

SUR LES GREFFES DES TUMEURS  
PROVOQUÉES PAR L'IMPLANTATION DU LIN

En poursuivant les recherches sur les tumeurs néoplasiques provoquées par l'implantation du lin les auteurs ont réussi à greffer une de ces tumeurs d'un animal à un autre.

Dans une communication précédente nous avons rapporté sur les tumeurs néoplasiques provoquées chez la souris par l'injection sous-cutanée des fibres broyées du lin (8). Dès le commencement de l'apparition des tumeurs, la tumeur développée chez l'animal C 57 nous semblait être d'une malignité particulièrement prononcée. La tumeur fut enlevée le 24 août et déjà de 21 octobre 1950 une récurrence apparut. Nous avons prélevé le 3 novembre 1950 une partie de la tumeur récidivante mais l'analyse histologique ne fut exécutée qu'après la mort de l'animal, survenue le 30 novembre 1950. Nous avons communiqué cette analyse dans notre première note. Maintenant nous avons à notre disposition l'analyse histologique de l'animal entier exécutée à l'autopsie, donc un mois après l'analyse précédente.

La tumeur récidivante pour la seconde fois, mesure 1 cm de diamètre (*fig. 1*). A la surface de la masse hémorragique de la tumeur on trouve quelques poils coupés longitudinalement et transversalement. D'un côté de la préparation histologique il n'y a pas de peau, mais à sa place on trouve du sang coagulé et sous ce sang une couche de cellules épithéliales détruites colorées bleu pâle. Entre la couche du sang coagulé et celle des cellules on distingue plusieurs colonies de bactéries colorées en bleu. Sur l'autre partie superficielle du blastome la peau ne présente d'autres changements qu'une tension à un tel point que la structure papillaire du derme est effacée. Sous la mince couche sous-cutanée on aperçoit d'une part des kystes hémorragiques volumineux et de l'autre part du tissu néoplasique de la glande mammaire. Par des cordes minces du tissu conjonctif ce tissu glandulaire néoplasique est divisé en lobules plus ou moins grands et irréguliers. Dans quelques-uns des lobules on distingue encore la structure alvéolaire de la glande mammaire, mais la partie prépondérante des canalicules est remplie de cellules épithéliales. Dans d'autres lobules la structure alvéolaire est complètement détruite et les lobules sont presque totalement remplis d'agglomérations de cellules épithéliales sans ordre quelconque. Les trabécules pénétrant

dans les kystes sont irrégulièrement tordus, épais et consistent dans la plus grande partie de plusieurs couches de cellules épithéliales. Il n'y a qu'une partie restreinte des trabécules qui est couverte d'une seule couche d'épithélium mais ces cellules épithéliales sont agrandies, avec des signes de multiplication. Dans quelques dilatations kystiques on trouve de nombreuses excroissances papillaires de l'épithélium pénétrant dans le contenu hémorragique et nécrotique du kyste, quelquefois dans une forme de rosette. Un nombre important de trabécules dans les plus grands kystes est détruit et leur reste est visible seulement sous la forme d'une ligne de contours bleu pâle.

Dans les poumons de l'animal le parenchyme est d'une structure régulière. Autour de quelques-uns des vaisseaux sanguins plus grands on trouve éparses çà et là des cellules adventitielles proliférées ainsi que des lymphocytes. Dans le foie on voit autour des vaisseaux sanguins interlobulaires plus grands des petites proliférations des histiocytes et des lymphocytes. Des rares petites agglomérations de lymphocytes existent aussi à la surface des reins et autour de leurs grands vaisseaux sanguins. Les cellules épithéliales du parenchyme des reins contiennent un nombre considérable des *Klossiela muris*.

Les données de cette analyse histologique confirment notre opinion déjà énoncée, à savoir qu'il s'agit d'une cancérisation progressive. Tandis que dans la tumeur primaire apparue après l'injection du lin, la prolifération des cellules épithéliales de la glande mammaire était encore limitée à quelques parties du tissu ou à quelques trabécules, dans la tumeur de la première récurrence la plupart des trabécules est formée par le tissu mammaire et il y en reste peu de trabécules normaux. Une seule couche est constituée par des cellules sans signe de prolifération. Dans la tumeur de cette deuxième récurrence la malignité est plus prononcée encore. La partie prépondérante contient des cellules épithéliales dans un état de prolifération. Le stroma conjonctif est peu développé dans toutes les trois tumeurs et consiste des éléments mûrs du tissu conjonctif.

C'est de la première récurrence de cette tumeur que nous avons prélevé le tissu que nous avons greffé le 3 novembre 1950 sur quatre autres animaux. Le 15 novembre 1950 il nous semblait qu'une de ces greffes avait pris sur une femelle qui nous a paru enceinte mais qui ne l'était pas. Le greffon est disparu vers la fin de l'année mais nous avons retenu l'animal sous observation. Pendant les premiers mois de l'année 1951 sur l'endroit où la greffe était disparue une nouvelle tumeur commençait lentement à se développer. Cette nouvelle tumeur grandissait lentement.

Le 21 avril 1951 nous avons prélevé la tumeur qui à cette époque mesurait plus d'un centimètre de diamètre (*fig. 2*) et nous l'avons greffée sur quatre autres animaux. Mais un de ces animaux succomba le 12 mai 1951 à une septicémie intercurrente et les autres succombèrent les jours suivants sans qu'une nouvelle tumeur eut le temps de se

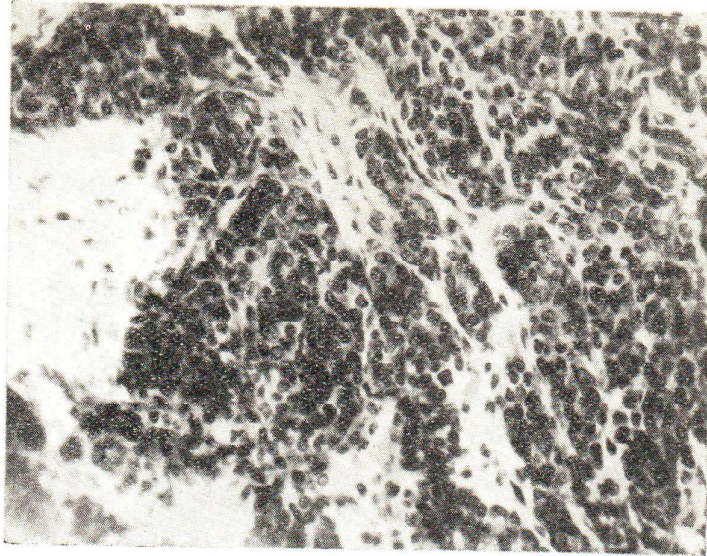


développer. Il nous manquait du tissu pour inoculer un plus grand nombre d'animaux puisque nous avons réservé une partie de la tumeur prélevée pour l'analyse histologique qui nous parut d'une importance extrême.

La tumeur comprend plusieurs kystes hémorragiques plus ou moins grands entourés du tissu lâche. Ce tissu est constitué des agglomérations cellulaires plus ou moins grandes. Les noyaux de ces cellules sont irrégulièrement ronds ou ovales d'une grandeur très différente. Leur protoplasme est homogène, coloré en rouge, en forme d'étoiles irrégulières. Les cellules sont jointes l'une à l'autre par cette forme et elles forment le tissu lâche d'une structure réticulaire montrant sur quelques endroits la structure alvéolaire de la tumeur (*fig. 3*). Mais on ne trouve nulle part dans la tumeur une structure alvéolaire ou tubulaire prononcée. Entre les cellules épithéliales on trouve sur quelques endroits des cavités d'une forme différente remplies d'une masse rougeâtre, sans structure, ressemblant le colloïde (*fig. 4*). Le tissu conjonctif interstitiel est peu développé et consiste de minces faisceaux de cellules conjonctives mûres. La tumeur s'était développée dans le tissu sous-cutané et par sa structure histologique elle ressemble peu à la tumeur primaire. Les kystes hémorragiques sont communs à l'un et à l'autre tandis que les cellules ressemblent plutôt aux cellules thyroïdiennes ou endothéliales, bien qu'on ne puisse douter, en comparant les résultats d'examen histologiques de toutes les trois tumeurs de leur origine mammaire.

L'examen histologique nous montre que dans la greffe la ressemblance au tissu conjonctif est plus accusée que dans la tumeur primaire. Ce fait s'accorde avec les observations connues depuis longtemps, et confirmées par nous, qu'un cancer peut être transformé en un sarcome au cours des passages successifs.

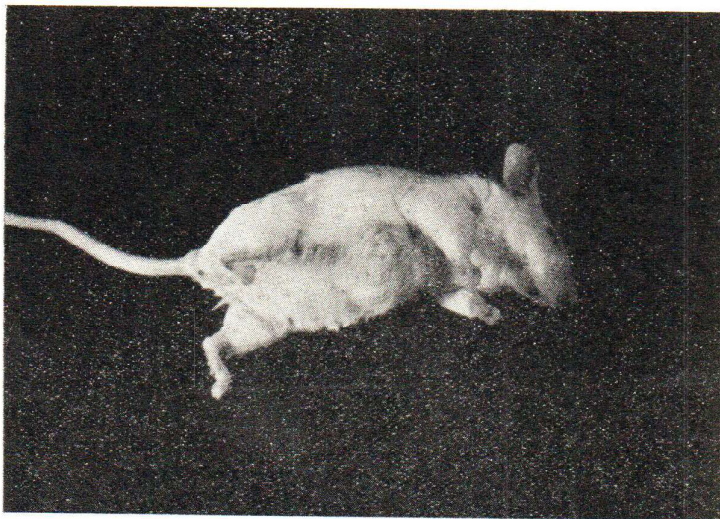
C'était L. LOEB (10) qui a déjà observé en 1903 la transformation d'un cancer dans un sarcome chez la souris après les transplantations. La tumeur primaire était un adénocancer et déjà dans le deuxième passage LOEB a pu observer la transformation, toujours en même temps quant à toutes les tumeurs transplantées. Le sarcome se développait à la périphérie de la tumeur cancéreuse sans pénétrer au commencement dans le tissu cancéreux mais y pénétrant dans la troisième génération. EHRLICH P. et H. APOLANT (4) eux aussi ont observé la transformation d'un cancer dans un sarcome. Après 10 passages une tumeur mixte apparaissait pour ne devenir un sarcome que dans la 14<sup>ème</sup> génération. SCHLAGENHAUFER (12) a essayé d'expliquer la transformation des cancers en sarcomes par la supposition qu'il s'agissait dans tous ces cas des tumeurs mixtes primaires ou le sarcome prévalait ensuite au cours des passages. EHRLICH P. (5) a réussi d'obtenir un carcinoma sarcomatodes par implantation simultanée du tissu broyé cancéreux et sarcomateux. Par des passages successifs EHRLICH a obtenu un sarcome pur. Par élévation de la température on a pu séparer les deux composants parce que la vitalité du cancer fut diminuée. BASHFORD E. F. et J. A. MURRAY



*Fig. 1. La deuxième récidence. La glande mammaire de la souris. Prolifération des cellules épithéliales*

*Sl. 1. Drugi recidiv. Vime miša. Bujanje epitelnih stanica*

*(Photo exécutée dans l'Ecole de santé publique de Zagreb)*



*Fig. 2. La souris avec la tumeur greffée*

*Sl. 2. Miš sa transplantiranim lanenim tumorom*

*(Photo exécutée dans l'Ecole de santé publique de Zagreb)*







Fig. 3. La tumeur greffée. Le tissu de la tumeur a la structure lâche et réticulaire.  
 A la surface de la tumeur les poils coupés longitudinalement  
 Sl. 3. Transplantat. Tkivo blastoma rahle mrežolike strukture. Na površini  
 blastoma po dužini prerezana mišja dlačica  
 (Photo exécutée dans l'École de santé publique de Zagreb)

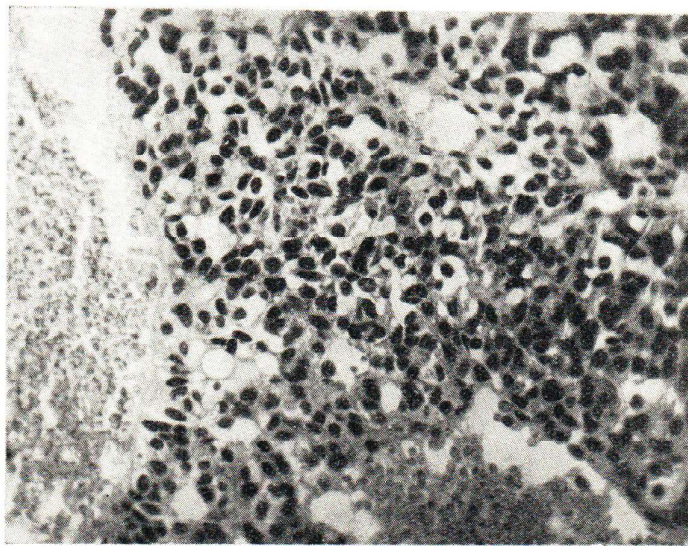
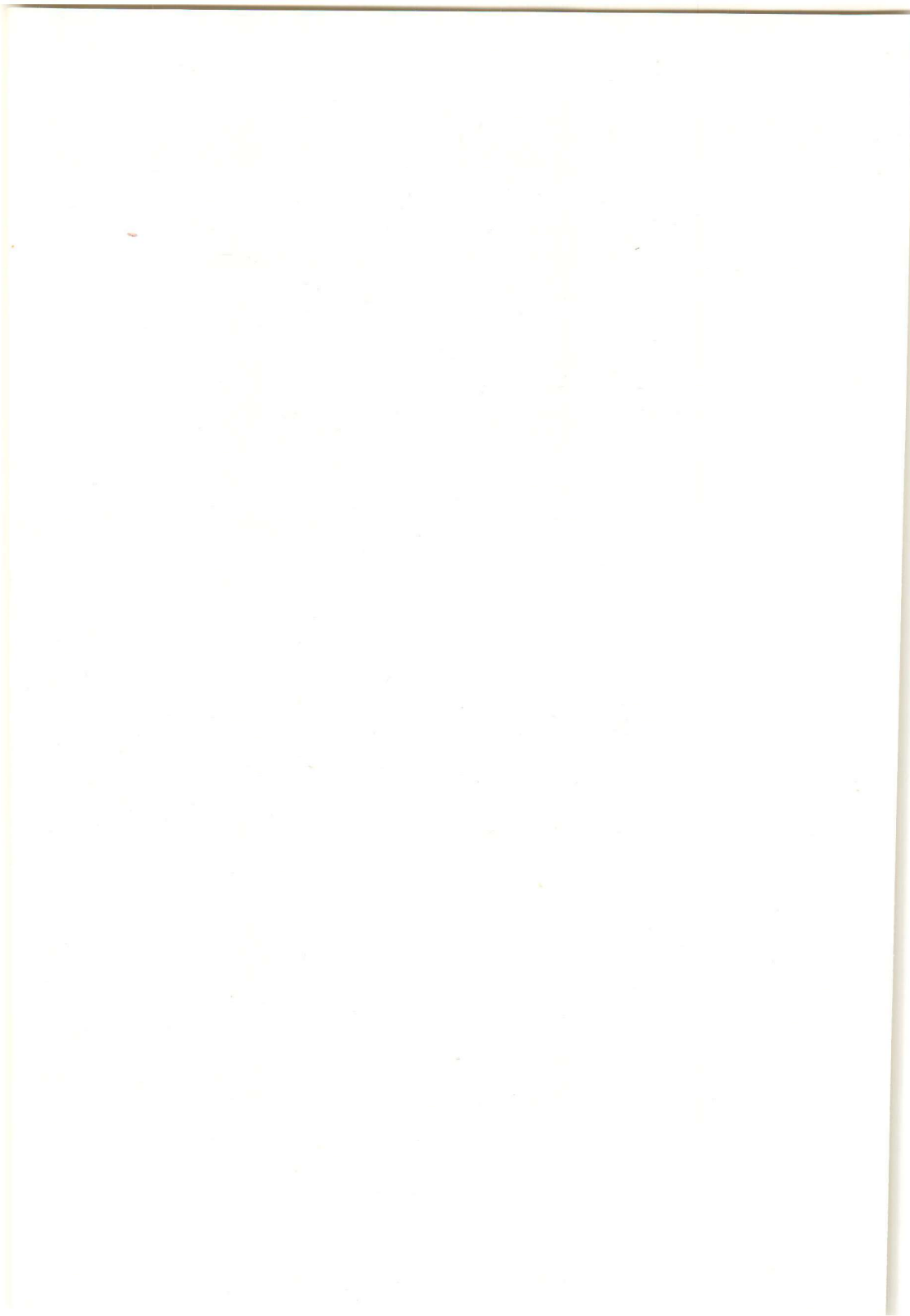
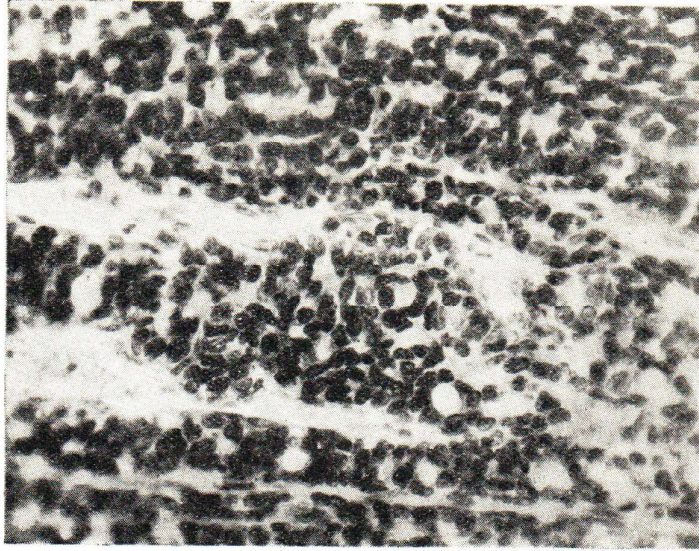


Fig. 4. La tumeur greffée. Le tissu lâche du blastome avec des kystes hémorragiques  
 Sl. 4. Transplantat. Rahlo tkivo blastoma s hemoragičnim cistama  
 (Photo exécutée dans l'École de santé publique de Zagreb)





*Fig. 5. Tumeur spontanée de la glande mammaire de la souris. Dans plusieurs endroits on voit encore la structure alvéolaire, dans d'autres les cellules épithéliales sont en prolifération détruisant les alvéoles, tandis qu'il y en a avec proliférations en forme des faisceaux*

*Sl. 5. Spontani tumori vimena miša. Mjestimice vidi se još alveolarna građa, a mjestimice bujaju epitelne stanice i razaraju alveole, dok na drugim mjestima bujaju stanice u obliku tračaka*

*(Photo exécutée dans l'Ecole de santé publique de Zagreb)*





(1) n'ont pas observé cette transformation avant la septième génération des greffons. Cette génération montrait une prolifération du stroma formant des faisceaux larges pénétrant le tissu du cancer. En chauffant la tumeur déjà mixte jusqu'à 44 degrés M. HAALAND (6) a pu accélérer la transformation. Mais suivant notre opinion cette transformation est plutôt attribuable à la circonstance que le tissu épithélial du cancer est transplanté dans le tissu sous-cutané donc dans un milieu du tissu conjonctif.

La prise des greffes au premier passage doit être considérée rare. En résumant les travaux de différents auteurs P. RONDONI (11) constate que souvent on ne réussit que difficilement à transplanter une tumeur par le premier greffon mais qu'en cas de greffons successifs il y a une sorte d'adaptation en ce sens qu'enfin on réussit à obtenir jusqu'à 100% des greffes positives. D'après H. T. DEELMAN (2) les sarcomes provoqués par le goudron sont plus facilement transplantable que les cancers. WOGLOM W. H. et EISNER (13) affirment que la transplantabilité des tumeurs provoquées par le goudron dépend de la constitution génétique des animaux, un fait qui prouve que ces tumeurs sont des néoplasies grandement différenciées. La greffe des tumeurs provoquées par le lin semble donc réussir facilement.

La disparation temporaire de la tumeur transplantée est explicable par le fait bien connu que la plus grande partie du greffon est nécrosée et le développement de la nouvelle tumeur prend origine de rares cellules qui survivent dans le nouvel hôte. BASHFORD E. F., MURRAY J. A. et W. CRAMER (1) ont poursuivi le développement de la tumeur transplantée chez la souris dans les premières heures et dans les premiers jours après la transplantation et ils ont constaté que pendant les premiers jours le stroma du greffon disparaissait tandis que les cellules néoplasiques restaient indemnes. La revascularisation du greffon et la formation d'un nouveau stroma provient du tissu du nouvel hôte entourant le greffon. Un de nous (J. KÖRBLER 7) a pu constater que la nouvelle tumeur se développe même quand on retire le greffon avant que la revascularisation ait eu lieu.

Cela nous a conduit à approfondir nos recherches sur le sort du lin injecté. Dans notre communication précédente nous avons déjà signalé la présence dans le tissu des formations rondâtres et verdâtres nettement limitées ressemblant aux champignons. Dans le Laboratoire de zoologie médicale de l'Institut d'Hygiène de Zagreb on a réussi entre temps d'isoler de la surface du lin employé par nous dans nos expériences des levures qui ressemblent aux formations vues par nous dans le tissu des tumeurs mais ces levures n'ont pas été identifiées jusqu'ici. Nous ne sommes par encore sûrs si les formations observées par nous sont identiques à ces levures ou s'il ne s'agit simplement que de grands grains du pigment sanguin.

La présence de champignons dans les néoplasies a déjà attiré l'attention des chercheurs. DILLER I. C. (3) a régulièrement réussi à isoler les

champignon des sarcomes et des cancers mammaires survenus chez la souris et aussi des tumeurs provoquées par le goudron et des tumeurs de l'homme. La poursuite de ces recherches nous semble très intéressante puisque F. A. WOLF et F. T. WOLF (14) ont souligné le fait qu'on trouve dans les champignons des stérols et des vitamines. Ceci prouve dans notre opinion la possibilité d'une relation entre la présence des champignons dans les cancers et le processus de la cancérisation lui-même.

Parmi les autres particules trouvées par nous dans le tissu néoplasique il en faut distinguer deux sortes. Dans les parties profondes de la tumeur on trouve des particules dont la provenance des fibres du lin n'est pas douteuse tandis qu'on peut les confondre dans les parties superficielles avec des particules des poils refoulés dans la profondeur par l'injection ou à la suite du prélèvement de la tumeur. Les unes comme les autres ces particules montrent une fluorescence, mais la structure des particules du lin est homogène tandis que les poils montrent une structure segmentée. Au commencement de nos recherches nous avons eu des difficultés à différencier les unes des autres et nous les avons parfois confondues. Surtout nous les avons confondues à cause de la circonstance qu'on trouve parfois des débris des poils dans la profondeur de la tumeur. On n'a pu les transporter là que par l'aiguille injectant le lin broyé c'est ce qui prouve que la tumeur s'est développée justement à l'endroit de l'injection et qu'il faut l'attribuer à l'injection, ce qui veut dire au lin injecté.

Il nous a paru important de comparer la structure histologique des tumeurs attribuées par nous à l'action du lin broyé avec la structure des tumeurs mammaires spontanées chez les souris de notre élevage pendant le temps de l'expérience. Une de ces tumeurs prélevée le 29 décembre 1950 montrait peu de la structure alvéolaire de la glande mammaires (*fig. 5*). La structure est détruite par la prolifération des cellules épithéliales. Ces cellules ont rempli les alvéoles et ont pénétré dans leurs environs. De ce fait, les interstices ont presque disparu. La tumeur consiste donc entièrement d'une agglomération dense des cellules épithéliales sans kystes et sans hémorragies. Dans une autre tumeur spontanée de nos souris prélevée le 16 octobre 1951 nous avons aussi trouvé, surtout dans une partie, une structure alvéolaire assez régulière mais cependant la partie prépondérante de la tumeur montre outre une structure alvéolaire encore visible, une prolifération des cellules épithéliales entre les alvéoles et dans les alvéoles mêmes qui en sont bourrées. Dans des autres endroits on trouve la prolifération des cellules épithéliales en forme de faisceaux et dans ces endroits la structure alvéolaire manque, tandis que dans les cellules on trouve des mitoses. Le stroma conjonctif est mince en ces endroits, mais on trouve aussi des fibroblastes. Dans la périphérie de la tumeur quelques alvéoles dilatées sont remplies de sécrétion. Les rares hémorragies sont de date récente.



D'après A. LACASSAGNE (9) dans le cancer mammaire spontané de la souris on se trouve histologiquement toujours en présence d'un type unique d'adénocarcinomes. Tantôt sa structure est acineuse ou canaliculaire, tantôt kystique, et la réaction conjonctivo-vasculaire varie en degrés. Toutes les tumeurs observées par nous, les spontanées ainsi que celles que nous attribuons à l'action du lin injecté présentent cette structure. C'est ce qui prouve que les unes comme les autres doivent être considérées comme de vraies néoplasies. Mais pourtant toutes les tumeurs provoquées par le lin se trouvent à une extrémité de l'échelle et toutes les tumeurs spontanées à l'autre extrémité. Les unes diffèrent des autres. C'est ce qui justifie la stricte séparation des tumeurs provoquées par l'injection du lin des tumeurs spontanées.

*Institut pour l'hygiène du travail,  
Z a g r e b*

#### L I T E R A T U R E

1. *Bashford E. P., Murray J. A. and W. Cramer: Imp. Canc. Res. Fund. London 1904.-1911.*
2. *Deelman H. T.: Z. Krebsforsch. 1922. 18. 261.*
3. *Diller I. C.: Growth 1950. 14. 167.*
4. *Ehrlich P. und H. Apolant: Berl. klin. Woch. 1905. 62, 871.*
5. *Ehrlich P.: Z. Krebsforsch. 1907. 5. 59.*
6. *Haaland M.: Imp. Cancer. Res. Fund. London 1908.*
7. *Körbler J.: Z. Krebsforsch. 1932. 36. 572.*
8. *Körbler J. et P. Frank: Arhiv za higijenu rada 1951. 2. 1.*
9. *Lacassagne A.: La cancers produits par des substances endogènes. Paris 1950.*
10. *Loeb L.: Berl. klin. Woch. 1906. 43, 798.*
11. *Rondoni P.: Il Cancro. Milano 1946.*
12. *Schlagenhauser: Zentrbl. f. allg. Pathol. 1906. Nr. 13.*
13. *Woglom W. H. and Eisner: Cancer res. 1941. 1. 629.*
14. *Wolf F. A. and F. T. Wolf: The fungi. London 1947.*

#### S A D R Ž A J

#### TRANSPLANTATI TUMORA IZAZVANIH LANOM

U nastavku proučavanja neoplastičnih tumora izazvanih na mišu implantacijom lana uspjele je takav tumor prenijeti s jedne životinje na drugu. U transplantiranom tumoru epitel više sliči vezivnom tkivu nego u primarnom, a to je u skladu s opažanjem, da karcinomi u toku sukcesivnih transplantacija prelaze u sarkome. Premda samo kod jedne životinje, ipak ovaj uspjeh transplantacije pokazuje izrazitu malignost tumora izazvanih lanom. Kod tumora izazvanih katranom transplantati rijetko uspijevaju i zavisni su od genetske konstitucije obiju životinja. Osim toga i kod spontanih tumora malo transplantata uspijeva pri prvoj pasaži. Tek nakon više pasaža dolazi do neke vrste adaptacije tumora, te broj uspješnih transplantata postaje sve veći. Poredba tumora izazvanih lanom sa spontanim tumorima pokazuje, da postoje izvjesne razlike, ali one su u granicama varijacija histološke slike malignih tumora kod miša. Međutim, tumori izazvani lanom nalaze se na jednoj krajnosti tih varijacija, a spontani tumori na drugoj, te ovo dokazuje, da su tumori doista izazvani lanom, a nisu slučajni spontani tumori na životinjama, kojima je lan uštrean.

*Institut za higijenu rada,  
Z a g r e b*