

Sprawy wydzielnicze w komórkach pierwotnych gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby.

Przez

S. Ciechanowskiego.

Wniesiono na posiedzeniu Wydz. mat.-przyr. d. 9. lipca 1900; ref. czł. Browicz.
(Z tablicą 2-gą).

Już przed kilku dziesiątkami lat otrzymał Hering zapomocą nastrzykiwania przewodów żółciowych obrazy, przemawiające za tem, że wśród protoplazmy komórki wątrobowej istnieje sieć kanalików wydzielniczych. Zważywszy jednak sposób, jakim posługiwał się Hering, można było wówczas obrazy te równie łatwo tłómaczyć, jako skutek metody, uważać za wytwór sztuczny; toteż badania Heringa nie nabrały większego rozgłosu i nie przypominano ich sobie później nawet wówczas, gdy Kupffer opisywał swoje „wakuole“, które szybko uzyskały prawo obywatelstwa we wszystkich podręcznikach.

Dopiero w r. 1897 zwrócił na owe, napół zapomniane badania uwagę Browicz¹⁾, spostrzegając, niezależnie od dawniejszych badaczy,

¹⁾ „Śródkomórkowe kanaliki żółciowe, ich stosunek do wakuol Kupfera i do pewnej formy patologicznej wakuolizacji komórek wątrobowych“. Rozprawy Wydziału matematyczno-przyrodniczego Akademii Umiejętności w Krakowie. Tom 34, str. 48.

„O patologicznym stanie jądra komórek wątrobowych, przemawiającym za tem, że jądro spełnia funkcję wydzielniczą“. Tamże str. 53.

„O budowie komórki wątrobowej“. Tamże str. 57.

„O różnorodności złogów żółciowych śródkomórkowych w stanach chorobowych komórek wątrobowych pod względem barwy i stanu skupienia i o znaczeniu tej różnorodności“. *Przegląd lekarski*, 1897, Nr. 23.

przy innym sposobie badania, — w komórkach wątrobnych u ludzi śródkomórkowe kanaliki, służące do wydzielania żółci, a może i innych fizyologicznych produktów komórki wątrobnnej. Kanaliki żółciowe śródkomórkowe łączą się, według badań Browicza, z przewodami żółciowymi międzykomórkowymi, biorąc początek z jąder komórek wątrobnych. Ten ostatni szczegół wskazywał, że jądra komórek wątrobnych spełniają w pewnych okresach swego życia funkcję wydzielniczą, a mianowicie wydzielają barwki żółciowe. Dalsze poszukiwania tego samego autora ²⁾ nietylko niezbitie udowodniły słusność tego zapamiętania, ale wykazały także, że źródłem, z którego komórki wątrobnne, względnie jądra komórek wątrobnych, czerpią materiał do wytwarzania barwików żółciowych, są krwinki czerwone, jako takie wnikające przez protoplazmę komórek wątrobnych aż do wnętrza jąder, gdzie hemoglobina krwinek ulega rozpuszczeniu i dalszym modyfikacyom.

Wyniki tych poszukiwań, opartych na badaniu histologicznem, a potwierdzonych wymownemi doświadczeniami na zwierzętach, wyjaśniają sporne dotąd i przez samych nawet autorów częściowo za sztuczny wytwór uważane obrazy, jakie w komórce wątrobnnej spotykali Hering, Kupffer, Pfeiffer ³⁾; dzięki zaś wykazaniu złogów żółciowych, leżących w kanalikach śródprotoplazmowych i śródjądrowych, w ich barwie naturalnej, nadają badania Browicza teraz dopiero donioślejsze znaczenie spostrzeżeniom Popoffa, Afanassiewa, Krausego, Marchanda, Nauwerekka, Brausa ⁴⁾ oraz A. A. Kulabki ⁵⁾, sprowadzając do wspólnego mianownika rozprószone szczegóły, wiążąc je w całość i dowodząc ścisłej analogii w budowie i morfologicznych warunkach czynności komórki wątrobnnej człowieka z delikatniejszymi szczegółami budowy i morfologicznemi zjawiskami czynności komórki wątrobnnej innych kręgowców; co jednak ważniejsza, wypełniają one ostatecznie dotkliwą lukę między dwoma szeregami faktów, których zależność

²⁾ „Jak i w jakiej postaci otrzymują komórki wątrobnne hemoglobinę“. Rozprawy Wydziału mat.-przyr. Akad. Umiej. w Krakowie. Tom 34., str. 63.

„O zjawiskach krystalizacji w komórce wątrobnnej“. Tamże, tom 37, str. 46.

„Obraz mikroskopowy komórki wątrobnnej po wstrzyknięciu do żyły szyjnej hemoglobiny“. Sprawozdanie z pos. Akad. Umiej. Wydz. mat.-przyr. z d. 7. list. 1898.

„Pochłanianie krwinek czerwonych przez komórkę wątrobną i stąd powstać mogące obrazy w tej komórce“. Sprawozdanie z czynności i posiedzeń Akad. Umiej. w Krakowie. Tom IV, Nr. 7., lipiec 1899.

„Drogi odżywece w komórce wątrobnnej oraz zestawienie wyników badań nad komórką wątrobną“. Tamże.

³⁾ i ⁴⁾ Prace te przytoczone są w powyższych pracach Browicza.

⁵⁾ „K' woprosu o żółcznych kapillarach (iz fizyologiczeskoj laboratorij impier. Akad. nauk)“. Petersburg 1897. Rozprawa w celu uzyskania stopnia doktorskiego.

od siebie stwierdzono już dawniej, nie znając jednak wcale łączącego je bezpośrednio węzła. Mianowicie od dawna udowodniono na drodze chemicznej pochodzenie barwików żółciowych od barwika krwinek czerwonych tak, że nawet z ilości barwików w żółci i moczu wnoszono o rozmiarach rozpadu krwinek w ustroju; z drugiej zaś strony za Quinkem⁶⁾ przyjmowano prawie powszechnie, że miejscem, gdzie głównie krwinki czerwone kończą swój żywot, jest wątroba. Nie było jednak żadnych prawie wiadomości o tem, w jaki to dzieje się sposób, dopóki badania Browicza nie wyjaśniły, że jądra komórek wątrobnych są tem, dotąd właśnie brakującym ogniwem. nie mało ważnem w ekonomii ustroju. Niezupełnie jeszcze tylko wyjaśnione są mechanizmy, zapomocą których krwinki czerwone przechodzą z naczyń włoskowatych do wnętrza komórek wątrobnych, jakkolwiek w najświeższej dobie powiodło się Browiczowi wykazać, że jakąś czynną rolę odgrywają przy tem napewno t. zw. komórki ścienne naczyń włoskowatych krwionośnych wątroby⁷⁾.

Wreszcie wszystkie te spostrzeżenia Browicza, zestawione z badaniami jego, tyjącącemi się pochodzenia melaniny w nowotworach barwikowych⁸⁾, mianowicie mięsakach, stwarzając pewne pokrewieństwa między sposobem wyrabiania się fizyologicznych barwików żółciowych w komórce wątrobniej, zatem nabłonkowej, a powstawaniem barwików w warunkach patologicznych w komórce mięsakowej, zatem łącznotkankowej, rzucają, jak się sam autor wyraża⁹⁾, „niejakie światło na tak ciemną jeszcze kwestyę biologii organizmu komórkowego“ wogóle.

Tę ostatnią okoliczność pozostawiając na razie na boku, a ograniczając się tylko do komórki wątrobniej, nie może ulegać wątpliwo-

⁶⁾ Obacz Landois: „Lehrbuch der Physiologie des Menschen“. Wyd. 7., 1890, str. 30; porównaj także Łukjanow: „Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefäßsystems“, 1894, str. 340.

⁷⁾ „O śródnaczyniowych komórkach we włoskowatych, krwionośnych naczyniach zrazików wątroby“. Rozprawy Wydz. mat.-przyr. Akad. Um. Tom 37., str. 51. Dalsze badania w tym kierunku przedstawił Browicz Akademii w kwietniu 1900.

⁸⁾ „W sprawie pochodzenia melaniny w nowotworach barwikowych“. Rozprawy Wydz. mat.-przyr. Akad. Umiej. w Krakowie. Tom 37., str. 54.

„Sztuczna krystalizacja hematoidyny w komórce mięsaka barwikowego“. Tamże str. 60.

Także: „Krystalizowanie się hyaliny w komórce mięsaka“. Sprawozdania z czynności i posiedzeń Akad. Um. w Krakowie. Tom IV, Nr. 6., czerwiec 1899.

⁹⁾ l. c. „Obraz mikroskopowy komórki wątrobniej i t. d.“. Sprawozdanie z posiedzenia Wydz. mat.-przyr. Akad. Um. w Krakowie w d. 7. listopada 1898. Str. 3.

ści, że stany morfologiczne, wykazane przez Browicza, nie są rzeczą niejako przypadkową, występującą w pewnych wyjątkowych chwilach fizyologicznego życia komórki wątrobniej, tembardziej zaś, że nie są rzeczą patologiczną, lecz że są one przejawem jednej z najistotniejszych czynności fizyologicznych tej komórki, czyli że są one stale i silnie z budową jej i z pewnymi, regularnie powracającymi okresami jej fizyologicznego życia związane. Wynika to nietylko ze zgodności badań Browicza z tem, co przedtem o losach krwinek czerwonych i stosunku barwików żółciowych do barwika krwi było wiadome; nietylko ze zgodności tych badań z niezupełnymi wynikami poszukiwań dawniejszych, dokonanych przez innych badaczy; ale także i to przede wszystkim z tej, przez Browicza podniesionej okoliczności, że istnieje „zupełna zgodność mikroskopowych obrazów komórek wątrobnych w trzech zupełnie różnych stanach komórki, w komórce wątroby muszkatolowej, w komórce wątrobniej normalnego noworodka, w normalnej komórce psa po wstrzyknięciu hemoglobiny do żyły szyjnej, jakoteż wykazana możliwość sztucznego wytworzenia tych obrazów“¹⁰⁾.

Oddawna wiadomo, że komórki nowotworowe wogóle, a komórki nowotworów pochodzenia nabłonkowego w szczególności mogą w pewnych warunkach zachowywać znaczną część cech komórki macierzystej, komórki tkaniny fizyologicznej, która była punktem wyjścia nowotworu. Nie ulega także wątpliwości, że, jeżeli nie we wszystkich, to przynajmniej w znacznej części przypadków, mogą z czasem komórki nowotworowe zatracać i rzeczywiście zatracają te cechy, zbliżające je do komórek macierzystych, jeżeli je z początku posiadały. Szczególnie odnosi się to do nawrotów i do przerzutów nowotworów nabłonkowych, aczkolwiek zaprzeczyć nie można, że zarówno przerzuty, jak i nawroty tych nowotworów niekiedy wcale lub bardzo mało różnią się swemi cechami od pierwotnych ognisk nowotworowych. Zjawisko to, to jest stopniowe zatracanie cech, przekazanych przez komórkę macierzystą komórce nowotworowej, próbowano nawet uogólnić, nadając mu szersze znaczenie w nauce o nowotworach. Próby pod tym względem podjął Hansemann¹¹⁾, podnosząc jako znamiennej cechę komórki nowotworu tak nazwaną przez siebie anaplazję, to jest „utrata

¹⁰⁾ l. c. jak ⁹⁾.

¹¹⁾ „Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen“. Berlin, 1893. Porównaj tegoż autora: „Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste“. Berlin, 1897, zwłaszcza rozdział VIII, str. 138. i n.

zróżniczkowania (*Differenzierung*) i wzrost zdolności samoistnego bytu (*Existenz*)¹²⁾. Hansemannowska anaplazja po części tylko opiera się na cechach morfologicznych tkanki nowotworowej, po części zaś, i to może stanowi istotniejszą część teorii Hansemanna, na zachowaniu się tej tkanki względem innych tkanin ustroju. Dalsze generacje komórek nowotworowych mogą więc, w myśl Hansemanna, zatracać własności komórek pierwszych generacji, a względnie komórki macierzystej tkanki fizjologicznej, i odzyskując „większą zdolność do samodzielnego bytu“ zbliżać się we wstecznym niejako kierunku do komórek mało zróżniczkowanych, względnie embryonalnych, nie wyzbywając się mimo to wszystkich cech morfologicznych, przekazanych im przez komórkę macierzystą, choć najczęściej obie te sprawy idą ze sobą w parze. Tak pojęta anaplazja nie posiada może znaczenia reguły bez wyjątku, jednakże możnaby przyjąć jej istnienie w bardzo znacznej większości nowotworów, przynajmniej nabłonkowych, gdyż spostrzeżenia takie, jak M. B. Schmidta¹³⁾, w których przerzuty nowotworowe miały okazywać więcej cech (i to nb. tylko morfologicznych), właściwych komórce macierzystej, niż same komórki pierwotnego ogniska nowotworu, są po pierwsze bardzo nieliczne, a powtórze łatwo mogły się opierać na przeoczeniu, zwłaszcza jeżeli najstarsze części pierwotnego ogniska już uległy obumarciu i rozpadowi. Konieczna nadmienić zresztą, że Hansemann pojęciem anaplazji nie obejmuje tych przypadków, w których już komórki pierwotnego ogniska nowotworowego posiadają cechy odmienne od komórek tkanki fizjologicznej, z której zdają się pochodzić, gdyż zjawiska takie, o ile nie dałyby się wyjaśnić znaną teorią Cohnheima o zblakanych ogniskach zarodkowych, a raczej o ogniskach odsznurowanych, a już różniczkujących się komórek w czasie rozwoju płodowego, mieszczą się w zakresie pojęcia przeradzania się (metaplazji), które zdarza się szczególnie często w gromadzie nowotworów pochodzenia łącznotkankowego.

Jeżeli w obecnym stanie naszych wiadomości o komórce nowotworowej może jeszcze się nie godzi uważać anaplazji Hansemannowskiej za prawo patologiczne, tem więcej, że o szczegółach tej sprawy bardzo mało wiadomo, i że koniecznym postulatem wydawałoby się tu wykazanie, iż komórka nowotworowa traci z cech, odziedziczonych po komórce macierzystej, najłatwiej te, które najpóźniej w rozwoju różniczkowania się komórek ustroju nabyte zostały (badań pod tym

¹²⁾ l. c. str. 145.

¹³⁾ „Über Secretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen“, Virchows Archiv. Tom 148., str. 43., 1897.

względem wogóle niema), to jednak zdaje się dość pewne, że w tych przypadkach, w których komórka nowotworowa w bliższych czy dalszych generacyach wyzbywa się cech morfologicznych komórki macierzystej, traci ona najtrudniej takie cechy, które z czynnością i zadaniami zróżniczkowanej komórki najsilniej były związane.

Z tego względu zdawało się pożyteczne zbadać nowotwory nabłonkowe, których komórki pochodzą od komórek wątrobných, pod względem obecności obrazów morfologicznych, spostrzeganych przez Browicza w prawidłowej, wydzielającej komórce wątroby, korzystając z nasuwających się w ciągu ostatnich lat pięciu w krakowskim Zakładzie anatomii patologicznej trzech przypadków pierwotnych gruczolaków, względnie raków gruczolakowych wątroby. W nowotworach tych, wogóle dość rzadkich, spostrzegano stosunkowo często wyraźne wydzielanie żółci, jak o tem wiemy ze spostrzeżeń Rindfleischa¹⁴⁾, Kelscha i Kienera¹⁵⁾, Sabourina¹⁶⁾, Sevestrea¹⁷⁾, Siegenbeek van Heukeloma¹⁸⁾, Marekwalda¹⁹⁾, Lubarscha²⁰⁾, Schüppla²¹⁾, w których wyraźnie wspomniano o obecności złogów żółciowych w szczelinach między komórkami nowotworu, nie mówiąc już o tych przypadkach, w których wydzielania takiego wolno się domyślać z silnego zielonawo-żółtego zabarwienia guzów nowotworowych, widocznego już gołym okiem. Wydzielanie to spostrzegano także w pierwotnych rakach wątroby, aczkolwiek znacznie rzadziej, bo oprócz spostrzeżeń Naunyna²²⁾, Bristauda²³⁾ i Hansemanna²⁴⁾, w których zauważono wśród utkania raka jeszcze szczątki utkania gruczolakowego, zaliczywszy tu trzeba jeszcze tylko przypadki Perlisa²⁵⁾, Bocka²⁶⁾, Hellera²⁷⁾ i Schmorla²⁸⁾, wszystkie cztery tem szczególne, że wydzielanie żółci zauważono także we wtór-

¹⁴⁾ Archiv f. Heilkunde, 1864, str. 395.

¹⁵⁾ Archives de physiologie 1876, 3, str. 637.

¹⁶⁾ „Essai sur l'adenome de foie“. Paris, 1881, cyt. wedł. ¹³⁾.

¹⁷⁾ L'Union méd., 1882, Nr. 87, str. 1051.

¹⁸⁾ Zieglers Beiträge zur pathol. Anat., 1896, tom XVI., str. 350 i 373.

¹⁹⁾ Virchows Archiv, 1896, tom 144, str. 38.

²⁰⁾ Bericht üb. die Naturf.- u. Ärzteversammlung in Lübeck. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 1895, str. 718.

²¹⁾ v. Ziemssens Handb. der spec. Path. u. Ther., 1878, tom VIII., 1, str. 310.

²²⁾ Archiv. f. Anat. u. Physiol., 1866, str. 717, cyt. wedł. ¹³⁾.

²³⁾ Archiv. general. de méd., 1885, tom II., str. 129.

²⁴⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 16, str. 353.

²⁵⁾ Lehrbuch der allgem. Pathologie, 1877, tom I., str. 482.

²⁶⁾ Virchows Archiv, 1883, tom 91, str. 442 (przerzut w naczyniówce uważa autor błędnie za guz pierwotny i określa go niewłaściwie, jako mięsak).

²⁷⁾ Bericht üb. die Naturf.- u. Ärzteversamml. in Lübeck, 1895.

²⁸⁾ Tamże.

nych, przerzutowych ogniskach nowotworowych, wkońcu przypadek M. B. Schmidta²⁹⁾, w którym autor stwierdził obecność złożeń żółciowych tylko w jednym z przerzutów.

Zjawisko wydzielania żółci w ostatnich ośmiu przypadkach tem więcej z naszego punktu widzenia zasługuje na uwagę, że pojawiało się ono jeszcze wówczas, gdy już utkanie nowotworu i właściwości jego komórek znacznie odbiegły od typu tkaniny macierzystej. Czy żółć, wydzielana we wszystkich wyżej wspomnianych przypadkach, była składem swym równą prawidłowej, niewiadomo, gdyż wskazówką były tu wyłącznie cechy morfologiczne, zachowanie się barwy barwików żółciowych. Zagadnienie to zresztą nie ma dla nas znaczenia, skoro w obrębie protoplazmy komórek i w przewodach włoskowatych międzykomórkowych nie możemy wykryć obecności innych składników żółci, prócz barwików, jak tylko w stopniu i w sposób bardzo niedostateczny. Co najwyżej w pewnych warunkach możemy zapomocą dzisiejszych naszych środków badania niekiedy stwierdzić, że w takich razach znajdują się obok barwików także i inne składniki żółci, — nie potrafimy jednak wcale określić, jakie.

Posiadając przeto spostrzeżenia, wskazujące na to, że wydzielanie żółci jest właściwością komórki wątrobnnej, bądźco bądź głęboko w niej tkwiącą, skoro utrzymuje się ona jeszcze wówczas, gdy komórka nowotworowa, pochodna od komórek wątrobnnych, ztraca częściowo cechy komórki macierzystej, a z drugiej strony widząc, że wydzielanie żółci w komórce wątrobnnej normalnej, jakoteż znajdującej się w pewnych warunkach patologicznych (jak w wątrobie muszkatolowej i w doświadczeniach na psach), wiąże się z pewnymi stałymi zjawiskami morfologicznymi, należało nasuwające się zagadnienie określić w sposób następujący: czy zjawiska morfologiczne, stwierdzone przez Browicza w komórce wątrobnnej, powtarzają się i w komórkach nowotworowych, od niej pochodzących, czy też ztracają się, kiedy się ztracają i w jakim stopniu? Jeżeli by bowiem zjawiska te dały się wykazać we wspomnianych komórkach nowotworowych, to należałoby w tem upatrywać dalszy dowód, że opisane przez Browicza stany morfologiczne są jak najściślej związane z wydzielaniem żółci, względnie z przeróbką barwika krwi na barwiki żółciowe, czyli że są one warunkiem koniecznym tej sprawy, sposobem najprawdopodobniej jedynym, nie zastępowanym i nie dającym się zastąpić przez inne; innymi słowy należałoby wówczas wnosić, że z chwilą, kiedy komórka ztraca te właściwości swej budowy, które znajdują swój

²⁹⁾ l. c. pod ¹³⁾.

wyraz w obrazach, spostrzeganych przez Browicza, traci ona także zupełnie zdolność wyrabiania żółci i spożytkowywania krwinek czerwonych w tym celu.

Z trzech przypadków pierwotnych nowotworów wątroby, którymi rozporządzałem, a które opiszę szczegółowiej w innym miejscu, dwa tyczyły się mężczyzn, jeden kobiety, wszystkich w wieku średnim. Jeden z nich pojawił się w postaci rozdwojonego, wielkiego guza, oddzielonego ściśle od reszty mięszu wątroby i w tym przypadku gołem okiem nie można było dostrzedz wybitniejszych znamion obfitszego wydzielania żółci w nowotworze. Nie wdając się w szczegóły histologiczne, należy jednak nadmienić, że w ogólności guz ten, składający się przeważnie z bardzo wielkich komórek, miał budowę gruczolaka wątroby i to odmiany jego beleczkowatej, a tylko gdzieniegdzie budowę odmiany cewkowej. O wiele więcej urozmaicony był obraz drugiego nowotworu, występującego w postaci licznych, niezbyt wielkich ognisk, rozsianych niejednostajnie w całej wątrobie. Część tych ognisk swem ciemnozielonem zabarwieniem już dla gołego oka wykazywała wydzielanie żółci i w tych ciemnozielonych ogniskach wykrywał mikroskop charakterystyczny cewkowaty układ komórek; w innych ogniskach, bladezielono, żółtawo lub białawożółto zabarwionych, utkanie nowotworu, nie tracąc cech, właściwych budowie gruczolaka wątrobnego, składało się z układu beleczkowatego, przyczem komórki, składające belecзки, były znacznie mniejsze, do komórek wątrobných coraz mniej podobne i wczesnie ulegały zwyrodnieniu tłuszczowemu. Nowotwór ten przerzucił się do szpiku kości biodrowej lewej, którą częściowo zniszczył i do szpiku kości długich, w którym utworzył kilka małych ognisk; wszystkie te przerzuty barwą swą nie wskazywały na wydzielanie żółci, a pod mikroskopem okazywały beleczkowaty układ komórek, zgadzając się wogóle swoją budową i wejrzeniem komórek z budową i wejrzeniem wspomnianych ognisk nowotworowych w wątrobie drugiego typu, to jest nie okazujących gołemu oku wybitnego wydzielania żółci, a posiadających utkanie beleczkowate. W obu tych przypadkach oznaczenie rodzaju nowotworu, ze względu na samą tylko budowę histologiczną, nie nasuwało trudności, a w myśl podziału, utrzymującego się jeszcze obecnie w większości prac o pierwotnych nowotworach wątroby, należało przypadki te zaliczyć do gruczolaków. Ze względu jednak na zachowanie się nowotworu w ustroju, nie można odmówić drugiemu przy-

padkowi cech złośliwości, której pojęcie zresztą, szczególnie co do gruczolaków wątroby, jest jeszcze sprawą sporną³⁰⁾, i z punktu widzenia niektórych autorów należałoby ten drugi przypadek umieścić w gromadzie raków gruczolakowych. W trzecim wreszcie przypadku, dotyczącym się kobiety dorosłej, znajdowały się w wątrobie wielokrotne guzy nowotworowe: największy z nich, złożony z utkania bardzo twardego i okazujący w niektórych swych odcinkach zabarwienie ciemnozielone, znamienne dla wydzielania żółci, przechodził bez ostrych granic w otaczającą tkankę wątroby; inne natomiast, znacznie mniejsze guzy, rozrzucone wśród wątroby i od sąsiedniej tkanki wątrobowej dość ostro odgraniczone, okazywały utkanie znacznie miększe, a barwę albo bladozieloną, albo białoszarą, gołem więc okiem można było w nich wykryć albo ślady czynności wydzielniczej znacznie słabszej, niż w guzie pierwszym, największym, albo też wcale bez badania mikroskopowego śladów tej czynności przypuszczać nie było można. Te drobniejsze ogniska, które wobec tego należało uważać za przerzuty ogniska największego, posiadały utkanie zwykłego, typowego raka rdzeniastego; pierwotne ognisko okazywało w niektórych częściach również utkanie raka, lecz twardszego, włóknistego, gdzieś jednak wyraźną budowę gruczolakową z cewkowym układem komórek; wobec tego wszystkiego i ten nowotwór zaliczyćby należało do gromady raków gruczolakowych, stawiając go jednak bliżej właściwych raków, niż przypadek drugi.

We wszystkich trzech przypadkach nie zajęte przez nowotwór części wątroby okazywały obraz marskości; we wszystkich trzech również punktem wyjścia nowotworu były niewątpliwie komórki wątrobowe, o czym świadczyło bardzo wybitne morfologiczne podobieństwo jednych i drugich. Komórki nowotworowe różniły się od prawidłowych komórek wątrobowych przede wszystkim tem, że były znacznie większe; w pierwszym z naszych przypadków dochodziły one w niektórych częściach nowotworu do rozmiarów wprost olbrzymich. Tylko wspomniane już ogniska nowotworowe o utkaniu beleczkowatym i podobnie do nich zbudowane przerzuty w drugim naszym przypadku składały się z komórek mniejszych, niż wątrobowe, a tem znacznie mniejszych, niż nowotworowe, znajdujące się w ogniskach o utkaniu cewkowatym; jednakże z łatwością można było wykazać bezpośredni związek genetyczny tych zmniejszonych komórek z wielkimi komórkami no-

³⁰⁾ Porównaj prace Siegenbeek van Heukeloma l. c. ¹⁸⁾, Marckwalda l. c. ¹⁹⁾, M. B. Schmidta l. c. ¹³⁾; sprawę tę rozpatrzmy szczegółowiej we wspomnianej pracy, dotyczącej ogólnie gruczolaków wątroby.

wotworowemi tak, że pochodzenie małych komórek nowotworowych od wielkich (a nie wprost od komórek wątrobnych) nie ulegało wątpliwości. Stosownie do wielkości komórek zachowywało się ich jądro, dopóki nie uległo dalszym zmianom, jak nieprawidłowemu podziałowi, szczególnym zmianom postaci lub w końcu znanym zmianom degeneracyjnym (chromatolysis, oxychromasia, pyknosis), względnie nawet rozpadowi na nieregularnie rozrzucone grudki chromatyny. Ogólnie bowiem biorąc, było jądro w komórkach wielkich dość proporcjonalnie zwiększone, we wspomnianych drobnych zaś zmniejszone w porównaniu z prawidłową komórką wątrobną, jednakże w tych drobnych komórkach było ono w stosunku do plazmy komórkowej większe, niż w prawidłowych komórkach. Tak w większych, jak i w mniejszych komórkach nowotworowych barwiło się jądro znacznie silniej barwikami, barwiącymi jądra, zwłaszcza w ostatnim rodzaju komórek. Postać całych komórek, biorąc ogólnie, przypominała bardzo silnie wielokątne komórki wątroby prawidłowej; wyjątek stanowiły tu tylko wspomniane drobne komórki, zbliżające się w miarę zmniejszenia rozmiarów coraz bardziej do postaci okrągławej, co wraz z wymienionymi wyżej różnicami świadczyło, że ten rodzaj komórek nowotworowych odbiegł stosunkowo najdalej od morfologicznego typu komórki macierzystej. Co się tyczy cytoplazmy komórek nowotworowych, to — pominąwszy liczne, większe i mniejsze kule tłuszczu, wypełniające mniej lub więcej komórki odmiany drobniejszej, oraz pominąwszy zjawiska wakuolizacji i kanalizacji cytoplazmy, które opiszę poniżej, — była cytoplazma wogóle bledsza, niż w prawidłowych komórkach wątrobnych, zawierała znacznie mniej ziarenek brunatnawego barwika i posiadała wejrzenie albo jednolitsze, bardziej jakby szkliste, lub przeciwnie grubiej ziarniste, niż plazma prawidłowej komórki wątroby.

W komórkach nowotworowych, których ogólną budowę powyżej w najgrubszych tylko zarysach naszkicowałem, dawały się dostrzedz obrazy, przemawiające za ich czynnością wydzielniczą. Przed opisem tych obrazów należy jednak z góry zauważyć, że nie spotykałem ich — z jednym wyjątkiem, który w dalszym ciągu wymienię — w komórkach drobnych, składających wspomniane ogniska o budowie beleczkowatej w naszym drugim przypadku. Tłómaczę to sobie nie tylko tem, że liczne krople tłuszczu, znajdujące się w cytoplazmie tych komórek, drobne rozmiary samych komórek, oraz stosunkowo niewielka ilość plazmy w porównaniu do rozmiarów jądra utrudniały badanie delikatniejszych szczegółów cytoplazmy i mogły dać powód do przeoczeń, ale także i to przede wszystkim tem, że te drobniejsze komórki, jak o tem zresztą już morfologiczne ich cechy świadczyły,

zbyt daleko odbiegły od typu wykształconej i wysoko uorganizowanej komórki macierzystej, aby mogły zachować — choćby nawet najważniejsze — jej przymioty fizyologiczne i morfologiczne, czyli że uległy — używając wyrażenia Hansemanna — bardzo posuniętej anaplazji, zachowując już zaledwo te cechy, które je charakteryzowały ogólnie jako komórki pochodzenia nabłonkowego. Dalej należy nadmienić, że morfologiczne równoważniki czynności wydzielniczej wewnątrzkomórkowej natrafiałem tem łatwiej i tem częściej, im wybitniej już gołem okiem stwierdzić się dawało wydzielanie żółci w postaci silnego, zielonawożółtego zabarwienia guzów nowotworowych; czem zaś makroskopowe ich zabarwienie było bledsze, tem skąpsze i trudniejsze do odnalezienia były takie obrazy histologiczne, które dowodziły wydzielania wewnątrzkomórkowego. Nadto zaś obrazy takie były tem liczniejsze i wybitniejsze, im komórki nowotworowe podobniejsze były do prawidłowej komórki wątrobniej; a że stosunkowo najpodobniejsze do komórki wątrobniej były komórki nowotworowe w ogniskach o utkaniu cewkowatym przypadku drugiego i w tych, litych zresztą ogniskach rakowych przypadku trzeciego, w których dawało się między komórkami dostrzedz niekiedy nieregularne, wydłużone i pokręcone światło, zawierające zółg żółciowy w barwie naturalnej brunatnej lub zielonej*), przeto w takich właśnie miejscach poszukiwania wspomnianych obrazów wydawały plon najobfitszy.

W tych też komórkach nowotworowych, które postacią swoją, wejrzeniem cytoplazmy i jądra najbardziej przypominały prawidłowe komórki wątrobnie, w których przytem ani jądro, ani cytoplazma nie wykazywały żadnych zmian, mogących być poczytanemi za objaw zwyrodnienia, można było z łatwością we wszystkich trzech naszych przypadkach wykazać obrazy, stanowiące nieprzerwany szereg, odpowiadający kolejnym okresom czynności komórki (poza okresem jej podziału).

Najrzadziej jeszcze stosunkowo zdarzały się następujące obrazy. Wśród cytoplazmy komórki nowotworowej z jądrem, odpowiadającym obrazowi tak zwanego jądra w spoczynku, to jest bez śladu podziału, rzadziej z dwoma podobnemi jądrami, znajduje się blisko brzegu komórki, prawie tuż przy ścianie sąsiedniego krwionośnego naczynia włoskowatego, twór okrągły, wielkości i rozmiarów ciała czerwonego

*) Zachowanie barwy naturalnej wydzielanej żółci zawdzięczam ustaleniu kawałków nowotworów w zalecanej przez Browicza formalinie 2 i 4%. Preparaty barwiłem hematoksyliną Ehrlicha, Delafielda lub Mayera z eozyną lub orangem, lub sposobem Van Giesona. Gorzej już zachowywała się barwa żółci po ustaleniu w sublimacie.

krwi. Twór ten względem barwików zachowuje się zupełnie taksamo, jak krwinki czerwone, leżące w świetle sąsiedniego naczynia włoskowatego. Niekiedy twór ten jest jakby wprysnięty w cytoplazmę i szczelnie nią zewsząd otoczony; częściej jednak naokoło niego widać wąziutki jasny rąbek, oddzielający go od cytoplazmy, co przemawia za tem, że twór ten leży w wakuoli, wytworzonej wśród cytoplazmy. (Rysunek 1).

W innych komórkach napotyka się takie twory, (zawsze jeszcze kształtem, wielkością i zachowaniem się wobec barwików najzupełniej zgodne z krwinkami czerwonymi, leżącymi w sąsiednim naczyniu włoskowatym), głębiej wśród cytoplazmy, nieraz już blisko jądra. I tu również leżą one niekiedy jakby w ciasnych wakuolach, kiedy indziej zaś nie widać między nimi a cytoplazmą żadnego światła, a obwód ich zaznaczony jest ich własnym, pojedynczym konturem. (Rysunek 2., na prawo).

W innych komórkach napotyka się te twory, niezem nie różniące się od krwinek czerwonych, już nie pojedynczo, ale po kilka, a nawet kilkanaście. W takim razie najczęściej leżą one odosobnione wśród cytoplazmy, przyczem stosunek ich do niej jest podobny do wyżej opisanego. Niekiedy jednak zdarza się, że twory te skupiają się po 2 i 3 koło siebie, nieraz nakrywając się częściowo swoim, zupełnie jeszcze wyraźnym, konturem. Najczęściej przy tem nie dostrzega się żadnej wolnej przestrzeni między taką gromadką tych tworów, a otaczającą cytoplazmą. (Rysunek 3.).

Niekiedy jednak spotyka się podobną gromadkę z utrzymanymi jeszcze konturami każdego tworu we wnętrzu okrągłej wakuoli, istniejącej w cytoplazmie, a wówczas między ścianą tej wakuoli a znajdującymi się w wakuoli tworami pozostaje jasna przestrzeń, jak się zdaje, żadnej nie zawierająca treści. Zdarza się także, że w jednej i tej samej komórce w jednym miejscu cytoplazmy istnieje wakuola, zawierająca bądź pojedyncze, bądź skupione w gromadkę twory krwinkowate, w innych zaś miejscach twory te są znów pojedynczo, lub, co rzadziej, gromadnie, jakby wprysnięte w cytoplazmę, nie oddzielone od niej żadną wolną przestrzenią.

Dość często napotyka się komórki, w których cytoplazmie leżą wakuole, zawierające gromadkę owych krwinkowatych tworów; jednakże twory te poczynają zlewać się ze sobą; ich ostre przedtem zarysy w wielu miejscach zacierają się, a cała gromadka zamienia się w jeden twór, którego zewnętrznym falistym zarysem w połączeniu z zachowanymi jeszcze gdzieś resztkami granic składających

go elementów wskazują na jego pochodzenie i dowodzą, że jest on zlepkiem kilku tworów krwinkowatych. (Rysunek 4).

Zdarza się także, że taki większy zlepek, którego budowa zachowuje jeszcze ślad sposobu jego wytwarzania się, nie leży w widocznej wakuoli cytoplazmy, lecz obwodem swym bezpośrednio do cytoplazmy przylega, odcinając się od niej tylko pojedynczym, mniej lub więcej wyraźnym konturem i odmiennym odcieniem zabarwienia. (Rysunek 4., na prawo w dolnej części komórki).

Wreszcie — i to stosunkowo często, napotyka się wśród cytoplazmy okrągławe twory, bądź w cytoplazmę jakby wprysnięte, bądź leżące w wakuoli, w których nie widać już ani śladu zarysów pojedynczych tworów krwinkowatych, a w których tylko odmienny odcień zabarwienia i ostra nieraz granica stanowi różnicę od reszty cytoplazmy; odcień zabarwienia tych tworów, kilkakrotnie większych od krwinki czerwonej, zdaje się wskazywać, że twory te są dalszym okresem opisanych powyżej obrazów*), czego jednakże z całą stanowczością oczywiście twierdzić nie można, nie rozporządzając niczem więcej, jak tylko jedną cechą morfologiczną, to jest, zachowaniem się wobec barwików**). Należy tu jednak nadmienić, że takie twory znajdują się w komórkach, skądinąd nie okazujących żadnych zmian, mogących uchodzić za degeneracyjne. Szczegół ten wydaje mi się dość ważny. Wszak w nowotworach złośliwych nader często znajdują się tak zwane inkluzje***), to jest twory różnej postaci i rozmaicie względem barwików się zachowujące, umieszczone w cytoplazmie komórek, najczęściej w wakuolach. Część tych tworów od razu można rozpoznać, jako wpochwione komórki, bądźto drobniejsze nowotworowe, bądź leukocyty; zdarzało się jednak, że takie wpochwione komórki ulegały różnym zmianom, z których część można było określić, jako zmiany degeneracyjne lub też objawy rozwijającej się martwicy — pomijając już, że część autorów na podstawie takich obrazów zbłądziła na manowce niczem dotąd nie udowodnionej teorii pasorzytniczej nowotworów złośliwych****). Inna część takich tworów, uważanych niesłu-

*) Że tak jest rzeczywiście w komórce wątrobowej prawidłowej, udowadnia Browicz: „Pochłanianie krwinek czerwonych i t. d.“ l. c.

***) Podbarwiając orangem G otrzymuje się często wybitnie pomarańczowe zabarwienie krwinek czerwonych, luźno leżących w naczyniach, jak i pochłoniętych przez komórki wątrobowe. Cytoplazma komórek barwi się słabiej, brunatnawo-szaro, krwinki wewnątrz komórek, ulegające dalszym przemianom, przybierają odcień słomianożółty. (Por. rysunki).

****) Po polsku możnaby nazwać (przynajmniej niektóre z tych tworów) wtętami.

*****) W przedmiocie tym pisano bardzo wiele: nie podobna przytaczać tu nawet najważniejszych prac, zarówno traktujących wspomniane inkluzje, jako pasorzyty,

sznie za pasorzyty, okazała się produktami degeneracyjnymi jąder lub też nieprawidłowymi figurami karyokinetycznymi, wywołanemi przez patologiczne warunki, w jakich znajdowała się komórka. Dopóki w tworach takich istnieją choćby resztki chromatyny, można je wytlómaczyć w ten lub ów ze wspomnianych sposobów i powstanie ich odnieść bądźto do wpochwiania się komórek w komórki, bądź do zmian chorobowych jądra, dzielącego się, czy znajdującego w spoczynku. Jednakże napotyka się w komórkach nowotworów złośliwych niezliczoną różnorodność inkluzyi, niezawierających wcale chromatyny; z nich znowu część pewną możnaby uważać za pozostałość tworów, zawierających chromatynę, która z czasem znikła lub przynajmniej uległa zmianom, pozbawiającym ją zdolności swoistego barwienia się; jednakże pozostawałyby jeszcze wielka liczba inkluzyi achromatynowych, które prawdopodobnie nigdy nie posiadały żadnych, — że tak powiem, — narządów, zawierających chromatynę, a które zaliczano bez wyjątku, w czambuł, do zmian degeneracyjnych cytoplazmy komórki nowotworowej. Temu zapatrywaniu, szeregującemu wszystkie inkluzye komórkowe, nie posiadające chromatyny, w jedną klasę zmian patologicznych komórki, nie możnaby wiele zarzucić w tych przypadkach, w których komórki nowotworowe równocześnie okazywały inne zmiany, nie pozostawiające wątpliwości co do swej degeneracyjnej przyrody, więc naprzykład tam, gdzie w tej samej komórce obok inkluzyi plazmatycznych, achromatynowych, istniały wyraźne objawy niewątpliwego rozpadu lub obumierania jądra; jednakże w bardzo wielu komórkach nowotworów złośliwych napotyka się takie inkluzye, choć ani jądro, ani reszta cytoplazmy nie okazuje wcale żadnych takich zmian, któreby bez zastrzeżeń można poczytać za objawy zwyrodnienia lub obumierania.

Otóż zdaje mi się, że w ocenie tych przynajmniej, ostatnio wymienionych obrazów należałoby być na przyszłość znacznie ostrożniejszym i nie zaliczać ich bezwzględnie do patologicznych zmian komórki, jak w danych przypadkach, nowotworowej. Już te obrazy, jakie powyżej opisałem, a jakie napotkałem w komórkach gruczolaków, względnie raków gruczolakowych wątroby, zdają się przemawiać za tem, że pewna część inkluzyi plazmatycznych w komórkach powstawać może w sposób poniekąd nie patologiczny. Poniżej postaram się

jak i wyjaśniających właściwe znaczenie tych tworów. Należy jednak przypomnieć, że z polskich autorów opracował tę sprawę bardzo szczegółowo (wprawdzie w obcym języku) Steinhaus (w Archiwie Virchowa), a w polskim języku posiadamy bardzo cenne badania Browicza, których wyniki, niestety w skróceniu, zawarte są w „Pamiętniku V Zjazdu chirurgów polskich“ w Krakowie z r. 1893.

wykazać, że istnieje drugi jeszcze rodzaj inkluzji komórkowych, nie zawierających chromatyny, który może łańniej odnieść należy do innego źródła, niż zmiany degeneracyjne komórek. Z góry zastrzedz się muszę, że myśl, wyrażona powyżej, nie jest moją własnością; pierwszy rzucił ją Browicz³¹⁾ jeszcze na początku swych badań opierając się na obrazach, spotykanych w komórce wątrobej; zdaje mi się, że myśl ta znajdzie tem silniejsze poparcie, jeżeli odniesiemy się do obrazów, spotykanych w komórce rzeczywiście nowotworowej, — obrazów, zarówno już opisanych, jak i w dalszym ciągu jeszcze opisać się mających.

Z kolei przechodzę do opisu obrazów, jakie spotkałem w obrębie jąder komórek nowotworowych, nie okazujących skądinąd żadnych zmian, mogących być uważanemi za zmiany degeneracyjne. W środku jąder takich komórek spotykałem niejednokrotnie ciała kuliste, wielkością, wejrzeniem i zachowaniem się wobec barwików taksamo nie różniące się od krwinek czerwonych, jak te, które zdarzały się wśród cytoplazmy. Twory te najczęściej leżały w jądrze pojedynczo, zawsze wśród niewielkiej wakuoli, oddzielone od jej ściany jasnym rąbkem wolnej przestrzeni, nie zawierającej żadnej treści. (Rysunek 2, na lewo*). Ścisłe podobieństwo tworów tych z krwinkowatymi tworami, znajdującymi się wśród cytoplazmy, jakoteż z samymi krwinkami czerwonymi było zwłaszcza wówczas bardzo uderzające, jeżeli równocześnie w tej samej komórce istniały one i wśród jądra i w cytoplazmie.

W kilku komórkach, we wszystkich trzech przypadkach, napotkałem twory takie, leżące w wakuolach jąder, już nie pojedynczo, ale gromadnie, przyczem w obrazie mikroskopowym twory te częściowo się nakrywały, zachowując jednak jeszcze wyraźnie swe kontury, podobnie, jak to opisałem odnośnie do krwinkowatych tworów, leżących gromadkami w cytoplazmie. Wreszcie napotykałem i takie komórki, gdzie w wakuoli jądra leżało kilka tworów krwinkowatych o wyraźnych i ostrych zarysach, a obok nich jeszcze nieregularnie okrągława masa, podobnie do nich się barwiąca, jak się zdaje, z ich zlewania się powstała. (Rysunek 5.).

Natomiast takich zlepeków, obok których nie byłoby już pojedynczych, ostro zarysowanych tworów, a które barwiłyby się jeszcze taksamo, jak krwinki czerwone, w obrębie jąder odszukać nie zdo-

³¹⁾ „O różnorodności złogów żółciowych śródkomórkowych i t. d.“, l. c. sub ¹⁾. Osobne odbicie z *Przeglądu lekarskiego*, 1897, Nr. 23, str. 6.

*) Litograf nie uwidoczniał w tym rysunku rąbka wolnej przestrzeni, dostrzegalnego w rzeczywistości w preparacie i zaznaczonego w rysunku oryginalnym.

łałem. Spotykałem wprawdzie nader często wśród jąder rozmaite inkluzje plazmatyczne, nie zawierające chromatyny, a umieszczone w wakuolach, jednakże zachowanie się ich wobec barwików było przeważnie o tyle odmienne od zachowania się krwinek czerwonych, leżących w sąsiednich naczyniach włoskowatych, a przytem tak często i wśród jądra i w cytoplazmie znajdowały się zmiany, bądź wyraźnie dowodzące ich zwyrodnienia, bądź za objaw zwyrodnienia uchodzić mogące, — że o tych inkluzjach co do ich pochodzenia nie sądzić nie podobna.

Sądzę, że wszystkie te twory, spotykane bądź pojedynczo, bądź gromadnie w cytoplazmie i wewnątrz jąder komórek gruczolaków wątroby, można uważać za krwinki czerwone, schwycone w drodze swej z naczyń włoskowatych do wnętrza komórek nowotworowych, w szczególności do wnętrza ich jąder, a to na tejsamej zasadzie, na której Browicz takiesame twory, spostrzegane w cytoplazmie i w jądrach komórek wątrobnych, uważa za krwinki czerwone. Zarówno z opisu, jak z dołączonych rysunków łatwo przekonać się, że twory krwinkowate, spostrzegane przeze mnie, niezem się nie różnią od krwinek czerwonych, wykrytych przez Browicza we wnętrzu komórek wątrobnych.

Do znajomości dalszych losów krwinek czerwonych we wnętrzu komórek nowotworowych, (poza zlewaniem się ich ze sobą, gdzie leżały gromadnie), dostarczały preparaty moje niewiele danych. Kryształów hemoglobiny, tworzących się w każdym razie, jak to wywodzi Browicz, pośmiertnie, wśród jąder komórek wątrobnych zwierząt np. psów z rozpuszczonej hemoglobiny, — nie spostrzegałem. Tłómaczy się to zresztą łatwo tem, że materiał histologiczny, jakim się posługiwałem, pochodził ze zwłok ludzkich: oprócz więc własności samej hemoglobiny ludzkiej, krystalizującej się wogóle, jak wiadomo, znacznie trudniej, wpływać tu musiała ta okoliczność, iż materiałem z tkanek ludzkich nie możemy dowolnie kierować zapomocą doświadczenia, a wątroba ze zwłok ludzi, zmarłych śmiercią naturalną, nie może zresztą i nie znajduje się w stanie pełnej swej czynności, który u zwierząt możemy dowolnie wywoływać.

W nielicznych zaledwo komórkach nowotworowych spotkałem wakuole, zawierające brunatnawo-czarne, igielkowate złogi, zupełnie podobne do złogów, spotykanych przez Browicza w wakuolach komórek wątrobnych, jakoteż komórek mięsaków barwikowych. Jak to Browicz wykazał, te igielkowate złogi są wykryształizowanym barwikiem, z szeregu barwików, pochodnych od hemoglobiny³²⁾. Obecność

³²⁾ „O zjawiskach krystalizacji w komórce wątrobej“ l. c. sub. 2), str. 48.

tych złogów zdaje się stać w związku z obfitością krwi w tkance. Napotkane przeze mnie podobne obrazy nie zaprzeczają temu zapatrywaniu, gdyż te, — z rzadka spostrzegane, — komórki nowotworowe, które zawierały w cytoplazmie wakuole z krystalicznymi, igielkowatymi złogami barwika, znajdowały się zawsze w sąsiedztwie obfitych i krwią napelnionych naczyń włoskowatych. Podobne wakuole ze złogami krystalicznymi zdarzały się zresztą nader często w drugim naszym przypadku w komórkach wątrobnych, w częściach wątroby niezajętych nowotworem i to zawsze w tych odcinkach mięszu, gdzie istniało wybitne przekrwienie bierne. Wśród jąder komórek nowotworowych podobnych wakuol z krystalicznymi złogami odszukać nie zdołałem, prócz bardzo nielicznych wyjątków w drugim z opisywanych przypadków. (Rysunek 8).

Nadmienić jeszcze należy, że spotykane przeze mnie wakuole z barwikiem krystalicznym występowały pojedynczo; w komórkach nowotworowych nigdy nie napotkałem większej ich liczby, tem mniej zaś szeregu wakuol, układających się koło jądra, jak to spostrzegał Browicz w komórkach wątrobnych³³). Pod tym więc względem komórki gruczolaków wątroby nie dostarczyły tylu i tak pewnych danych, jak komórki wątrobnne; w każdym zaś razie nie dały żadnych podstaw do wniosków o stosunku krystalizacji barwików, pochodnych od barwika krwi, do spraw wydzielniczych w komórkach gruczolaka wątroby, względnie do tego okresu tych spraw wydzielniczych, który następuje po dostaniu się krwinek czerwonych do cytoplazmy i jądra tych komórek, a poprzedza samo już wydzielanie się żółci, mianowicie jej barwików.

Natomiast plon, którego dostarczyły komórki gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby w zakresie samego wydzielania się żółci, był wcale obfity i wogóle znacznie obfitszy, niż wynik badania pod względem sprawy wnikania krwinek czerwonych do wnętrza tych komórek.

Jak powyżej zaznaczyłem, najwybitniejsze obrazy można było napotkać w takich komórkach nowotworowych, które zachowaniem się cytoplazmy i jądra najbardziej jeszcze przypominały prawidłowe komórki wątrobnne, a nie okazywały żadnych zmian, mogących uchodzić za objaw zwyrodnienia. I znowu obrazy te najliczniej znachodziły się w tych częściach nowotworów, które już makroskopowo barwą swoją

³³) Obacz „Śródkomórkowe kanaliki żółciowe“ l. c. sub 1) fig. 6, 7. „W sprawie pochodzenia melaninu“ l. c. sub 3) przypisek drugi na str. 56.

świadczyły o silnem wydzielaniu żółci, a które w mikroskopie najczęściej okazywały utkanie cewkowate.

W częściach tych znajdowały się w świetle poprzecznie i podłużnie przeciętych niby cew gruczołowych wielkie, odpowiednio do kształtu światła i płaszczyzny przekroju rozmaicie ukształtowane złogi wydzieliny, która zachowała swą barwę naturalną: brunatno-żółtą, żółto-zieloną, zieloną. Odcienia barwy i jej wysycenie bywały rozmaite w rozmaitych zlogach, a nawet w obrębie jednego i tego samego zlogu; zjawisko, opisane już przez Browicza i szczegółowo wyjaśnione³⁴⁾ co do zlogów śródkomórkowych. W komórkach nowotworowych, otaczających takie, zlogami wypełnione światło, bardzo wyraźnie i łatwo dostrzedz się dawały, podobnie w barwie naturalnej, złogi barwika żółciowego różnej postaci, leżące najczęściej bądź w wakuolach, bądź w kanalikach, których ścianę od leżącego w nich zlogu oddzielał mniej lub więcej wyraźny rąbek jasnej przestrzeni, niezapełnionej treścią. Niektóre komórki były tak obficie wypełnione zlogami, że na jaw przez to naturalne nastrzykanie występowała cała sieć łączących się ze sobą kanalików wraz z ich punktami węzłowymi, stwarzając niezaprzeczone podobieństwo z obrazami, spostrzeganymi przez Browicza w komórkach wątrobnych³⁵⁾; zdarzały się też często komórki, wypełnione szeregami wakuol, bądź próżnych, bądź zawierających złogi żółciowe w barwie naturalnej, wreszcie komórki, w których cytoplazmie pomieszane były wakuole z kanalikami, jedne i drugie zawierające treść barwy naturalnej. Połączenie tych wewnątrzkomórkowych kanalików ze światłem, leżącym pomiędzy komórkami nowotworowymi, ustawionemi obrączkowato, lub w dwa długie szeregi, dawało się również bez trudności odszukać, najczęściej w postaci krótkiej wypustki, wnikającej ze zlogu żółciowego międzykomórkowego w cytoplazmę komórki, niekiedy jednak w formie wypustki dłuższej, wiążącej bezpośrednio całą sieć łączących się ze sobą i rozmaicie posplatanych kanalików wewnątrzkomórkowych z przewodem międzykomórkowym. Niekiedy od zlogu żółciowego, leżącego w świetle cewy niby-gruczołowej, wnikał wązki pasek naturalną, zieloną barwę posiadającej żółci pomiędzy dwie sąsiednie komórki, należące do obrączki lub szeregu, otaczającego światło; często do tego dopiero włoskowatego międzykomórkowego przewodu, a nie wprost do światła cewy, uchodziły najgrubsze gałązki kanalików śródkomórkowych. Czy liczba tych ujść kanalików śródkomórkowych bywa w jednej komórce znaczniejsza,

³⁴⁾ „O różnorodności zlogów żółciowych“ l. c. sub. 1).

³⁵⁾ „O budowie komórki wątrobniej“ l. c. sub. 1), figura 6, 7, 8, a także 5 i 18.

nie mogę rozstrzygnąć na podstawie spostrzeganych obrazów; spostrzegłem zawsze jeden grubszy kanalik, jakby główny przewód, wyprawdzający żółć z sieci śródkomórkowej na zewnątrz.

Stosunek kanalików wydzielniczych żółciowych śródkomórkowych do jądra komórek nowotworowych dawał się wykazać już trudniej, niż ich ujście na zewnątrz, jednak niemniej wyraźnie. Spotykałem mianowicie obrazy, bardzo podobne do obrazów, wykrytych przez Browicza w komórce wątrobniej³⁶⁾; zdarzało się widzieć bądźto kanaliki, bezpośrednio przytykające swym końcem do granicy jądra, bądź też nawet wnikające w jądro, które było na końcu kanalika jakby czapkowato osadzone, przyczem granica między zarysem złogu a konturem jądra była ostra. Nie zauważyłem nigdy, aby w podobnym stosunku do jądra pozostawało więcej, niż jeden kanalik. (Rysunek 6 i 7).

Wszystkie te szczegóły razem napotkałem w jednej grupie komórkowej, znalezionej w pierwszym z opisanych przypadków gruczolaka wątroby. Widać tu mianowicie kilka komórek nowotworowych (jedna z nich o dwu jądrach), nie okazujących ani śladu zmian, mogących uchodzić za zwyrodnienie, znacznie większych od prawidłowych komórek wątrobnych. Z obu stron całej gromadki komórek leży światło naczyń krwionośnych włoskowatych, zawierających po kilka krwinek czerwonych i białych. Część komórek nowotworu ugrupowała się kolisto, otaczając światło wytworzonej przez to cewy niby-gruczolowej, zapełnione złogiem żółci, posiadającym zieloną, naturalną barwę. W związku z tym złogiem leży kanalik międzykomórkowy, zaznaczony zielonym złogiem, ciągnący się między dwiema komórkami ku dołowi, gdzie trafia na trzecią komórkę, leżącą poza obrębem obrączkowato ułożonej gromadki komórek i gdzie rozgałęzia się znowu na granicy komórek. Z tymi międzykomórkowymi kanalikami jest w związku siatka kanalików śródkomórkowych, również wypełniona żółcią w barwie naturalnej; część tej sieci, znajdująca się w komórce ku dołowi leżącej, posiada między innymi odnogę ślepa, pozostającą w ścisłym stosunku z jądrem komórki. Sąsiedztwo tej komórki, utworzone po obu stronach przez naczynia włoskowate, nie pozostawia żadnej wątpliwości co do śródkomórkowego położenia kanalików, znajdujących się w tej części obrazu. (Rysunek 6).

Nadmienić jeszcze należy, że nie napotkałem nigdy w jednej i tej samej komórce nastrożonych żółcią w barwie naturalnej kanalików śródkomórkowych obok krwinek czerwonych w cytoplazmie

³⁶⁾ l. c. jak ³⁵⁾, fig. 9, 18, 19.

lub jądrze. Nie można przesądzać, czy dalsze badania nie wykażą, że i to jest możliwe; jednakże sądząc z tego, co sam stwierdziłem odnośnie do komórek gruczolaków wątroby, i z tego, że Browicz również nie wspomina o równoczesnym pojawianiu się krwinek czerwonych i kanalików śródkomórkowych, zawierających żółć w barwie naturalnej, odnośnie do komórek wątrobných, — możnaby może wnosić, że każdy z tych obrazów odpowiada innej fazie czynności komórki, bądź wątrobnęj, bądź pokrewnej jej nowotworowej, i że fazy te są odrębne, wzajemnie się wykluczające; podobnie, w komórkach, okazujących obrazy czynności wydzielniczej śródkomórkowej, nie zdarzają się obrazy, przez cokolwiek wskazujące na czynność rozrodczą, która odbywa się chyba w zupełnie innych okresach życia komórki, niż czynność wydzielnicza i nie zgadza się z jej równoczesnym istnieniem.

Nasuwa się obecnie pytanie, jak długi czas morfologiczne wewnątrzkomórkowe zjawiska, związane z wydzielaniem żółci w komórkach gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby, utrzymywać się mogą, skoro te komórki pod jednym lub drugim względem poczynają odbiegać coraz dalej od typu komórki macierzystej, względnie powracać do pierwotniejszego niejako stanu, do niższych stopni rozgatunkowywania się komórek przybłonkowych? a dalej, czy te zjawiska wewnątrzkomórkowe nie przybierają jakiejś odmiennej postaci z jednej strony w chwili, gdy komórka nowotworowa oddalać się poczyną w kierunku niejako wstecznym od pierwotnego typu, z drugiej zaś strony w tych przypadkach, gdy ulega ona pewnym zmianom patologicznym niejako drugorzędnym, objawiającym się zaburzeniami w budowie, względnie podziale jądra, oraz całym szeregiem zmian w cytoplazmie, uważanych powszechnie za oznakę zwyrodnienia?

Chwila, w której komórki gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby tracą zdolność wydzielania żółci w ten sposób, jaki w komórkach wątrobných objawia się pewnemi, ściśle określonymi zjawiskami morfologicznymi wewnątrzkomórkowymi, nie daje się oczywiście dokładnie określić z tego względu, że do dziś nie znamy jeszcze szczegółowo kolejności zmian, jakie zachodzą w komórce nowotworowej, oddalającej się od typu komórki macierzystej. Gdybyśmy tę kolejność znali, możnaby wówczas powiedzieć przynajmniej, że objawów wewnątrzkomórkowego wydzielania żółci nie napotyka się w tej a tej, ściśle określonej fazie „anaplazji“, używając wyrażenia Hansemanna. W obecnym stanie naszych wiadomości o tej złożonej sprawie powrotu komórek nowotworowych do niższego niejako stopnia rozwoju nie stać nas nawet na takie, dość niedokładne określenie.

O naszych trzech przypadkach gruczolaków, względnie raków

gruczolakowych wątroby tyle tylko powiedzieć można, że wogóle żadnych śladów opisanych powyżej zjawisk wewnątrzkomórkowych nie dostrzegałem w takich komórkach nowotworu, które zatraciły zupełnie prawie podobieństwo do komórek wątrobnych. Odnosi się to przede wszystkim do przypadku drugiego, mianowicie do znalezionej w nim przerzutowego ogniska w kości biodrowej i do tych ognisk nowotworu w samej wątrobie, które budową swoją i znamionami komórek zbliżyły się do owego ogniska przerzutowego nowotworu. W ogniskach tych pozostała komórkom nowotworowym ze wszystkich właściwości komórki wątrobnj tylko zdolność układania się w belecзки, bądź co bądź do beleczek wątrobnych podobne. Ponieważ jednak układ beleczkowaty jest tylko odosobnioną i wcale nie znamionną cechą, przeto możnaby komórki wspomnianych ognisk uważać za będące na najwyższym stopniu „anaplazji“.

Drugim szczegółem, dającym jakie takie wskazówki co do czasu utrzymywania się wewnątrzkomórkowych przejawów wydzielania żółci, było w moich przypadkach spostrzeżenie, że przejawy te nie są związane z tym lub owym rodzajem układu komórek względem siebie, nierozłącznie i stale. Mianowicie spotykałem je wprawdzie najliczniej i najczęściej w ogniskach o układzie cewkowatym, nie brakło ich jednak i w ogniskach budowy beleczkowatej, byle tylko postać i wejście pojedynczych komórek nowotworu posiadała choć odległe podobieństwo z macierzystą komórką, to jest wykształconą komórką wątrobną. Zdarzały się one nawet w komórkach kształtu wyraźnie okrągławego, z wyraźną hyperchromatozą jądra, byle tylko stosunek ilościowy cytoplazmy do jądra choć w grubych zarysach przypominał komórkę wątrobną; wejście samej cytoplazmy zdawało się z obecnością lub brakiem przejawów śródkomórkowego wydzielania żółci nie pozostawać w żadnym stosunku.

Dalszym szczegółem, który mógłby być przydatny, jest spostrzeżenie złożów żółciowych w barwie naturalnej, leżących w kanałkach śródkomórkowych, nieraz tam, gdzieby się ich trudno było spodziewać, mianowicie w odosobnionych komórkach takich ognisk nowotworowych, w których gołem okiem nie było widać żadnych śladów wydzielania żółci i w których też większość komórek w mikroskopie żadnych takich śladów nie okazywała, a wszystkie kształtem swym, wejściem cytoplazmy i jądra mniej lub więcej odbiegały od komórki wątrobnj, zachowując jeszcze właściwy jej stosunek ilościowy jądra do cytoplazmy.

Położenie jądra wśród komórki nie miało wogóle żadnego wpływu na obecność lub brak przejawów śródkomórkowych czynności wy-

dzielniczej; już zresztą w ogniskach nowotworowych o budowie cewkowej, okazujących, jak wspomniałem, przejawy te najobficiej i najwyraźniej, jądra często odsunięte były ku obwodowi, co, że użyjemy wyrażenia M. B. Schmidta³⁷⁾, nadawało komórkom niejaki podobieństwo do przybliżona wałeczkowego, nie zacierając w nich jednak podobieństwa do komórki wątrobowej.

W końcu zauważyłem, że obecność krwinek czerwonych w cytoplazmie, względnie w jądrze komórek nowotworowych zdarzała się znacznie rzadziej w komórkach, nieco więcej oddalonych od typu komórki macierzystej, niż w komórkach nowotworowych, że tak powiem, typowych, do jakich odnoszą się opisy na str. 74 i nast. i odpowiednie rysunki. Przytem obrazy, spotykane w tych znacznie „anaplastycznych“ komórkach, (w których zresztą zdarzały się złogi żółciowe śródkomórkowe w barwie naturalnej, leżące w kanalikach i wakuolach), nie były ani tak wybitne, ani tak niedwuznaczne, jak w owych „typowych“ komórkach nowotworu. Rzadko tylko można było napotkać odosobnione ciała czerwone w cytoplazmie; zlewania się gromadek krwinek czerwonych z zachowaniem jeszcze częściowem konturów i oddziaływania na barwiki nie napotkałem wcale; najczęściej jeszcze zdarzały się inkluzje plazmatyczne, zarówno w cytoplazmie, jak w jądrach, podobne do inkluzji, opisanych na str. 78, (wiersz 9 i nast.), nie pozwalające więc na żadne stanowcze wnioski co do swego pochodzenia.

Tu wreszcie zdawałoby się należeć szczegół następujący. W przypadku drugim w komórkach drobnych, okrągłych, w najwyższym stopniu „anaplastycznych“, jakie, jak wspomniałem, znajdowały się w ogniskach o układzie bełczkowatym zarówno w wątrobie, jak i w ognisku przerzutowem w kości biodrowej, spotkałem kilka razy śródjądrowe wakuole, wypełnione brunatnawymi, krystalicznymi, igielkowatymi złogami barwika. Był to właśnie ten wyjątek, o którym w opisie podobnych wakuol w komórkach „typowych“ nowotworu powyżej wspomniałem. Obecność tych wakuol z krystalicznym barwikiem właśnie w jądrach najbardziej „anaplastycznych“ komórek, zwłaszcza we wspomnianym przerzucie, gdy nie zdołałem ich odszukać w jądrach komórek nowotworowych, mniej odbiegających od typu komórki macierzystej, była dość nieoczekiwanem zjawiskiem, którego znaczenie nie zupełnie można wytłómaczyć. Związek tych wakuol z obfitością krwi w tkance nie był zbyt widoczny, gdyż ogniska, w których te wakuole śródjądrowe się znajdowały, nie były zbyt

³⁷⁾ l. c. sub. 29).

obficie unaczynione, ani przekrwione, — okoliczność, do której może odnieść należy rozległą nekrozę, widoczną w ognisku przerzutowym w kości. Wprawdzie w żadnym z ognisk, zawierających w komórkach te śródjądrowe wakuole z krystalicznymi złoгами, nie zdołałem odzyskać wnikania krwinek czerwonych do wnętrza komórek *) i wogóle w ogniskach tych nie spotykałem żadnych obrazów w tym rodzaju, jak zdarzają się w komórkach wątrobnych i w „typowych“ komórkach gruczolaków wątroby; nie przemawia to jednak przeciw związkowi obecności tych wakuol z przerabianiem przez komórki barwika krwi, dostarczanego komórkom przez ciała czerwone, ponieważ hemoglobina może krystalizować się tylko rozpuszczona, a więc zdarzyć się może, że w żadnej już komórce nie znajduje się niezmienione ciało czerwone, w chwili, gdy w niektórych wywoływała formalina wytwarzanie się krystalicznych złożeń igielkowatych, barwika, pochodnego od hemoglobiny. Co do wakuoli z barwikiem tym krystalicznym, znajdujących się w cytoplazmie, wykazał zresztą związek ich z wnikaniem krwinek czerwonych do komórek Browicz³⁸⁾ w dwóch różnych i w odmiennych stanach znajdujących się komórkach, t. j. komórce wątrobną i komórce mięsakaowej.

Ogólnie zatem biorąc zdaje się wynikać z przytoczonych wyżej szczegółów, że śródkomórkowe morfologiczne przejawy czynności wydzielniczej komórek, w szczególności wydzielania barwników żółciowych, utrzymują się w komórkach gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby stosunkowo bardzo długo pomimo tego, że komórki te już nawet znacznie odbiegły od typu komórki macierzystej, a nie dają się niedwuznacznie wykazać dopiero wówczas, gdy komórki nowotworowe stanęły na najniższym stopniu morfologicznej anaplazji. Pomiędzy jednym a drugim stopniem morfologicznej anaplazji, mianowicie tym, w którym jeszcze występują morfologiczne śródkomórkowe przejawy wydzielania żółci w całej pełni, a tym, w którym one zupełnie znikają, istnieje jednak prawdopodobnie szereg, może nawet długi, pośrednich stanów anaplastycznych, które nie są jeszcze dokładnie określone, a kto wie, czy dla naszych dzisiejszych środków badania wogóle dostępne.

*) Obecność krwinek czerwonych w komórkach tkanek normalnych i chorobowo zmienionych nie jest zresztą skądinąd czemś rzadkiem. Por. Browicz: „W sprawie pochodzenia melaniny“, l. c. sub. 8), str. 56, przypisek I.

³⁸⁾ Obacz: „Śródkomórkowe kanaliki żółciowe i t. d.“, l. c. sub. 1); „O patologicznym stanie jądra komórek wątrobnych“ ibidem, oraz „W sprawie pochodzenia melaniny“, l. c. sub. 8), str. 56 i n.

Nasuwa się teraz pytanie, czy dałoby się wykazać, w jaki sposób komórki nowotworowe, wyzbywające się cech, odziedziczonych po komórce macierzystej, tracą zdolność wydzielania żółci? Czy dzieje się to od razu, czy też może stopniowo? Aezkolwiek próba odpowiedzi na to pytanie wobec dzisiejszych naszych wiadomości o szczegółach i kolejności okresów morfologicznej (a tembardziej funkcyjnalnej) anaplazji komórek nowotworowych jest bardzo trudna, to przecież zdaje mi się, że na podstawie niektórych szczegółów obrazów mikroskopowych możnaby pod tym względem odważyć się na przypuszczenie, że komórki nowotworowe, oddalając się od typu komórki macierzystej, nie od razu i nie równocześnie tracą zdolność wydzielania rozmaitych składników żółci.

Na możliwość tego przypuszczenia zdają się bowiem wskazywać następujące okoliczności.

Formalina, używana przeze mnie do ustalania tkanek nowotworów, pozwala spostrzegać złogi żółciowe śród- i międzykomórkowe w ich barwie naturalnej, zachowując barwki żółciowe w stanie niezmienionym przez całe miesiące. Przekonałem się o tem na preparatach, uzyskanych z tychsamyh kawałeczków tkanki, przechowywanych stale w formalinie; preparaty, robione w długich odstępach czasu, okazywały ściśle podobieństwo w obrazach mikroskopowych. Natomiast, jeżeli po ustaleniu w formalinie cząstki tkanki leżały długi czas, przez parę miesięcy, w alkoholu, wówczas barwki żółciowe wylugowywały się, a w miejscu zlogów żółciowych pozostawała reszta składników żółci, złożona z istot białkowatych, jak o tem zdawało się świadczyć zachowanie się jej wobec barwików anilinowych kwaśnych. Zamiast zabarwienia naturalnego pojawiało się wówczas sztuczne zabarwienie zlogów żółciowych, zarówno śród- jak międzykomórkowych, odpowiadające rodzajowi użytego barwika kwaśnego. Badając skrawki z dwóch cząstek tegosamego ogniska nowotworowego, z których jedna leżała cały czas w formalinie, a druga — po ustaleniu w formalinie — kilka miesięcy w alkoholu, łatwo przekonać się o identyczności zlogów żółciowych barwy naturalnej ze zlogami sztucznie zabarwionymi, o czem zresztą świadczy ich kształt i położenie między komórkami lub wewnątrz komórek; a wreszcie wszak już Nauwerck³⁹⁾ nie wahał się z samego tylko kształtu i położenia rozpoznać zlogów żółciowych śródkomórkowych, jako takich, choć były sztucznie safraniną zabarwione, utraeiwszy przedtem prawdopodobnie barwik żółciowy w środku ustala-

³⁹⁾ „Leberzellen und Gelbsucht“ *Münchener med. Wochenschrift*, 1897, Nr. 2.

jącym lub w alkoholu, użytym do stwardnienia po ustaleniu innym środkiem.

Zauważyłem, że złogi żółciowe, zarówno śród- jak międzykomórkowe, barwiły się niekiedy częściowo barwikiem anilinowym kwaśnym, a częściowo zachowywały barwę naturalną, lub też okazywały zabarwienie pośrednie, mieszane, w preparatach, które albo cały czas przechowywane były w formalinie, albo potem zaledwo dni kilka stwardniane w alkoholu, gdzie więc znaczniejsze wylugowanie barwików żółciowych nie było prawdopodobne. Zjawisko to spotkałem także w preparatach, które były robione w kilka dni po ustaleniu świeżej tkanki w formalinie, gdzie więc o wypłókaniu barwika żółci tembardziej mowy być nie mogło. Ze wypłókanie takie nie nastąpiło sztucznie już po ustaleniu tkanki, świadczyła także i ta okoliczność, iż mieszane i pośrednie zabarwienia zdarzały się w niektórych złogach, odpowiadających mniej więcej wielkością i o ile to można ocenić, grubością, innym złogom, leżącym w sąsiedztwie tamtych, między komórkami, lub w sąsiednich komórkach, a posiadającym w całej pełni swą barwę naturalną. Komórki, zawierające śródkomórkowe złogi żółciowe barwy mieszanej lub pośredniej, to jest częściowo zachowujące barwę naturalną, częściowo zaś zabarwione sztucznie barwikiem anilinowym kwaśnym, były w takich razach najczęściej mniej podobne do komórek wątrobných, niż sąsiednie komórki nowotworowe, w których cytoplazmie znajdowały się kanaliki lub wakuole, wypełnione złogami żółciowymi, zachowującymi w całej pełni barwę naturalną. Jednym słowem, morfologiczna anaplazja zdawała się być znaczniejsza w komórkach ze złogami o barwie mieszanej, niż w komórkach ze złogami o barwie naturalnej, co w wyższym jeszcze stopniu występowało na jaw w komórkach takich, w których złogi żółciowe, leżące w wakuolach i kanalikach cytoplazmy nie posiadały już ani śladu barwy naturalnej, ale były w całości sztucznie zabarwione.

Jeżeli rzeczywiście, jak przypuszczam, to niejednostajne zachowanie się barwy złogów żółciowych w sąsiednich nieraz komórkach nie zależało od sztucznych wpływów, działających już po śmierci komórek, wówczas zdawałoby się z powyższego wynikać, że utrata zdolności wydzielania rozmaitych składników żółci w komórkach raków gruczolakowych i gruczolaków wątroby w przebiegu „anaplazji“ następuje nierównocześnie i nie naraz, że raczej w miarę wzrastającej anaplazji komórki nowotworowe naprzód tracą zdolność wydzielania wewnątrzkomórkowego barwików żółciowych, a później dopiero niektórych innych składników żółci, należących do substancji białkowych.

Przyszłość dopiero okaże, o ile to przypuszczenie zgadza się z rzeczywistością; bo chociaż nie sędzę, żeby niejednostajne barwienie się złogów żółciowych śródkomórkowych, w obrębie tego samego ogniska nowotworowego, było wytworem sztucznym — to jednak, — zaznaczam to raz jeszcze — dzisiaj nie posiadamy jeszcze pewnego probierza, na podstawie którego moglibyśmy z całą stanowczością określić, że ta lub owa komórka nowotworu jest silniej anaplastyczną od drugiej, zwłaszcza, jeżeli chodzi o niewielkie różnice morfologiczne, o nieznaczne zwiększenie lub zmniejszenie rozmiarów, drobną zmianę kształtu i wejrzenia jądra i cytoplazmy komórkowej.

Pozostaje nam jeszcze rozpatrzyć się w zagadnieniu, co dzieje się z przejawami morfologicznymi czynności wydzielniczej śródkomórkowej komórek gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby, skoro komórki te poczynają ulegać pewnym zmianom chorobowym, niejako drugorzędnym, przedewszystkiem zaś takim, które uważane są powszechnie za oznakę zwyrodnienia.

Pod tym względem przedewszystkiem należy nadmienić, że wewnątrzkomórkowego wydzielania żółci nie stwierdziłem nigdy w komórkach obumierających, których jądro barwiło się nieprawidłowo blado i nie ostro, lub ulegało rozpadowi (karyolysis); nie stwierdziłem go także nigdy w komórkach, okazujących znaczne stłuszczenie w postaci licznych kul tłuszczowych w cytoplazmie. Natomiast zdarzały się złogi żółciowe, zamknięte w kanalikach, w cytoplazmie komórek takich, w których cytoplazma zawierała mniej lub więcej liczne, duże wakuole próżne, oraz w takich, w których w cytoplazmie znajdowały się pojedyncze niewielkie kule tłuszczowe.

Zdarzało mi się także napotykać komórki, w których obok wakuoli drobniejszych i kanalików, zawierających złogi żółciowe w barwie naturalnej, znajdowały się w cytoplazmie kanaliki i drobniejsze wakuole próżne, a wreszcie komórki, w których tylko takie próżne kanaliki i drobniejsze wakuole były widoczne. Wakuoli i kanalików próżnych, istniejących równocześnie w jednej komórce obok kanalików ze złogami żółci, nie można bez zastrzeżeń uważać za oznakę zwyrodnienia, jak to przeważnie czyniono, gdyż badania Browicza⁴⁰⁾ sprawę tę postawiły w innym świetle. Ze względu na niezaprzeczone i zupełnie dokładne podobieństwo morfologiczne kanalików i drobniejszych wakuol próżnych, gdzie one same tylko w cytoplazmie się znajdują, do tych obrazów, w których kanaliki takie i wakuole pomieszane są w jednej komórce z kanalikami, zawierającymi żółć, —

⁴⁰⁾ „O budowie komórki wątroby“, l. c. sub 1).

należałoby, mojem zdaniem, zmienić sąd o występowaniu próżnych kanalików i wakuol drobniejszych próżnych w cytoplazmie komórek nowotworowych. Jeżeli bowiem nie zawsze, to przynajmniej w pewnej części przypadków należałoby uważać to zjawisko nie za zmianę degeneracyjną, ale za ślad, może szczątkowy, czynności wydzielniczej i odżywezej komórek nowotworowych, odbywającej się w warunkach patologicznych.

Pokrewnem z temi zjawiskami kanalizacyi i wakuolizacyi bez występowania widocznej w naturalnej barwie treści żółciowej w powstających przestrzeniach, — zdaje się być występowanie jakby znacznie rozszerzonych kanalików i wakuol wskutek nagromadzenia się w nich jakiejś treści, nie zachowującej jednakże barwy naturalnej barwików żółciowych, natomiast barwiącej się sztucznie barwikami anilinowymi kwaśnymi, podobnie jak cytoplazma, tylko silniej.

Wspominałem powyżej o pojawianiu się podobnych złogów, wypełniających wakuole i kanaliki cytoplazmy, a barwiących się barwikami kwaśnymi, — w komórkach nowotworowych, które, jak się zdaje, uległy nieco znaczniejszej anaplazji i przy tem utraciły zdolność wydzielania barwików żółciowych, nie tracąc jeszcze zupełnie zdolności wydzielania innych składników żółci. Otóż zjawisko, o którym obecnie chcę mówić, tem różniło się od poprzedniego, że występowało w komórkach nowotworowych, nie odbiegających zresztą znacznie od typu komórki macierzystej, a więc nie anaplastycznych w znaczniejszym stopniu, natomiast zaś okazujących zmiany w jądrach (często wielokrotnych), mogące uchodzić za chorobowe, jakoto zmianę wielkości i postaci całego jądra, nieprawidłowo grubą i obfitą sieć chromatynową, lub odwrotnie, zubożenie w chromatynę, oraz — często wielokrotne — rozmaitego rodzaju i postaci wakuole, zawierające grudki chromatyny lub achromatynowe inkluzje śródjądrowe. Wreszcie występujące przy tem w cytoplazmie kanaliki i wakuole ze złogami, barwiącymi się sztucznie, były jakby nadmiernie rozszerzone, nie zatracając jednak podobieństwa z kanalikami, zawierającymi treść żółciową, prawidłowo zabarwioną, jakie się napotyka w komórkach wątrobnych i komórkach gruczołaków wątroby.

Z porównania trzech obrazów, t. j. komórki nowotworowej ze złogami żółciowymi barwy naturalnej w wakuolach i kanalikach cytoplazmy, komórki nowotworowej »anaplastycznej« ze złogami sztucznie się barwiącymi i komórki nowotworu z podobnymi złogami, jakby nadmiernie nagromadzonymi przy równoczesnem mniej więcej dokładnem utrzymaniu cech komórki macierzystej obok objawów wtórnych niejako zmian patologicznych jądra komórkowego, — zdawałoby się

wynikać, że mamy do czynienia we wszystkich trzech przypadkach ze zjawiskiem w zasadzie jednakiem, to jest ze śródkomórkowem wydzielaniem żółci, odbywającym się jednak w rozmaitych warunkach i to tylko w pierwszym przypadku odbywającym się całkowicie, zupełnie, w dwóch drugich zaś niezupełnie, niejako częściowo. Należałoby zatem z tego wnosić, że w pewnych wtórnych stanach patologicznych samejże komórki nowotworowej, skądinąd — mówiąc dla skrócenia — „typowej“, — może się zatracać zdolność śródkomórkowego wydzielania żółci również, jak w przebiegu morfologicznej anaplazji, nie od razu i nie całkowicie, lecz częściowo i to mianowicie naprzód w zakresie wydzielania barwików żółciowych.

Z porównania zaś złożeń żółciowych, barwiących się sztucznie, a znajdujących się w kanalikach i wakuolach cytoplazmy komórek gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby, z inkluzjami protoplazmatycznymi, nie zawierającymi chromatyny, a znajdującymi się wśród cytoplazmy komórek rozmaitych nowotworów, szczególnie zaś raków przybłonkowych, należałoby, widząc ich niezaprzeczone nieraz podobieństwo, wysnuć może znowu ten wniosek, który zdaje się uzasadniony przy rozpatrywaniu losów krwinek czerwonych w cytoplazmie komórki przybłonkowej; to jest wniosek, że pewna część inkluzji plazmatycznych w komórkach nowotworów powstaje może nie jako objaw spraw degeneracyjnych, że natomiast, jak w danym przypadku, są to może przejawy szczątkowe czynności wydzielniczej cytoplazmy, przywiązanej do fizjologicznych zadań komórki, lecz spazzonej przez wtórne warunki patologiczne, w których się komórka znalazła.

Do tych wtórnych niejako zmian patologicznych zaliczyćby może jeszcze należało pewną część zmian, spotykanych w jądrach komórek nowotworowych, a objawiających się nieprawidłowościami w podziale jądra i wynikającymi stąd skutkami. Chcę tu mówić o podziale jądra nierównomiernym i wielokrotnym i o wynikających z tego stanach, jako to: obecność w jednej i tej samej komórce dwóch lub więcej jąder nierównych rozmiarów i nierówno uposażonych w chromatynę, a dalej występowanie komórek wielojądrazstych, komórek olbrzymich o kilku lub kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu jądrach, bądźto różnej, bądź jednej wielkości, mających zresztą wejrzenie jąder prawidłowych; wreszcie pojawianie się jąder zmienionych w sposób, powszechnie uważany za patologiczny, jakoto jąder nieprawidłowego kształtu, zbyt bogatych lub odwrotnie zbyt skąpo zaopatrzonych w chromatynę, po kilka w jednej komórce.

Wszystkie te rodzaje zmian można napotkać bez trudności w pewnych częściach nowotworu we wszystkich trzech naszych przy-

padkach. Poszukując w tak zmienionych komórkach dowodów wewnątrzkomórkowej czynności wydzielniczej, spotkałem się z bardzo wybitnymi obrazami w postaci kanalików w cytoplazmie, wypełnionych żółcią w barwie naturalnej, a czasem zachowujących jeszcze wyraźnie blizki swój stosunek z jednym z jąder komórki nowotworowej. Obrazy te spotkałem zarówno w komórkach z kilku jądrami nierównej wielkości i nierówno uposażonymi w chromatinę, (Rys. 10.), jak i w prawdziwych olbrzymich komórkach, wyposażonych kilkunastu lub kilkudziesięciu jądrami równej mniej więcej wielkości, a o wejrzniu jąder prawidłowych, (Rys. 11.), jak wreszcie i w komórkach z kilku jądrami nieprawidłowego kształtu.

Z całości badań powyższych zdawałyby się wypływać następujące wnioski:

1. W komórkach gruczolaków i raków gruczolakowych wątroby można wykazać takie same stany, jakie napotyka się w komórce wątrobowej, a jakie są przejawem śródkomórkowego wydzielania żółci, w którym bierze czynny udział także jądro komórkowe, przerabiając hemoglobinę ciałek krwi czerwonych, dostających się w całości aż do wnętrza jąder, na barwiki żółciowe.

2. Stany te utrzymują się, przynajmniej częściowo, jako właściwość komórki nowotworowej, długi czas, pomimo tego, że komórka znacznie nawet odbiegła od typu komórki macierzystej.

3. Stany te mogą się utrzymywać jeszcze przez jakiś czas, chociaż komórka nowotworowa poczyną ulegać wtórnym zmianom patologicznym, w szczególności zaburzeniom w podziale jądra, oraz zwyrodnieniom protoplazmy.

4. Morfologiczne wewnątrzkomórkowe zjawiska, wykryte przez Browicza w komórce wątrobowej, należy wobec tego uważać za jak najściślej związane ze sprawą wydzielania żółci, względnie z przeróbką hemoglobiny na barwiki żółciowe; zjawiska te zdają się być koniecznym warunkiem tych spraw.

5. Jak się zdaje, komórki nowotworowe, cofając się na niższy stopień swej organizacyi (ulegając „anaplazji“), tracą zdolność wewnątrzkomórkowego wydzielania żółci nie od razu; podczas stopniowej utraty tej zdolności wyzbywają się komórki nowotworowe najprawdopodobniej naprzód zdolności wydzielania barwików żółciowych.

6. Być może, że i podczas rozwijających się wtórnych zmian patologicznych komórek nowotworowych (raków i gruczolaków wątroby), w szczególności w zwyrodnieniach, rozpoczyna się utrata zdolności wydzielania żółci od utraty zdolności wydzielania barwików żółciowych.

7. Pewną część inkluzji protoplazmatycznych achromatynowych, spotykanych w cytoplazmie komórek nowotworów rozmaitego rodzaju, lecz przede wszystkim nowotworów przybłonkowych, a może i pewną część inkluzji protoplazmatycznych śródjądrowych należałoby, wbrew dotychczasowym, panującym zapatrywaniom, wykluczyć z klasy zmian degeneracyjnych, a w każdym razie nie można wszystkich zaliczać bez zastrzeżeń do zmian takich. Jest bowiem możliwe, że niektóre z tych inkluzji pochodzą ze zmienionych krwinek czerwonych, które dostały się do wnętrza komórki; pewna zaś znowu część tych inkluzji, jak to z wielkiem prawdopodobieństwem przypuszczać należy, nie jest objawem zmian chorobowych cytoplazmy, lecz skutkiem, może szczątkowym, czynności wydzielniczej, związanej z fizjologicznymi zadaniami komórki, lecz spaczoney przez wtórne warunki patologiczne, w jakich się komórka znalazła.

Kraków, dnia 9. lipca 1899.

Objaśnienie rysunków.

Wszystkie rysunki zdjęte z pomocą aparatu rysunkowego Abbé-Zeissa; rysunek 9 przy zwykłych soczewkach Reicherta, Obj. 8 a, Ocul. 4., inne rysunki gromad komórkowych przy apochromatach Reicherta Obj. 2 mm. Ocul. komp. 4., rysunki pojedynczych komórek Obj. Imm. Apochr., Ocul. komp. 4. Stała długość mikroskopu 160 mm.

1. Krwinka czerwona w wakuoli blisko brzegu komórki gruczolakowej, sąsiadującej z naczyniem, zawierającym kilka innych krwinek.
2. Krwinki czerwone śród cytoplazmy i śród jądra komórek gruczolakowych.
3. Dwie komórki gruczolakowe w sąsiedztwie naczynia krwionośnego, zawierającego krwinki czerwone; w dolnej komórce liczne krwinki czerwone, leżące z osobna, prawidłowej wielkości i postaci; w górnej dwie wakuole z kulami, powstałymi, jak się zdaje, ze zlania się kilku krwinek.
4. Dwie komórki gruczolakowe z wakuolami, zawierającymi gromadki krwinek, zlewających się ze sobą, lub powstałe stąd kule, barwiące się taksamo, jak krwinki.
5. Wakuola śródjądrowa w komórce gruczolakowej, zawierająca gromadkę krwinek, po lewej stronie dających się jeszcze z osobna odróżnić i barwiących się prawidłowo, po prawej zlewających się ze sobą i barwiących się odmiennie.
6. Gromadka komórek gruczolakowych pomiędzy dwoma naczyniami krwionośnymi, włoskowatymi, układająca się w cewę nibygruczolową. W świetle cewy złóg żółciowy w barwie naturalnej zielonej, połączony ze złogiem międzykomórkowym,

biegnącym ku dołowi i rozgałęziającym się zarówno między komórkami, jak i we wnętrzu komórek. Jedna z gałązek śródkomórkowych dociera do jądra, osadzonego na jej ślepych końcu czapkowato.

7. Kanaliki śródkomórkowe, wypełnione żółcią w barwie naturalnej, w komórce gruczolakowej. Na końcu jednego z kanalików czapkowato osadzone jądro.

8. Wakuola z igiełkowatymi złogami brunatnego barwika wśród jądra komórki gruczolakowej.

9. Gromada komórek gruczolakowych, ustawiona kolisto w kształcie cewy nibygruczołowej. W świetle cewy złóg żółciowy w barwie naturalnej, brunatnej, w komórkach podobne złogi śródkomórkowe w wakuolach i kanalikach rozgałęzionych (zwłaszcza w komórce od dołu).

10. Komórka gruczolakowa o kilku różnej wielkości jądrach, zawierająca wakuole i kanaliki ze złogami żółciowymi barwy naturalnej, zielonej.

11. Komórka gruczolakowa, olbrzymia, wielojądrzasta, z gromadką komórek sąsiednich. W cytoplazmie liczne wakuole i kanaliki z żółcią barwy naturalnej, zielonej, nadto wakuole jasne (kwas osmowy wykazywał w nich obecność tłuszczu).





