

Mo 1375/17 ~~17~~ 27

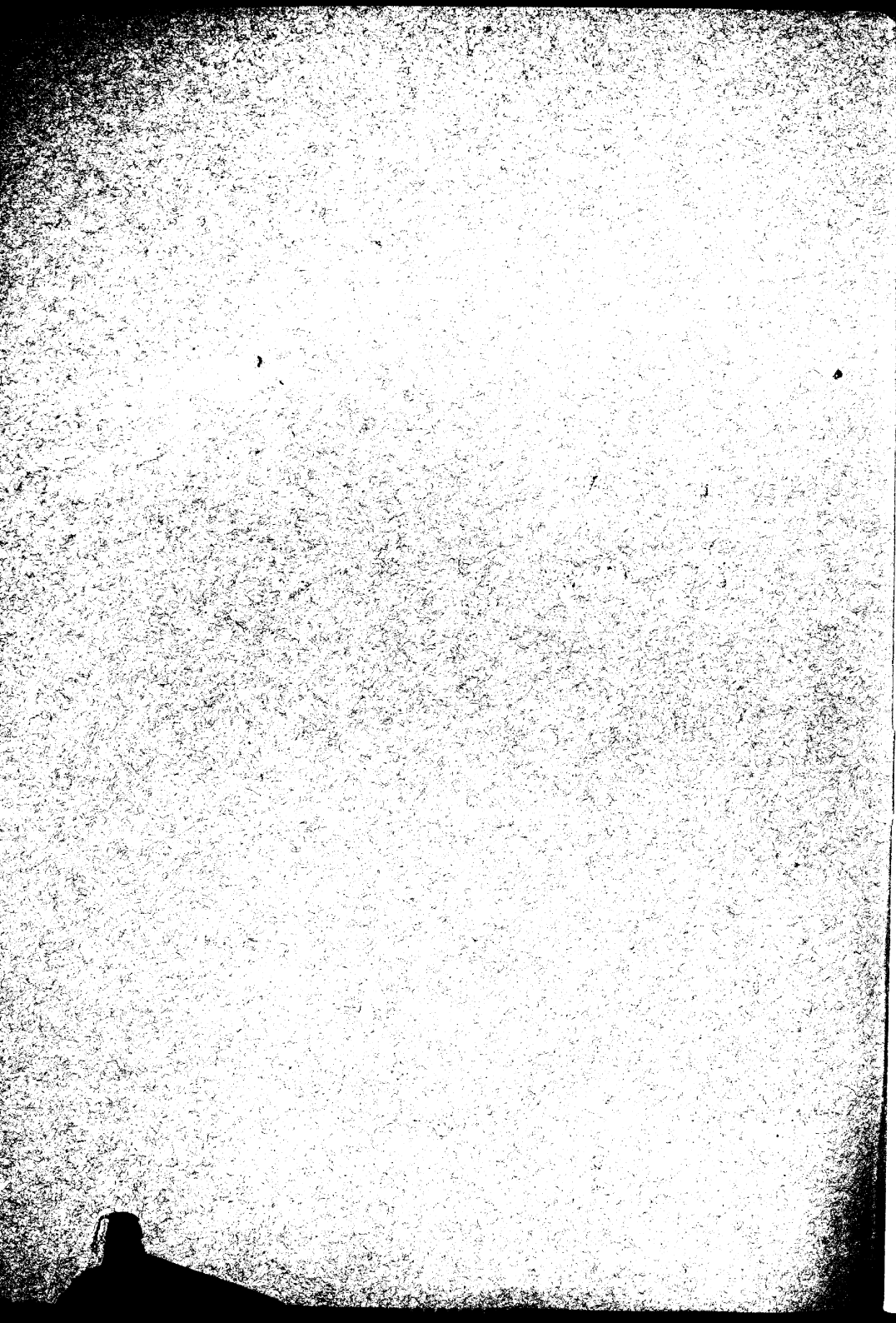
Dott. S. DENTICI

Morfologia e morfogenesi del sistema vascolare sanguigno nei tumori sperimentali da innesto

Estratto da *Tumori*, Anno IX, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1922



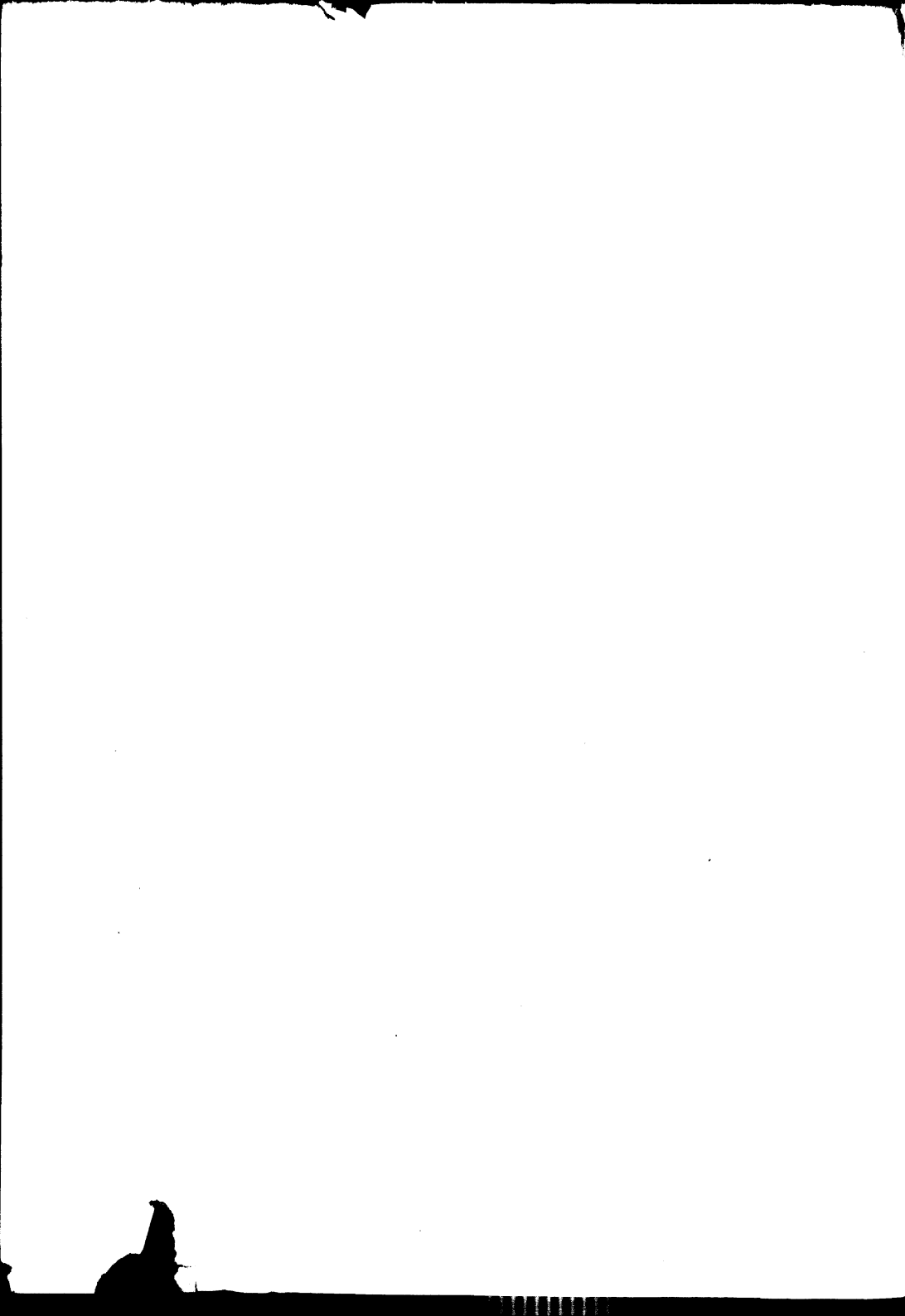
Dott. S. DENTICI

Morfologia e morfogenesi del sistema vascolare sanguigno nei tumori sperimentali da innesto

Estratto da *Tumori*, Anno IX, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1922



R. ISTITUTO DI PATOLOGIA CHIRURGICA - MESSINA

PROF. G. FICHERA

Dott. S. DENTICI

AIUTO

Morfologia e morfogenesi del sistema vascolare sanguigno nei tumori sperimentali da innesto

Tra i vari elementi che entrano nella costituzione dei tumori sono i vasi, destinati alla nutrizione e allo sviluppo di essi; e, si può dire che, tutti i neoplasmi, ad eccezione di alcuni corneomi, son forniti di circolazione sanguigna.

La disposizione dei vasi nei tumori ed il loro comportamento, han richiamato l'attenzione, sia per spiegare la disseminazione di alcuni, in ispecie sarcomi e carcinomi, attraverso tali vie; sia per la penetrazione in circolo di elementi blastomatosi, e, per chiarirne a volte la oncolisi per mezzo di particolari sostanze del plasma; sia, infine, per saggiare attraverso la via circolatoria, anche con iniezioni a distanza, metodi di terapia chimica e biologica, che avessero o provocassero una azione elettiva sugli elementi neoplastici (sostanze coloranti del gruppo anilino, trypanroth, arsenico e suoi derivati, fermenti, autolizzati istogeni, sieri e vaccini, ecc.).

Un'altra importante questione connessa con lo studio della disposizione dei vasi, è quella dei rapporti fra cellule del tumore e lo accrescimento reattivo dello stroma, specialmente dal punto di vista della neoformazione vasale; sopra tutto in relazione alla immunità di alcuni animali dopo il trapianto di tumori sperimentali.

È noto infatti che, secondo la scuola di Bashford, negli innesti neoplastici in cui l'attaccamento non avvenga, si dovrebbe, da parte dell'ospite, ammettere una mancata reazione del tessuto connettivo e vascolare necessaria all'architettura ed alla nutrizione dell'innesto.

Anche per darsi ragione della rapidità o del ritardo nell'evoluzione di alcuni blastomi, sono stati invocati come fattori estrinseci, all'elemento cellulare, non solo la disposizione dei vasi sanguigni, ma ancora il grado di differenziamento raggiunto dal sistema vasale in rapporto agli scambi osmotici, tra il plasma e gli elementi neoplastici; poichè, reperti clinici e anatomo-patologici insegnano quanto le condizioni di nutrizione possano influenzare l'intero decorso e la biologia di un tumore.

Però, in confronto all'importanza dei quesiti oncologi cennati, assai scarse appaiono le ricerche in proposito; invero, se prescindiamo dalle antiche ricerche di Billroth, Thiersch, Krause, Virchow e Durante, volte soprattutto a spiegare la via seguita nell'estensione da una neoplasia, o per rendersi conto della maniera come le sostanze nutritive vengono condotte alle neoformazioni, pochi studi troviamo sul comportamento del sistema vasale nei tumori, con lo scopo di chiarirne la citoarchitettura, la genesi, la evoluzione.

Ribbert si è occupato dell'ordinamento dei vasi sanguigni di alcuni tumori dell'uomo, della loro forma, della loro capacità funzionale; rilevando le condizioni sfavorevoli, in cui si trovano le cellule neoplastiche per quanto riguarda la nutrizione, e anche la imperfetta struttura delle pareti vasali; mettendo in relazione le anomalie morfologiche da lui notate con i disturbi circolatori, che sovente si riscontrano nei tumori.

Ma, lo studio più accurato su quanto riguarda la morfologia e i rapporti del sistema vasale nei blastomi, si deve a Goldmann; il quale ha esaminato tumori dell'uomo di diverse regioni, strutture e fasi di sviluppo, nonchè tumori degli animali (ratto e topino bianco) sia spontanei sia trapiantati. L'A. ottenne delle immagini di notevole chiarezza, tanto come vista d'insieme macroscopica quanto per le ulteriori ricerche istologiche: mediante iniezione vasale con inchiostro Pelikan, nei tu-

mori dell'uomo e degli animali; od iniezione di una emulsione di bismuto in olio attraverso i grossi vasi, e successiva fotografia ai raggi Röntgen, nei cadaveri di carcinomatosi.

La questione, ardua e complessa, del parallelismo tra caratteristiche morfologiche e decorso di alcuni neoplasmi; l'importanza che i vasi hanno per il ricambio materiale dei neoplasmi, in rapporto all'accrescimento od alle metamorfosi regressive di essi; insieme con le altre condizioni, prima brevemente accennate, pongono ancora l'opportunità di ricerche su quanto concerne la morfologia e la morfogenesi dei vasi sanguiferi dei blastomi.

Allo scopo di seguire le varie fasi dello sviluppo del sistema vasale, mi procurai il materiale per mezzo di un tumore sperimentale, l'adenocarcinoma del topino bianco, che dava il cento per cento di attecchimento omoplastico.

La sede scelta per l'innesto fu sempre il sottocutaneo del dorso, in modo da poter seguire la evoluzione del tumore, e per avere lo stesso punto di riferimento, in rapporto alla vascolarizzazione dai tessuti finitimi.

Riguardo alle caratteristiche biologiche e morfologiche dello stipite da me adoperato, possiamo dire che il tumore, a corso avanzato, raggiunge il volume di una nocciuola, di una susina, o fin'anco uguaglia la metà circa del corpo dell'animale; a questo stadio esso determina profonda cachessia, e cagiona spesso atrofia ed ulcerazione della cute, a cui segue infezione e morte dell'animale. All'autopsia la massa neoplastica di solito si lascia asportare con facilità, per la presenza di una capsula avvolgente, che la delimita dai tessuti circostanti, i quali appaiono compressi e respinti dal neoplasma, ma non invasivi. Qualche rara volta, invece, si ha un accrescimento infiltrativo considerevole del tumore innestato sotto la cute del dorso, ed allora esso può propagarsi ai muscoli, ai legamenti, allo scheletro. Le metastasi sono rare e, quando esse si avverano, a preferenza nelle ghiandole linfatiche regionali.

Riguardo alla struttura, questo tumore presenta zone a tipo adenomatoso e zone a tipo compatto carcinomatoso, che restano specialmente

prevalenti nella parte periferica, ove i fatti di proliferazione sono più attivi.

Nell'adenocarcinoma del topino la energia di accrescimento, specie sino al 20° giorno, è massima; essa sta in rapporto sia con la ricchezza cellulare di questo tumore sperimentale sia, come in seguito vedremo, con la ricchezza di circolo vasale di cui esso è provvisto, in tale periodo dello sviluppo.

Per studiare il comportamento della circolazione sanguigna di questo tumore, oltre che dal punto di vista morfologico, anche dal punto di vista morfogenetico, iniettai gli animali a cui si era fatto l'innesto, dai primissimi stadi sino al termine dell'evoluzione.

Come massa da iniezione, adoperai gelatina non molto densa (5 per cento) colorata con soluzione satura di bleu di Prussia, e preparata secondo le comuni norme di tecnica. Dopo aver disciolto la massa portandola ad una temperatura superiore al punto di fusione, sacrificavo l'animale per dissanguamento (amputando un arto); e, dopo averlo mantenuto per breve tempo in acqua calda, praticavo una piccola finestra nella parete anteriore dell'emitore sinist, e spingevo la massa d'iniezione attraverso al ventricolo sinistro, a mezzo di una piccola canula da siringa di Pravatz. L'introduzione della canula nel detto ventricolo richiede molta attenzione; perchè il setto interventricolare è così esile che facilmente viene sorpassato dall'ago, e allora l'iniezione riesce solo nel sistema della piccola circolazione. Con un po' di esperienza, e regolando opportunamente la pressione, la massa d'iniezione penetra anche nei vasi più sottili, senza che si abbia diffusione del colore attraverso la parete di essi.

Quando l'iniezione ha raggiunto il punto voluto, s'immerge il topino in acqua fredda per qualche tempo, e poi si fissa il tumore con le parti circostanti in soluzione di formaldeide al 10 per cento. Dopo ulteriore lavaggio ed i passaggi consueti, si possono fare sezioni del pezzo fissato col microtomo congelatore, ovvero previa inclusione in celloidina o paraffina.

Questo metodo si presta benissimo per lo studio della distribuzione dei vasi e capillari sanguigni, tanto più che con esso si possono ese-

guire successivamente varie colorazioni della comune tecnica istologica (carminio, ematossilina-eosina, van Gieson), non escluse quelle elettive per le fibre elastiche (Weigert, Unna-Tänzer-Livini).

Per lo più converrà allestire delle sezioni molto spesse, perchè si abbia una immagine completa della arborizzazione vasale; e, qualche volta, prima dell'inclusione, praticare l'esame alla diafanizzazione in xilolo o in glicerina, per poter acquistare un concetto d'insieme della distribuzione vasale dal punto di vista macroscopico.

Esporrò ora brevemente i risultati delle mie osservazioni:

Nei primissimi stadii (due o tre giorni dopo l'innesto) non si riesce a mettere in evidenza vasi sanguigni nel parenchima del tumore, mediante iniezione di massa colorata (fig. 1). Il tumore è qui distintamente costituito da due zone: l'una centrale, in cui residui del parenchima innestato sono come rigonfi; in essi non si possono distinguere chiaramente i limiti cellulari, e gli elementi si presentano alterati nei caratteri tintoriali, e in preda ad evidenti segni degenerativi necrobiotici, e l'altra periferica, costituita da numerose cellule epiteliali, piccole, a nucleo ben distinto, e ben colorate. Pure in questa, che rappresenta la zona di accrescimento del tumore, non si mettono in evidenza capillari sanguigni iniettati. Non si riscontrano alterazioni dei tessuti circostanti all'innesto, se si eccettuano delle infiltrazioni emorragiche, prodotte dalla manovra operatoria, nel sito d'inoculazione.

Anche intorno al quarto giorno, non si riesce ad iniettare vasi sanguigni di nuova formazione, in connessione con quelli preformati, nella massa neoplastica trapiantata. I costituenti del tumore hanno ancora le reazioni tintoriali e gli altri caratteri accennati nel primo periodo, se non che la zona centrale va sempre più impicciolendosi, e si accentua in essa la metamorfosi regressiva degli elementi cellulari, fino alla necrosi. In sezioni trattate col van Gieson, si possono osservare scarse, sottili fibrille, che penetrano tra le cellule neoplastiche periferiche, e si colorano elettivamente con la fuxina. Queste fibrille pigliano origine e si continuano con quelle del delicato tessuto areolare circostante, in cui già cominciano a ben rilevarsi i primi segni

della reazione, consistenti in variazioni proliferative, e lieve infiltrazione diffusa leuco-linfocitaria.

Non è mia intenzione di occuparmi qui delle peculiari modificazioni, che avvengono sia nel parenchima della massa trapiantata, specie in riguardo alla sorte dello stroma e delle strutture vascolari preesistenti con esso introdotte, sia della particolare reazione di natura proliferativa che si verifica nei tessuti circostanti; ricerche già fatte con larga serie di osservazioni da Ehrlich, Apolant, Russel, Bashford, Murray, Cramer, Da Fano, Lewin, Gussio ed altri. Solo è bene far rilevare che, sino al quarto giorno dopo il trapianto, non si distinguono ancora entro i limiti della neoformazione, canali vascolari iniettabili.

Interessanti modificazioni dal lato dello sviluppo vasale notiamo fra 5° e 6° giorno, dopo l'innesto. In preparati ottenuti da animali sacrificati dopo il 5° giorno, nel tessuto areolare che circonda il tumore costituito di piccole cellule connettivali allungate, con nuclei intensamente colorati, di fibrille collagene disposte in delicate lamelle, di focolai di leuco e linfociti; in questo tessuto, normalmente povero di vasi, si riscontra una notevole ricchezza di canali vascolari, a volte dilatati, e intorno ad essi un ricco reticolo capillare iniettato. Questo reticolo forma come una corona vascolare intorno al tumore, applicato alla superficie di esso, o penetra negli interstizi o anche tra le cellule neoplastiche della periferia (fig. 2). Al 6° giorno mentre permane la reazione vascolare e l'attiva neoformazione di vasi alla superficie dell'interno, si può però in taluni casi mettere in evidenza, mediante iniezione, il reticolo capillare tra gli elementi del parenchima tumorale. Questo reticolo si spinge già fino al fondo della massa neoplastica, è molto sottile, a maglie larghe, non continuo, tale da formare veri plessi, come osserveremo meglio in stadii successivi. Anche in questo periodo dobbiamo ritenere che non si tratti di semplici lacune, di passaggi interstiziali scavati tra le cellule neoplastiche, ma di tubi chiusi con parete propria, perchè non si riscontra diffusione della sostanza azzurra nella massa del tumore.

In preparati iniettati dopo l'8°-10° giorno, la massa neoplastica appare già tutta invasa da un fitto reticolo capillare, a maglie quadri-

latere o poligonali, che si dispone tra gli elementi del parenchima o circonda gli alveoli (fig. 3). In sezioni molto spesse è possibile stabilire che, il tumore viene vascolarizzato non solo da ramoscelli provenienti dal tessuto areolare circostante, ma anche da rami che originano sia dalla rete sottodermica e attraversano il pannicolo carnoso, sia dalla rete, che irrorà il piano muscolare sottostante. Tutti questi rami dal loro punto di origine, subiscono una diminuzione di calibro proporzionale, sino alla superficie del tumore, e in corrispondenza della sua zona periferica; ove si dividono e suddividono subito, conservando lo stesso calibro, e formando un ricco reticolo, che si anastomizza largamente (fig. 4). Questi reperti dimostrano non solo la connessione nei vasi di nuova formazione con le vie sanguigne preformate, ma anche che il plesso capillare del tumore viene costituito dall'incontro dei rami capillari provenienti da territori vascolari diversi: il tessuto areolare, la zona sottodermica, il piano muscolare del dorso.

A volte, alcuni ramoscelli formano delle volute o spirali, che si attorcigliano a mo' di lacci intorno a isole del tumore, con la convessità rivolta verso la periferia, e danno luogo dalla loro concavità a qualche ramo capillare; formazioni queste osservate anche da Thiersch nei carcinomi cutanei, e da Goldmann nei tumori sperimentali.

Dal 10° al 20° giorno circa, il tumore da innesto esaminato, entra per così dire, nel periodo di stato in rapporto al comportamento della rete vascolare. Il numero dei vasi è molto abbondante, a preferenza nella zona di accrescimento periferica del tumore; i tronchi provenienti dai territori vascolari finitimi, presto si dividono in rami più piccoli, i quali presentano una grande regolarità nel loro calibro e nella loro distribuzione, formando dei plessi capillari molto ricchi, che invadono tutta la massa neoplastica. Non si riscontrano grossi tronchi iniettati nell'interno del tumore; qualche ramo di calibro più grande si trova nei setti connettivali più spessi in vicinanza della capsula avvolgente; ma essi non danno luogo a ramificazioni sempre più piccole, in maniera da assumere la caratteristica forma di divisione ad albero, e si risolvono invece invariabilmente in plessi di tipo capillare.

In questo periodo il tumore è ben sviluppato; il parenchima è sud-

diviso in isole, con elementi cellulari piccoli, numerosi, con regolare reazione colorante; lo stroma e le strutture vascolari sono ben formate, ed il nuovo tumore riproduce in tutti i dettagli le peculiarità del tumore da cui è derivato; l'attiva energia di accrescimento del blastoma corrisponde alla ricchezza della neoformazione vascolare in esso avvenuta.

Negli stadii più avanzati dello sviluppo dell'innesto, che vanno sino a circa 40 giorni, la circolazione del tumore diviene sempre più atipica e irregolare. Il reticolo vasale è ancora largamente sviluppato alla periferia, ma verso il centro non si riscontrano che scarsi capillari apparentemente isolati, e spesso il nucleo centrale si mostra completamente avascolare ed in preda a fenomeni necrobiotici.

Il carattere dei vasi è anche in questo periodo di tipo capillare; però, più il tumore cresce in estensione, più troviamo variazioni nel tipo morfologico dei capillari; essi sono spesso marcatamente dilatati contorti, sinuosi, e non formano una rete continua; in vicinanza degli spazi sanguigni dilatati la massa azzurra dà luogo frequentemente a piccoli stravasi, a rotture vasali.

La reazione vascolare intensa dei tessuti circostanti, osservata nei primi stadii dello sviluppo, permane anche quando il tumore ha raggiunto il massimo accrescimento. In tumori trapiantati da 30 giorni, ho notato nel tessuto areolare una grande ricchezza in reti vasali, che appare eccessiva in rapporto alla neoformazione. I canali iniettati sono in forma di piccoli tubuli, disposti ad anse, aggrovigliate in tutti i sensi, e formano un vero labirinto vasale (fig. 5).

Questo eccesso di neoformazione vascolare non cambia il tipo di circolazione della neoplasia, i cui vasi sono abbondanti e irregolari in corrispondenza della zona periferica, ma mancano del tutto nella zona centrale.

In casi nei quali per lo sviluppo infiltrativo della neoplasia, si è avuta una più intensa reazione del tessuto di sostegno, lo stroma lascia riconoscere dappertutto una grande ricchezza in capillari sanguigni. Dalla capsula concentrica, che si forma attorno al tumore, si partono degli spessi setti connettivali; i quali, a volte, circondano completa-

mente qualche isola blastomatosa della zona di accrescimento; in maniera che si ha l'impressione che, la massa neoplastica sia divisa in nodi o che dalla massa principale si stacchi una localizzazione vicina. In questi casi con reazione stromale intensa si vede distintamente che, i vasi entrano nel parenchima del tumore insieme col tessuto di sostegno, il quale si dispone in delicate fibrille tra le cellule neoplastiche e circonda gli alveoli. Nel tessuto stromale dei casi in cui si colgono stadii diversi raggiunti dai nodi neoplastici, oltre a focolai in prevalenza di linfociti, si riscontra una forte reazione vascolare; i vasi formano dei reticoli ricchissimi ed eleganti, disposti ad ansa, che costituiscono una specie di corona vascolare intorno ai singoli nodi.

Il sistema vasale del tumore, in questi casi, ripete le diverse fasi evolutive e si comporta nella seguente maniera:

Il nodo più piccolo, i cui elementi cellulari sono ben conservati, ed in preda ad attiva proliferazione, ha una vascolarizzazione molto ricca, sempre a tipo capillare; il reticolo si dispone in esso a fitte maglie poligonali, che abbracciano isole di cellule neoplastiche ed alveoli, ed è sempre dello stesso calibro, continuo, regolare (fig. 6); nel nodo di grandezza media i capillari sono meno abbondanti, il reticolo a maglie più larghe, ma continuo, e si estende sino alla zona centrale del tumore; nel nodo maggiore, quello che si è evidentemente sviluppato per primo, o il cui accrescimento espansivo è stato più rapido, il reticolo capillare è limitato solo alla zona periferica, non è regolare, presenta spesso delle dilatazioni abnormi e non si spinge sino al centro; tutto il nucleo del tumore e qualche isola della periferia sono completamente avascolari, e gli elementi cellulari sono in preda a profondi caratteri regressivi, col metodo elettivo si riscontrano ancora delicate fibrille connettivali tra le isole degenerate del parenchima, ma esse non più si accompagnano a capillari iniettati.

Volendo formarci un concetto d'insieme dello sviluppo e della disposizione del sistema vascolare sanguigno nell'adenocarcinoma del topino, innestato sotto cute, possiamo dire che: i primi giorni dopo l'innesto, il tumore è avascolare; in un secondo periodo si ha una grande

ricchezza in reti vasali; e, nell'ultimo periodo, del corto ciclo vitale del blastoma, la vascolarizzazione è prevalentemente limitata alla zona periferica.

I vasi che servono alla nutrizione del tumore sono sia di nuova formazione locale, sia in dipendenza delle vie sanguigne preformate. Non solo il tessuto areolare circostante, che è lo strato il quale in seguito all'innesto va in preda alle maggiori modificazioni, ma anche la rete sottodermica e quella proveniente dallo strato muscolare del dorso, forniscono i vasi per la neoformazione. Dalla periferia penetrano nel parenchima del tumore, numerosi esili rami, i quali si risolvono subito, conservando lo stesso calibro, in una ricca rete capillare a maglie strette, che circonda le cellule neoplastiche e gli alveoli.

Sebbene lo sviluppo vasale sia molto abbondante specie nel periodo che va dall' 8° al 20° giorno, pure mancano quasi sempre grossi tronchi, come non vi è traccia della tipica ramificazione ad albero, o della differenziazione in arterie, capillari e vene.

Il sistema circolatorio dell'adenocarcinoma del topo, trapiantato ed attecchito sotto cute, è adunque di natura essenzialmente capillare. A volte si riscontrano lacune e spazi sanguigni dilatati, ma si tratta sempre di veri tubi chiusi, forniti di parete propria; difatti si trovano quasi mai nel periodo attivo di accrescimento del blastoma diffusione della sostanza iniettata o rotture vasali: non si può quindi parlare di un tipo embrionale dei plessi capillari.

I capillari dello stato embrionario presentano una debolissima resistenza della loro parete, e, si sa come è difficile poter fare una iniezione di plessi vasali di tale stadio, per le frequenti soluzioni di continuo; che si verificano nella loro parete, se si esercita una pressione eccentrica, mediante iniezione artificiale.

Il sistema vascolare presenta, quindi, un più alto grado di differenziamento in confronto al tipo cellulare del tumore, i cui elementi appaiono in reversione, verso un tipo immaturo.

Ma, mentre la neoformazione cresce rapidamente, il sistema vasale diventa sempre più irregolare, e l'estensione del reticolo capillare non è parallela al territorio del tumore. I capillari possono essere ancora

numerosi alla periferia, ma spesso hanno l'apparenza di canali larghi, e presentano delle dilatazioni moniliformi ad ampolla; il reticolo non è più fitto, e si notano delle zone completamente avascolari, specie verso il nucleo centrale del tumore. Con la mancanza dei vasi coincidono spesso focolai di necrosi nel parenchima; però è d'uopo osservare, che isole necrobiotiche possono pure riscontrarsi, anche quando la neoformazione vasale è ancora attiva, ed in vicinanza di capillari iniettabili.

È noto l'intimo rapporto esistente tra l'ordinazione e la struttura del sistema vasale, e le alterazioni regressive che si frequentemente si riscontrano nei tumori, di cui la più considerevole è la necrosi.

Se prescindiamo dall'ipotesi di Ritter, secondo cui il tessuto cancerigno non sarebbe che un tumore da granulazione, il quale racchiude l'agente morbigeno, che con le sue tossine determina i focolai necrobiotici; vari fattori contribuiscono alla produzione dei fenomeni regressivi.

Secondo Ribbert nei tumori maligni umani ricchi di cellule, che proliferano rapidamente, i vasi hanno spesso la funzione di un canale endoteliale; essi mancano perciò della elasticità e contrattilità, tanto necessarie per ottenere una circolazione regolare. Inoltre, per la mancata proporzione tra l'accrescimento del blastoma e la neoformazione vasale, per la ordinazione del reticolo capillare, che spesso presenta dilatazioni irregolari, si produce un rallentamento della circolazione sanguigna, e diminuisce anche la pressione del sangue necessaria per nutrire una zona più grande.

Se a questo si aggiungono la invasione delle cellule neoplastiche nelle pareti vasali, specialmente nelle vene; le trombosi che in esse si determinano, la compressione delle sottili reti capillari da parte della massa neoplastica e l'ostacolato scambio osmotico della corrente nutritizia, si comprende facilmente come possano prodursi con frequenza focolai necrobiotici.

Il fatto stesso, da me pure osservato, della presenza di isole necrobiotiche in vicinanza di capillari iniettabili, depone per una notevole labilità delle cellule neoplastiche; le quali non avendo raggiunto un alto

grado di differenziazione ed esaurendosi nell'attività riproduttiva, vanno più facilmente in preda a fattori degenerativi.

Un altro dato, che richiama l'attenzione nello studio della circolazione dell'adenocarcinoma, è la intensa reazione vascolare, consistente in dilatazione e neoformazioni di vasi, che si riscontra nel tessuto areolare circostante, e nel tessuto di sostegno, quando questo s'interpone in spessi fasci tra i nodi del neoplasma.

Secondo Goldmann si tratta di uno stimolo, che esercita il parenchima del tumore sui vasi, per opera di sostanze particolari, all'occasione di natura specifica; e la scuola di Bashford, basandosi sul concetto ontogenetico della origine comune del tessuto di sostegno e delle strutture vascolari dal foglietto intermedio, ritiene come primaria e specifica la reazione fibroplastica e angioplastica nei tessuti vicini, determinata dai bisogni delle cellule in accrescimento.

Il processo di neoformazione vascolare nella sua evoluzione istologica, nei tumori sperimentali è stato studiato da Bashford: dalla parete dei capillari del tessuto connettivo proliferante che circonda il tumore, si ha la formazione di processi protoplasmatici; i quali congiuntisi mostrano poi irregolari vacuoli contenenti sangue. Intanto gli endoteli dei capillari (angioblasti) si mostrano rigonfi, le mitosi procedono rapidamente nelle cellule endoteliali; dai ramoscelli già formati per gemmazione procedono nuovi rami, che man mano si canalizzano e si estendono verso il centro del tumore; e, così una ricca rete anastomotica di capillari invade a poco a poco tutta l'area di trapianto.

Le mie osservazioni dimostrano, che la ricchezza dei vasi di neoformazione può essere eccessiva, e la reazione vascolare molto intensa; quando nelle maglie dello stroma circostante o in quello interposto ai nodi del tumore, oltre alle variazioni di natura proliferativa, si riscontra una infiltrazione soprattutto parvicellulare.

Lo stimolo angioblastico esercitato dall'innesto desta e guida la neoformazione vasale, che si adatta all'architettura del relativo tipo blastomatoso. L'esaurimento del ciclo vitale cellulare, fino alla necrosi con cessazione dello stimolo stesso, è la causa biologica principale della

regressione del reticolo capillare descritto; come pure dimostra la persistenza di vasi intorno a focolai già necrobiotici.

In conclusione, anche nello sviluppo e nell'ordinamento dei vasi sanguiferi, possiamo osservare che, la produzione neoplastica si allontana dalla proliferazione normale o da quella reintegrativa; poichè manifesta un tipo anomalo nel comportamento della morfogenesi vasale; il quale si estrinseca con la mancanza di una regolare distribuzione di canali afferenti, con eccessiva neoformazione di vasi capillari nelle prime fasi dello sviluppo, e relativa diminuzione negli stadii successivi, con alterazioni morfologiche e di struttura del reticolo capillare.

BIBLIOGRAFIA

- BARBACCI, « I tumori », 2^a ed. Vallardi, Milano.
- BASHFORD, « The immunity reaction to cancer ». Proceedings of the Royal Soc. of Med., 1910.
- BASHFORD, MURRAY and CRAMER, « Source of the constituent Elements of new Growths obtained by artificial Propagation ». II Scient. Report of the Imp. Canc. Research Fund, London, 1905.
- BASHFORD, MURRAY and CRAMER, « Stroma as a specific reaction on the part of the Host ». II Scient. Report of the Imp. Canc. Research Fund, London, 1905.
- BILLROTH, « Untersuchung über die Entwicklung der Blutgefäße ». Berlin, 1856.
- BORST, « Die Lehre von den Geschwülsten ». Wiesbaden, Bergmann, 1902.
- DA FANO, « Zelluläre Analyse der Geschwülstimmunitätsreaktionen ». Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Bd. 5, H. 1, 1910.
- DURANTE, « Trattato di Patologia e Terapia chirurgica ». Vol. I, Soc. Ed. Dante Alighieri, Roma, 1895.
- EHRlich, « Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Ueber ein transplantable Chondrom der Maus ». Arb. aus d. Inst. f. exper. Therapie, Frankfurt a. M., H. 1, 1906.
- GOLDMANN, « Die Beziehung des Gefäßsystems zu den malignen Geschwülsten ». Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 5, 1907.
- GOLDMANN, « Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen ». Tübingen, Laupp, 1911.
- KRAUSE, « Henles Handbuch der Gefäßlehre des Menschen ». 1876.
- MÜLLER, « Beiträge zur Morphologie des Gefäßsystems ». Anat. Hefte, Bd. 22, H. 1, 1903.

- RIBBERT, « Ueber das Gefäßsystem und die Heilbarkeit der Geschwülste ». Deutsch. m. Wochenschr., 1904.
- RIBBERT, » Zur Kenntnis des Carcinoms ». Deutsch. m. Wochenschr., 1906.
- RITTER, « « Die Ursache der Nekrose im Krebsgewebe ». Verhandl. der d. Ges. f. Chir., 1905.
- RUSSEL, « The Nature of the Resistance to the Inoculation of Cancer ». III Scient. Report of the Imp. Canc. Research Fund, London, 1908.
- THIERSCH, « Der Epithelialkrebs der Haut ». Leipzig, 1865.
- THOMA, « Histogenese und Histomechanik des Gefäßsystems ». Stuttgart, 1893.
-

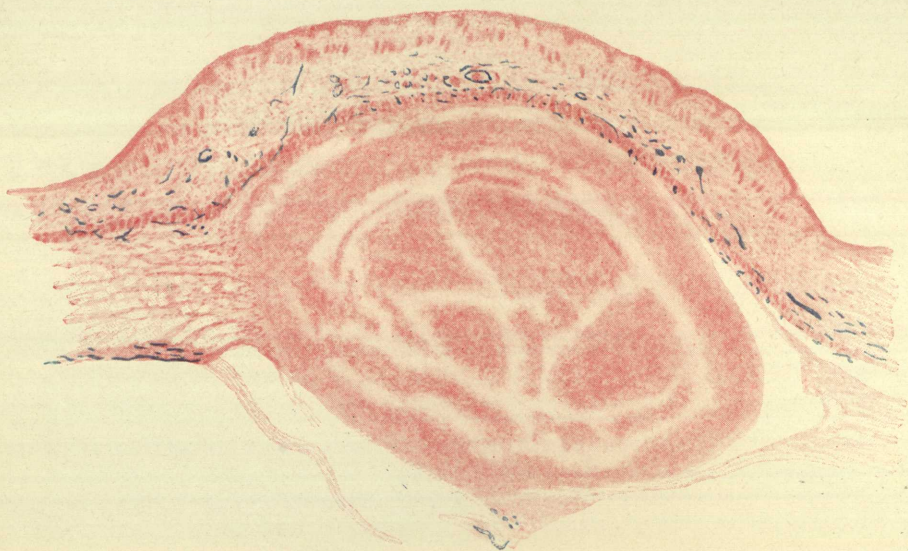


Fig. 1.

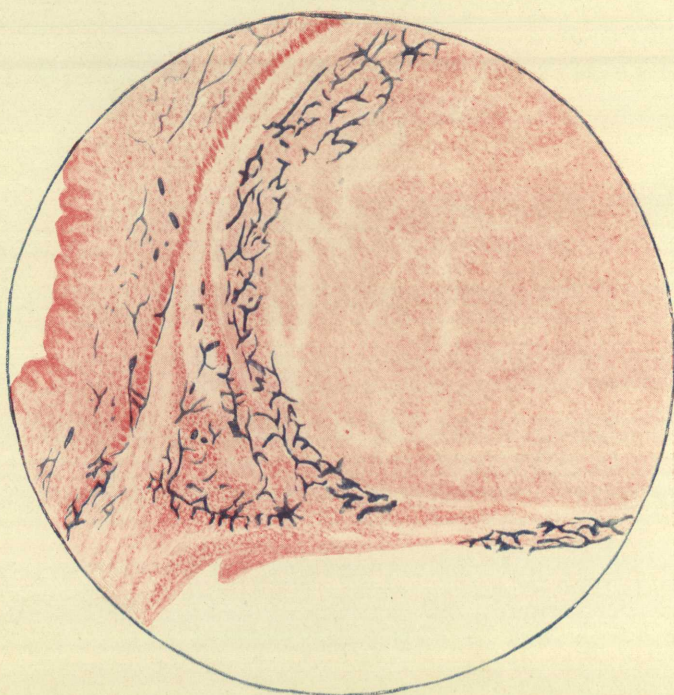


Fig. 2.



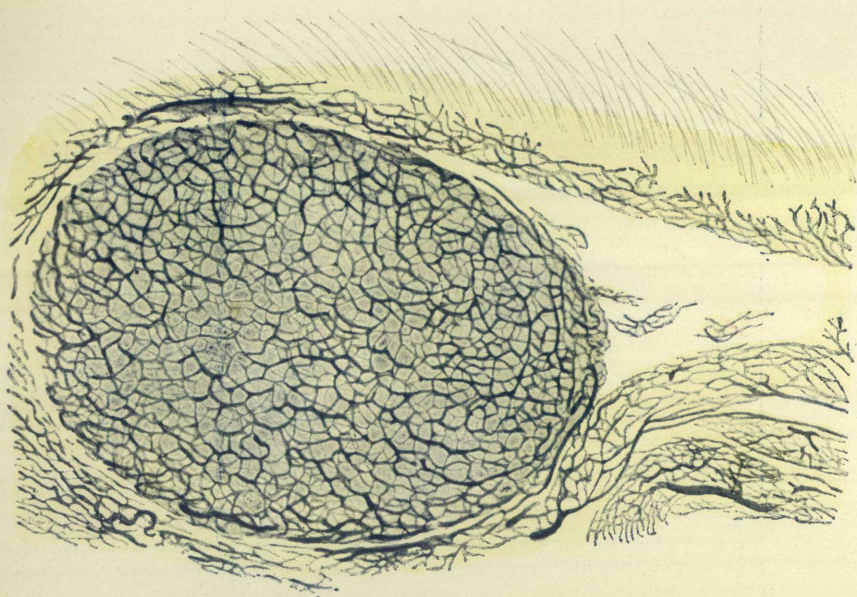


Fig. 3.

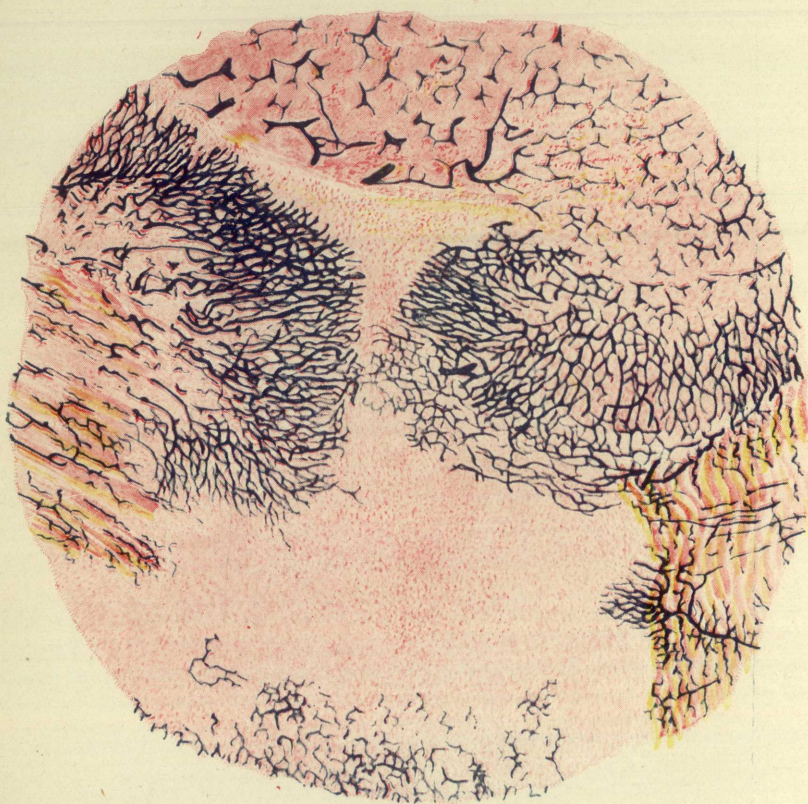


Fig. 4.

