną.

W mikroskopie świetlnym błona podstawna szyjki macicy ma wygląd ciągły, jednak w mikroskopie elektronowym stwierdza się w niej otworki.

Większość autorów [1, 44] wyróżnia w błonie podstawnej szyjki macicy część zbitą, PAS dodatnią, nie zawierającą kwaśnych mukopolisacharydów, i część obwodową, mniej zbitą, barwiącą się błękitem alcjanu. Istota podstawowa, zespalająca włókienka błon podstawnych, jest glikoproteidem.

Włókna srebrochłonne w błonach podstawnych uważają niektórzy za włókna retikulinowe.

Nie poznano dotychczas dokładnie czynności błon podstawnych. Mają one pełnić rolę mechaniczną i fizykochemiczną. Mechanicznie stanowią „podporę” dla komórek nabłonka oraz spójnię nabłonka z podścieliskiem, fizykochemicznie są barierą dyfuzyjną [64, 65]. Przepuszczają wodę wraz z elektrolitami, nie przepuszczają natomiast białek o dużych cząsteczkach.

Błona podstawna prawdopodobnie pochodzi z tkanki łącznej, czego dowodem mają być obecne w niej cienkie włókna kolagenowe, ale możliwe też, że powstaje na skutek wzajemnego oddziaływania nabłonka i tkanki łącznej [44, 47].

Różne stany chorobowe, a m.in. zapalenie, powodują zmiany w błonie podstawnej [22].

Co do „niszczenia” błon podstawnych przez raka naciekającego zdania są jednak podzielone, ponieważ niektórzy autorzy uważają, że rak inwazyjny ma dobrze rozwiniętą błonę podstawną.

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że dane kliniczne i morfologiczne tylko w pewnym stopniu mogą wyjaśnić dynamikę procesu przechodzenia stanów przedrakowych poprzez raka przedinwazyjnego w raka inwazyjnego.

W piśmiennictwie jest sporo danych dotyczących budowy i roli błon podstawnych w poszczególnych jednostkach chorobowych, nie ma natomiast opisów zmian, jakie w nich zachodzą wskutek progresji zmian paratypowych. W związku z tym starałam się wniknąć w niektóre zagadnienia kliniczne i histologiczne tzw. paratypii i raka przedinwazyjnego.

II. BADANIA WŁASNE

1. CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była synteza wyników długoletniej obserwacji klinicznej i histologicznej stanów określanych jako „paratypia” oraz raka przedinwazyjnego szyjki macicy. Spośród przypadków paratypii wybrano te, które w przebiegu długotrwałej obserwacji klinicznej poprzedzały rozwój raka nieinwazyjnego lub nawet inwazyjnego.

Na podstawie uzyskanych wyników zamierzałam odpowiedzieć na następujące pytania:

Czy istnieją jakieś szczególne postacie kliniczne i histologiczne paratypii, znacznie częściej niż inne przechodzące w raka przedinwazyjnego czy inwazyjnego w ciągu pewnego okresu czasu?

Czy dynamika procesu ma związek z długością jego trwania, z wiekiem chorych, sposobami leczenia i z czasem, jaki upłynął od chwili rozpoznania do rozpoczęcia leczenia?

Jaka jest wartość poszczególnych metod wykrywania oraz leczenia zarówno raka przedinwazyjnego, jak ciężkiej paratypii?

Swoje wieloletnie obserwacje kliniczne podbudowałam badaniami histologicznymi. Badałam, jakim przemianom ulegają błony podstawne i tkanka łączna otaczająca ogniska nabłonkowe w szyjce macicy w przypadkach ciężkiej paratypii, raka przedinwazyjnego i w raku inwazyjnym (inwazja wczesna bądź zaawansowana).

Chciałam również sprawdzić, które spośród zastosowanych metod badania histochemicznego najlepiej odzwierciedlają stan składników utkania szyjki w wymienionych wyżej obrazach chorobowych oraz czy można te metody stosować w praktyce dla ewentualnego sprecyzowania rozpoznania.

2. MATERIAŁ

Badania moje obejmują ogółem 190 chorych, leczonych w ambulatorium i w oddziale ginekologicznym I Kliniki Położnictwa i Chorób Kobietych AM w Łodzi w latach 1950–1966.

Były wśród nich:

1) 134 chore z rozpoznaniem raka przedinwazyjnego, które po leczeniu chirurgicznym pozostawały w mojej kontroli od 1 roku do 15 lat.

2) 56 chorych, u których miałam możliwość przesledzić klinicznie oraz histologicznie rozwój raka od paratypii do raka przedinwazyjnego, a nawet do stanów wczesnej inwazji albo pełnej inwazji.

3) 40 chorych, operowanych w Klinice z powodu inwazyjnego raka szyjki (w tym również chore z wczesną inwazją). Chore te stanowiły grupę porównawczą.

3. METODYKA PRACY

Metodyka pracy polegała na: 1) zebraniu wywiadów, 2) badaniu ginekologicznym i oglądaniu szyjki macicy we wziernikach, 3) badaniach dodatkowych: cytologicznych, kolposkopowych, histopatologicznych, histochemicznych, 4) leczeniu operacyjnym — różnymi metodami, 5) okresowych kontrolach po leczeniu.

W wywiadach uwzględniono następujące dane: wiek, rozrodczość, cykl miesiączkowania, dolegliwości, długość trwania objawów i przebytego leczenia, czas od rozpoznania do wykonania zabiegu, wywiady rodzinne.

Następnie przystępowałam do badania ginekologicznego. Dokładnie oglądałam szyjkę macicy we wziernikach, określając jej wielkość i kształt, rodzaj i rozległość zmiany, stan ujścia zewnętrznego i wszelkie odchylenia od stanu prawidłowego.

Wydzielinę do badania cytologicznego pobierałam eżą lub wacikiem z powierzchni tarczy części pochwowej — z miejsc najbardziej podejrzanych; w przypadkach obfitej wydzieliny ropnej wykonywałam także rozmaz mikrobiologiczny. Rozmazы pochwowe, utrwalone w mieszaninie alkoholu z eterem, barwiłam następnie hematoksyliną i eozyną. Rozmazы oceniałam według grup Papanicolaou.

Tarczę części pochwowej oglądałam w kolposkopie firmy Zeiss (12-krotne powiększenie) i po zlokalizowaniu najbardziej podejrzanych miejsc pobierałam „celowany” wycinek do badania histopatologicznego. Obrazy tarczy pochwowej klasyfikowałam według grup podanych przez Hinselmanna.

Do badań histologicznych, oprócz wycinków z części pochwowej pobieranych zwykle ambulatoryjnie, służyły mi amputowane szyjki lub macice usunięte operacyjnie drogą pochwową lub brzusznią. Odcięte szyjki poddawano histologicznemu badaniu seryjnemu.

Materiał tkankowy, utrwalony w 10% roztworze formaliny, zatapiało w bloki parafinowe. Oprócz barwienia przeglądowego hematoksyliną i eozyną wykonywałam barwienie hematoksyliną fosforowowolframową (PTAH) w celu różnicowania mięśni tkanki łącznej.

Celem badania stanu błon podstawnych wykonywałam srebrzenie włókien retikuliny (według metody Gordona i Sweeta) oraz barwienie metodą PAS (barwienie odczynnikami Schiffa po utlenieniu w kwasie nadjodowym). Wykonywałam także w tych samych skrawkach barwienie metodą PAS po blokadzie grup aldehydowych dimedonem (5,5 dwumetylocykloheksano 1,3 dijon) oraz po trawieniu diastazą. Kwaśne mukopolisacharydy (śluzowielocukrowce), ważny składnik istoty podstawowej tkanki łącznej, wykrywałam błękitem alcjanowym (wg metody Steedmana).

W badanym materiale uwzględniałam przypadki paratypii w epidermizujących się nadżerkach gruczolowych. Nie brałam pod uwagę zmian w szyjce, powstających na tle rogowacenia białego (leukoplakia). Wiadomo, że stany zapalne toczące się w pobliżu błon podstawnych uszkadzają je; dla uniknięcia, w miarę możliwości, wpływu tego czynnika, wyłączałam z rozważań przy-

padki, w których stwierdziłam oznaki znacznego zapalenia w obrębie podścieliska. W celu dokładniejszego określenia stanu i grubości błony podstawnej mierzyłam jej grubość po wykonaniu odczynu PAS za pomocą mikrometru okularowego. Znakiem + określiłam grubość błony 0–0,5 μ ; ++ 0,5–1 μ ; +++ 1–2 μ ; ++++ 2 μ lub więcej.

III. OBSERWACJE WŁASNE

1. ANATOMICZNE ROZPRZESTRZENIANIE SIĘ RAKA NIEINWAZYJNEGO

Rak przedinwazyjny może się rozprzestrzeniać w różnych miejscach szyjki macicy: na tarczy części pochwowej, wokół ujścia zewnętrznego i w kanale szyjki.

Badania seryjne szyjek odciętych w czasie operacji lub całych usuniętych macic pozwoliły mi na pewną, chociaż może niezupełnie dokładną rekonstrukcję rozprzestrzeniania się raka w badanym materiale.

Rozprzestrzenianie się *Ca in situ* w materiale badanym:

Zajęte ujście zewnętrzne i część tarczy	–	89.
Zmiana obejmuje tylko tarczę części pochwowej	–	37.
Zmiana tylko w kanale szyjki	–	8.

Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, że najczęściej zajęta była tarcza części pochwowej i okolica ujścia zewnętrznego. W samym kanale szyjki stwierdziłam raka przedinwazyjnego tylko w 8 przypadkach. Nigdy nie zauważyłam przekroczenia przez nowotwór ujścia wewnętrznego lub wtargnięcia do błony śluzowej macicy. Również dokładne badania mankietu pochwy, który zabierano dość rozległe w czasie operacji oszczędzającej lub rozszerzonej, nie wykazały ognisk raka śródnabłonkowego w sklepieniu lub w innym miejscu pochwy.

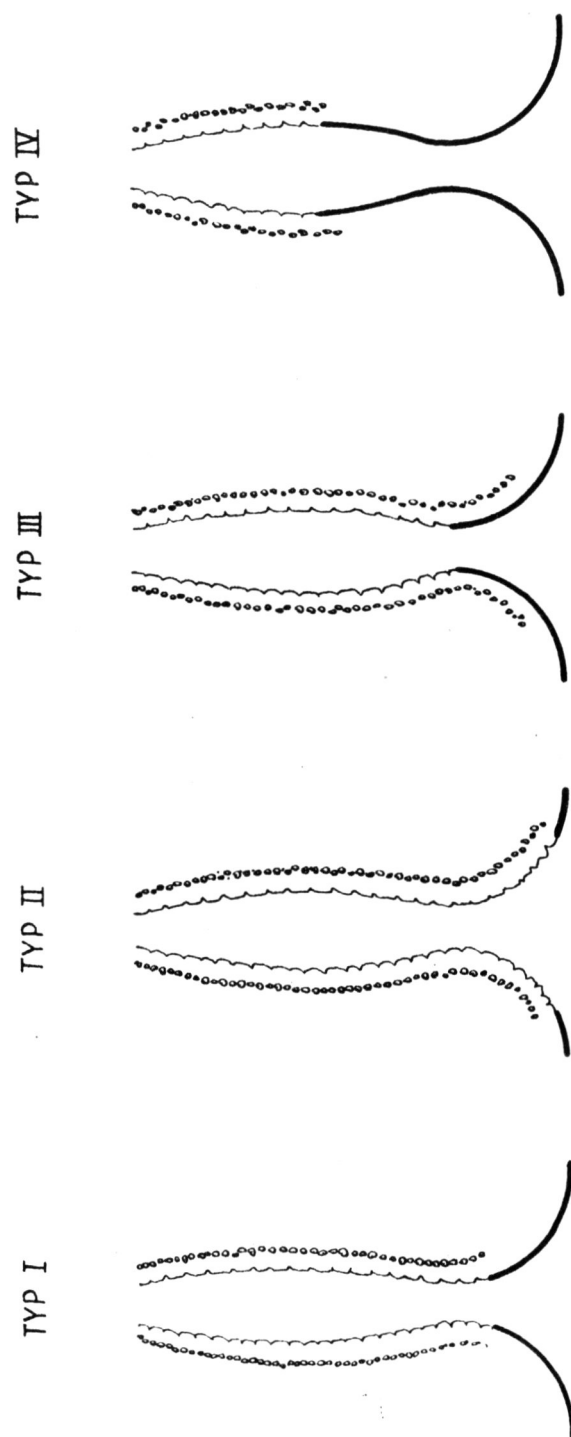
W czasie długoletniej obserwacji klinicznej nie stwierdziłam też ani razu wznowy w pochwie lub jej szczycie po usunięciu macicy lub po wysokiej amputacji szyjki.

Podczas badania seryjnego usuniętych szyjek stwierdziłam, że obszary zajęte przez raka przedinwazyjnego były na ogół małe, a na ich obwodzie stwierdzało się bądź paratypię różnego stopnia, bądź nadżerkę w okresie epidermizacji, lecz bez cech paratypii. Częstość siedziby raka 0° u moich badanych różni się od częstości, którą spostrzegali inni autorzy [13, 46].

Wydaje się, że usadowienie się raka szyjki macicy zależy z jednej strony od topografii przejścia nabłonka płaskiego w walcowaty, a z drugiej od tego, w jakim kierunku będzie postępować rozplam komórek. Różne topografie miejsc połączenia nabłonka płaskiego i walcowatego przedstawiam na rycinie 1.

Anatomiczna lub kliniczna lokalizacja tzw. strefy granicznej różni się w wielu przypadkach od histologicznego miejsca połączeń obu nabłonków.

Schemat połączeń nabłonka płaskiego i walcowatego wg Thorntona



Ryc. 1

Również odrębności morfologiczne zależne od wieku badanych wydają się mieć pewne znaczenie w rozprzestrzenianiu się raka.

Częstsze występowanie raka śródnabłonkowego w kanale szyjki u kobiet starszych można by tłumaczyć tym, że nabłonek płaski wchodzi u nich w głąb do kanału szyjki, natomiast u kobiet młodych gruczoły znajdują się na powierzchni tarczy części pochwowej.

Leczenie wczesnych postaci raka szyjki macicy zależy w dużej mierze od usadowienia i rozległości zmian oraz od wieku chorych.

Różnice między noimi danymi i danymi innych autorów dotyczącymi lokalizacji raka śródnabłonkowego wynikają, być może, z różnego wieku badanych oraz różnej topografii połączenia nabłonka płaskiego i walcowatego.

2. WIEK BADANYCH KOBIET

Najliczniejszą grupę stanowią chore między 31 a 35 rokiem życia (30%) oraz między 36 a 40 rokiem życia.

Nierzadko zdarza się rak 0° wśród bardzo młodych kobiet, a więc w grupie od 25 do 30 lat, a nawet w grupie do 25 roku życia (3,7%). Warto zwrócić uwagę, że w grupie tej znajdują się kobiety po dwóch, a nawet trzech poródach.

Należy także podkreślić, że choć wiek chorych z rakiem inwazyjnym przesuwają się na następną dekadę, tj. rak ten najliczniej występuje w latach 41–50, to nie mniej liczna jest grupa kobiet w wieku 31–40 lat. Świadczy to z jednej strony o doniosłości wczesnego wykrywania raka i badań profilaktycznych, z drugiej zaś o tym, że zagrożenie rakiem nie zaczyna się w wieku przekwitania, lecz znacznie wcześniej.

3. DOLEGLIWOŚCI

Rak przedinwazyjny, jak ogólnie wiadomo, przebiega bezobjawowo. Dolegliwości, które podawały chore, nie są charakterystyczne dla wczesnych objawów raka.

Można jednak zauważyć, że krwawienia kontaktowe, wysiłkowe czy acykliczne skłaniają kobiety do wcześniejszego zgłoszenia się do badania niż np. bardzo często występujące upławy. Krwawienia jednak są stosunkowo rzadkim wczesnym objawem zmiany nowotworowej na szyjce, ponieważ zmiany „przedkliniczne” nie powodują jeszcze zniszczeń nabłonka nowotworowo zmienionego. Należy także podkreślić, że w wywiadach nie ma danych charakterystycznych dla wczesnych okresów raka szyjki i stanów przedrakowych. Upławy, bóle krzyża, acykliczne krwawienia mogą towarzyszyć stanom zapalnym narządu rodowego lub zwykłym nadżerkom.

4. BADANIA KLINICZNE

Stan kliniczny badanych szyjek oceniano za pomocą oglądania we zwierniku przed pobraniem rozmazu i przed badaniem kolposkopowym. W olbrzymiej większości przypadków badane kobiety rodziły jeden raz lub więcej razy, stąd najczęściej spotykano kształt szyjki walcowatej, ujście szparowate, niekiedy rozdarte do sklepień.

Na wynicowanej powierzchni kanału szyjki istniała nadżerka, niekiedy dość ostro odgraniczona od otoczenia. Przerostą, nierówną szyjkę stwierdzono w 13,7%, zwłaszcza u kobiet leczonych przez wiele lat z powodu przewlekłego jej zapalenia.

Nie istnieje wygląd szyjki charakterystyczny dla raka przedinwazyjnego. Podobne zmiany można stwierdzić w przypadkach przewlekłych zapaleń szyjki przebiegających pod postacią nadżerki [5, 15].

Stan kliniczny zbadanych szyjek przedstawia tabela I.

Tabela I

Wygląd makroskopowy	Liczba chorych	%
<i>Erosio</i>	86	64,1
<i>Erosio suspecta</i>	18	13,7
<i>Hypertrophia colli, ovula Nabothi</i>	18	13,7
<i>Ectropion, eversio</i>	11	7,7
<i>Ulcus</i>	1	0,8
Razem	134	100,0

5. BADANIA CYTOLOGICZNE

Wartość badań cytologicznych jako metody selekcyjnej i pomocniczej we wczesnym wykrywaniu raka została już ogólnie uznana [26, 29, 32, 33, 36, 51, 52, 54, 58, 61, 67].

W przedstawionym przeze mnie materiale, dotyczącym raka przedinwazyjnego, badania cytologiczne wykonywałam u każdej chorej kilkakrotnie przed operacją. Wyniki tych badań służyły jako wzorzec porównawczy w ciągu wielu lat obserwacji późniejszej.

Materiał do badania pobierałam z zachowaniem odpowiednich warunków i wszelkiej ostrożności, tak aby jak najbardziej zmniejszyć możliwość wpływu czynników ubocznych.

U chorych, które się zgłosiły do ambulatorium, pobierano rozmazy kilkakrotnie. Podane niżej zestawienie nie odzwierciedla zatem właściwej liczby wykonanych badań. Przypadki trudne do wyjaśnienia zaliczyłam do grupy III/IV.

Grupę II rozpoznano u 12 chorych, co stanowi 8,9% rozmazów fałszywie negatywnych (Limburg – 14,5%).

Ze względu na sąsiadujące ze sobą bardzo blisko na tarczy części pochwowej zmiany o charakterze paratypii różnego stopnia oraz ognisk raka przedinwazyjnego obraz cytologiczny może w znacznym odsetku przypadków odpowiadać grupie III. Na szczególną uwagę zasługują więc w rozmaie cytologicznym komórki paratypowe i atypowe.

Wyniki badań cytologicznych w raku przedinwazyjnym przedstawia tabela II.

Tabela II

Grupa cytologiczna	Liczba chorych	%
II	12	8,9
III	51	38,0
III/IV	12	8,9
IV	49	36,7
V	10	7,5
Razem	134	100,0

Komórki grupy III mają przede wszystkim jądro o cechach patologicznych (dyskaryosis). Najmniej zaznaczone i niekiedy trudne do oceny są zmiany o typie dyskaryosis w warstwie powierzchniowej. Zaznacza się nadbarwliwość, powiększenie i różnokształtność jąder, przeważają jednak jądra okrągłe. Komórki w większości barwią się intensywnie na czerwono (kwasochłonne).

Zmiany paratypowe mogą dotyczyć również komórek warstwy pośredniej. Charakterystyczne jest mimośrodowe ułożenie wyraźnie przebarwionego jądra w wydłużonej lub łódkowatej komórce.

Najwyraźniejsze zmiany spostrzega się jednak w komórkach podstawowych. Jądro, choć nie tak znacznie powiększone jak w warstwach wyższych, jest wyraźnie przebarwione. Cytoplazma, zwykle zasadochłonna, zawiera różną liczbę wodniczek. Komórki paratypowe tej warstwy znajdują się najczęściej w grupach lub rzędach.

W obrazach cytologicznych spotykałam pojedyncze komórki atypowe rozrzucone wśród prawidłowych komórek nabłonka lub też duże zgrupowania komórek nowotworowych różniących się wyraźnie od pozostałych komórek rozmazu. Komórki znajdujące się w grupach częstokroć różniły się wielkością, stopniem zabarwienia, kształtem jądra oraz zachowaniem się plazmy. Ocena cytologiczna w przypadkach, gdy komórki są prawie tak duże jak komórki warstwy podstawowej, bywa niekiedy trudna, ponieważ przypominają one komórki walcowate nabłonka szyjki macicy.

Wśród komórek grupy III spotykałam bardzo często patologiczne komórki z oznakami tzw. pseudodyskaryosis, które trudno było odróżnić od komórek paratypowych. Komórki te mają jądro wyraźnie powiększone, nie zawsze okrągłe, lecz bez hiperchromazji typowej dla paratypii. Różnią się ona zmianami w jądrze i wielkością od komórek nabłonka pochwy, zwyrodniałych wskutek zapalenia.

Zjawisko pseudodyskaryosis można zauważyć we wszystkich warstwach komórek nabłonka płaskiego. Do prawidłowego rozpoznania niezbędne jest doświadczenie oceniającego rozmaz, zwłaszcza gdy nie jest znana odpowiedź histologiczna.

Obecność komórek z różnego rodzaju zwyrodnieniami powstałymi w następstwie zapalenia, a nieraz i obecność komórek w stanie różnego stopnia metaplastji, mogących występować przejściowo w rozmazie, utrudniają właściwe rozpoznanie.

Badanie cytologiczne ma bardzo duże znaczenie dla rozpoznania tych zmian nowotworowych, które się toczą w gruczołach kanału szyjki. Badając rozmazy można rozpoznać raka z dużym prawdopodobieństwem i znacznie wcześniej niż badając w zwykły sposób, histologicznie, pobrany wycinek. Wyniki mikroskopowego badania wyskrobin z kanału szyjki lub seryjnego badania skrawków mogą potwierdzić rozpoznanie wstępne.

Kontrolne badania cytologiczne materiału pobieranego u kobiet, zarówno po operacjach oszczędzających jak doszczętnych, nie zostały ujęte w tabelę. Przeważały tu obrazy rozmazów grupy I lub II. W przypadku złego gojenia się powierzchni po wysokiej amputacji szyjki dość długo utrzymywał się w rozmazach obraz grupy III. Dopiero po koagulacji powierzchni, gojącej się przez ziarninowanie, kontrolne rozmazy cytologiczne nie budziły żadnych podejrzeń. Obecność na powierzchni szyjki ziaminy lub rogowacenia białego może prowadzić do niewłaściwego rozpoznania cytologicznego. Rzęsistkowica, podtrzymująca stan zapalny pochwy, może być także przyczyną fałszywych rozpoznań.

6. BADANIA KOLPOSKOPOWE

U wszystkich chorych oglądałam tarczę części pochwowej w kolposkopie.

Badanie kolposkopowe ma bardzo duże znaczenie we wczesnej diagnostyce raka szyjki macicy [5, 7, 14, 28, 31, 35].

W ocenie obrazów kolposkopowych posługiwałam się klasyfikacją Hinselmanna.

Zachowanie się obrazów kolposkopowych może w pewnym stopniu informować o dynamice procesu chorobowego, tzn. bądź o ustępowaniu, bądź o postępowaniu zmian.

Badania kolposkopowe wykonywałam niekiedy kilkakrotnie u tej samej chorej. Oglądałam część pochwową najpierw bezpośrednio, a następnie po usunięciu wydzieliny i zwilżeniu części pochwowej 3% roztworem kwasu octowego (kolposkopia rozszerzona). Na uwagę zasługuje stan naczyń w przypadkach paratypii ciężkiego stopnia i w raku przedinwazyjnym. Nieprawidłowy przebieg naczyń oraz bardzo bogate unaczynienie, spowodowane udroźnieniem zapasowych włósniczek oraz wytwarzaniem się nowych, budzą podejrzenie raka inwazyjnego. Zwykle znajduje to potwierdzenie w badaniu histologicznym. Wielu autorów podkreśla znaczenie obrazu naczyń krwionośnych dla roko-

wania w sprawie nowotworowej [31, 36]. Jeśli zmiany o charakterze raka przedinwazyjnego toczą się w kanale szyjki, w badaniu kolposkopowym można ich nie stwierdzić. W tych przypadkach o wiele większe usługi oddają badania cytologiczne, a zwłaszcza rozmazy pobierane z kanału szyjki lub aspirowanie zawartości kanału.

7. ROZRODCZOŚĆ KOBIET Z ROZPOZNANYM RAKIEM PRZEDINWAZYJNYM

W badaniach moich, mimo że dotyczą one głównie kobiet młodych, ogromną większość stanowiły wieloródki.

Zarówno w grupie paratypii jak i raka przedinwazyjnego największa liczba chorych rodziła dwa razy, mniejsza zaś 3 i więcej razy. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że 15% badanych rodziło 4 i więcej razy, przy czym pierwsza ciąża przypada u tych kobiet między 20 a 25 rokiem życia, co według wielu autorów ma wpływać w dużym odsetku przypadków na częstsze i wcześniejsze występowanie raka szyjki macicy [5, 20]. Wśród badanych tylko 5,9% kobiet ani razu nie zachodziło w ciążę.

8. CIĄŻA W OKRESIE POOPERACYJNYM

Leczenie oszczędzające, pod postacią amputacji szyjki macicy, umożliwia młodym kobietom zachowanie płodności.

Z poprzednich zestawień wynika, że większość leczonych były to kobiety młode, w pełni życia płciowego, mające jedno dziecko lub więcej dzieci. Z grupy 134 obserwowanych kobiet u ponad 60% wykonano zabieg oszczędzający — wysoką amputację szyjki macicy. W okresie kilkuletniej obserwacji 10 kobiet uprzednio operowanych zgłosiło się z powodu zajścia w ciążę. Rozrodczość tej grupy kobiet przed leczeniem przedstawia się następująco: a) porody — 1 u 3 kobiet, 2 u 3, 3 u 3, 4 u 1; b) poronienia — 0 u 2 kobiet, 1 u 6, 2 u 2.

Pięć kobiet donosiło ciążę, zakończoną porodem w czasie. Cztery porody odbyły się siłami natury, jeden raz wykonano cięcie cesarskie. Czas trwania porodu wynosił średnio 8–12 godzin. Nie zauważono zaburzenia czynności skurczowej macicy lub zaburzeń w rozwieraniu się szyjki. Dwie ciężarne urodziły płody wagowo donoszone (2700–2800 g) ok. 20 dni przed terminem porodu. Patologicznych krwawień w trzecim okresie porodu nie stwierdzono. Kontrola szyjek po porodzie nie wykazała rozdarć ani pęknięć. Ze ściany kanału szyjki i z jej powierzchni zewnętrznej w czasie porodu pobierano wycinki, w których stwierdzono histologicznie zmiany charakterystyczne dla ciąży. Wszystkie ciężarne były pod ścisłą opieką w czasie ciąży, porodu i po odbyciu porodu. W czasie ciąży kontrolowano stan szyjki za pomocą rozmazów cytologicznych nie rzadziej niż co 3 tygodnie. 6 tygodni po urodzeniu wykonano badania kolposkopowe i cytologiczne, które powtarzano później w odstępach 3-miesięcznych.

Z 5 pozostałych kobiet, samoistne poronienie wystąpiło u dwóch: jedna z nich poroniła po upływie 6 miesięcy od czasu wykonania zabiegu, a druga po roku od chwili operacji. 3 kobiety zaszły w ciążę w okresie od 1 do 2 lat po operacji i następnie poddały się przerwaniu ciąży ze wskazań społecznych.

Na podstawie obserwacji klinicznych należy stwierdzić, że przebycie operacji na szyjce macicy nie zmniejsza płodności kobiet. Większość z nich, jak podawały w czasie badań kontrolnych, wystrzegła się zajścia w ciążę ze względu na posiadane już liczne potomstwo.

Nie zauważyłam również wpływu przebytej ciąży ew. na wznowienie procesu nowotworowego w szyjce macicy. Poglądy niektórych autorów na rzekomo ujemny wpływ ciąży i poronień na proces nowotworowy straciły jak się zdaje, wiele na aktualności [21, 38]. Ciąża po operacji, w czasie której usunięto całkowicie ognisko nowotworowe, nie może i nie powinna sprzyjać wznowie procesu.

9. LECZENIE

Leczenie raka nieinwazyjnego w I Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych AM w Łodzi przechodziło różne okresy. W latach 1950–1954 stosowano głównie leczenie operacyjne, a mianowicie wycięcie macicy drogą brzuszną lub pochwową. Następnie, w miarę wzrastania liczby leczonych i w miarę powiększania się doświadczenia, zmieniono sposób postępowania.

Wprowadzenie badań skojarzonych cytologiczno–kolposkopowo–histologicznych pozwoliło na dokładniejsze sprecyzowanie rozpoznania przedoperacyjnego i ograniczenie zabiegu do odcięcia szyjki. Również badania histologiczne usuniętych poprzednio macic, w których nie znajdowano rozległych nacieków nowotworowych, i potwierdzenie, że sprawa jest ograniczona do szyjki macicy, wpłynęły na zmniejszenie częstości usuwania macic.

Mimo dość dokładnych skojarzonych badań cytologiczno–kolposkopowo–histologicznych uważałam rozpoznanie przedoperacyjne za rozpoznanie robocze, wstępne, a dopiero wyniki seryjnych badań usuniętego materiału operacyjnego decydowały o dalszych losach chorej. Starałam się stosować dość dokładnie kryteria wyboru leczenia. Brałam więc pod uwagę: wiek kobiety, rozrodczość, współistnienie zmian w narządzie rodnym, rozległość zmiany nowotworowej (ograniczona do tarczy części pochwowej czy przechodząca w głąb kanału szyjki) oraz, w niektórych przypadkach, miejsce zamieszkania chorej. W razie gdy istniało podejrzenie inwazji (*Ca probabiliter 0°*) lub gdy stwierdzałam głębokie tapetowanie gruczołów szyjkowych, najwłaściwszą metodą było całkowite usunięcie macicy, w miarę możliwości z pozostawieniem przydatków.

Ponieważ zabieg oszczędzający wymaga stałej kontroli, u kobiet wielodzietnych i zamieszkujących z dala od miasta wykonywano rozleglejszy zabieg.

Zgłaszanie się do operacji coraz większej liczby kobiet młodych, w wieku rozrodczym, oraz poprawa metod rozpoznawania skłoniły nas do dokonywania zabiegów oszczędzających, tzn. amputacji szyjki. Operację tę uważałam przede wszystkim za zabieg diagnostyczny, a jeśli rozpoznanie pooperacyjne zgadzało się z pierwotnym wynikiem badania, leczenie uznawano za wystarczające.

Nie zauważyłam, aby amputacja szyjki macicy wpływała w sposób ujemny na zdolność zachodzenia w ciążę lub na przebieg porodu. Natomiast zabieg taki wpływał dodatnio na stan psychiczny zarówno kobiet młodych, jak i starszych. Ograniczenie się do zabiegu odcięcia szyjki macicy było możliwe tylko dlatego, że usunięte szyjki poddawano dokładnemu seryjnemu badaniu. W ani jednym przypadku w ciągu kilku lat obserwacji nie zauważono wznowy w szczycie pochwy ani gdziekolwiek na jej ścianie.

Jak wynika z badań histopatologicznych, istnieje pewna rozbieżność w rozpoznawaniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym.

Analiza badań histopatologicznych pobranych wycinków potwierdza spostrzeżenie, że nawet mała biopsja może całkowicie usunąć ognisko raka. Ogółem wczesną inwazję stwierdziłam po operacji u 19 chorych, co stanowi 15%; w 1 przypadku stwierdziłam raka inwazyjnego (0,7%). Dalsze leczenie tych przypadków raka, gdzie rozpoznano wczesną inwazję, było różnorodne. Początkowo postępowano dość radykalnie i zarówno po operacji oszczędzającej, jak po rozszerzonym usunięciu macicy stosowano pełną dawkę promieni Roentgena. Doświadczenie ostatnich lat spowodowało jednak, że za wystarczające leczenie uważa się wysoką amputację szyjki, jeżeli został spełniony warunek operowania w zdrowych tkankach. Naciekanie bardzo małej przestrzeni zalicza się obecnie do tzw. „*praeclinical carcinoma*”.

10. PARATYPIA – OBSERWACJE WŁASNE

Obserwacje kliniczne, dotyczące dynamiki procesu nowotworowego – od tzw. zmian przedrakowych (*borderline lesions*) poprzez raka nieinwazyjnego do inwazyjnego – są stosunkowo nieliczne, natomiast istnieje dość dużo doniesień traktujących o odległych wynikach leczenia raka nieinwazyjnego [3, 7, 20, 42, 49, 67].

Zmiany tzw. graniczne (dysplazja, atypowa metaplasja, anaplasja, paratyphia) oznaczają szczególne postacie kliniczne i histologiczne, których przyszłość jest nieznana.

Paratyphia należy do zmian odwracalnych. Częstość ustępowania zmian paratypowych zależy od stopnia ich ciężkości i od zastosowanego leczenia.

Na podłożu zmian paratypowych, zwłaszcza ciężkich, stosunkowo często rozwija się rak szyjki macicy.

Paratyphia może dotyczyć tarczy części pochwowej w różnych jej odcinkach. Obrazy morfologiczne paratypii są bardzo różnorodne, w zależności od zaawansowania zmian paratypowych.

Ciężka paratyphia w bardzo wielu przypadkach przypomina morfologicznie raka przedinwazyjnego i dlatego wiążąca i pewna odpowiedź histologiczna

jest trudna. Ta postać paratypii charakteryzuje się znaczną przewagą komórek paratypowych nad komórkami normotypowymi, z bardzo wyraźnymi zmianami pod postacią: *hypernucleosis*, *heteronucleosis*, *hyperchromatosis*. Obok, znanych i opisanych, zmian w komórkach stwierdza się pewne oznaki zatarcia układu warstw.

Niektórzy autorzy sądzą, że rak nieinwazyjny może powstać nagle, bez poprzedzających go zmian przedrakowych. Wiadomo jednak, że zmiany na szyjce o charakterze dysplazji prowadzą nieraz do rozwoju raka [5, 19, 20, 32].

Moje spostrzeżenia co do losu chorych z pierwotnym rozpoznaniem paratypii (z uwzględnieniem rodzaju uprzednio stosowanego leczenia) opierają się na obserwacji 600 przypadków paratypii rozpoznanej w przyklinicznej poradni chorób szyjki. Znajdowało się wśród nich 56 chorych, u których w ciągu dalszych obserwacji, trwających od kilku miesięcy do kilku lat, stwierdzono raka przedinwazyjnego lub inwazyjnego.

Chore te podzielono na dwie grupy:

grupa I obejmuje 22 chore z rozpoznaną pierwotnie paratypią, u których w okresie do 6 lat rozwinął się rak inwazyjny;

grupa II składa się z 34 chorych, u których na podłożu zmian paratypowych rozwinął się, w okresie do 9 lat, rak przedinwazyjny.

Grupa I

22 kobiety, należące do grupy I, leczono różnymi sposobami, a mianowicie: u 5 wykonano elektrokoagulację, u 5 stosowano leczenie farmakologiczne, u 4 usunięto szyjkę macicy, a u 1 macicę; 7 kobiet zgłosiło się do leczenia dopiero po kilku latach od pierwszej wizyty. Okres rozwoju raka trwał od 2 do 4 lat od chwili wykonania elektrokoagulacji. Histologicznie u 4 chorych przed wykonaniem elektrokoagulacji rozpoznano w wycinku paratypię średniego stopnia, a u 1 – ciężką.

Leczenie farmakologiczne zastosowano u 5 chorych. W czasie leczenia zaszły w ciążę 2 kobiety. Pozostawały one pod opieką poradni „K”. U jednej z nich pobrano wycinek w czasie kontroli szyjki macicy po porodzie. Stwierdzono raka inwazyjnego i skierowano chorą na dalsze leczenie promieniami radu i Roentgena. Druga chora zgłosiła się po upływie 4 lat po porodzie z powodu nieregularnych krwawień. W pobranym wycinku rozpoznano raka inwazyjnego i po wykonaniu operacji sposobem Wertheima skierowano chorą na leczenie uzupełniające promieniami radu i Roentgena. U dwóch następnych chorych po wyleczeniu stanu zapalnego pochwy i szyjki środkami farmakologicznymi zastosowano na szyjkę lampę kwarcową, jako leczenie uzupełniające. U jednej z tych chorych rozpoznano raka po upływie 10 miesięcy, a u drugiej dopiero po 4 latach, gdyż nie zgłaszała się do kontroli mimo wielokrotnych wezwań. U pozostałej chorej po kilku miesiącach leczenia farmakologicznego stwierdzono szyjkę zagojoną. Po dwóch latach, ze względu na utrzymywanie się w rozmazach podejrzanych obrazów, ponownie pobrano wycinek i wówczas rozpoznano raka z oznakami wczesnej inwazji. Spośród chorych leczonych farmakologicznie u 4 chorych rozpoznano pierwotnie paratypię średniego stopnia, a u jednej – paratypię ciężką.

Czterem kobietom, po uprzednim 3 – 6-miesięcznym leczeniu farmakologicznym, usunięto szyjkę macicy, kiedy rozpoznano ciężką paratypię. W 3 amputowanych szyjkach w badaniu seryjnym ujawniono raka inwazyjnego. U 2 kobiet z tej grupy leczenie uzupełniono rozszerzoną operacją i zastosowaniem energii promienistej. Jedna chora nie zgodziła się na dalsze leczenie mimo stwierdzenia ognisk raka inwazyjnego w amputowanej szyjce. U jednej chorej stwierdzono inwazję w kikucie szyjki rok po przebytej operacji.

U jednej chorej, w wieku lat 60, dokonano całkowitego usunięcia macicy z powodu ciężkiej paratypii. Od chwili rozpoznania do chwili usunięcia macicy upłynęło 6 miesięcy. W wyciętych operacyjnie tkankach rozpoznano mikroskopowo raka inwazyjnego.

Na podstawie obserwacji przypadków, w których początkowo, w wycinku, rozpoznano ciężką paratypię, a po kilku miesiącach w materiale operacyjnym – raka inwazyjnego, nie można wnioskować o bardzo szybko postępującym procesie nowotworowym. Nasuwa się raczej wniosek, że ciężkiej paratypii, podobnie jak i raka przedinwazyjnego, nie można rozpoznać z całą pewnością tylko na podstawie badania wycinka.

Grupa kobiet nieleczonych, które mimo wielokrotnych wezwań nie zgłaszały się do kontroli, obejmuje 7 chorych. Spośród nich 6 chorych nie zgłaszało się do poradni w ciągu 1 do 5 lat. Dopiero krwawienia kontaktowe i wysiłkowe skłoniły je do zgłoszenia się do lekarza. Ponownie przeprowadzone badania histopatologiczne wycinków wykazały obecność raka inwazyjnego. Wobec powyższego wykonano operację Wertheima lub skierowano chore na leczenie promieniami radu i Roentgena. U jednej chorej w ciągu kilku miesięcy po rozpoznaniu ciężkiej paratypii utrzymywały się w rozmazach obrazy grupy III. Pobrano więc jeszcze raz wycinek, w którym histologicznie rozpoznano raka inwazyjnego. Jedna chora nie zgłosiła się na dalsze konwencjonalne leczenie i pozostaje w leczeniu cytostatykami w innym ośrodku.

Jak wynika z przedstawionego materiału, rak inwazyjny rozwinął się na podłożu ciężkiej paratypii tylko u 7 kobiet. U 15 pozostałych najczęściej rozpoznawano pierwotnie paratypię średniego stopnia. Wydaje się, że w razie stwierdzenia paratypii należy częściej pobierać kontrolne rozmazy cytologiczne. Jeśli w rozmazach utrzymuje się grupa III, wskazane jest nie tylko pobranie ponownego wycinka, lecz uzyskanie większej ilości materiału tkankowego do badania histopatologicznego.

Grupa II

Grupa ta obejmuje 34 kobiety. Początkowo rozpoznano u nich paratypię lekkiego, średniego lub ciężkiego stopnia, jednakże w okresie od kilku miesięcy do kilku lat rozwinął się rak przedinwazyjny.

Grupę tę podzieliłam na dwie podgrupy: a) i b).

Do podgrupy a) zaliczyłam 19 chorych, u których rozpoznano w wycinku paratypię ciężkiego stopnia, a następnie, w materiale operacyjnym, raka przedinwazyjnego.

U 9 chorych z ciężką paratypią szyjki macicy stosowano do chwili właś-

ciwego rozpoznania leczenie zachowawcze. Chore te leczono w różnych poradniach w okresie od 6 miesięcy do kilku lat bez kontrolnych badań cytologicznych lub histopatologicznych. Tylko u jednej chorej po rozpoznaniu ciężkiej paratypii wykonano elektrokoagulację. Większość chorych (10) nie leczyła się wcale, mimo że w wywiadach mówiła o upławach lub nawet nieregularnych krwawieniach. Wśród badanych kobiet najwięcej (16) było wieloródek, mających troje, czworo lub więcej dzieci. Nie rodziły w tej grupie 3 kobiety.

Leczenie: u 12 kobiet z ciężką paratypią wykonano wysoką amputację szyjki macicy; u 6 usunięto całą macicę; jedna z kobiet nie zgodziła się początkowo na żaden sposób leczenia i dopiero po kilku miesiącach zgłosiła się do ośrodka onkologicznego, gdzie zastosowano cytostatyki.

Podgrupa b) obejmuje 15 chorych, u których w większości przypadków rozpoznałam paratypię średniego stopnia, a następnie, w przebiegu obserwacji trwającej od 3 miesięcy do 9 lat, stwierdziłam raka przedinwazyjnego. Spośród tych kobiet 5 leczono uprzednio zachowawczo w okresie od kilku tygodni do 8 lat.

Okres obserwacji rozwoju raka w omawianej podgrupie był następujący: do 3 miesięcy – 3 chore, do 1 roku – 4 chore, do 2 lat – 3 chore, do 3 lat – 1 chora, do 5 lat – 1 chora, do 9 lat – 3 chore.

Z powyższych danych wynika, że okres utajenia raka (lub postępu zmian paratypowych) trwał rozmaicie długo. Większość chorych zgłaszała się bardzo rzadko, zwykle jednorazowo, przerywając leczenie na rok, a nawet ponad rok.

U 4 chorych wystąpiła wczesna inwazja, a mianowicie u 3 w czasie do 7 miesięcy, u 1 – do 6 lat.

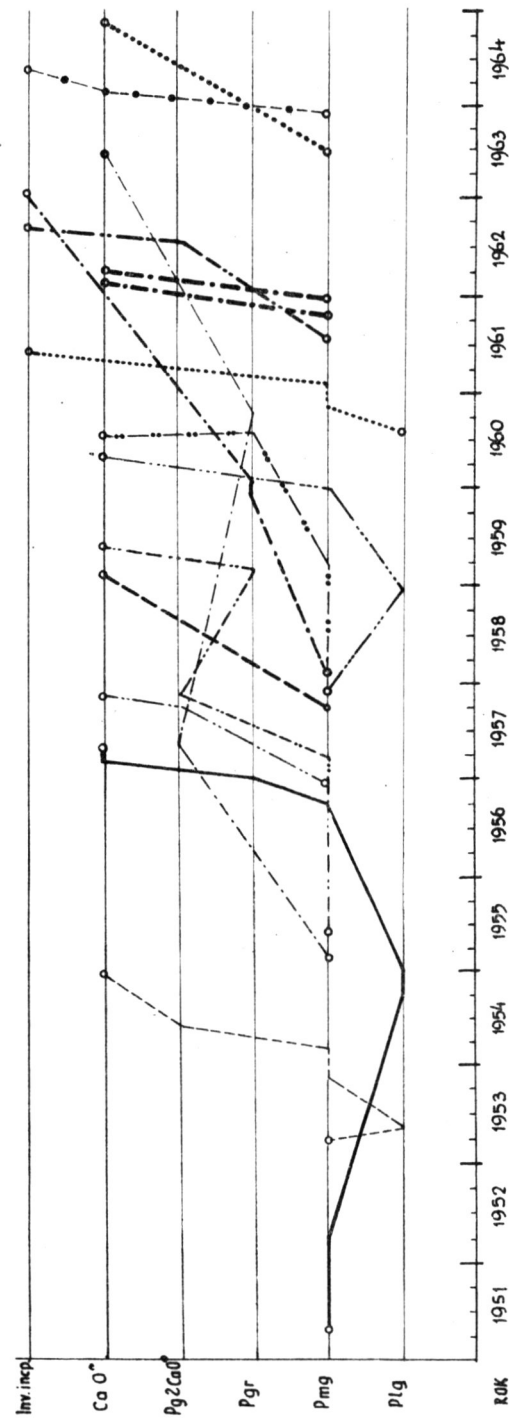
Nie zauważyłam zależności pomiędzy stopniem paratypii a czasem, jaki upływał od rozpoznania paratypii do chwili ujawnienia się inwazji.

Bardzo duża rozpiętość czasu istnienia tzw. „utajonego raka” wskazuje na wielką różnorodność i złożoność dynamiki procesu.

Paratypię średniego stopnia należy zaliczyć zdecydowanie do stanów przedrakowych, ponieważ na jej tle może się rozwinąć nawet rak inwazyjny. Okres obserwacji w przypadku stwierdzenia paratypii należy skrócić i szybko podejmować decyzję co do postępowania leczniczego. W razie długotrwałego utrzymywania się na szyjce zmiany paratypowej wskazana byłaby elektrokoagulacja w celu dokładnego mikroskopowego zbadania szyjki.

Na załączonym wykresie (rycina 2) widać różne etapy przemian paratypowych: niekiedy z paratypii średniego stopnia stopniowo, poprzez paratypię ciężkiego stopnia, rozwija się rak przedinwazyjny, w innych przypadkach stwierdza się rozwój raka przedinwazyjnego lub wczesnej inwazji bez okresu przejściowego w postaci ciężkiej paratypii. Te skoki w dynamice rozwoju nowotworu mogą świadczyć o tym, że nie zawsze musi następować stopniowe narastanie procesu. Proces nowotworzenia może postępować gwałtownie i wtedy okres utajenia jest zwykle znacznie krótszy.

Wykres etapów przemian paratypowych



Ryc. 2

IV. WYNIKI BADAŃ HISTOLOGICZNYCH MATERIAŁU BIOPSYJNEGO I OPERACYJNEGO W PRZYPADKACH PARATYPII, RAKA PRZEDINWAZYJNEGO ORAZ INWAZYJNEGO

1. OBRAZY ZMIAN PARATYPOWYCH

Zwykle badano histologicznie wycinki pobierane kilkakrotnie w okresie obserwacji. Operacje szyjki macicy z powodu paratypii lekkiego i średniego stopnia wykonywano rzadko, dlatego też jest seryjnych badań szyjek usuniętych z powodu zmian paratypowych. Obrazy paratypii były bardzo różnorodne.

W paratypii lekkiego i średniego stopnia stwierdziłam zachowaną warstwowość, powiększenie komórek oraz jąder. Obok komórek normotypowych znajdowały się komórki paratypowe. Zwiększanie się ich liczby mogło m.in. wskazywać na nasilenie zmian. Nadmierna barwliwość jąder, nieprawidłowe rozłożenie chromatyny i pojawianie się w cytoplazmie wodniczek oraz znaczne powiększenie jąder wskazywały na rozwój zmian paratypowych.

Ciężka paratypia miała różny stopień nasilenia i dotyczyła mniej lub bardziej rozległej przestrzeni w nabłonku. Układ komórek stawał się coraz bardziej chaotyczny. W niektórych przypadkach stwierdzałam częściowy zanik warstwowości nabłonka, w cytoplazmie i jądrach coraz wyraźniejsze zmiany paratypowe. Nasilenie tych zmian było tak bardzo różnorodne, że rozpoznanie wahało się niekiedy między paratypią ciężkiego stopnia a prawdopodobnym rakiem przedinwazyjnym. Zdecydowane oznaki anaplazji przesądzały o rozpoznaniu raka przedinwazyjnego.

2. OBRAZY RAKA PRZEDINWAZYJNEGO

Na całej szerokości nabłonka stwierdzałam zmiany o cechach raka płasko-nabłonkowego, nie przekraczającego błony podstawnej. Warstwowość zanikała w nabłonku całkowicie lub prawie całkowicie. Ogniska nowotworowe zajmowały częstokroć niewielki obszar, a na jego obwodzie znajdował się nabłonek paratypowy bądź prawidłowy lub też nadżerki gruczołowe w stanie epidermizacji.

W całym nabłonku stwierdzałam komórki różnej wielkości i różnego kształtu. We wszystkich warstwach nabłonka jądra komórek były duże i nadmiernie barwliwe. W niektórych przypadkach przeważał rozrost komórek warstwy podstawowej. Komórki te widać było niekiedy nawet w połowie wysokości nabłonka. W niektórych przypadkach w nabłonku zachowała się miejscami warstwowość, ale w warstwach bliższych powierzchni zaznaczała się wyraźnie wielopostaciowość komórkowa i atypia. Prócz przypadków, w których w obrazie histologicznym przeważały komórki podobne do komórek warstwy podstawowej, stwierdzałam przypadki z rozrostem komórek podobnych do komórek warstwy kolczystej. Te obrazy spotykałam często tam, gdzie później, w okresie badań i obserwacji, stwierdzałam już wczesną, a nawet zaawansowaną inwazję.

W przypadkach podejrzenia o inwazję liczba figur podziału była wyraźnie zwiększona, a jądra komórek tzw. kolczysto-podobnych znacznie powiększone. Jeśli na obwodzie ognisk raka inwazyjnego stwierdzałam obrazy raka przedinwazyjnego, komórki wykazywały duże podobieństwo do komórek kolczystych. Zwiększenie liczby figur podziału, a zwłaszcza ich nietypowość, oraz obecność tych zmian nie tylko w komórkach warstwy przypodstawnej, lecz również w warstwach pośrednich i powierzchniowych, pozwalały mi odróżnić raka nieinwazyjnego od regenerującego nabłonka.

Jądra komórek raka przedinwazyjnego zawierały zwykle grudkowatą chromatynę i wykazywały różnice kształtu i wielkości nie tylko u różnych chorych, lecz także w obrębie tego samego badanego nabłonka.

Rozrost nabłonka nowotworowego nie zawsze miał postać rozrostu płaskiego.

Nierzadko nabłonek znacznie grubiał i wpuklał się długimi i szerokimi językowatymi wypustkami w utkanie podścieliska. Niekiedy tworzył on całe „masy” lub bloki, które znacznie przewyższały grubość warstwy nabłonka.

Brodawki podścieliska dość regularnie zarysowywały się między blokami nabłonka płaskiego. Jeśli rozrastanie się nabłonka było znaczne, zniekształcone brodawki tworzyły coś w rodzaju długich łodyg. Niekiedy brodawki te robiły wrażenie odsznurowanych od podłoża.

Obrazy epidermizacji gruczołów w raku przedinwazyjnym były różnorodne. Niekiedy nabłonek wpuklał się brodawkowato do światła gruczołów i wypełniał je częściowo lub nawet całkowicie nabłonkiem atypowym, nie przekraczającym błony podstawnej.

Niektórzy patolodzy uważają wypełnienie światła gruczołów przez komórki nowotworowe za szczególny rodzaj inwazji w raku przedinwazyjnym. Można niekiedy mylnie rozpoznawać początkowe naciekanie, a mianowicie wtedy, kiedy cięcie skrawka przebiega stycznie i na powierzchni przekroju nie widać łączności nabłonka z epidermizowanym gruczołem.

Bardzo często na obwodzie ogniska nowotworowego istniały zmiany paratypowe, nadżerka w okresie epidermizacji lub oznaki rozrostu warstwy podstawowej, co według niektórych autorów [36] może być dowodem postępu sprawy nowotworowej.

3. WCZESNA INWAZJA

W stanach wczesnej inwazji raka stwierdzałam niekiedy wąskie pasma komórek wnikających w podścielisko i tworzących grona lub skupiska. Te grupy komórek sprawiały wrażenie oderwanych lub oddzielonych od brodawkowato rosnącego, zmienionego nowotworowo nabłonka. Niekiedy wąskie sznury nabłonka łączyły te ogniska komórek z „rodzimy” nabłonkiem. Najczęściej wokół takich gniazd komórek znajdowały się nacieki z leukocytów.

V. WYNIKI BADAŃ HISTOCHEMICZNYCH BŁON PODSTAWNYCH I PODŚCIELISKA

1. BŁONY PODSTAWNE

Wśród czynników, które mogą mieć wpływ na dynamikę procesu nowotworowego, wymienia się zmiany morfologiczne w podłożu łącznotkankowym oraz w błonach podstawnych [9, 10, 16, 23, 24, 27, 32, 39, 47].

Wybiórcze barwienia histochemiczne wykonałam w preparatach z tkanek pobranych od 134 chorych z rakiem przedinwazyjnym, rozpoznany przed operacją i po niej; podobne badania przeprowadziłam u 56 chorych z paratypią nabłonka. Jako wzorzec porównawczy posłużyły mi wyniki mikroskopowych badań tkanek po operacji Wertheima. Stwierdzono w nich wczesne i zaawansowane naciekanie podścieliska przez komórki raka. Wśród 56 chorych z paratypią nabłonka części pochwowej, u 22 rozwinął się rak inwazyjny, rozpoznany mikroskopowo po różnym okresie obserwacji. U 34 chorych natomiast badaniem biopsyjnym rozpoznano najpierw paratypię nabłonka, a później raka przedinwazyjnego lub bardzo wczesną inwazję.

Celem moich badań było m.in. stwierdzenie, czy następują zmiany w stanie błon podstawnych u tych samych kobiet, u których mogłam obserwować paratypię od chwili jej rozpoznania aż do wystąpienia raka przedinwazyjnego bądź inwazyjnego.

Na ogół przyjmuje się, że błona podstawna szyjki macicy składa się z zagęszczonej istoty bezpostaciowej (PAS dodatniej) i drobnych włókien srebrochłonnych na granicy tkanki łącznej i nabłonka (22, 47, 64, 65).

Wybiórcze badania histochemiczne pozwoliły mi określić rozmieszczenie różnych składników utkania podścieliska oraz ich stosunek do nabłonka.

Na podstawie zastosowanych badań dodatkowych nie mogłam jednak wnioskować o dokładnej ilości badanych ciał. Porównując wyniki badań wycinków przedoperacyjnych i tkanek usuniętych operacyjnie, jak również pobranych w czasie kilkuletniej obserwacji, mogłam wyrobić sobie zdanie na temat rozmieszczenia i nagromadzenia poszczególnych składników w różnych typach badanych zmian w obrębie szyjki macicy.

Zdaję sobie sprawę, że snuć wniosków opartych na wynikach moich badań musi być bardzo ostrożne.

Zastosowanie różnych metod barwienia w przebiegu badania biopsyjnego może budzić pewne zastrzeżenia. Barwienie kolejnych seryjnych skrawków może bowiem dać wyniki niejednakowe, ponieważ sąsiednie skrawki mogą się różnić między sobą, a procesy paratypowe czy nowotworowe toczą się zazwyczaj na małej przestrzeni. Podkreślam jednak, że celem moim było porównanie wyników, uzyskiwanych niekiedy w ciągu wielu lat obserwacji u tej samej chorej, u której proces toczący się w szyjce rozwijał się od stanu przedrakowego do zmiany nowotworowej.

Spośród wykonanych barwień wybiórczych omówię tylko trzy, według mnie najważniejsze i najlepiej obrazujące stan błony podstawnej i tkanki łącznej podnabłonkowej, a więc barwienie PAS, srebrzenie według Gordona i Sweeta i barwienie błękitem alcjanowym według Steedmana.

2. PARATYPPIA ŚREDNIEGO STOPNIA

W preparatach, gdzie rozpoznano paratypię w epidermizującej nadżerce, stwierdziłam cienką, wyraźną, jednolitą błonę PAS dodatnią. Grubość jej wynosiła od 0,5 do 1,5 μ (+ do ++, patrz s. 11). Również wyraźna, cienka warstwa ciał PAS dodatnich zaznaczała się wokół zepidermizowanych gruczołów. Cienkie, ale dobrze widoczne srebrochłonne włókienka miały jednolitą, ciągłą budowę.

3. PARATYPPIA CIĘŻKIEGO STOPNIA

Ciała PAS dodatnie tworzyły w większości przypadków wyraźną, szeroką, ciągłą błonę, jakby złożoną z kilku warstw (++++, tj. ok. 2 μ).

Włókienka srebrochłonne błony podstawnej miejscami zaznaczały się bardzo wyraźnie, miejscami były bardzo grube i jednocześnie jakby rozsumięte.

W przypadkach ciężkiej paratypii barwienie błękitem alcjanowym ujawniało śluzowielocukrowce kwaśne (MPS-k), rozmieszczone różnie, głównie jednak pod nabłonkiem i w podścielisku wokół cew gruczołowych. W niektórych przypadkach MPS-k znajdowały się głównie wokół gruczołów zaczipowanych komórkami nowotworowymi oraz głęboko w podścielisku.

4. RAK PRZEDINWAZYJNY

Ciała PAS dodatnie tworzyły bardzo wyraźne grube błony, na ogół ciągłe, tuż pod nabłonkiem.

Grube, wyraźne błony stwierdziłam również wokół zaczipowanych gruczołów, nieco mniej natomiast ciał PAS dodatnich zawierało podścielisko.

W przypadkach granicznych, gdzie rozpoznanie wahało się między ciężką paratypią a rakiem przedinwazyjnym, rozmieszczenie ciał PAS dodatnich okazało się prawie jednakowe, ale w niektórych ogniskach raka przedinwazyjnego błony były grubsze niż w przypadkach ciężkiej paratypii. Obserwowałam jednak także pola o nieco cieńszej błonie podstawnej.

Pod ogniskami raka przedinwazyjnego zaznaczały się grube włókna srebrochłonne, miejscami jakby spłśnione, zresztą nie tylko pod nabłonkiem, lecz również wokół cew gruczołowych. W różnych preparatach grubość tych włókien okazała się niejednakowa, ale w większości przypadków tworzyły one w zasadzie grubą warstwę.

W niektórych przypadkach raka przedinwazyjnego MPS-k znajdowały się w podścielisku i wokół cew gruczołowych, w innych duże skupiska tych ciał

stwierdzałam tuż pod nabłonkiem. Również wokół cew gruczołowych zaczo-
powanych komórkami raka i w tkance łącznej okołonaczyniowej nagromadzało
się dużo MPS-k.

5. WCZESNA INWAZJA

Rozmieszczenie ciał PAS dodatnich w miejscach, gdzie proces nowotwo-
rowy ograniczał się do nabłonka, było nieco inne niż tam, gdzie rozpoczyna-
ła się inwazja. U większości badanych stwierdzałam ciągłą grubą błonę
podstawną, natomiast tam, gdzie istniał odczyn zapalny – ciała PAS dodat-
nie, obfite, wokół cew gruczołowych i głęboko w podścielisku. Błona pod-
stawna miejscami wykazywała brak ciągłości.

Włókna srebrochłonne błony podstawnej były ogniskowo poprzerywane,
jakby rozsypane, zwłaszcza tam, gdzie utkanie nowotworu wnikało w pod-
ścielisko. Pod nabłonkiem włókna srebrochłonne miejscami tworzyły wyraźne,
grube błony złożone z kilku warstw, miejscami zaś jedną warstewkę. Ponadto
zauważyłam włókienka srebrochłonne wokół ognisk nowotworowych, w niektórych
miejscach zaś „roztrzęsienie” oraz kolagenizację włókien srebrochłonnych.

Podścielisko zawierało MPS-k dość nierównomiernie rozłożone. Dużą
ich ilość stwierdzałam wtedy, kiedy wczesnej inwazji nie towarzyszyło zapa-
lenie. W wielu wycinkach znajdowały się razem ogniska raka przedinwazyj-
nego oraz inwazyjnego, więc rozmieszczenie kwaśnych mukopolisacharydów
było różne. Więcej MPS-k zauważyłam pod nie zniszczonym nabłonkiem,
a mniej w warstwach głębszych. MPS-k w postaci szerokich pasm gromadziły
się wokół ognisk raka wnikającego w podścielisko, a dokoła cew gruczołowych
wypełnionych komórkami tworzyły wyraźne warstwy.

6. RAK INWAZYJNY

W raku inwazyjnym stwierdziłam zmiany niemal identyczne, jak we wczes-
nej inwazji.

Widywałam więc obrazy z zachowaną błoną podstawną i dużym nagroma-
dzeniem się ciał PAS dodatnich wokół ognisk nowotworowych. W niektórych
miejscach grube błony podstawne towarzyszyły językowatym i pasmowatym
wybijałościom nabłonka wpuklającego się w podścielisko.

Włókna srebrochłonne w raku inwazyjnym miejscami tworzyły dość grube
błony. Rozmieszczenie i układ włókien srebrochłonnych zależał od zaawan-
sowania sprawy nowotworowej.

W przypadkach raka inwazyjnego rozmieszczenie MPS-k okazało się nie-
równomierne: w miejscach, gdzie nie stwierdzono odczynu zapalnego, znaj-
dowało się ich stosunkowo dużo.

Również niewielki odczyn zapalny nie zmieniał nasilenia odczynu na
MPS-k. Natomiast znaczny odczyn zapalny w podścielisku szedł zwykle
w parze ze zmniejszeniem się ilości zarówno ciał PAS dodatnich, jak i kwa-
śnych mukopolisacharydów.

VI. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

W przypadkach epidemizacji nabłonka błona podstawna w miarę nasilania się zmian paratypowych wyraźnie grubieje wskutek nagromadzenia się ciał PAS dodatnich oraz zgrubienia włókien srebrochłonnych.

W tak zwanych stanach granicznych (*borderline lesions, paratypia gravis*) i w przypadkach raka przedinwazyjnego błona podstawna była również wyraźna i bardzo gruba, jeżeli w podścielisku nie stwierdzałam bardzo silnego odczynu zapalnego.

W ogniskach wczesnej inwazji obserwowałam bardzo różnorodne obrazy: część PAS dodatnia błony miejscami zarysowywała się wyraźnie, miejscami zaś brakło jej, natomiast wokół ognisk rakowych w podścielisku odczyn PAS zaznaczał się bardzo wyraźnie.

W miarę nasilania się inwazji włókna srebrochłonne miejscami „rozsypywały się”, rozwłókniały, miejscami natomiast zachowywały swoją budowę lub przypominały obrazy spotykane w paratypii. Uszkodzenie błony podstawnej zwykle ograniczało się do miejsc rozpoczynającego się naciekania, przy czym zmiany w obu jej częściach składowych dokonywały się nierównomiernie i nierównolegle.

Zniszczenie błony podstawnej może być wynikiem stanu zapalnego lub zaczynającego się przenikania bardzo niewielkich ognisk nowotworowych do podścieliska.

W przebiegu rozwoju nowotworu, tam gdzie miałam możliwość obserwować chore od okresu przedrakowego do raka naciekającego, stwierdzałam, że błona podstawna była najgrubsza i najbardziej wyraźna w przypadkach ciężkiej paratypii i raka przedinwazyjnego.

Odnoszę wrażenie, że obecność błon podstawnych wokół odsznurowanych ognisk nabłonka nowotworowego w podścielisku jest wynikiem odczynu ze strony podścieliska; w tych miejscach natomiast, gdzie do odsznurowania jeszcze nie doszło, błona podstawna dookoła języków nabłonka została prawdopodobnie „wypchnięta” przez bujający nabłonek. Zatem obecność błon podstawnych tuż przy nabłonku ognisk nowotworowych mogłaby mieć dvojakie pochodzenie.

Stan zapalny znacznie utrudnia bądź nawet uniemożliwia określenie, czy przyczyną zniszczenia błony podstawnej jest naciek nowotworowy, czy też zapalny.

VII. DYSKUSJA

Między obrazami prawidłowego nabłonka a rakiem inwazyjnym szyjki macicy obserwuje się stany pośrednie – paratypię o różnym nasileniu oraz obrazy raka śródnabłonkowego. Istnieje wiele danych na to, że stopniowy rozwój raka często przechodzi przez wymienione fazy [20, 30, 32].

Według niektórych autorów rak przedinwazyjny bywa zawsze poprzedzany przez stan przedrakowy, według innych natomiast rak rozwija się bezpośrednio z nabłonka niezmiennego.

Przynależność raka przedinwazyjnego do nabłonkowców złośliwych jest wciąż przedmiotem dyskusji. Do dziś niektórzy określają go mianem „ciężkiej dysplazji”.

Jedni autorzy uważają, że zmiana ograniczona tylko do nabłonka stanowi wstępną fazę rozwoju raka inwazyjnego i podkreślają, że nie można rozpoznać raka tylko na podstawie zmian w komórkach i w architektonice, bez stwierdzenia inwazji w głąb podścieliska.

Niektórzy z autorów na podstawie obserwacji klinicznych i histologicznych sądzą, że rak przedinwazyjnego należałoby wyodrębnić w oddzielną grupę zmian, znajdującą się między zmianami łagodnymi a rakiem naciekającym.

Tak zwane stany przedrakowe należą w zasadzie do zmian odwracalnych, choć w pewnym odsetku przypadków na ich podłożu rozwija się rak. Nie wiadomo jednak dotychczas, dlaczego pewne procesy odnowy i rozrostu nabłonka płaskiego z równoczesnymi zmianami w podścielisku wiodą do powstawania raka płaskonabłonkowego.

Trudno ustalić zależności między stanami przedrakowymi, do których należy paratypia, i rakiem przedinwazyjnym oraz inwazyjnym.

Z danych statystycznych [20] wynika, że wykrywalność (*prevalence*) stanów przedrakowych i raka przedinwazyjnego jest prawie taka sama, natomiast rak naciekający wykrywalny jest znacznie częściej niż wymienione zmiany. Około 10% przypadków raka przedinwazyjnego stanowi punkt wyjścia dla raka naciekającego [5, 20].

Okres czasu, w jakim następuje rozwój raka inwazyjnego, czy to na podłożu paratypii, czy raka przedinwazyjnego, wynosi od kilku miesięcy do kilku lub nawet kilkunastu lat.

Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, że im bardziej zaawansowane są zmiany paratypowe, tym szybciej na ich podłożu rozwija się rak. Okres czasu, w którym z paratypii różnego stopnia rozwijał się rak, wahał się w moich badaniach w bardzo szerokich granicach.

Przemiany w nabłonku można obserwować w wieloraki sposób. Badania kliniczne, cytologiczne, kolposkopowe i histologiczne są bardzo przydatne nie tylko jako metody rozpoznawania, lecz również dla obserwacji dynamiki procesu. Na podstawie poszczególnych badań nie można jednak wnioskować o postępie zmiany.

Z moich badań klinicznych wynika, że zmiany o charakterze przedrakowym i rak przedinwazyjny są bardzo sobie bliskie. Obydwie te zmiany na części pochwowej mają wygląd nadżerki. Tego rodzaju opinie podziela wielu autorów [3, 4, 5, 12].

Na podstawie wyglądu makroskopowego nie mogłam wnioskować o rodzaju zmiany, natomiast badania cytologiczne i histologiczne w znaczny sposób ułatwiają śledzenie dynamiki toczącego się procesu.

Ostateczne rozpoznanie zależy jednak zawsze od wyniku badania histologicznego.

Z moich spostrzeżeń oraz prac innych autorów [15, 20] wynika, że sposób pobierania i rodzaj materiału przesyłanego do badania odgrywają ważną rolę. Miejsce pobierania wycinka musi być ściśle określone bądź przez topograficzne badania cytologiczne, bądź za pomocą kolposkopu i próby Schillera.

Według większości autorów zbadanie wycinka pobranego z szyjki macicy w stanach przedrakowych wystarcza dla określenia rodzaju zmiany [12, 19]. Z moich badań wynika, że tak nie jest. W zaawansowanych zmianach paratypowych albo wówczas, gdy w równocześnie pobieranych rozmazach pochwo- wych długo utrzymuje się grupa III, zbadanie samego wycinka nie wystarcza. W przypadkach ciężkiej paratypii wskazana jest elektrokonizacja lub amputacja szyjki i dokładne jej zbadanie.

Z przedstawionego przeze mnie zestawienia wyników badań histologicznych przed operacją i po niej wynika, że rozpoznanie postawione po zbadaniu wycinka w dość dużym odsetku przypadków nie pokrywało się z wynikami badań histologicznych tkanek usuniętych operacyjnie.

Mój pogląd, oparty na badaniach własnych, zgadza się z poglądami innych autorów, że w raku przedinwazyjnym wynik badania histopatologicznego pobranego wycinka nie decyduje ani o sposobie leczenia, ani też o ostatecznym rozpoznaniu [13, 14]. Właściwe rozpoznanie i dalsze postępowanie powinny się opierać na histologicznym badaniu seryjnym całej szyjki. Należy dodać, że wstępne badania wycinków z części pochwowej w przypadkach podejrzanych o raka przedinwazyjnego powinno się uzupełnić wyłączeniem kanału szyjki w poszukiwaniu zmiany nowotworowej [14].

Według niektórych autorów rak przedinwazyjny szyjki macicy bardzo często usadawia się w kanale szyjki [13, 50]. Moje obserwacje nie zgadzają się z tym. U badanych przeze mnie kobiet rak śródnabłonkowy najczęściej rozwijał się wokół ujścia zewnętrznego i na tarczy części pochwowej. Najprawdopodobniej różnica zdań wynika z różnorodności badanego materiału.

Zagadnienia zależności między stanami przedrakowymi a rakiem nie należy sprowadzać do tego, czy zawsze stan przedrakowy poprzedza rozwój raka.

Zasadniczym problemem jest raczej poznanie, które stany przedrakowe i w jakim odsetku przypadków stanowią podłoże dla rozwoju raka. Petersen dzieli stany przedrakowe na prawdziwe (*genuine*) i rzekome (*false*). Z tych „prawdziwych” częściej może się rozwinąć rak.

Wiadomo na podstawie badań histopatologicznych, że na obwodzie raka inwazyjnego obrazy raka śródnabłonkowego spostrzega się w 60–75%. Może to być dowodem stopniowego narastania zmian nowotworowych. Często w wycinkach histologicznych obrazy raka nieinwazyjnego przechodzą bez wyraźnych granic w obrazy raka naciekającego.

Kottmeier wyróżnia w raku przedinwazyjnym dwie postaci: typ klasyczny i podejrzany o inwazję.

Old [42] natomiast, na podstawie bardzo dokładnych i długoletnich obserwacji, podzielił obrazy raka przedinwazyjnego na 4 grupy: alfa, beta, gamma i delta. Do grupy alfa należą przypadki graniczne, gdzie jeszcze nie można rozpoznać raka przedinwazyjnego, do grupy delta te, gdzie inwazji nie można ani wyłączyć, ani na pewno ustalić. Autor opiera klasyfikację na tej zasadzie, że odrębności histologiczne są wynikiem ciągłego, nieprzerwanego postępu zmian, jako wyrazu wzrastającej aktywności nowotworowej.

W zależności od tego, czy przeważają procesy rozrostu (prolifracji) czy dystrofii, obserwuje się postać postępującą lub „cofającą” się raka przedinwazyjnego, oczywiście prognostycznie różne.

Przybora odróżnia dwa typy raka śród nabłonkowego: typ A – w którym nabłonek atypowy nie wykazuje odczynu ze strony tkanki łącznej, i typ B – gdzie wzrostowi atypowego nabłonka towarzyszy odczyn ziaminowy w podścielisku. Wczesną inwazję autor dzieli na punktową i terenową [46].

Podział zaproponowany przez Laskowskiego, uwzględniający również obrazy pośrednie, w swoim założeniu potwierdza stopniowy charakter przemian rakowych.

Większość autorów sądzi, że zmiana o charakterze raka przedinwazyjnego jest tylko jednym ogniwem w łańcuchu przemian od zmian dysplastycznych do naciekania nowotworowego [2, 9, 10, 18, 19, 25, 27–31].

Nie można jednak przewidzieć, kiedy i na podłożu jakich zmian rozwija się rak.

Wahi podkreśla, że wzrastająca liczba figur podziału, zmiany w jądrze oraz rozrost komórek warstwy podstawowej usposabiają do zmian złośliwych.

Według Golbert w miejscu naciekania następuje w komórkach znaczne powiększenie jąder, figury podziału stają się coraz liczniejsze i bardziej atypowe, pojawiają się komórki podobne do komórek kolczystych. Naciekanie rozwija się zwykle nie z całej uprzednio istniejącej zmiany, lecz ogranicza się do bardzo małej przestrzeni.

Przedstawiłam szereg różnych doniesień ze względu na brak jednolitości poglądów co do podziału raka przedinwazyjnego.

Zjawisko inwazyjności nowotworu jest bardzo złożone, można je rozpatrywać ze stanowiska klinicznego, biologicznego, morfologicznego, histochemicznego i wielu innych [60, 63, 66, 67].

Do czynników warunkujących inwazyjność należy zaliczyć zdolność komórek nowotworowych do wnikania w podścielisko, ich żywotność, przejawiającą się prawdopodobnie wytwarzaniem pewnych czynników, a także stan fizykochemiczny podścieliska.

Wiązanie inwazyjności nowotworu wyłącznie z komórką, tzn. z jej zdolnością do rozmnażania się oraz jej cechami morfologicznymi i chemicznymi, jest niewystarczające [17].

Histopatologicznie określa się w podścielisku stan naczyń krwionośnych, obecność nacieków komórkowych wokół ognisk utkania nowotworu, różne stopnie włóknienia itp.

Istnieje szereg swoistych dla nowotworów zmian w obrębie tkanki nabłonkowej i łącznej. Dla wykazania tych zmian niezbędne są jednak badania histochemiczne [16, 17].

W zmienionym nowotworowo nabłonku można wykazać różnice w budowie i składzie chemicznym przez porównanie go z nabłonkiem prawidłowym. Dla lepszej oceny zmian należy je również porównać ze zmianami w stanach przedrakowych, a więc w różnych okresach przemian nowotworowych.

Według niektórych autorów stan błony podstawnej oraz stan podścieliska i jego „przepuszczalność” dla komórek nowotworu stanowi ważny czynnik w rozprzestrzenianiu się raka [9, 10, 16–18, 25, 32, 36, 39, 53, 55, 63–65].

Z pojęciem raka przedinwazyjnego bardzo ściśle wiąże się sprawa stanu błony podstawnej. Przez wiele lat dyskutowano, czy istnieje błona podstawna jako składnik stały, odgraniczający nabłonek wielowarstwowy płaski od niżej znajdującej się tkanki łącznej [1, 5, 20, 27, 44, 47].

Jednakże wprowadzenie do klinicznego podziału raka stopnia 0 i przyjęcie określenia, że jest to zmiana o cechach raka, ale nie przekraczająca błony podstawnej, nie tylko przekreśliło wątpliwości co do istnienia błony podstawnej, lecz przeciwnie – uwypukliło jej nieposlednią rolę w procesie naciekania nowotworowego.

Istnieje wiele badań na temat stanu błony podstawnej u człowieka w różnych nowotworach złośliwych [22, 64, 65], w warunkach fizjologicznych i patologicznych, m.in. także w narządzie rodnym. Opisano stan błony podstawnej w poszczególnych jednostkach chorobowych, ujmując jednak ten problem statycznie.

Wiadomo, że wskutek rozwoju nowotworu zachodzi szereg zmian w jego podścielisku, a zmiany w komórkach nowotworu mogą być wynikiem jego przystosowania do bytowania w nowych warunkach. Sądziłam, że zmiany mogą dotyczyć nie tylko podłoża i nabłonka, lecz również błon podstawnych, postanowiłam więc prześledzić ich stan w szyjce macicy u obserwowanych przeze mnie chorych.

Podstawowe metody barwienia histologicznego, takie jak barwienie hematoxyliną i eozyną, nie wystarczają, jak wiadomo, do wykazania błony podstawnej [43, 44, 47]. Dopiero wybiórcze barwienia histochemiczne ujawniają jej obecność i umożliwiają określenie jej składników.

Za pomocą tych badań mogłam wykazać, że błona podstawna w szyjce macicy składa się z dwóch zasadniczych składników: włóknkowych i bezpostaciowych.

Istota bezpostaciowa barwiła się na czerwono w odczynie PAS. Znikała w preparatach po blokowaniu dimedonem przed zastosowaniem metody PAS, utrzymywała się natomiast po trawieniu diastazą.

Część włóknkowa błony podstawnej ujawniała się po barwieniu preparatów według metody Gordona i Sweeta.

W skład błony podstawnej według danych z piśmiennictwa wchodzi bezpostaciowa podstawowa substancja PAS dodatnia oraz włókna srebrochłonne określane jako retikulinowe [22, 64, 65].

W skład bezpostaciowej substancji podstawowej wchodzi mukopolisacharydy oraz glikoproteidy. Włókna retikulinowe (według Reagana) można różnicować za pomocą barwienia srebrem.

Włókna kolagenowe są elementem niestałym w błonie podstawnej. Według większości autorów błona podstawna jest wytworem tkanki łącznej, według nielicznych – nabłonka [1, 17, 22, 24].

Na podstawie wyników moich badań nie można odpowiedzieć na pytanie, czy zmiany w błonach podstawnych są wynikiem przemian zachodzących pierwotnie w nabłonku, czy w podścielisku, czy też oddziaływanie obu rodzajów przemian zachodzi równolegle.

Błony podstawne w przypadkach paratypii lekkiego i średniego stopnia stanowiły z reguły twór ciągły, natomiast wygląd i grubość błon zmieniała się bardzo wyraźnie w miarę nasilania się w nabłonku zmian paratypowych.

Najgrubsze błony, tworzące jednolitą warstwę, stwierdzałam w paratypii ciężkiego stopnia i w raku przedinwazyjnym.

Najmniej wyraźne były różnice grubości błon podstawnych w ciężkiej paratypii i w raku przedinwazyjnym; pozwala to wysnuć wniosek, że ciężkie zmiany paratypowe kryją w sobie duże potencjalne możliwości przemian w kierunku nowotworu.

Zauważyłam, że narastanie zmian morfologicznych w nabłonku wpływa na stan błony podstawnej. Możliwe, że jej stan zależy od działania zmienionego nabłonka na podścielisko.

Spostrzeżenia moje są tylko częściowo podobne do spostrzeżeń innych autorów.

Wydaje się, że postępującego zgrubienia błony podstawnej nie można tłumaczyć wyłącznie „obroną” przed przenikaniem komórek nowotworowych w podścielisko, jest natomiast prawdopodobne, że czynnik pobudzający rozwój nowotworu wywiera równocześnie wpływ na stan błony podstawnej.

Uszkodzenie na niewielkiej przestrzeni błony podstawnej w przypadkach raka przedinwazyjnego nie zawsze świadczy o rozpoczynającym się nacieku. Stan zapalny i rozwój ziarniny w podścielisku mogą się przyczynić do ogniskowego zniszczenia błony podstawnej.

Wyraźne błony podstawne występowały zarówno w raku nieinwazyjnym jak i w inwazyjnym; w tym ostatnim ulegały uszkodzeniu w miejscach naciekania nowotworowego, zwykle jednak na małej przestrzeni.

Rozmieszczenie mukopolisacharydów kwaśnych (MPS-k) było niejednakowe w poszczególnych obrazach histologicznych. W przypadkach paratypii i w raku przedinwazyjnym MPS-k występowały najobficiej pod nabłonkiem. Odczyn pod nabłonkiem był o wiele silniejszy niż w podścielisku i wokół ognisk rakowych wnikaających w podścielisko.

Dużo MPS-k widziałam wokół naczyń i gruczołów, zaczopowanych komórkami rakowymi. Zauważyłam także, że w miarę nasilania się odczynów zapalnych nasilenie odczynu na MPS-k wyraźnie się zmniejszało.

Duże nacieki zapalne utrudniały ocenę stanu błon podstawnych oraz wpływały na zmniejszenie odczynu na kwaśne mukopolisacharydy.

Według wielu autorów ilość MPS—k w sprawach nowotworowych jest zmienna, lecz poziom ich jest na ogół podwyższony.

Duża liczba komórek tucznych w tkance łącznej otaczającej nowotwór ma świadczyć o obronnej roli tej tkanki.

Zmiany zachodzące w tkance łącznej okołonowotworowej są bardzo złożone, a czynniki uszkodzające ją nie są jeszcze dokładnie poznane. Samo rozmieszczenie MPS—k (nasilenie odczynu) w podścielisku może dać ogólną orientację w zachodzących zmianach.

O ile mało sporów toczy się na temat raka inwazyjnego lub przedinwazyjnego, o tyle dużo jest niejasności w zagadnieniu paratypii, a zwłaszcza rozwoju raka na tym podłożu. Co szkoła, to inny pogląd. Różnice w zapatrywaniach i poglądach wynikają tu bardzo często z niejednakowego materiału, który poddaje się badaniu.

Należy też brać pod uwagę środowisko i warunki bytowania kobiet mających już paratypię. Według moich spostrzeżeń, opartych na dużym liczbowo materiale klinicznym i badaniach seryjnych, uważam, że paratypia każdego stopnia stanowi istotne zagrożenie rakiem.

Rozwój procesu bywa różnie długi, znacznie krótszy jest okres „utajenia” w przypadkach ciężkiego stopnia.

W przypadkach ciężkiej, nieleczonej paratypii rozwój raka obserwuje się częściej niż w przypadkach paratypii lekkiego i średniego stopnia.

O wzrastającym pomimo leczenia zagrożeniu rakiem w przypadkach paratypii świadczą m.in. utrzymujące się w rozmazach obrazy III grupy, nieprawidłowy przebieg naczyń na tarczy części pochwowej w obrazie kolposkopowym i utrzymywanie się paratypii oraz grubienie błon podstawnych w wycinkach.

W miarę nasilania się morfologicznych oznak zagrożenia rakiem błony podstawne grubieją, osiągając swą maksymalną grubość w ciężkiej paratypii i w raku przedinwazyjnym.

Do wczesnej diagnostyki raka należałoby więc wprowadzić badanie stanu błon podstawnych.

Nasilanie się paratypii oraz pojawianie się atypii w nabłonku jest równoległe do wzrostu grubości błon podstawnych.

Metodami wybiórczymi dla badania stanu błon podstawnych, dającymi się zastosować w każdej pracowni histologicznej, są: barwienie PAS i srebrzenie według metody Gordona i Sweeta.

Określenie stanu błony podstawnej, obok skojarzonych badań cytologiczno-kolposkopowo-histopatologicznych, pozwala wcześniej rozpoznać zagrożenie rakiem oraz dokładniej określić sposób leczenia.

Ustalenie wytycznych postępowania diagnostycznego i leczniczego pozwoli na łatwiejsze uchwycenie tych stanów paratypii lekkiego czy średniego stopnia, które są potencjalnym źródłem bujania nowotworowego.

VIII. WNIOSKI

1. Paratypia jest stanem, który bez względu na stopień nasilenia może się stać punktem wyjścia rozwoju raka.
2. Paratypię ciężkiego stopnia należy rozpoznawać tylko na podstawie seryjnego badania histopatologicznego usuniętej szyjki, podobnie jak się to przyjmuje w raku przedinwazyjnym.
3. Na podstawie obrazu morfologicznego paratypii i raka przedinwazyjnego można z pewnym prawdopodobieństwem przewidywać dalszy rozwój procesu.
4. Badanie stanu błony podstawnej w szyjce macicy ma duże znaczenie zarówno rozpoznawcze i rokownicze, jak lecznicze; do wczesnej diagnostyki raka należałoby zatem wprowadzić badanie błon podstawnych jako obowiązujące.

IX. PIŚMIENNICTWO

- [1] Ashworth C.T., Luibel F.J., Sanders E., Epithelium of normal cervix uteri studied with electron microscopy and histochemistry. *Amer. J. Obst. Gyn.* 79, 6, 1143, 1960.
- [2] Bielicki A., Rak przedinwazyjny szyjki macicy w świetle współczesnej wiedzy oraz ocena porównawcza jego cech biologicznych. *Nowotwory* 5, 36, 1955.
- [3] Bulska-Serini M., Klinika raka przedinwazyjnego. *Nowotwory* 5, 27, 1955.
- [4] Ciba Foundation Study Group Nr 3., Cancer of the cervix — diagnosis of early forms. London 1959.
- [5] Corscaden J.A., Gynecologic cancer. Williams a. Wilkins Co., Baltimore 1962.
- [6] Czamecki W., Soszka S., Morfologiczny obraz tkanki łącznej raka części pochwowej. *Pol. Tyg. Lek.* 8, 1266, 1953.
- [7] Dobek S., Metodyka wczesnego wykrywania raka macicy ze szczególnym uwzględnieniem kolposkopii. *Gin. Pol.* 6, 621, 1958.
- [8] Dougherty C.M., Relationship of normal cells to tissue space in the uterine cervix. *Amer. J. Obst. Gyn.* 84, 6, 648, 1962.
- [9] Dux K., Patogeneza raka szyjki macicy. *Nowotwory* 4, 184, 1954.
- [10] Dux K., Zakrzewski Z., Etiologia i patogeneza nowotworów. W: *Biologia nowotworów*. PZWL, Warszawa 1955.
- [11] Figge D.C., Alvarez R.R., Brown D.K., Fullington W.R., Long-range studies of the biologic behavior of the human uterine cervix. *Amer. J. Obst. Gyn.* 84, 5, 638, 1962.
- [12] Fluhman C.F., The histogenesis of acquired erosions of the cervix uteri. *Amer. J. Obst. Gyn.* 82, 970, 1961.
- [13] Foote F.W., Stewart F.W., The anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix cancer. *Cancer* 1, 431, 1948.
- [14] Ganse R., Vertiefung der Kolposkopie. *Zlb. Gyn.* 4, 1551, 1954.
- [15] Glauhaar E., Die For- und Frühstadien des Portiokarzinoms. *Morfogenese, Klinik und Therapie. Gynaecologia*, Basel, 1, 196, 1951.
- [16] Godlewski H., Histochemiczne metody wykrywania wielocukrowców i ich ocena. *Post. Hig. Med. Dośw.* 14, 155, 1960.
- [17] Godlewski H., Rys historyczny tkanki nowotworowej i stanów przedrakowych. *Nowotwory* 8, 3-4, 195, 1958.

- [18] *Golzman L.L., Shreynor A.F.*, To the problem of some histochemical and morphological peculiarities of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Acta Unio Intern. contra Cancrum* 19, 6-7, 1368, 1963.
- [19] *Govan A.D.T., Haines R.M., Langley F.A., Taylor C.W., Woodcock A.S.*, Changes in the epithelium of the cervix uteri. *J. Obst. Gyn. Brit. Cmwth* 73, 6, 883, 1966.
- [20] *Graham J.B., Sotto L.S., Paloucek F.P.*, Carcinoma of the cervix. W. B. Saunders, Philadelphia 1962.
- [21] *Green G.H.*, Pregnancy following cervical carcinoma in situ. *J. Obst. Gyn. Brit. Cmwth* 73, 6, 897, 1966.
- [22] *Grynsztajn A.*, Błony podstawne w szyjce macicy u kobiet dorosłych w różnych stanach chorobowych. Praca doktorska, Łódź 1964.
- [23] *Herovici C.*, La clóture conjonctive pérítumorale. *Bull. Assoc. Franç. Étude Cancer* 49, 278, 1962.
- [24] *Otsuka Hisashi*, Basement membrane in Ca in situ and early invasivum carcinoma of the uterine cervix. Abstr. of Papers, IX Intern. Cancer Congress, Tokio 1966, 572.
- [25] *Homburger-Fishman*, Physiopathology of cancer. Hoeber Harper Book, New York 1958.
- [26] *Kawecka M.*, Cytodiagnostyka raka. PZWL, Warszawa 1956.
- [27] *Kazushige Higuchi, Tsutomu Hosokawa, Masaharu Iwata*, Studies on the carcinoma in situ of the uterine cervix. Abstr. of Papers, IX Intern. Cancer Congress, Tokio 1966, 572.
- [28] *Kern J.*, Colposcopic findings in carcinoma in situ. *Amer. J. Gyn. Obst.* 82, 6, 1409, 1961.
- [29] *Kern G.* Carcinoma in situ. Springer -V., Berlin 1964.
- [30] *Kirkland J.A.*, Carcinoma in situ - diagnosis and prognosis. *J. Obst. Gyn. Brit. Cmwth* 70, 2, 232, 1963.
- [31] *Kolstad P.*, Carcinoma of the cervix, stage 0. *Amer. J. Obst. Gyn.* 96, 8, 1098, 1966.
- [32] *Koss L.G.*, Diagnostic cytology and its histopathologic bases. J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1961.
- [33] *Królikowska M., Palińska-Weese Z., Paluchowa O.*, Wartość rozmazów pochwo-
wych dla wczesnego rozpoznania raka. *Gin. Pol.* 32, 2, 251, 1961.
- [34] *Krygier A., Stojatowski K.*, Mukopolisacharydy istoty podstawowej tkanki łącz-
nej w stanach zapalnych, w niektórych zwyrodnieniach naczyń i sprawach nowo-
tworowych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 14, 190, 1960.
- [35] *Laskowski J.*, Badania nad przedinwazyjnym rakiem szyjki macicy. *Nowotwory* 4, 5, 1954.
- [36] *Limburg H.*, Die Frühdiagnose des Uterus Carcinoma. Thieme V., Stuttgart 1965.
- [37] *Lubelski A.*, Morfogeneza raka przedinwazyjnego szyjki macicy. PZWL, Warszawa 1953.
- [38] *Mussey E., Dacker D.G.*, Intraepitheliale carcinoma of the cervix in association with pregnancy. *Amer. J. Obst. Gyn.* 97, 1, 30, 1967.
- [39] *Novak E., Novak E.R.*, Textbook of Gynecology. Williams a. Wilkins Co., Bal-
timore 1956.
- [40] *Nudolskaja O.E.*, Predrakowye sostojanija szejki i tieha matki. Miedgiz, Moskwa 1947.
- [41] *Old J.W., Jones P.G.*, A long-term follow-up of 23 unsuspected cases of 6-10
year duration without interim treatment. *Cancer* 18, 12, 1598, 1965.

- [42] Old J.W., Wielenga G., Von Haam E., Squamous carcinoma in situ of the cervix. I. Classification and histogenesis, II. Topography and clinical correlations. *Cancer* 18, 12, 1965.
- [43] Pearce E.A.G., *Histochemia teoretyczna i stosowana*. PZWL, Warszawa 1957.
- [44] Pearce J.B., Midgley A.R., Sri Ran J., The histogenesis of basement membranes. *J. Exp. Med.* 117, 339, 1963.
- [45] Peterson O., Precancerous changes of the cervical epithelium in relation to manifest cervical carcinoma. Clinical and histological aspects. *Acta radiol. (Stockh.)*, Suppl. 127, 9, 168, 1955.
- [46] Przybora L., *Odmiany kancerogenezy nowotworów narządu rodne*. Pamiętnik XVI Zjazdu PTC Łódź. PZWL, Warszawa 1967.
- [47] Pundel J.P., Moizheim P., Beckius C., La membrane basale de l'épithélium pavimenteux du vagin et du col uterin. *Gynecol. Obst.* 66, 2, 125, 1967.
- [48] Reagan J.W., Hamon M.J., Dysplasia of the uterine cervix. *Amer. N.Y. Acad. Sc.* 63, 1236, bis, 1956.
- [49] Riva H.L., Hefner J.D., Kawasaki D.M., Carcinoma in situ of the cervix. *Obst. Gyn.* 17, 5, 525, 1961.
- [50] Roszkowski I., Przybora L., Wolna M., Rak przedinwazyjny szyjki macicy. *Gin. Pol.* 29, 4, 447, 1958.
- [51] Simm S., *Cytodiagnostyka nadżerki szyjki macicy*. Pozn. Tow. Przyj. Nauk, Poznań 1960.
- [52] Soszka S., Wartość metody Papanicolaou w rozpoznawaniu raka macicy. *Nowotwory* 1, 171, 1950.
- [53] Soszka S., Przepuszczalność tkanki łącznej w raku części pochwowej. *Nowotwory* 6, 15, 1956.
- [54] Stawska E.J., Lewina D.W., *Kombinirowanyj cytologiczeskij mietod diagnostiki raka żeńskich połowych organow*. Miedgiz, Moskwa 1952.
- [55] Szabad L.M., Stany przedrakowe i profilaktyka raka. *Nowotwory* 10, 3-4, 1960.
- [56] Teter J., Rak przedinwazyjny szyjki macicy. *Gin. Pol.* 22, 497, 1951.
- [57] Teter J., Seweryńska J., W sprawie wskazań do oszczędzającego postępowania w raku przedinwazyjnym szyjki macicy. *Gin. Pol.* 31, 3, 1960.
- [58] Thornton W.N., Fox C.H., Smith D.E., Relationship of the squamocolumnar junction and the endocervical glands to the Ca in situ of the cervix uteri developing on basis of ectopia. *Acta Unio Intern. contra Cancrum* 19, 6-7, 1377, 1963.
- [59] Weese-Palińska Z., Paratypia a rozwój raka szyjki macicy w świetle badań własnych. *Praca doktorska*. Łódź 1966.
- [60] Wespi H.J., Gedenken zum Begriff des Oberflächenkarzinoms. *Gynaecologie - Basel*, Supl. 2 ad vol. 134, 192, 1952.
- [61] Widły-Wirski F., Szamborski J., Szymańska K., Rak szyjki macicy. PZWL, Warszawa 1964.
- [62] Woodruff J.D., Mattingly R.F., Epithelial changes preceeding spindle-cell carcinoma of the cervix uteri. *Amer. J. Obst. Gyn.* 77, 5, 977, 1959.
- [63] Woźniak L., Histologia raka szyjki macicy ze szczególnym uwzględnieniem raka przedinwazyjnego. *Gin. Pol.* 24, 461, 1953.
- [64] Woźniak L., *Morfologia okołonowotworowej tkanki łącznej nabłonkowców skóry*. ŁTN, Łódź 1964.
- [65] Woźniak L., Kwaśne wielocukrowce w okołonowotworowej tkance łącznej. *Pamiętnik III Zjazdu Anat. Pat.*, 1964.
- [66] Zieliński T., Rak śródnabłonkowy szyjki macicy - zagadnienia kliniczne. *Gin. Pol.* 19, 4, 479, 1958.

- [67] Zieliński T., Observation clinique sur l'évolution des états précancéreux et la lesion dite—épithélioma in situ du col uterin. Gyn. Pratique, 4, 1963.

Streszczenie

Celem pracy była synteza wyników długoletniej obserwacji klinicznej i histologicznej raka przedinwazyjnego szyjki macicy, oraz tych przypadków paratypii, które w przebiegu długotrwałej obserwacji poprzedzały rozwój raka nieinwazyjnego lub nawet inwazyjnego.

Autorka zamierzała odpowiedzieć na pytanie, czy dynamika procesu ma związek z długością jego trwania, wiekiem chorych, sposobami leczenia i czasem, jaki upłynął od rozpoznania do leczenia, oraz czy istnieją jakieś szczególne postacie paratypii, częściej niż inne przechodzące w raka przedinwazyjnego lub inwazyjnego.

Oceńała przy tym wartość poszczególnych metod wykrywania oraz leczenia stanów przedrakowych oraz raka 0°. Swoje wieloletnie obserwacje kliniczne podbudowała badaniami histologicznymi, z uwzględnieniem stanu błon podstawnych i tkanki łącznej otaczającej ogniska nabłonkowe w przypadkach ciężkiej paratypii, raka przedinwazyjnego i raka inwazyjnego.

Badaniami objęła 190 chorych, obserwowanych w ciągu 15 lat — w tym 134 z rozpoznaniem raka przedinwazyjnego i 56 ze zmianami paratypowymi szyjki macicy. Grupę porównawczą stanowiło 40 chorych, operowanych z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy.

Metodyka pracy polegała na badaniach klinicznych i laboratoryjnych. Autorka wykonywała badania cytologiczne rozmazów pochwowych, badania kolposkopowe tarczy części pochwowej, badania histologiczne wycinków i materiału operacyjnego, dodatkowe barwienia histochemiczne w celu określenia stanu błon podstawnych (srebrzenie włókien retikuliny według metody Gordona i Sweeta oraz barwienie PAS). MPS—k wykrywała błękitem alcjanowym (według metody Steedmana).

Na podstawie własnych obserwacji autorka oceniła anatomiczne rozprzestrzenianie się raka, wiek badanych kobiet oraz czas, jaki upłynął od pierwszych objawów do rozpoznania wczesnych postaci raka. Oceniała przydatność badań cytologicznych i kolposkopowych, zwracając uwagę na stan naczyń na tarczy części pochwowej. Omówiła wyniki leczenia w zależności od badań histologicznych, a także rozrodzność i ciążę po wykonanych operacjach. Przedstawiła dokładnie losy kobiet z rozpoznaną paratypią, u których w przebiegu wieloletnich obserwacji rozwinął się rak szyjki macicy. Przedstawiła także dynamikę procesów zmian toczących się w nabłonku, opierając się na wynikach badania histomorfologicznego i histochemicznego. Dokonała analizy stanu błon podstawnych u tych samych kobiet, u których początkowo stwierdzała paratypię w nabłonku epidermizującym, a następnie stopniowe nasilenie się procesu, aż do raka włócznie. Autorka stwierdza, że paratypia jest stanem, który bez względu na stopień nasilenia może się stać podłożem rozwoju raka. Na podstawie obrazu morfologicznego paratypii i raka przedinwazyjnego można z dużym prawdopodobieństwem przewidywać dalszy rozwój procesu. Badanie stanu błony podstawnej w szyjce macicy ma duże znaczenie rozpoznawcze, rokownicze i lecznicze; do wczesnej diagnostyki raka należałoby je zatem wprowadzić jako obowiązujące.

Maria Królikowska

LONG-TERM CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL OBSERVATIONS
ON PARATYPIA AND PREINVASIVE CANCER OF THE
UTERINE CERVIX

Summary

The results of long-term clinical and histopathological studies on the preinvasive cancer of the uterine cervix are summarized. The cases of paratyphia with a long-term observation preceeding the preinvasive or even invasive cancer are included.

The work was aimed at checking whether the dynamics of the neoplastic transformation is to any extent related to its duration, age of the patient, applient treatment, time elapsing between the proper diagnosis and treatment, and whether there is any predisposition of any particular type of paratyphia to preinvasive or invasive transformation.

The value of the diagnostic and therapeutic methods concerning precancerous lesions and carcinoma in situ is discussed. The long-term clinical observations of severe paratyphia, preinvasive and invasive cancer, are confirmed by histologic studies with special attention to basal membranes and coniunctive tissue around the epithelial centres.

The studies concern 190 patients followed up for 15 years. Preinvasive lesions were diagnosed in 134 and paratyphia in 56. The control group consisted of 40 patients operated upon because of the invasive cancer of the uterine cervix.

The work includes both clinical and laboratory examinations, i.e. cytologic examination of the vaginal smears, colposcopy, histologic examination performed during the operation, and histochemical tests for basal membranes (Gordon-Sweet method for reticuline fibres, and PAS - staining). MPS were detected with alcyanine blue (according to Steedman).

Special attention was drawn to anatomic spreading of cancer, age of the patients examined, and period elapsing between the onset of the very first signs and symptoms and the diagnosis of early (preinvasive) cancer. The use of cytologic and colposcopic examination with special attention to vessels of the vaginal part was evaluated. The therapeutic results as related to the histologic picture, and gestation and pregnancy of women operated upon are discussed. Detailed follow-up of women with diagnosed paratyphia in whom cancer of the uterine cervix had developed during the long-term observation is reported. The dynamics of epithelial changes were studied in detail by histomorphologic and histochemical tests. Analysis of the basal membranes condition has been made in women in whom paratyphia in the epidermising epithelium had been diagnosed previously and in whom intensification of the process including the cancer stage did occur.

The author suggests the possibility of neoplastic transformation of all the forms of paratyphia independent on the degree of changes. The morphologic pictures of paratyphia and preinvasive cancer are very useful for prognosis. Examination of the uterine cervix basal membrane is of diagnostic, prognostic and therapeutic value. Therefore the author feels, the examination of the basal membranes should be introduced as routine in the early cancer diagnosis.

Мария Круликовска

ПАРАТИПИЯ И ПРЕДИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ
МАТКИ В ДЛИТЕЛЬНОМ КЛИНИЧЕСКОМ И ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОМ
НАБЛЮДЕНИИ

Содержание

Целью работы было обобщение результатов многолетних клинических и гистопатологических наблюдений прединвазивного рака шейки матки, а также тех случаев паратипии, которые предшествовали развитию прединвазивного или даже инвазивного рака в течении длительного наблюдения.

Автор старалась ответить на вопрос, имеется ли связь динамики процесса с его длительностью, с возрастом больных, методами лечения, длительностью периода между диагнозом и началом лечения, а также существует ли специальные виды паратипий, переходящие чаще чем другие в рак, прединвазивный и инвазивный.

Автор оценила значение различных методов диагностики и лечения предраковых состояний и рака *in situ*.

Свои многолетние клинические наблюдения обосновала она гистопатологическими исследованиями с учетом состояния основных мембран и соединительной ткани, окружающей эпителиальные очаги, в случаях резко выраженной паратипии, прединвазивного рака и инвазивного рака.

Исследования произведены у 190 больных, подданных наблюдению в течении 15 лет. 134 из них были с диагнозом прединвазивного рака, а 56 — с паратипическими изменениями шейки матки. Контрольная группа состояла из 40 больных, оперированных по поводу инвазивного рака шейки матки.

Методика работы основывалась на клинических обследованиях и на таких лабораторных исследованиях, как: цитологические исследования влагалищных мазков, кольпоскопия влагалищной части, гистопатологические исследования биопсийного и операционного материала, дополнительная гистохимическая окраска для выявления особенностей основных мембран (окраска серебром ретикулярных волокон по методу Гордон-Свита, окраска ПАС); МПС-К выявлено алыциановым синим по методу Сидмана.

В собственных наблюдениях оценено анатомическое распространение ракового процесса, возраст обследованных женщин, промежутки времени от первых симптомов до установления диагноза начальных стадий рака. Автор оценила пригодность цитологических исследований

и кольпоскопии с учетом характера кровеносных сосудов на влажной части и проанализировала результаты лечения в зависимости от гистопатологической картины.

Автор очень подробно описала судьбу женщин с диагностированной паратипией, у которых в течении многолетнего наблюдения развился рак шейки матки. Подробно рассмотрела динамику процессов, происходящих в эпителии, на основании гистоморфологических и гистохимических исследований. Произвела анализ состояния основных мембран у женщин, у которых сначала была выявлена паратипия в эпидермизирующем эпителии а впоследствии отмечено постепенное развитие процесса до рака включительно.

Автор показала, что паратипия независимо от степени выраженности может быть почвой для развития рака. На основании морфологической картины паратипии и прединвазивного рака можно с большой вероятностью предвидеть дальнейшее развитие процесса.

Исследование основной мембраны в шейке матки имеет большое диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение. Поэтому исследование основных мембран необходимо ввести как один из обязательных методов при ранней диагностике рака.

MIKROFOTOGRAFIE

Mikrofot. 1

Erosio epidermisata. Paratypia gradu levi. Wycinek pokryty nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Warstwowość prawidłowa. Pojedyncze komórki paratypowe. Barwienie hematoksyliną i eozyną (HE). Powiększenie ok. 300 ×.

Mikrofot. 2

Erosio epidermisata. Paratypia gradu levi. Wycinek pokryty nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Warstwowość prawidłowa. Nieliczne komórki paratypowe. W podścielisku widoczny naciek zapalny. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 3

Erosio epidermisata. Paratypia gradu mediocri. Wycinek pokryty nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Warstwowość miejscami prawidłowa, miejscami układ komórek chaotyczny. Dość liczne komórki paratypowe. Figury podziału również w górnych warstwach nabłonka. W podścielisku i między komórkami nabłonka widoczny naciek zapalny. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 4

Paratypia gradu mediocri. Wycinek pokryty nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Warstwowość w górnych warstwach widoczna, w dolnych komórki ułożone chaotycznie. Znaczna liczba komórek paratypowych. W podścielisku i nabłonku naciek zapalny. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 5

Erosio glandularis fere epidermisata. Paratypia gravis. Komórki nabłonka ułożone chaotycznie, w znacznej większości paratypowe. Pod nabłonkiem widoczny gruczoł wysłany nabłonkiem cylindrycznym. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 6

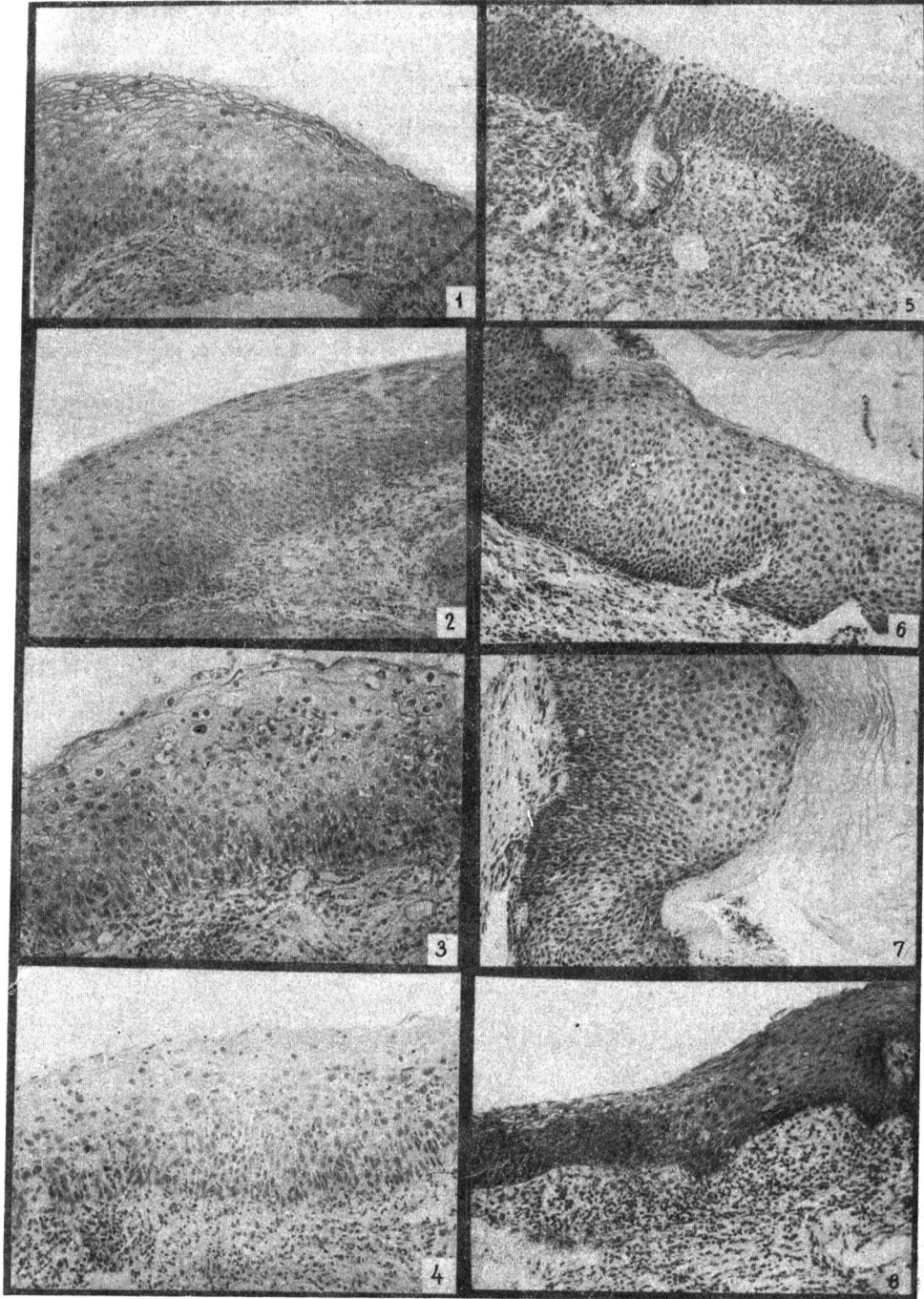
Erosio epidermisata. Paratypia gravis. Układ komórek chaotyczny. Warstwowości nabłonka brak. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 7

Erosio epidermisata. Paratypia gravis. Leukoplakia. Wycinek pokryty nabłonkiem paratypowym rogowaciejącym. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 8

Paratypia gravis. HE. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 9

Carcinoma intraepitheliale. Widoczny gruczoł wytapetowany nabłonkiem atypowym. HE. Pow. ok. 200 ×.

Mikrofot. 10

Carcinoma intraepitheliale. Wycinek pokryty częściowo nabłonkiem paraepidermoidalnym prawidłowym, częściowo zaś atypowym. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 11

Carcinoma intraepitheliale. Nabłonek atypowy, dobrze odgraniczony od podścieliska. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 12

Carcinoma intraepitheliale. Odgraniczenie od podścieliska miejscami zatarte. W podścielisku widoczny naciek zapalny. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 13 i 14

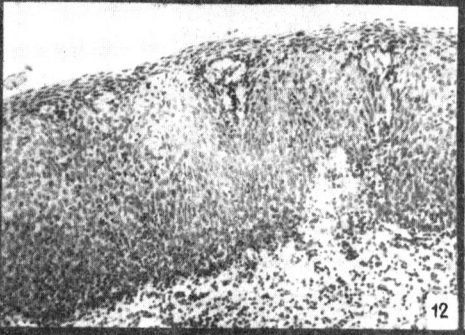
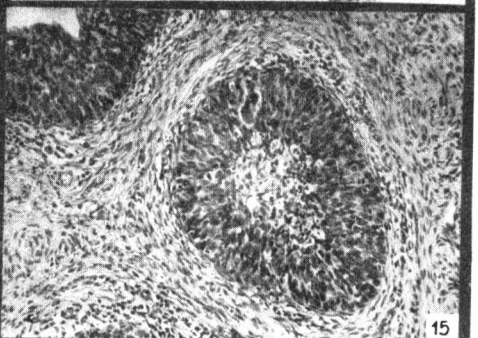
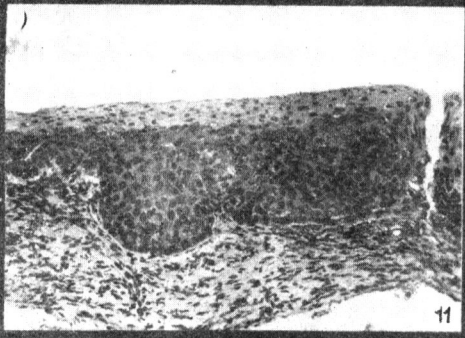
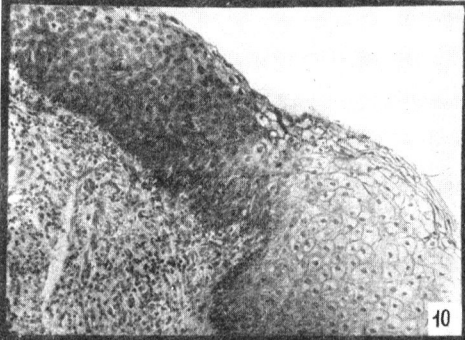
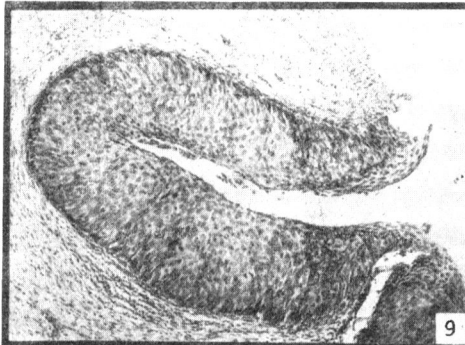
Carcinoma intraepitheliale. Gruczoł z częściowo zachowanym nabłonkiem cylindrycznym, częściowo wysłany nabłonkiem atypowym. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 15

Carcinoma intraepitheliale. Gruczoł wytapetowany i wypełniony nabłonkiem atypowym. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 16

Carcinoma intraepitheliale. *Hyperplasia acanthotica*. HE. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 17

Carcinoma intraepitheliale. Hyperplasia plana. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 18

Carcinoma intraepitheliale. Znaczny polimorfizm komórek. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 19

Carcinoma probabiliter praeinvasivum. Granica między nabłonkiem i podścieliskiem zaznaczona słabo. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 20

Carcinoma probabiliter invasivum (invasio incipiens). HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 21

Carcinoma planoepitheliale (microinvasio). Komórki nowotworowe zmieszane z naciekiem zapalnym. Niemal zupełny brak odgraniczenia tkaniny nowotworu od podścieliska. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 22

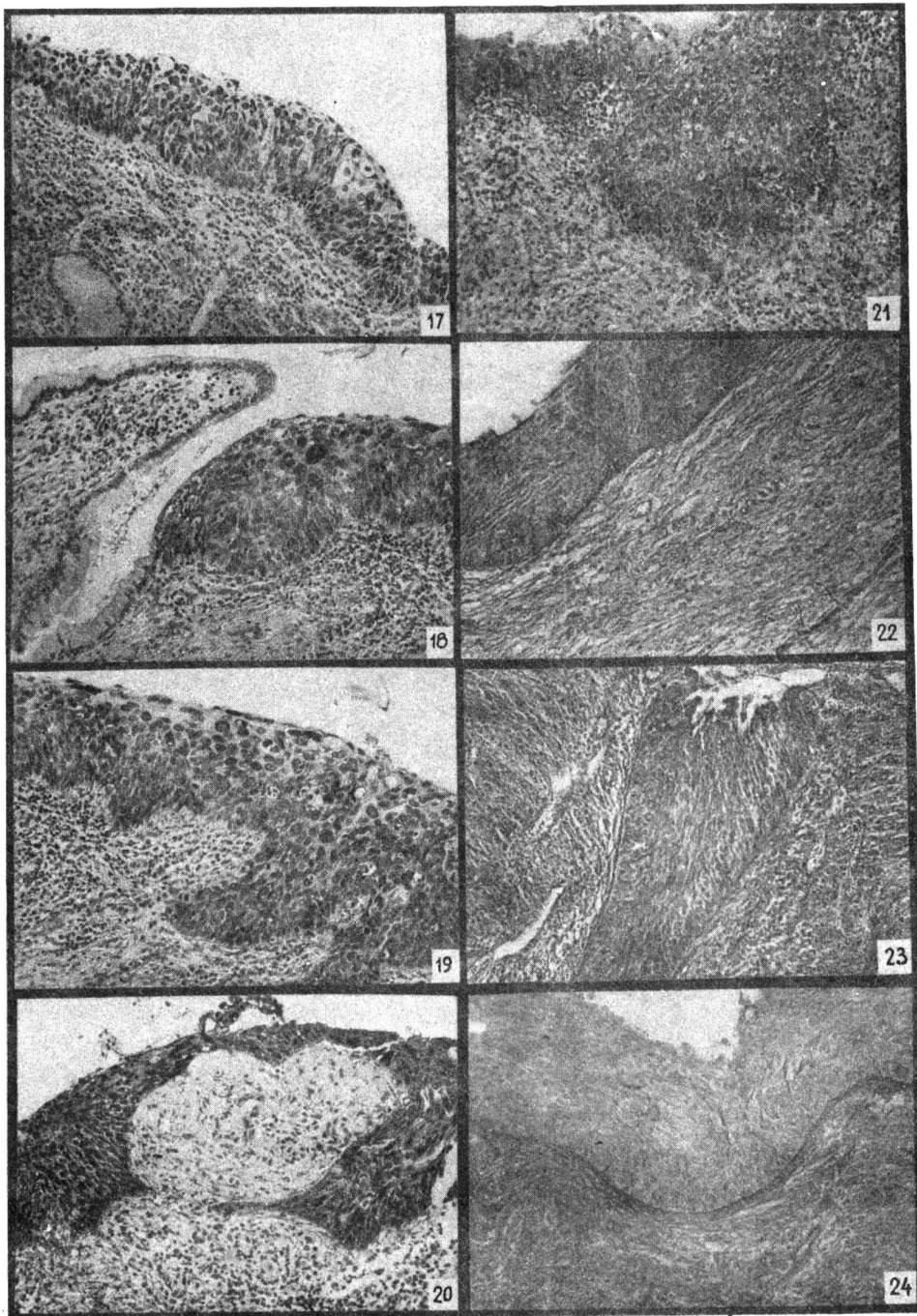
Paratypia gravis. Ciągła, gruba błona podstawna pod nabłonkiem paratypowym. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 23

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna gruba błona podstawna pod nabłonkiem rakowym, wyściełającym gruczoł. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 24

Carcinoma intraepitheliale. Ciągła gruba błona podstawna pod nabłonkiem. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 25

Paratyphia gravis. Wyraźna część srebrochłonna błony pod nabłonkiem paratypowym. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 26

Paratyphia gravis aut *carcinoma intraepitheliale*. Gruba część srebrochłonna błony pod zepidermizowanym gruczolem. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 27

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna gruba płona podstawna. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 28

Carcinoma intraepitheliale. Tapetowanie gruczolów nabłonkiem rakowym. Błona podstawna wyraźna, ciągła. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 29

Carcinoma intraepitheliale. Tapetowanie gruczolów nabłonkiem rakowym. Ciągła błona podstawna. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 30

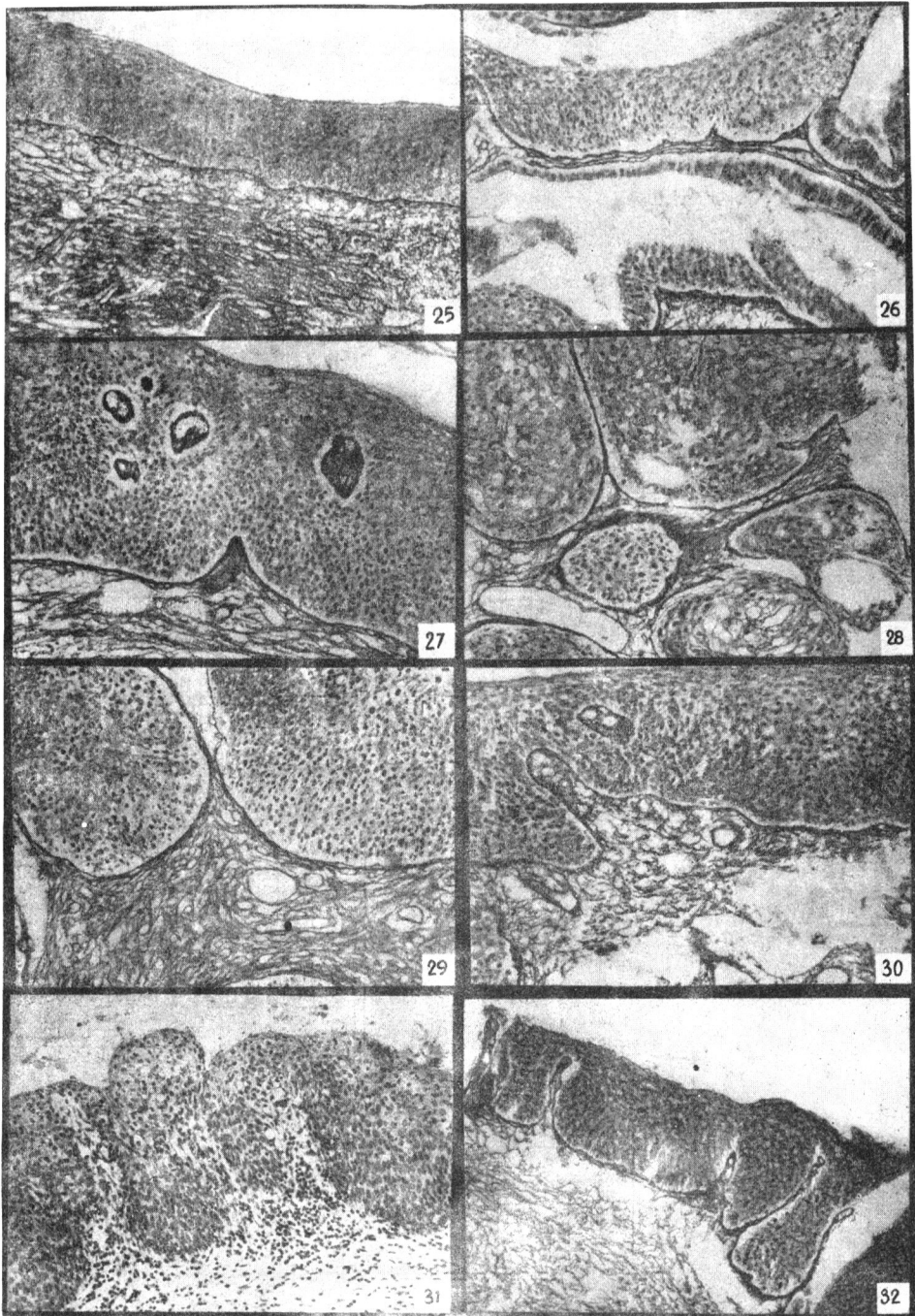
Carcinoma intraepitheliale. Miejscami bardzo gruba, miejscami cieńsza, ale ciągła błona podstawna. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 31

Carcinoma intraepitheliale. Miejscami rozrost akantotyczny. HE. Pow. ok. 300 ×. Ten sam preparat — patrz mikrofot. 32.

Mikrofot. 32

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźne błony pod nabłonkiem. Srebrzenie Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 33

Carcinoma intraepitheliale. Widoczny naciek zapalny w podścielisku. HE. Pow. ok. 300 ×. Ten sam preparat — patrz mikrofot. 34

Mikrofot. 34

Carcinoma intraepitheliale. Wyrażna część srebrochłonna błony. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 35

Carcinoma intraepitheliale. HE. Pow. ok. 300 ×. Ten sam preparat — patrz mikrofot. 36.

Mikrofot. 36

Carcinoma intraepitheliale. Wyrażna gruba i ciągła część srebrochłonna błony podstawnej. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 500 ×.

Mikrofot. 37

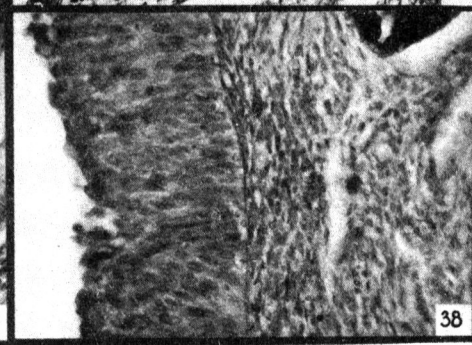
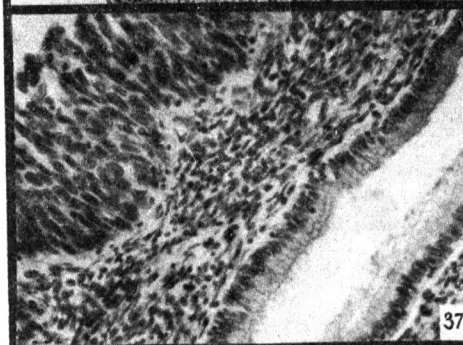
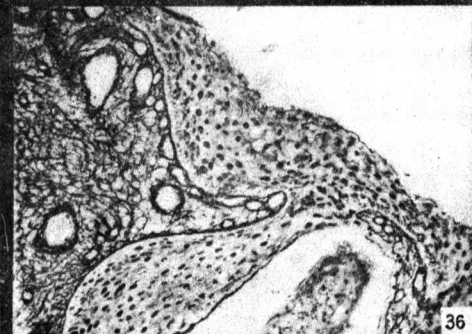
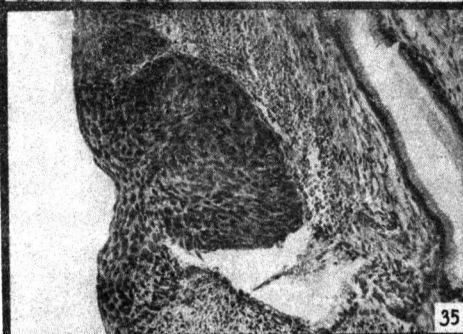
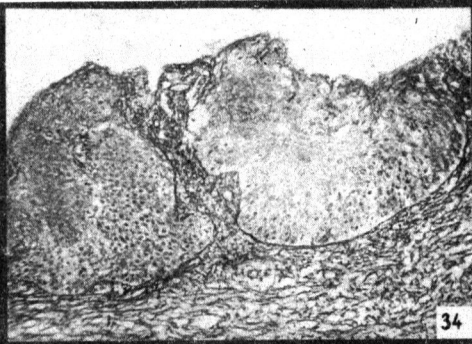
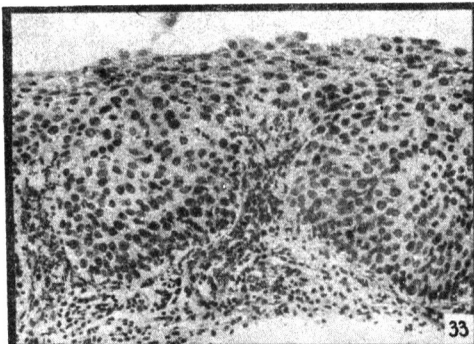
Carcinoma intraepitheliale. HE. Pow. ok. 500 ×. Ten sam preparat — patrz mikrofot. 38.

Mikrofot. 38

Carcinoma intraepitheliale. Błona wyraźna, jednolita i ciągła. Barwienie PAS. Pow. ok. 500 ×.

Mikrofot. 39

Carcinoma intraepitheliale. Inne miejsce tego samego preparatu. Wyrażna część srebrochłonna błony. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 40

Carcinoma planoepitheliale. *Invasio incipiens*. W podścielisku widoczny naciek zapalny. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 41

Carcinoma microinvasivum. Błona podstawna miejscami rozsypana, miejscami jej brak. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 42

Invasio incipiens. Niewidoczne włókna srebrochłonne błony. Widać natomiast włókna srebrochłonne podścieliska. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 43

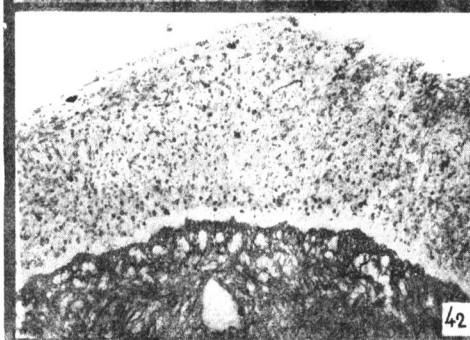
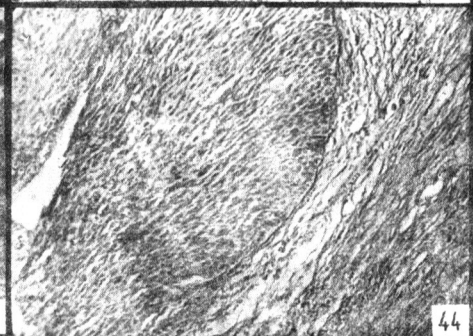
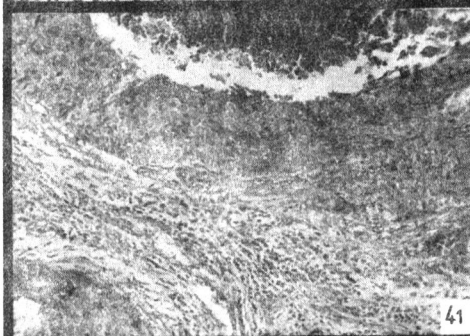
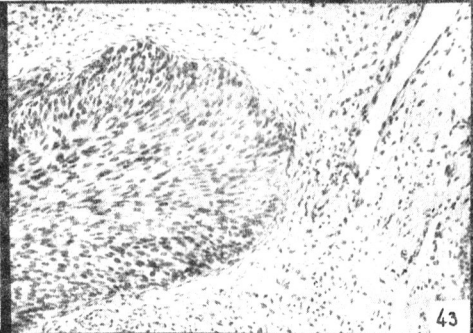
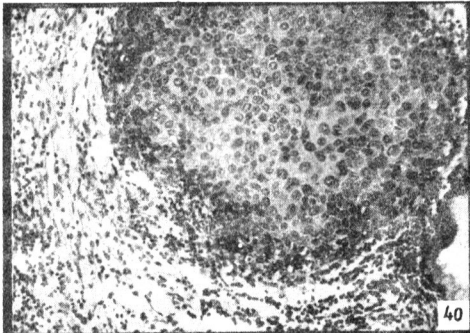
Carcinoma intraepitheliale. HE. Pow. ok. 300 ×. Ten sam preparat — patrz mikrofot. 44 i 45.

Mikrofot. 44

Carcinoma intraepitheliale. Widoczna błona podstawna dość cienka, ciągła. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 45

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna błona podstawna pod nabłonkiem. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.



Mikrofot. 46

Carcinoma intraepitheliale. Nieswoisty naciek zapalny podścieliska. HE. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 47

Carcinoma intraepitheliale. Ciągła wyraźna błona podstawna. Nagromadzenie ciał PAS dodatnich w gruczołach. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 48

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna cienka część srebrochłonna błony. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 49

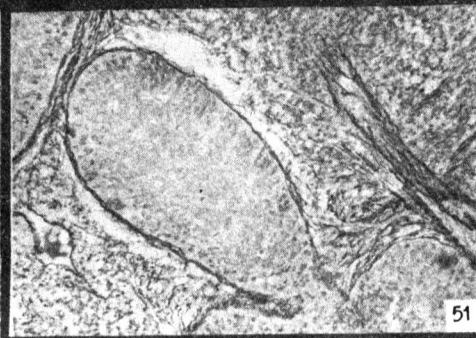
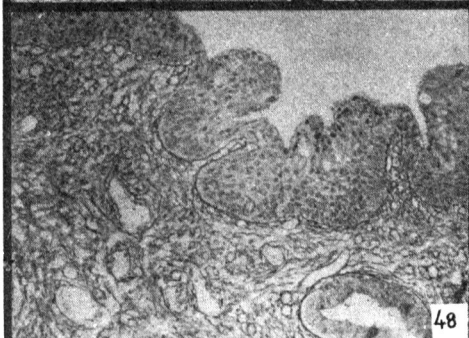
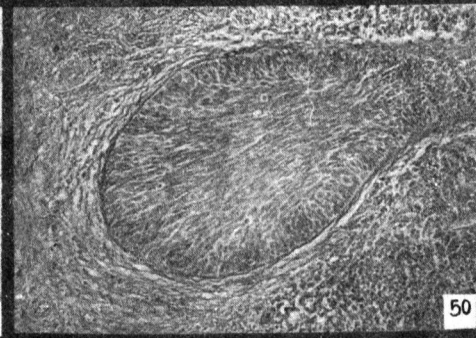
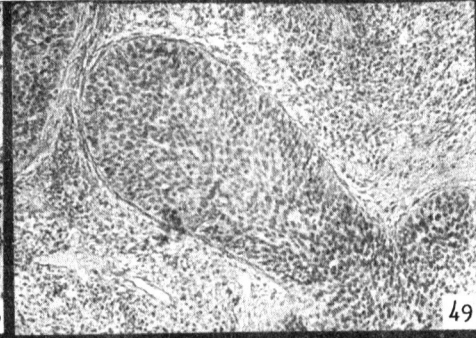
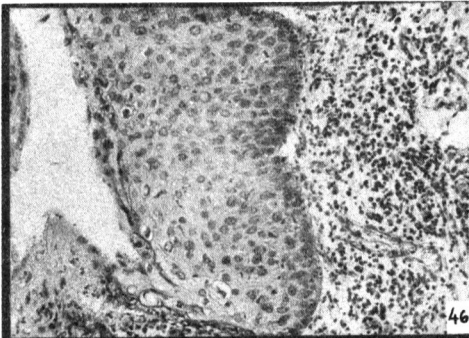
Carcinoma intraepitheliale. Tapetowanie gruczołów. Nieswoisty naciek zapalny w podścielisku. HE. Pow. ok. 300 ×. Ten sam preparat – patrz mikrofot. 50 i 51.

Mikrofot. 50

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna gruba błona podstawna pod zepidermizowanym gruczołem. Barwienie PAS. Pow. ok. 300 ×.

Mikrofot. 51

Carcinoma intraepitheliale. Wyraźna bardzo gruba część srebrochłonna błony podstawnej. Srebrzenie wg Gordona i Sweeta. Pow. ok. 300 ×.



SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	3
1. Rak śródnabłonkowy	3
Morfologia raka przedinwazyjnego	5
2. Stany przedrakowe	6
3. Błona podstawna	7
II. BADANIA WŁASNE	9
1. Cel pracy	9
2. Materiał	9
3. Metodyka pracy	10
III. OBSERWACJE WŁASNE	11
1. Anatomiczne rozprzestrzenianie się raka nieinwazyjnego	11
2. Wiek badanych kobiet	13
3. Dolegliwości	13
4. Badania kliniczne	14
5. Badania cytologiczne	14
6. Badania kolposkopowe	16
7. Rozrodczość kobiet z rozpoznany rakiem przedinwazyjnym	17
8. Ciąża w okresie pooperacyjnym	17
9. Leczenie	18
10. Paratybia — obserwacje własne	19
IV. WYNIKI BADAŃ HISTOLOGICZNYCH MATERIAŁU BIOPSYJNEGO I OPE- RACYJNEGO W PRZYPADKACH PARATYPII, RAKA PRZEDINWAZYJNEGO ORAZ INWAZYJNEGO	24
1. Obrazy zmian paratypowych	24
2. Obrazy raka przedinwazyjnego	24
3. Wczesna inwazja	25
V. WYNIKI BADAŃ HISTOCHEMICZNYCH BŁON PODSTAWNYCH I PODŚCIE- LISKA	26
1. Błony podstawne	26
2. Paratybia średniego stopnia	27
3. Paratybia ciężkiego stopnia	27
4. Rak przedinwazyjny	27
5. Wczesna inwazja	28
6. Rak inwazyjny	28
VI. PODSUMOWANIE WYNIKÓW	29
VII. DYSKUSJA	29
VIII. WNIOSKI	36
IX. PIŚMIENNICTWO	36
Streszczenie	39
Summary	40
Содержание	41
MIKROFOTOGRAFIE	43

