

## ANALYSES DE LA MOELLE OSSEUSE D'ANIMAUX GOUDRONNÉS ET SOUFFRANTS DE TUMEURS MALIGNES.

József Lendvai, István Sümegi et Endre Vargha

(Reçu : le 19. nov. 1951)

Des analyses antérieures de Sümegi (23—26) ont démontré un changement intéressant dans le milieu intérieur du rat atteint de cancer inoculable. Les caractéristiques de ce changement sont les suivantes : lésion de la fonction hépatique, altération néphrotique des reins, accélération du métabolisme basal, sensibilité augmentée envers l'adrénaline et l'oxygène, déplacement du pH sanguin qui penche vers l'alcalose, enrichissement modéré des réserves d'alcali. Histologiquement l'auteur a démontré une dégénération parenchymateuse et adipeuse du foie et des cellules épithéliales des canalicules contournés rénaux, avec l'aspect histologique de l'hyperfonction thyroïdienne. Sümegi résuma ce groupe de symptômes sous le nom de syndrome thyreo-hépatorenal. En cherchant la cause de l'hyperthyroïdisme, on a constaté qu'elle est d'origine centrale : la sécrétion accrue de l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse en est la cause. Ce tableau pathologique se complète par certains désordres du métabolisme porphyrique et une anémie, qui va toujours en s'aggravant. L'ensemble caractérise théoriquement le milieu interne cancérophile.

Des analyses ultérieures (Sümegi 27—28) démontrèrent, que les symptômes du syndrome *sont observables* chez les rats badigeonnés au goudron ou benzo-pyrène, avant qu'aucune trace de cancer ne soit apparente dans l'épiderme. Ce syndrome thyreo-hépatorenal correspond donc à la période prodromale des maladies cancéreuses. Le milieu cancérophile qui s'y développe comporte conséquemment les symptômes observés dans les animaux cancéreux, à un degré moins exprimé. L'anémie et la porphyrinurie y sont toutefois presque aussi accusées.

Ces dernières observations justifient nos analyses sur la moelle osseuse des animaux goudronnés et cancéreux. Par ces analyses nous cherchions non seulement l'explication de l'anémie, mais nous espérions aussi approcher l'étiologie de la porphyrinurie cancéreuse. Nos observations antérieures rendaient vraisemblable, que la lésion de la moelle osseuse est un facteur important dans la formation de l'isomère III. de porphyrine. (Dávid et Sümegi.) [8]

Plusieurs auteurs se sont adonnés à l'observation de la composition du sang et de la moelle osseuse des rats blancs employés comme animaux expérimen-

taux. (*Endicott et Ott* [10], *Töppner* [29], *Cameron et Watson* [6—7], *Matkó* [3] et leurs collaborateurs.)

Nos observations s'étendent à 110 animaux. Le nombre des erythrocytes varie entre 7,8 et 9,5 millions, celui des globules blancs entre 10 et 15 mille, Hb 100—120%. Les valeurs de départ du *Tabl. I.* montrent les données concernant la composition du sang périphérique. L'image qualitative des globules blancs : granulés en proportion de 10—28% (moyenne 20%). Lymphocytes en proportion de 70—89%, monocytes 1—4%, éosinophiles 0—4%.

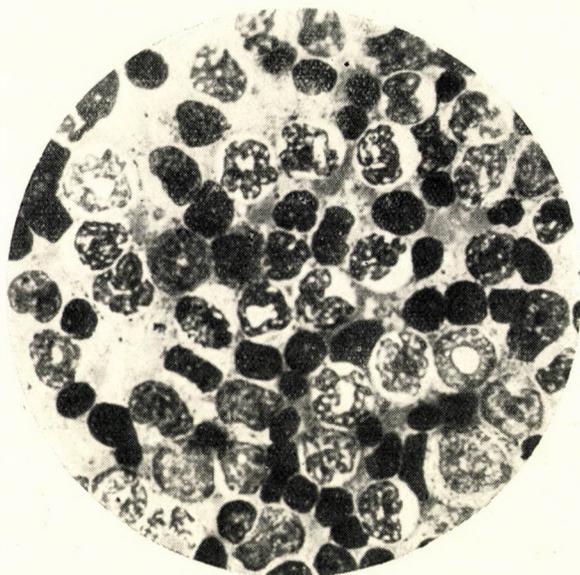
Chez 15 rats sains, la proportion des cellules myeloïdes dans la moelle osseuse se chiffre à 50—65%. La classification de ces cellules est fort délicate, vu que la moelle osseuse du rat manifeste, outre le processus de maturation connu, — (myeloblastes, promyelocytes, myelocytes, etc.) un processus différent. Parmi les myelocytes mûrs, on en voit dont le noyau présente de petites lacunes rondes. Au cours de la maturation, les noyaux se transforment en noyaux mûrs, formant des anneaux. Le processus de maturation des noyaux comporte ainsi deux types. La maturation du plasma n'est pas toujours parallèle à celle du noyau. Près de noyaux presque mûrs, on peut voir du plasma basophile avec granulation azurée, prématurée ; si la granulation est déjà neutrophile, elle est souvent incomplète ou inégale. A cause des difficultés mentionnées plus haut, nous distinguons : le type de globules myeloïdes non mûrs, un groupe de transition et le groupe de globules mûrs.

Dans la moelle osseuse de nos 15 animaux sains, la moitié ou 2/3 des globules étaient mûrs, un tiers contenait le groupe de transition et celui des globules non mûrs. Enfin, nous avons adopté un groupe »blast« en conformité avec d'autres auteurs, celui-ci contient les myeloblastes et d'autres globules »blast« fort difficiles à différencier les uns des autres. Leur proportion est au-dessous de 2%.

Parmi les globules de l'erythropoèse, nous distinguons le groupe de pronormoblastes et normoblastes. Dans nos animaux sains, la proportion des globules de l'erythropoèse par rapport à ceux des autres globules à noyaux est de 18—28%. La proportion des globules granulo- et erythropoétique est la suivante : 2,4 : 1. — Nous trouvons 10% de lymphocytes. Les données de différents auteurs varient justement par égard aux lymphocytes ; ils ont trouvé des valeurs de 0—25%. Une cause de ces divergences est, que le réticule lymphoïde ne peut souvent pas être différencié des lymphocytes. La proportion du réticule lymphoïde est inférieure à 5—6%. L'éosinophilie n'était jamais considérable dans la moelle osseuse des animaux. Les données de la littérature sont très divergentes sur ce point, probablement en raison des variations propres aux différentes souches. (Microphoto No. 1.)

Nous avons retiré la moelle osseuse par ponction du fémur ou de l'humérus. Beaucoup d'auteurs renoncent à pratiquer cette ponction, vu que la corticale

de ces os est fort dure. Ils préfèrent sacrifier l'animal et procéder au découpage des os. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle exclut les analyses successives. Elle permet, par contre, d'analyser toute la moelle osseuse. Nous avons fait les ponctions selon la méthode de *Cameron* et *Watson* [6]. Pendant une narcose superficielle à l'éther, nous avons préparé le fémur de l'animal. Nous avons troué la corticale de l'os au trépan et aspiré la moelle osseuse avec une seringue munie d'une aiguille à gros calibre. Il est utile de diluer la moelle osseuse aspirée avec du serum humain pour obtenir des couches plus minces en



Microphoto No. 1. Composition de la moelle osseuse des rats sains. Les globules neutrophiles dominent. On discerne bien les deux types de maturation : des cellules segmentées et ceux avec noyau en forme d'anneau.

précédant de la façon suivante : aspirons un peu de serum et déprimons ensuite ; ce qui reste dans l'aiguille et dans le cône suffit à la dilution.

Dans la première partie de nos expériences, nous avons analysé une série de 20 animaux, préalablement traités au goudron (fourni par l'Usine du Gaz). Nous avons badigeonné une zone épilée, correspondant à un franc, deux fois par semaine ; en cas d'intolérance, une fois par semaine. Avant et au cours du traitement nous avons analysé systématiquement le sang et la moelle osseuse.

Après 2—3 semaines de traitement au goudron, 4 animaux sur les 6 observés, permettaient de discerner la réaction erythroblastique dans la moelle osseuse. La proportion des erythroblastes : les granulocytes tombe à 0,8%. Dans les frottis les globules rouges contenant un noyau se groupaient souvent en îles étendues. La proportion pronormoblaste-normoblaste ne changea guère. Celle des granulocytes mûrs et non-maturés était à peu près la même que chez les animaux sains.

La composition quantitative sanguine ne changea pas essentiellement. Dans quelques cas une leucocytose de moindre importance (jusqu'à 20,000) put être observée et le nombre des globules granulés dans le tableau quantitatif était augmenté.

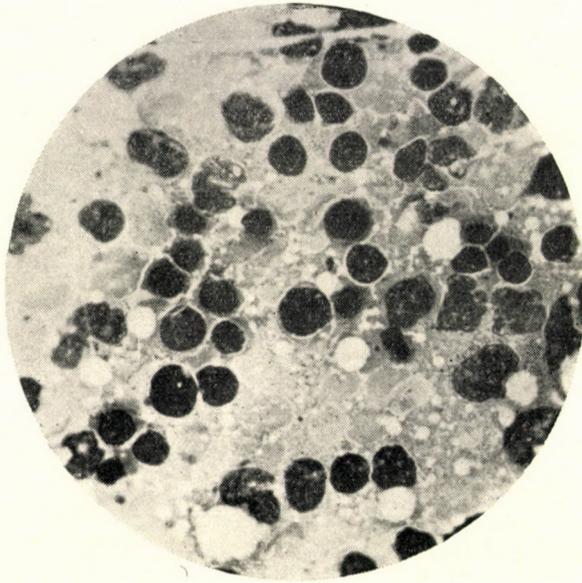
Après 4—5 semaines de traitement au goudron, la proportion granulocytes-erythroblastes est retombée au dessous de 2 : 1.

Après 6—7 semaines de traitement, la proportion des globules myeloïdes mûrs et non-maturés se déplace dans le frottis de la moelle osseuse en tant que le nombre des cellules non-maturés augmente, soit : la courbe de maturation se déplace vers la gauche. Dans le tableau de sang périphérique la quantité des globules rouges diminue jusqu'à 6,5—7 millions. Le nombre des globules blancs est en général normal. Dans l'urine recueillie on rencontre en même temps les premières traces de porphyrine.

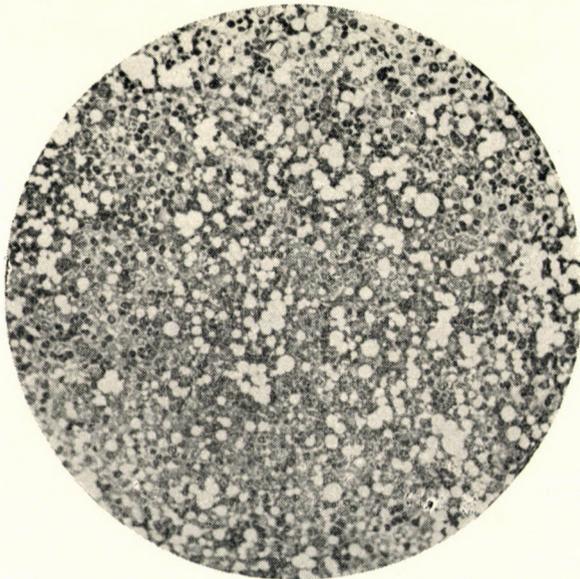
Après 8—9 semaines de traitement les animaux maigrissent à vue d'oeil, ils commencent à perdre leur poil. Le nombre des lymphocytes augmente vigoureusement, et atteint, avec les cellules réticulaires lymphoïdes jusqu'à 40%. Ces cellules occupent déjà la place du parenchyme de la moelle osseuse, c'est-à-dire qu'elles supplantent les cellules myelo-erythropoétiques. La quantité des globules rouges et de l'hémoglobine dans le sang en circulation diminue encore. (5—7 million de globules rouges). L'anémie est du type normochrome, ou encore légèrement hyper-ou hypochrome. Le nombre des globules blancs reste normal. A la fin de cette période, déjà 10 animaux périssaient.

Les animaux traités pendant 10—16 semaines sont déjà grièvement malades. La moelle osseuse des animaux péris, ou celle gagnée par ponction contient des cellules en nombre réduit et ces cellules clairsemées forment des îlots. La partie majeure de ces îlots consiste en lymphocytes, ou réticule lymphoïde, la partie mineure en myeloïdes non mûrs avec quelques erythroblastes. On voit à peine quelques glob. myeloïdes mûrs. Les terrains entre ces îlots cellulaires et les interstices entre les cellules sont remplis de tissu graisseux ou d'une substance semblant homogène. L'anémie durant cette période est déjà très grave. Le nombre des glob. rouges est en général de 3,5—5 millions. La forme des glob. rouges ne varie pas trop. Le niveau du serumbilirubin est élevé de 0,1—0,3 mgr. % à 0,4—0,7%, le serum donne la réaction diazo directe. La résistance des glob. rouges reste normale. L'accroissement du serumbilirubin est donc d'origine hépatogène et non pas hémolytique. Le nombre des glob. blancs, et des thrombocytes, ainsi que des réticulocytes est déjà très bas. Dans l'état grave de ces animaux on peut démontrer la porphyrine dans l'urine, mais le caractère de la porphyrine ne peut être analysé à cause de la petite quantité d'urine relevable. (Microphoto No. 2., 3., 4.) Jusqu'à la fin de cette période nous avons perdu encore 6 animaux.

La durée des observations n'excéda jamais 16 semaines, aucun des animaux n'ayant survécu à la fin de cette période. Leur moelle osseuse consiste en



Microphoto No. 2. Myélopathie. Les cellules sont peu nombreuses, une substance homogène grasseuse remplit les interstices. La majorité des globules est composée d'un réticule lymphoïde.

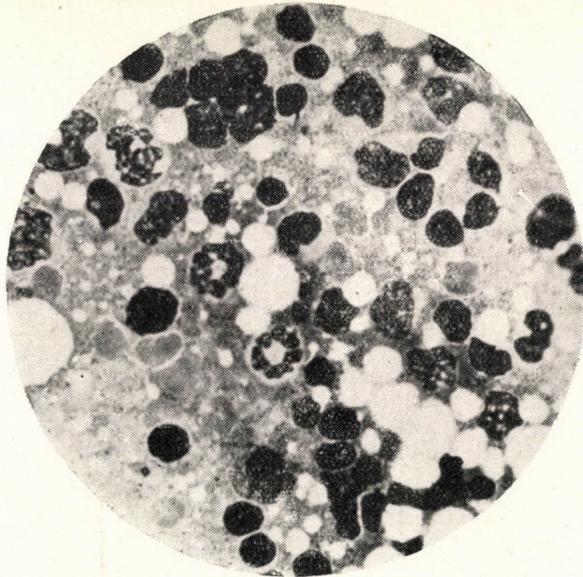


Microphoto No. 3. Myélophthisie. Vue générale.

majeure partie de matière grasseuse, elle est pauvre en cellules. Dans les petits îlots nous trouvons principalement des lymphocytes, du réticule lymphoïde (50—60%), des cellules myeloïdes non mûrs et un petit nombre de glob. rouges avec noyau.

Durant la période d'observation, la peau ne présente ni altération cancéreuses, ni verrues. Toutefois, dans la phase terminale, qualifié de panmyelophthisie, certains animaux étaient couverts d'escarres verdâtres, malodorantes, envahissant même les régions éloignées du goudronnage. Aucune réaction inflammatoire ne fut notée.

*Pour résumer* : chez une partie des animaux goudronnés une réaction erythroblastique se développe dans la moelle osseuse à partir de la 3-ième



Microphoto No. 4. Myélophthisie. L'aspect est celui d'un îlot assez riche en cellules. Quelques neutrophiles mûrs se placent entre les globules. En majorité : globules réticulolymphoïdes et lymphocytes.

semaine. Graduellement tous les animaux succombent à la myelopathie, qui aboutit dans la 10—12-ième semaine à la myelophthisie (tableau No. 1., 2., 3., 4. et figure No. 1.).

L'expérimentation démontre, que la myelopathie est un symptôme important du milieu interne cancérophile et une des causes du développement de l'anémie et du trouble métabolique de la porphyrine.

Dans la *seconde partie* de nos expériences, nous avons analysé 20 animaux, traités avec cancer du rat selon Guérin. Le transplantat commence sa croissance après 8—10 jours. A partir de ce temps, jusqu'à la mort des animaux, c'est-à-dire pendant 5—6 semaines, nous avons analysé en série la composition

TABLEAU No. 1

|                       | Glob. r. | Hb % | Glob. bl. | No. abs.leuc. | No. abs.lymph. |
|-----------------------|----------|------|-----------|---------------|----------------|
| Avant goudronnage ... | 9,01     | 124  | 12,500    | 2750          | 9620           |
| 2 semaines .....      | 9,03     | 110  | 14,700    | 3980          | 10600          |
| 3,5 « .....           | 8,30     | 100  | 15,400    | 5160          | 10100          |
| 5 « .....             | 7,70     | 93   | 13,000    | 6310          | 6552           |
| 6 « .....             | 6,98     | 83   | 10,000    | 3250          | 6650           |
| 7 « .....             | 6,80     | 85   | 9,800     | 2885          | 6800           |
| 8 « .....             | 6,40     | 74   | 11,000    | 2920          | 7910           |
| 9 « .....             | 6,20     | 75   | 10,400    | 2545          | 7750           |
| 10 « .....            | 5,50     | 71   | 11,000    | 2860          | 8055           |
| 11 « .....            | 6,10     | 81   | 10,800    | 1000          | 9150           |
| 12 « .....            | 5,80     | 84   | 10,500    | 2725          | 7655           |
| 13 « .....            | 5,70     | 77   | 9,500     | 1995          | 7205           |
| 14 « .....            | 4,80     | 76   | 8,800     | 1850          | 6860           |
| 16 « .....            | 4,26     | 69   | 8,800     | 1540          | 7200           |

Tableau No. 1. Valeurs moyennes de la composition sanguine chez les animaux goudronnés.

TABLEAU No. 2

|                                  | Avant.<br>goudr. | 2<br>sem. | 3<br>sem. | 4<br>sem. | 5<br>sem. | 6<br>sem. | 7<br>sem. | 9<br>sem. | 12<br>sem. | 16<br>sem. |
|----------------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Cell. »blast« .....              | 1,0              | 1,6       | 0,6       | 0,2       | 0,8       | 0,5       | 2,0       | 0,2       | 0,6        | 3,7        |
| Myelo. immat. ....               | 9,0              | 14,1      | 11,7      | 15,6      | 16,5      | 20,8      | 27,4      | 19,3      | 16,3       | 20,5       |
| « transit. ....                  | 16,0             | 9,7       | 9,3       | 10,4      | 10,1      | 14,0      | 11,1      | 10,0      | 7,1        | 7,1        |
| « mûrs .....                     | 28,0             | 26,8      | 16,4      | 18,2      | 20,6      | 17,8      | 13,0      | 7,0       | 8,0        | 4,0        |
| Eosin. immat. ....               | 1,0              | 1,9       | 2,0       | 1,0       | 1,2       | 2,6       | 2,5       | 2,2       | 2,4        | 0,9        |
| Eosin. mûrs .....                | 3,0              | 4,2       | 1,1       | 2,2       | 1,2       | 1,3       | 1,3       | 1,4       | 1,0        | 0,2        |
| Lymphocytes .....                | 10,5             | 8,2       | 7,4       | 14,1      | 20,2      | 17,2      | 18,3      | 33,3      | 44,0       | 38,8       |
| Rétic. lymph. ....               | 5,0              | 1,4       | 3,7       | 5,6       | 7,8       | 3,2       | 12,5      | 10,1      | 13,2       | 20,1       |
| Rétic. plasmocell. .             | 2,0              | 0,4       | 0,3       | 1,1       | 1,7       | 0,8       | 1,1       | 1,8       | 0,6        | 0,7        |
| Pronormoblastes ...              | 4,2              | 8,8       | 10,1      | 5,3       | 3,8       | 3,4       | 2,1       | 2,5       | 1,3        | 0,9        |
| Normoblastes. ....               | 19,0             | 22,1      | 36,3      | 25,1      | 15,4      | 17,1      | 7,4       | 11,0      | 4,2        | 2,5        |
| Autres glob.....                 | 1,5              | 0,8       | 1,1       | 1,2       | 0,7       | 1,3       | 1,3       | 1,2       | 1,3        | 0,6        |
| Prop. leuk. :<br>erythrobl. .... | 2,4              | 1,8       | 0,8       | 1,5       | 2,6       | 2,7       | 5,8       | 3,0       | 6,3        | 9,6        |

Tableau No. 2. Formation du myelogramme des rats au cours du goudronnage.

TABLEAU No. 3

|                       | Glob. r. | Hb % | Glob. bl. | No. abs.leuc. | No. abs.ly. |
|-----------------------|----------|------|-----------|---------------|-------------|
| Avant goudronnage ... | 8,6      | 120  | 16,000    | 3610          | 12300       |
| 2 semaines .....      | 8,1      | 110  | 20,000    | 9800          | 10000       |
| 3,5 « .....           | 7,4      | 90   | 20,800    | 13300         | 7075        |
| 5 « .....             | 8,3      | 101  | 9,700     | 3300          | 6400        |
| 6 « .....             | 8,0      | 96   | 9,800     | 4125          | 5300        |
| 7 « .....             | 7,1      | 90   | 10,000    | 2500          | 7300        |
| 9 « .....             | 7,0      | 92   | 9,000     | 2115          | 6600        |
| 11 « .....            | 6,1      | 86   | 10,400    | 2400          | 7300        |
| 13 « .....            | 5,6      | 82   | 9,000     | 2000          | 6800        |
| 16 « .....            | 4,7      | 70   | 8,000     | 3410          | 6350        |

Formation de la composition sanguine périphérique chez l'animal No. 7. au cours du goudronnage.

TABLEAU No. 4

|                              | Avant goudr. | 3 sem. | 7 sem. | 16 sem. |
|------------------------------|--------------|--------|--------|---------|
| Cell. »blast«.....           | 0,5          | 0,5    | 2,5    | 5,3     |
| Myelo. immat. ....           | 9,5          | 8,2    | 27,8   | 19,1    |
| « de transit. ....           | 16,0         | 7,0    | 10,7   | 8,4     |
| « mûrs .....                 | 26,0         | 17,3   | 12,6   | 8,2     |
| Eosin. immat. ....           | 1,5          | 1,1    | 2,3    | 2,3     |
| « mûrs .....                 | 2,5          | 2,2    | 1,5    | 1,1     |
| Lymphocytes .....            | 12,5         | 7,1    | 20,2   | 22,1    |
| Rétic. lymph. ....           | 5,0          | 2,2    | 10,4   | 23,2    |
| Rétic. plasmocell. ....      | 2,0          | 0,4    | 0,5    | 3,5     |
| Pronormoblastes .....        | 2,0          | 10,2   | 3,0    | 2,5     |
| Normoblastes .....           | 21,0         | 42,7   | 7,1    | 3,5     |
| Autres glob.....             | 1,5          | 1,1    | 1,4    | 0,8     |
| Prop. leuk.: erythrobl. .... | 2,45         | 0,76   | 5,55   | 6,50    |

Tableau No. 4. Formation du myelogramme chez l'animal No. 7. au cours du goudronnage.

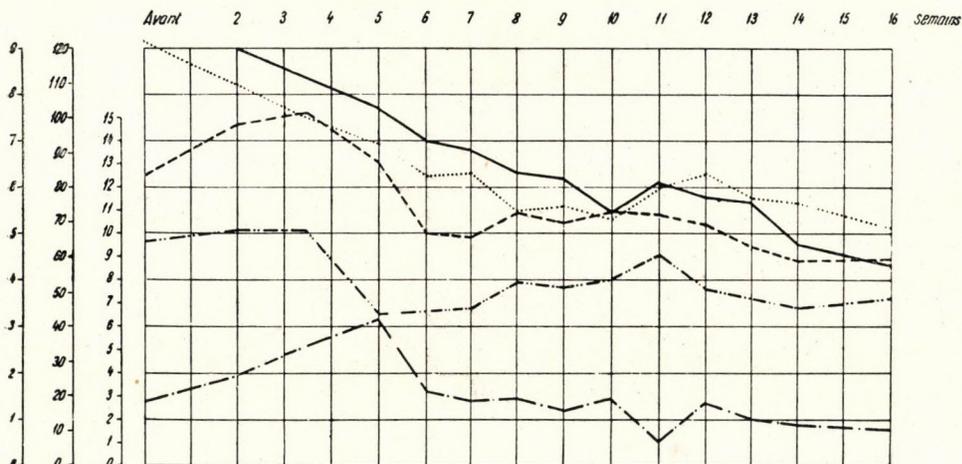


Fig. No. 1. Valeurs moyennes de la composition sanguine chez les animaux goudronnés.

sanguine et la substance gagnée par ponction de la moelle osseuse d'après la méthode décrite.

10—21 jours après l'inoculation nous avons déjà trouvé une tumeur le plus souvent mobile de la grandeur d'une noisette ou d'une noix. L'état général de ces animaux est encore bon, leurs oreilles sont roses, ils sont vifs. La composition du sang périphérique est presque normale, chez quelques animaux à la fin de la troisième semaine une anémie de moindre importance est observable (6,4—6,8 millions de glob. rouges). La granulopèse de la moelle osseuse se déplace simultanément vers la gauche, avec accroissement modéré des glob. blancs.

Le 21—35-ième jour après l'inoculation la tumeur est déjà de la grandeur d'une noix verte, ou plus grande, immobile et liée à la peau par sa base ; quelquefois superficiellement ulcérée. Les métastases des glandes du cou, des aisselles et de l'aîne sont fréquentes, l'oreille des animaux est pâle. La composition sanguine périphérique exprime l'anémie. Le nombre des glob. rouges est au dessous de 5 millions ; il diminue chez quelques animaux jusqu'à 3,5 millions. L'anémie est normochrome, quelquefois médiocrement hyperchrome, rarement hypochrome. Le nombre des glob. blancs est très élevé, 25—60 mille. Dans le tableau qualitatif des glob. blancs, nous discernons un grand déplacement. Tandis que la proportion des cellules granulees dans les animaux normaux comporte à peu près 20%, elle atteint ici jusqu'à 80—85%. On voit aussi un petit nombre de glob. blancs non mûrs dans le sang. Dans la moelle osseuse l'hyperplasie granulopoétique est excessive, les cellules erithropoétiques restent à l'arrière-plan. Chez plusieurs animaux la composition des glob. blancs correspond à la réaction leucémoïde, autant dans le sang périphérique, que dans la moelle osseuse. Jusqu'à la fin de cette période, 13 animaux périrent.

Entre 35—42 jours la tumeur est déjà très grande, comme le poing d'un enfant, ulcérée, chargée de dépôts malodorants. Les métastases sont palpables aux endroits déjà mentionnés, les animaux perdent le poil, l'appétit et le poids, ils sont assis repliés sur eux-mêmes. En cette période, le nombre des glob. rouges chez la plupart des animaux est d'à peu près 3 millions, souvent encore moins ; le nombre des glob. blancs baisse aussi ; chez plusieurs animaux même au dessous du niveau normal. Le nombre des thrombocytes est également sous la limite normale. Dans la moelle osseuse le nombre des cellules parenchymateuses diminue et la myelopathie ou myelophthisie se développe. Dans cet intervalle 5 animaux périrent, deux survivants périrent entre le 40-ième et 45-ième jour.

Dans la moelle o. des animaux inoculés avec la tumeur nous discernons donc deux périodes caractéristiques : *a*) hyperplasie granulopoétique, allant parfois jusqu'à la réaction leucémoïde, *b*) myelopathie ou myelophthisie (Tabl. 5, 6. Fig. 2.).

TABLEAU No. 5

|                  | Glob. r | Hb % | Glob. bl. | No. abs. leuc. | No. abs. lym h. |
|------------------|---------|------|-----------|----------------|-----------------|
| Avant inoc. .... | 9,1     | 120  | 11,000    | 2140           | 8720            |
| 2 sem. ....      | 6,8     | 80   | 14,000    | 2595           | 11300           |
| 3 « ....         | 6,4     | 80   | 19,000    | 15400          | 3625            |
| 4 « ....         | 5,1     | 76   | 36,000    | 33800          | 2160            |
| 5 « ....         | 4,7     | 68   | 58,000    | 55000          | 2610            |
| 6 « ....         | 4,0     | 60   | 13,000    | 3660           | 8950            |

Tableau No. 5. Composition sanguine périphérique chez l'animal No. 1. inoculé avec tumeur Guérin. Réaction leucémoïde.

TABLEAU No. 6

|                             | Avant inoc. | 3 sem. | 5 sem. | 6 sem. |
|-----------------------------|-------------|--------|--------|--------|
| Cell. »blast«.....          | 1,0         | 1,0    | 0,5    | 1,1    |
| Myelo. immat.....           | 9,0         | 27,3   | 37,2   | 25,3   |
| « de transit.....           | 16,0        | 9,1    | 13,1   | 6,2    |
| « mûrs.....                 | 28,0        | 36,5   | 20,6   | 0,5    |
| Eosin. immat.....           | 1,0         | 0,6    | 1,5    | —      |
| « mûrs.....                 | 3,0         | 2,5    | 1,7    | —      |
| Lymphocytes.....            | 10,5        | 4,0    | 10,2   | 36,0   |
| Rétic. lymph.....           | 5,0         | 3,2    | 3,3    | 16,1   |
| Rétic. plasmocell.....      | 2,0         | 0,7    | 1,0    | 2,2    |
| Pronormoblastes.....        | 4,0         | 2,2    | 1,2    | 1,5    |
| Normoblastes.....           | 19,0        | 12,1   | 9,2    | 10,6   |
| Autres glob.....            | 1,5         | 0,8    | 0,5    | 0,5    |
| Prop. leuk.: erythrobl..... | 2,4         | 6,0    | 6,1    | 2,6    |

Tableau No. 6. Formation du myélogramme chez l'animal No. 1. inoculé avec tumeur Guérin.

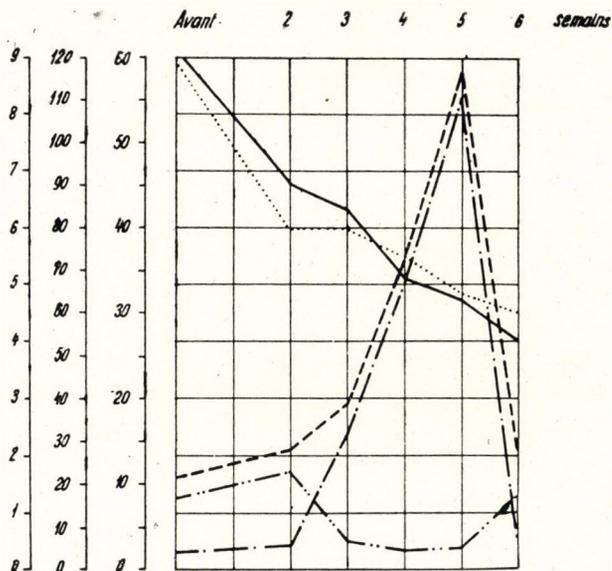


Fig. No. 2. Formation de la composition sanguine périphérique chez l'animal No. 1. inoculé avec tumeur Guérin. Réaction leucémoïde.

Dans les expériences ultérieures nous avons goudronné les animaux avant leur inoculation, après celle-ci, le traitement fut abandonné. Pour 6 animaux sur les 16 badigeonnés au goudron pendant six semaines, l'inoculation resta sans résultat, les animaux maigrissent néanmoins rapidement et périrent en moins de 10 jours. Les autres développèrent une tumeur, qui cependant ne dépassa pas la grosseur d'une noisette en 2—3 semaines de croissance (1—1,5 cms de diamètre). A ce moment, l'augmentation de volume prit fin et se changea même

(3 cas) en décroissance. Durant cette période, 4 animaux de contrôle non goudronnés, inoculés simultanément, présentaient une tumeur atteignant la taille d'une noix (diamètre 2,5—3 cms). Notons le fait intéressant que la durée vitale des divers groupes resta approximativement identique, malgré la différence très nette et persistante entre la grosseur des excroissances dont ils étaient porteurs. Dans les animaux préalablement goudronnés, et atteints d'une tumeur moins développée, nous notons une anémie discrète dans la composition du sang périphérique. Quant à la moelle osseuse — dans la période de 3—4 semaines — elle montre les symptômes connus de la myelopathie, tout comme chez les animaux de contrôle. Les animaux, chez lesquels la tumeur ne se développa pas après traitement au goudron, restèrent en vie et il ne se produisit pas d'altération essentielle dans leurs organes hémoplastiques. Les 7 animaux périrent dans la période de 30—35 jours, tout comme les contrôles, leur tableau sanguin et celui de la moelle osseuse se forma tout à fait analoguement à celui des animaux du groupe précédant. A l'autopsie, leur tumeur pesait 14—16 gr celle des contrôles : 30—34 gr.

Ces résultats sont explicables partiellement par les analyses précédentes de *Sümeji* : le syndrome thyreo-hépatorenale se compose d'agents endommageants et défensifs [27—28]. Les agents endommageants sont responsables des lésions hépatiques et rénales, tandis que la stimulation thyroïdienne violente de l'organisme, dont l'origine est centrale, et la porphyrie modérée—ceci d'après *Vigliani* [32] sont les agents de la défense. Si sous l'influence du goudronnage, les agents défensifs se développent, l'inoculation de la tumeur reste sans résultat, ou elle ne croît que beaucoup plus lentement. *Marthe F. Schmidt* [20] arriva à la même déduction en observant, que les rats avec hyperthyroïdisme expérimentale développèrent leur cancer »E. P.« beaucoup plus lentement que les animaux de contrôle. Il est évidemment possible, que les animaux ayant subi les effets du goudronnage ne soient plus capables de produire une tumeur bien nourrie, ou qu'ils périssent avant le résultat de l'inoculation.

Pour cette raison, dans *le dernier groupe* de nos expériences, nous n'avons pas attendus le développement complet du syndrome défensif, mais nous avons inoculés la tumeur à 10 animaux, déjà après 3 semaines de goudronnage. La croissance de la tumeur et l'anémie se développèrent dans la même mesure que dans les 6 animaux non traités. L'unique différence était que les animaux non traités périrent en 5—6 semaines, tandis que leurs compagnons goudronnés survécurent 8—18 jours. Il n'y avait pas de différence dans la grandeur des tumeurs. Une anémie grave se développa chez les animaux, le nombre des glob. rouges diminua graduellement à 3 millions ou encore moins. Les altérations des organes *hémopoétiques* étaient du type communiqué chez les animaux inoculés de tumeur : 1. hyperplasie granulopoétique ou réaction leucémoïde, 2. myelopathie ou myelophtisie.

Chez tous les animaux du second groupe testé, nous n'avons trouvé de porphyrine dans l'urine qu'immédiatement avant le décès, ou tout au plus 1—2 jours auparavant, mais le caractère ne pouvait en être précisé à cause de l'extrême oligurie.

En comparant nos observations avec celles faites dans la pathologie humaine, nous apercevons beaucoup de traits communs. Dans une partie considérable de tumeurs humaines (mamelles, prostate, estomac, poumons) la moelle osseuse contient des cellules tumorales dans 30—50% des cas selon les expériences de *Rubinstein* et *Smelin*, [18] *Jonsson* et *Rundless* [13] et dans 10% selon les expériences de *Leitner* [14], de *Rohr* et *Hegglin*. [17] Nos observations s'accordent avec celles de ces derniers. La différence des nombres peut avoir beaucoup de causes. Les constatations positives dépendent du nombre des ponctions faites et de l'endroit de la ponction. Par exemple la ponction du corps du sternum peut avoir un résultat négatif et simultanément la ponction du manubrium, de l'os iliaque, de la vertèbre ou de la côte donne un résultat positif. Le résultat dépend encore du moment de la ponction ; si elle est faite au commencement ou dans un stade déjà avancé de la maladie cancéreuse. Il est étonnant que dans la moelle osseuse des animaux inoculés avec une tumeur, nous n'avons jamais trouvé de cellules cancéreuses, quoique les ponctions fussent faites en série, chez certains animaux même quatre fois de suite. Nous n'avons pas réussi à trouver des cellules néoplasiques dans la moelle osseuse des animaux dissequés, quoique nous ayons analysé toute la moelle osseuse en ces cas.

La composition sanguine de l'homme atteint de tumeur peut être normale, mais l'anémie est fréquente. Entre autres causes, la myelopathie joue souvent un rôle décisif dans son origine. Le nombre des glob. blancs peut être normal, quelquefois diminué, mais le plus souvent augmenté. La leucocytose atteint de hautes valeurs : (30—50,000). La composition sanguine qualitative peut être normale, ou à peu près ; nous trouvons souvent une leucocytose neutrophile et déplacement à gauche, qui s'élève en quelques cas jusqu'à la réaction leucémoïde myeloïde. (*Dieballa* [9]) On a également observé une réaction éosinophile (*Leitner* [14], *Annoni* [2]) et une réaction leucémoïde lymphoïde (*Bichel* [5], *Šal* [19]). Nous avons aussi eu l'occasion d'observer un cas de cancer gastrique, où la proportion des glob. éosinophiles dans le sang en circulation était de 40% (*Lendvai*). L'image de la réaction erythroblastique est aussi bien connue. (*Albachary* [1], *Weber*, *Parkes* et autres [33].)

La composition de la moelle osseuse chez les malades cancéreux n'est pas uniforme. La composition cytomorphologique peut être normale ou à peu près ; souvent le réticule lymphoïde s'accroît. Dans maints cas nous trouvons des altérations plus caractéristiques. Ainsi : 1. réaction leucémoïde myeloïde, 2. réaction de globules eosinophiles ; 3. réaction leucémoïde lymphoïde, 4. réaction erythroblastique, 5. réaction plasmocytaire. Dans les cas de tumeurs

progrédiées, la myelopathie et même la myeloptisie sont des symptômes fréquents. *Giraud* [11—12] a surnommé les réactions leucémoïdes «dysmyeloses carcinomateuses».

*Stöger* [21] a observé l'accroissement des plasmocytes dans 84% des cas de tumeurs. Quoique selon d'autres investigateurs cette constatation soit outrée, il est incontestable, que l'accroissement des plasmocytes dans la moelle osseuse est un symptôme fréquent des cas cancéreux. Il y a des cas où la composition de la moelle osseuse rappelle véritablement le myelome. *Stöger* [21] considère cet accroissement des plasmocytes comme réaction défensive. Selon l'opinion d'*Albachary* [1] il ne s'agit pas d'un phénomène de lésion, mais d'une période d'excitation précancéreuse, tout comme l'accroissement des éosinophiles et la réaction erythroblastique. Selon notre avis, l'accroissement des plasmocytes dans la moelle osseuse des malades cancéreux est en relation avec la globulinémie souvent observable (*Marchal* et *Mallet* [16], etc.) et avec l'accroissement de ces cellules tant à l'intérieur qu'au dehors de la tumeur. Il est remarquable, que souvent, aux mêmes endroits la paramyloïdose apparaît (*G. Bernáth* [4]) considérée comme la manifestation morphologique de la réaction antigène-anticorps qui se déroule autour des tumeurs. *Teilum* [30] range ces altérations parmi les réactions défensives. Dans la moelle osseuse des rats nous n'avons pas discerné l'accroissement des plasmocytes.

Dans la moelle osseuse d'individus souffrants de tumeurs, il est donc possible d'observer deux sortes de réactions. Dans la période initiale une réaction *hyperplastique* (erythroblastose, accroissement des plasmocytes, les formes diverses de la réaction leucémoïde) dans la période postérieure, une réaction *hypoplastique* (myelopathie, myeloptisie). Nous avons retrouvés ces deux types de réaction chez les animaux goudronnés, au stade précancéreuse, ainsi que chez les animaux inoculés de tumeur. L'état ultime ne se distingue guère des cas des tumeurs humaines, aboutissant quelquefois à une panmyeloptisie.

La porphyrinurie, apparaissant avant le décès des animaux, confirme l'hypothèse, que la moelle osseuse joue un rôle important dans le métabolisme porphyrique.

Nous ne considérons pas les altérations décrites comme spécifiques pour les tumeurs. Il est bien possible, que dans l'évolution de la phase initiale et parallèlement avec les agents défensifs, des facteurs allergiques jouent aussi un rôle. (*Bán, Filipp, Matkó* [3].)

#### Résumé

Les auteurs ont provoqué un milieu interne cancérophile dans le rat blanc, moyennant goudronnage. Les symptômes comprennent : syndrome hépatorénale, hyperfonctionnement de la glande thyroïde et de l'hypophyse, anémie et porphyrinurie. Les analyses en série portent sur la composition du sang et de la moelle osseuse. Dans la 5—7-ième semaine de traitement au goudron, l'anémie est déjà manifeste et devient de plus en plus grave. Dans la moelle osseuse les auteurs discernent deux types de réactions. Chez une partie des animaux ils ont trouvé après 3 semaines de goudronnage une réaction erythroblastique, c'est-à-dire de caractère *hyperplastique*.

Après 5—6 semaines de goudronnage, tous les animaux ont développé graduellement une myelopathie ou myelophthisie, c'est-à-dire la réaction *hypoplastique*. La myelopathie est une des causes de l'anémie et de la porphyrinurie, elle représente en même temps un symptôme important du milieu interne cancérophile.

Chez les animaux inoculés (tumeur Guérin) les auteurs ont trouvés dans les organes hémopoétiques les altérations suivantes : 1. hyperplasie granulopoétique, qui s'augmente dans quelques cas jusqu'à une réaction leucémoïde (*réaction hyperplastique*) 2. stade myelopathique ou myelophthisique (*réaction hypoplastique*).

Il a été noté que la tumeur ne prospère pas, ou pousse moins vite chez les animaux goudronnés, lorsque le syndrome défensif a eu le temps de se développer. A la phase initiale du syndrome défensif, la croissance de la tumeur égale à celle notée chez les animaux inoculés, qui n'ont pas reçu de traitement antérieur. Les altérations des organes hématopoétiques sont aussi identiques.

La moelle osseuse des animaux inoculés avec la tumeur en question n'a, dans aucun cas observé — décelé des cellules cancéreuses.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. *Albachary* : 1944. La moelle osseuse dans le cancer. *Le Sang* 16. 110.
2. *Annoni* : 1942/43. Sul comportamento dei leucociti eosinofili nei blastomi maligni. *Haematologica Pavia* 23. 435.
3. *Bán—Filipp—Matkó* : 1950. Knochenmark u. Anaphylaxie. *Acta Med. Hung.* 1. 137.
4. *Bernáth Gabrielle* : 1952. Amyloïdose dans le cancer. (hongr.) *Kisérll. Orvostud.* 4. 66.
5. *Bichel* : 1949. Lymphatic leukemia and lymphoid leukemoid states in cancer of the stomach. *Blood IV.* No. 6.
6. *Cameron et Watson* : 1949. Femoral bone marrow biopsy in the albino rat. *Blood.* III. 292.
7. *Cameron et Watson* : 1949. The blood counts of the adult albino rat. *Blood IV.* 816.
8. *Dávid et Sümegi* : 1950. On hemochromatosis. (hongr.) *Orv. Hetilap XCI.* No. 6.
9. *Dieballa* : 1913. Leukaemische Reaktion bei Tumoren. *Fol. Haem.* 15. 59.
10. *Endicott et Ott* : 1945. The normal myelogram in albino rats. *Anat. Rec.* 62. 61.
11. *Giraud, Cazal, Maleki* : 1947. Syndrome ostéomédullaire diffus, d'origine néoplasique. *Le Sang.* 18. 81.
12. *Giraud, Cazal, Maleki* : 1948. Les aspects hématologiques de l'ostéite cancéreuse diffuse. *Le Sang.* 19. 556.
13. *Jonsson and Rundless* : 1951. Tumor metastases in bone marrow. *Blood* 6. 16.
14. *Leitner* : 1945. Die intravitale Knochenmarksuntersuchung. Benno Schwabe. Basel.
15. *Mallet* : 1944. Réponse à la communication de M. Albachary, sur les ponctions sternales au cours des cancers. *Le Sang.* 16. 117.
16. *Marchal et Mallet* : 1948. La plasmocytose cancéreuse. *Le Sang* 19. 457.
17. *Rohr et Hegglin* : 1936. Tumorzellen im Sternalpunctat. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 61. 179.
18. *Rubinstein et Smelin* : 1951. Neoplastic cells in bone marrow aspiration. *Acta Haemat.* 5. 292.
19. *Sal* : 1933. Lymphatic leukemoid blood picture but pathoanatomical diagnosis of neoplasma (russ.). *Klin. Medic.* XI. 1149.
20. *Schmidt, Marthe* : 1939. Influence de la glande thyroïdienne sur la croissance du cancer des rats blancs. (hongr.) *Magy. Path. Társ. Kiadv.*
21. *Stöger* : 1941. Das Sternalpunctat beim malignen Neoplasma. *Deutsch. Med. Wschr.* 1389.
22. *Sümegi* : 1933. Untersuchungen über die Anaemie bei d. exp. Rattenkrebs. *Beitr. Path. Anat.* 92. 210.
23. *Sümegi* : 1935. Über den Zusammenhang der Anaemie mit de Leber- und Nierenfunction bei dem exp. Rattenkrebs. *Zschr. f. Krebsf.* Bd. 41.
24. *Sümegi* : 1935. Experimentelle u. morphologische Untersuchungen über dem hepatorenalen Symptomenkomplex bei krebserkrankten Tieren. *Frankf. Zschr. f. Path.* Bd. 48.
25. *Sümegi* : 1936. Acid-basic balance of tumour bearing rats. (hongr.) *MPT. kiadv.*
26. *Sümegi* : 1941. On the function of the pituitary gland of tumour bearing rats. (hongr.) *MPT. kiadv.*
27. *Sümegi* : 1948. Pathologie des cancers à goudron (hongr.). *MÁV Évkönyv.*
28. *Sümegi* : 1952. The pathogenesis of porphyrinuria in hemochromatosis and lead intoxication. *Acta Morph. Hung.* I. 459.

29. *Töppner* : 1942. Das Myelogramm der weissen Laboratoriumsratte. Fol. Haem. 66. 48.  
 30. *Teilum* : 1948. Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis in the ret. end. System in Boecks sarcoid and other conditions. Am. J. Path. 24. 389.  
 31. *Teilum* : 1948. Hyperglobulinemia and periart. fibrosis of the spleen and the wire loop lesion in dissem. lupus eryth. in relation to allergic pathogenesis. Amer. J. Path. 24. 409.  
 32. *Vigliani cit. Vannotti* : 1937. Porphyrine u. Porphyrinrankheiten Springer.  
 33. *Weber and Parkes* : 1940. Erythroblastemia and its value in the diagnostic in the neoplastic infiltration of bone marrow. Lancet. I. 1077.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА У ЖИВОТНЫХ С ОПУХОЛЯМИ И У ЖИВОТНЫХ ОБРАБОТАННЫХ ДЕГТЕМ

И. Лендван, И. Шюмеги и Э. Варга

### Резюме

Авторы вызывали у белых крыс канкрофильную внутреннюю среду обработыванием дегтем. Симптомами этой среды были : гепаторенальный синдром, гиперфункция щитовидной железы и гипофиза, анемия и порфиринурия. У животных проводили серийные исследования картины крови костного мозга. Анемия развивалась уже после 5—7 недель после обработывания дегтем и затем постепенно усиливалась. В костном мозгу авторы наблюдали два вида реакции. У одной части животных наблюдалась после трехнедельного обработывания дегтем реакция типа эритробластоза, т. е. гиперпластическая. После обработывания, длившегося 5—16 недель, у всех животных, без исключения, развивалась постепенно картина миэлопатии или миэлофтиза, т. е. гипопластической реакции. Авторы считают миэлопатию одной из причин тяжелой анемии, а также и порфиринурии ; по их мнению миэлопатия является одним из важных симптомов канкрофильной внутренней среды.

После прививки опухоли Герэна подопытным животным, авторы нашли следующие изменения кроветворных органов : 1. Гранулопоэтическая гиперплазия, усиливающаяся в отдельных случаях до лейкомоидной реакции (гиперпластическая реакция). 2. миэлопатия или стадия миэлофтиза (гипопластическая реакция).

У животных, смазываемых дегтем, после развития защитного синдрома, переживаемая опухоль растет медленнее, чем у контрольных животных, иногда она даже совсем не развивается. В начале развития защитного синдрома темп роста опухоли такой же, как у животных, которым прививали опухоль без предварительного обработывания дегтем. Изменения кроветворных органов являются тождественными.

В костном мозгу животных авторы, после прививки опухоли, не нашли ни в одном случае опухолевых клеток.