



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

94

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ANDRÉ MARGUET

Externe des Hôpitaux

Né le 6 Janvier 1899, à Pontarlier (Doubs)

Etude sur le Mode de Propagation

DES

CELLULES CANCÉREUSES

ET

LES MODIFICATIONS DES TISSUS INFILTRÉS

Président : M. MÉNÉTRIER, Professeur



PARIS

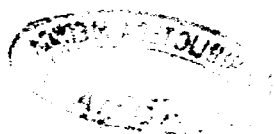
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1924

10

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ANDRÉ MARGUET

Externe des Hôpitaux

Né le 6 Janvier 1899, à Pontarlier (Doubs)

Etude sur le Mode de Propagation

DES

CELLULES CANCÉREUSES

ET

LES MODIFICATIONS DES TISSUS INFILTRÉS

Président : M. MÉNÉTRIER, Professeur



PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1924

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN.....

ASSEESSEUR.....

PROFESSEURS.....

Anatomie.....
Anatomie médico-chirurgicale.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Pathologie et Thérapeutique générale.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

M. ROGER
AUGUSTE BROCA
MM.

NICOLAS
CUNEO
CH. RICHET
André BROCA.
DESGREZ
BEZANÇON
BRUMPT
MARCEL LABBE
SICARD
LECENE
LETULLE
PRENANT
RICHAUD
CARNOT
LEON BERNARD
BALTHAZARD
MÉNÉTRIÉR
ROGER

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....

Clinique des maladies des enfants.....

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en

céphale.....

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....

Clinique des maladies du système nerveux.....

Clinique des maladies contagieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....

Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchement.....

Clinique gynécologique.....

Clinique chirurgicale infantile.....

Clinique thérapeutique.....

Clinique oto-rhino-laryngologique.....

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique.....

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. LE DENTU, GARIEL,

KIRMISSON, RIBEMONT-DESSAIGNES, HUTINEL, ROBIN,

BAR, PIERRE MARIE.

ACHARD
WIDAL
GILBERT
CHAUFFARD
MARFAN
NOBECOURT

CLAUDE
JEANSELME
GUILLAIN
TEISSIER
DELBET
LEJARS
HARTMANN
GOSSET
DE LAPERSONNE
LEGUEU
BRINDEAU
JEANNIN
COUVELAIRE
J. L. FAURE
AUGUSTE BROCA
VAOUEZ
SEBILÉAU
DÉVAL
SERGENT

HAYEM, PINARD,
QUENU, POUCHET,

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
ALGLAUX
BASSET
BAUDOIN
BLANCHETIÈRE
BRANCA
CAMUS
CHAMPY
CHEVASSU
CHIRAY
CLERC
DEBRÉ

DESMAIREST
DUVOIR
FIESSINGER
GARNIER
COUGEROT
GREGOIRE
GUENOT
HEITZ-BOYER
JOYEUX
LABBE (HENRI)
LAIGNEL-LAVASTINE
LARDENNOIS

LE LORIER
LEMIERRE
LEQUEUX
LEREBOLLETT
LERI
LEVY-SOLAL
MATHIEU
METZGER
MOQUOT
MULON
OKINCZYC
PHILIBERT

RATHERY
RETTERRER
RIBIERRE
ROUSSY
ROUVIERE
SCHWARTZ (A)
TANON
TERRIEN
TIEFFENEAU
VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON REGRETTÉ GRAND-PÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR EMILE MARGUET

Très faible témoignage de ma reconnaissance.

A MA SOEUR, A MES FRÈRES

A MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER
PROFESSEUR D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE
ET DE LA CHIRURGIE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR LE NOIR
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

Stage 1919-20. Externat 1923-24

M. LE DOCTEUR LAPOINTE
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

*Dont j'ai pu fréquenter le service
pendant quatre années.*

Stage 1920. Externat 1921-22

M. LE DOCTEUR DUPUY-DUTEMPS
OPHTALMOLOGISTE DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

Externat 1922-23

MM. LES DOCTEURS COYON, COMTE, BOUFFE DE
SAINT-BLAISE, LERMOYER, LESNÉ

*Qui m'ont toujours réservé dans
leur service le plus aimable ac-
cueil.*

Introduction

Tout cancer, au début, est formé de cellules groupées en un foyer circonscrit. L'extension, à partir de ce noyau initial, s'effectue par la prolifération des cellules-filles perpétuant indéfiniment la lignée cancéreuse et ses propriétés.

La propagation de proche en proche dans les interstices conjonctifs des tissus ou organes peut gagner les vaisseaux ou ganglions lymphatiques. Parfois les cellules cancéreuses tapissent les parois d'un canal glandulaire ou d'une cavité préexistante, après chute de l'épithélium normal.

Certains cancers se propagent, en outre, d'une façon discontinue : les cellules transportées à distance par la lymphe ou le sang donnent au loin des métastases de même structure que le foyer initial.

Il est rare qu'un même cancer réalise simultanément ou successivement tous ces modes de propagation.

Dans toutes les régions où il se développe, un cancer donné laisse toujours persister certains tissus normaux, tandis que tous les autres disparaissent sans réactions. Selon les cancers, les tissus conservés ne sont pas les mêmes, ou se présentent avec des particularités quantitatives ou qualifatives. Enfin, dans certaines régions, le stro-

ma pourra se scléroser alors qu'il était à un autre état dans les régions plus jeunes. Il est donc nécessaire d'étudier pour chaque tumeur maligne le mode d'extension et l'état des tissus infiltrés.

Partant de ces données d'observation, de nombreux auteurs ont cherché les facteurs biologiques conditionnant la propagation des cellules cancéreuses et l'état du stroma. Dans ce domaine histo-physiologique, les difficultés sont extrêmes, car tous les faits signalés par certains auteurs sont loin d'être admis par d'autres ; les déductions sont donc contradictoires, ou même non opposables lorsqu'elles ont été tirées d'observations différentes.

C'est très artificiellement qu'on peut ranger dans un premier groupe les théories pour lesquelles l'extension des cellules dans les interstices conjonctifs et les lymphatiques serait une progression toute mécanique : les cellules étant chassées dans le sens de la moindre résistance par la pression interne due à la prolifération du cancer. L'atrophie ou les modifications des tissus résulteraient des compressions et dissociations supprimant les connexions intercellulaires normales.

Un deuxième groupe de théories considère que c'est le tissu conjonctif qui règle normalement l'activité de la cellule épithéliale. Dans le cancer il y aurait rupture d'équilibre entre ces deux tissus. La réaction conjonctive péri-cancéreuse s'opposerait cependant à la surproduction et à la prolifération des cellules épithéliomateuses. Les formations lymphoïdes, les réviviscences des ganglions auraient un rôle analogue. Enfin l'aboutis-

sant de la défense organique serait l'état scléreux. L'atrophie des tissus dans les zones infiltrées serait réalisée par des sécrétions cancéreuses lésant les cellules saines.

Les déductions montrant, au contraire, le rôle déterminant de la cellule cancéreuse, forment un troisième groupe. L'élément néoplasique est la cause même de la forme que prennent les tissus utilisés. La réaction conjonctive observée autour de certains épithélioma n'est pas une réaction de défense, mais le début de l'adaptation qui rendra le tissu conjonctif capable de nourrir les cellules cancéreuses. L'état fibreux lui-même n'apparaît que dans les cancers ou zones de cancers d'activité ralentie. Le ganglion n'offre aucune défense, mais constitue un terrain de prolifération favorable.

Peut-être doit-on ranger, dans un quatrième groupe, les théories pour lesquelles les cellules cancéreuses seraient envahissantes parce que : autonomes, affranchies de toutes les lois qui maintiennent la fédération des cellules et des tissus et se comportent, vis-à-vis de ceux-ci, soit comme une étrangère, soit comme un parasite, soit comme une ennemie.

L'absence d'étude d'ensemble, la discordance des interprétations histophysiologiques, nous ont incité à entreprendre ce travail.

Le but même de cette étude n'est pas d'apporter des observations anatomo-pathologiques nouvelles, ni même de rapporter les faits connus dans tous leurs détails avec leurs points encore obscurs et encore en discussion. Pour donner une image de ce que nous entreprenons, nous dirons que l'étude de chaque cancer en particulier est

comparable à un faisceau de pilotis que les savants compétents enfoncent de plus en plus ou déplacent quelque fois. Nous ne nous rangeons pas dans ce groupe de travailleurs. Nous ne sommes pas non plus du nombre de ceux qui tentent de bâtir un pont sur ces bases estimées stables et définitives. Nous demandons la permission d'esquisser le plan des travaux, dans leur état actuel.

Tout travail d'ensemble néglige forcément l'étude des détails fins, donne une fausse apparence de simplicité et ne peut faire place à toutes les variantes observées. Mais, à côté de ces pertes inévitables, les vues d'ensemble ont quelques avantages ; elles permettent des comparaisons et parfois des déductions que l'étude des faits isolés ne permet pas de réaliser. Mais, bien entendu, ces déductions, ainsi dégagées, ne sont valables que si ultérieurement elles sont vraiment applicables à chaque cas particulier. A notre avis, l'étude du stroma doit bénéficier largement de la mise en évidence de ses ressemblances ou dissemblances, selon les cancers ou les phases d'un même cancer. La partie comparative de ce travail est donc la seule qui puisse être de quelque intérêt pour les anatomo-pathologistes. Les déductions tirées, sous conditions, nous paraissent constituer un progrès, parce que applicables à un grand nombre de faits d'observation, sans sortir du cadre des lois biologiques générales. Néanmoins, nous n'affirmons pas qu'il en soit ainsi : les vérifications sont souvent impossibles et toutes les conditions des phénomènes ne sont peut-être pas encore connues.

Nous ne cachons pas les difficultés que nous avons

eues pour arriver à grouper côte à côte les principaux modes d'extension des cancers et l'état du stroma dans chaque cas particulier. Certains détails précis manquent ou ne sont signalés incidemment que par un auteur ; les termes de passage, surtout, entre deux états observés successivement sont interprétés différemment selon les auteurs. Certains faits décrits par les uns sont rejetés par d'autres. Voilà l'état réel de la question, que tant de savants étudient avec acharnement. Le caractère élémentaire de cette revue d'ensemble ne nous permet pas d'entrer dans les détails anatomo-pathologiques ni de donner de références bibliographiques. C'est dans les ouvrages, faisant autorité, de MM. les Professeurs Ménétrier, Letulle, Roussy, Masson, que nous sommes allé puiser les détails histologiques concernant les modes d'invasion et l'état du stroma. Le *Bulletin du Cancer* nous a été souvent d'un précieux secours.

Dans un aperçu anatomo-pathologique, à propos de chaque mode d'extension, nous envisagerons les caractères communs ou particuliers des cancers de souche épithéliale, puis des cancers de souche conjonctive. Ceci fera l'objet de la 1^{re} et 2^e partie de ce travail.

Dans une 3^e partie, d'ordre histio-physiologique, nous nous efforcerons, par l'analyse et la comparaison des faits, précédemment décrits, de saisir les relations de cause à effet intervenant dans les modifications des tissus cancéreux et non cancéreux en présence. Le rôle physiologique que peut remplir chacun des tissus associés sera aussi abordé.

Addenda : M. le Professeur Ménétrier, à qui nous étions allé soumettre notre travail, a bien voulu nous conseiller de lire le récent ouvrage du Docteur Nageotte : « L'organisation de la matière, dans ses rapports avec la vie ». Nous avons été heureux de voir cet auteur démontrer : l'entière dépendance du stroma vis-à-vis des éléments nobles qu'il contient. Cette adaptation portant aussi bien sur la forme, la disposition, l'épaisseur ou la minceur des assises conjonctives, que sur l'accumulation de la substance collagène, après diminution de l'activité des éléments nobles. Enfin il semble prouver l'existence de substances issues des cellules nobles, diffusées suivant les voies perméables des tissus, allant modifier le stroma périphérique.

Cet auteur, dans ses démonstrations, utilise même 3 tumeurs, dont un cancer du sein, et montre que les tumeurs sont des expériences naturelles, dans lesquelles les substances conjonctives naissent et évoluent suivant les mêmes lois qu'à l'état normal, et permettent de saisir plus facilement les phases du processus de la régulation de la trame conjonctive. On verra dans notre 3^e partie que nos déductions, basées aussi sur les expériences naturelles réalisées par les cancers, nous avaient conduit à des constatations analogues. Mais nous répétons que les faits sont trop complexes, pour que ces déductions soient considérées comme autre chose qu'une hypothèse de travail, appelant des faits complémentaires.

PREMIERE PARTIE

PROPAGATION DES CANCERS DE SOUCHE ÉPITHÉLIALE

CHAPITRE I



Extension en surface

Dans ce mode de propagation, les cellules cancéreuses nouvellement formées, s'étalent à la surface d'une paroi conjonctive préexistante, dont le revêtement épithélial normal disparaît.

Lorsque l'épithélioma du sein, débute dans un lobe glandulaire, ses cellules s'implantent de proche en proche sur les parois des acini, et atteignent ainsi le conduit excréteur. On peut voir, à ce niveau, les éléments cancéreux, les plus avancés, se fixer sur la paroi conjonctive du canal, tandis que les cellules épithéliales normales desquament tour à tour, au contact même des éléments cancéreux. Si le cancer s'accroît avec rapidité, le revête-

ment normal n'a pas eu le temps de s'atrophier, il apparaît comme décollé, refoulé vers la lumière centrale, tandis que les cellules cancéreuses se sont insinuées à leur place, sur la basale collagène.

Dans les zones tapissées déjà depuis un certain temps, les cellules cancéreuses peuvent continuer à proliférer, s'accumulant en assises superposées, qui comblent de plus en plus la cavité du conduit excréteur, dont le squelette conjonctif conserve longtemps sa forme primitive.

Plus rarement, l'extension en surface se réalisera après la pénétration dans le canal glandulaire d'un bourgeon cancéreux, ayant infiltré les parois, de dehors en dedans. C'est ainsi que dans leurs métastases hépatiques les épithélioma cylindriques digestifs, infiltrant parfois les canaux biliaires des espaces portes, et peuvent revêtir la surface interne de ces canaux, les cellules épithéliales normale ne disparaissant qu'au contact même des cellules cancéreuses. Il ne faut pas considérer d'ailleurs comme extension en surface, la progression massive d'un gros bourgeon dans la lumière d'un conduit.

Les cancers du sein, nés d'un kyste glandulaire isolé, tapissent peu à peu la surface interne de cette cavité, tandis que des bourgeons vont infiltrer les espaces conjonctifs péri-kystiques.

Les épithélioma broncho-pulmonaires, nés d'une ramification bronchique sus-lobaire, revêtent par leurs cellules cylindriques, d'abord les parois conjonctives des bronchioles intra-lobulaires, dont l'épithélium cubique disparaît, puis les parois des alvéoles pulmonaires dont l'endothélium normalement très aplati, se tuméfie et

desquame. Les cellules cancéreuses implantées à leur place, contrastent par leur aspect cylindrique, irrégulier, à noyaux bourgeonnant, avec le reste de l'alvéole non envahi, gardant son endothélium aplati. Pendant longtemps la paroi conjonctive de l'alvéole ne subit pas de modifications importantes. Les cellules cancéreuses resteront étalées en une couche unique, ou se superposent en amas, ou même réaliseront des végétations à l'intérieur desquelles la paroi conjonctive pousse des axes nourriciers.

Les métastases pulmonaires des épithélioma cylindriques, en général, pourront réaliser des revêtements analogues, sur le squelette conjonctif des alvéoles. Les autres cancers glandulaires réalisent plus rarement une extension en surface à ce niveau.

Les noyaux cancéreux, à la superficie de la plèvre, ou du péritoine, constituent une variété d'extension en surface. Les séreuses sont formées d'un endothélium aplati, probablement d'origine épithéliale, reposant sur une paroi conjonctive, formée de cellules anastomosées avec fibres collagènes et élastiques. Les vaisseaux lymphatiques ne communiquent jamais directement avec la cavité de la séreuse, mais leurs culs-de-sac s'arrêtent dans l'épaisseur de la couche conjonctive. Les cellules cancéreuses arrivées par les lymphatiques, envahiront cependant très vite la cavité de la séreuse, grâce à leurs bourgeons progressant entre les cellules conjonctives. Les cellules cancéreuses faisant hernie pourront alors s'étendre à la surface de la séreuse. Telles sont les étapes suivies par les cellules cancéreuses du sein, qu'on trouve

greffées sur la plèvre ou le péritoine. Leurs cellules détachées mécaniquement, se répartiront alors selon les lois de la pesanteur, donnant des greffes, en surface, parfois d'aspect polypeux, au fond de la cavité pleurale, ou sur le cul-de-sac de Douglas, ou à la surface de l'ovaire. Mais ce sont surtout les épithélioma végétants de l'ovaire, et certains épithélioma colloïdes digestifs, qui envahissent avec prédilection la surface du péritoine. Au niveau de ces greffes, l'endothélium disparaît, le tissu conjonctif s'adapte, et fournit des axes papillaires ; autour de la greffe, les cellules néo-formées s'étendent de plus en plus, des bourgeons profonds peuvent en partir pour infiltrer les tissus et les lymphatiques sous-jacents. Ainsi une greffe peut s'accroître en épaisseur, en surface, en profondeur, et par des cellules détachées, devenir l'origine d'autres greffes en surface.

L'infiltration sous-épidermique des épithélioma de la peau et du sein constitue, dans d'autres circonstances de milieu, une extension à la surface d'un stroma conjonctif préexistant. On voit par exemple les cellules cancéreuses du sein, après s'être infiltrées de proche en proche, entre les cellules conjonctives du derme, déboucher à la surface même du stroma conjonctif, sur laquelle repose l'assise basilaire de l'épiderme normal. Les cellules cancéreuses prolifèrent ainsi, en petits groupes de quatre à cinq cellules, sur le même plan que les cellules basilaires saines. Bientôt, les cellules néo-formées à la périphérie de ce nid cancéreux, s'étalent à la surface de la basale conjonctive ; les assises épidermiques saines à ce niveau, cessent de se renouveler, mais poursuivent

leur cycle évolutif individuel vers la différenciation cornée. A mesure que les couches cornées superficielles desquamant, la peau s'amincit ; il arrive un moment où, la dernière couche cornée normale s'étant exfoliée, ce sont les assises cancéreuses sous-jacentes qui forment le fond de l'ulcération dès lors constituée. Même lorsqu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire, dont les assises superposées peuvent se kératiniser, il n'y a pas d'erreur possible, puisque, sans arrêt, l'extension sous-épidermique s'étend de plus en plus à la périphérie, et que toujours des bourgeons profonds infiltreront les tissus sous-jacents.

Les muqueuses, à la périphérie d'un noyau cancéreux primitif, sont fréquemment le siège d'extension en surface. Mais ici l'observation est malaisée, tant que les cellules cancéreuses périphériques restent étalées en une seule assise d'aspect analogue aux cellules saines rem placées ; de sorte qu'il peut être difficile de préciser la dernière cellule saine et la première cellule cancéreuse contiguë. D'autre part, il est fréquent de constater, autour du noyau cancéreux initial, des lésions inflammatoires ou des états hyperplasiques précancéreux, ou même des foyers de cancérisation autonomes, et les aspects anormaux observés ne sont pas dus ici à une extension en surface. Il semble même que, lorsque le cancer envahira ces zones pathologiques, celles-ci disparaîtront par nécrose, par suite d'infiltration cancéreuse profonde. Cependant la forme cylindrique des cellules de certains cancers gastriques ou coliques permet de suivre cette extension à la surface des villosités. Enfin, certaines ulcérations de la muqueuse peuvent être tapissées

par les cellules cancéreuses cylindriques tendant à reconstituer un revêtement en surface complet. La croissance des cancers à forme végétante ou papillaire est d'ailleurs due à l'augmentation du nombre des cellules cancéreuses sur les axes conjonctivo-vasculaires qui, pour remplir leur rôle trophique, se plissent et augmentent de volume.

En résumé, le mode d'extension en surface n'existe jamais seul dans un cancer ; il ne se réalise qu'au contact d'un stroma conjonctif apte à être utilisé directement sans modifications notables. Aussi ce mode d'extension s'observe-t-il surtout dans des régions ayant une structure voisine de celle du tissu originel, souche du cancer.

La disparition du revêtement normal préexistant est constante ; elle s'effectue sans réactions. L'étude de la disparition des assises épidermiques semble montrer que celle-ci s'effectue selon le mode de l'atrophie physiologique. Les cellules des conduits glandulaires disparaissant au contact même de la cellule cancéreuse d'avant-garde, desquament et s'atrophient, comme le fait toute cellule de ces conduits, lorsqu'elle est remplacée par des cellules saines, plus jeunes, au cours de la rénovation physiologique.

CHAPITRE II

Extension interstitielle

Dans l'extension superficielle, les cellules cancéreuses épithéliales s'implantaient sur une surface conjonctive préexistante. Ici, les surfaces utilisées, se présentaient, à l'état normal, comme des fentes situées entre les cellules conjonctives. Ces fentes étaient soit parcourues par la lymphe interstitielle, soit occupées par des sécrétions collagènes ou par les cellules endothéliales des capillaires lymphatiques ou par des globules blancs.

A) INFILTRATION DU TISSU CONJONCTIF BANAL.

Les cancers épithéliaux réalisent toujours ce mode d'extension, dont la constatation représente le signe de certitude de la malignité. Habituellement, c'est de très bonne heure, que les cellules cancéreuses proliférantes s'infiltrant entre les cellules conjonctives. On peut prendre comme exemple la propagation de l'épithélioma du sein à type glandulaire. On voit l'extrémité périphérique des

tubes s'allonger et se ramifier et, à ce niveau, les cellules très proliférantes constituent des coulées parfois réduites à 1 ou 2 cellules côte à côte, insinuées entre les cellules et fibres conjonctives. D'une part la coulée s'allonge de plus en plus, les cellules néoformées se plaçant bout à bout, car elles trouvent sans cesse devant elles une surface conjonctive à tapisser. D'autre part, les cellules de la coulée, en deçà de la pointe d'accroissement en longueur, continuent à proliférer et les cellules formées à ce niveau tapissent circulairement l'espace interstitiel. Dès lors, le tissu conjonctif constitue un manchon ; à la surface interne de celui-ci s'implante une assise de cellules cancéreuses d'aspect glandulaire, avec une lumière centrale. Mais, en général, la prolifération continue à ce niveau et les cellules néoformées n'ayant plus de surface conjonctive nouvelle à recouvrir, se superposent en assises concentriques dont les éléments les plus centraux sont les plus âgés, les plus évolués, les plus éloignés du stroma nourricier. C'est à ce niveau qu'on observera d'ailleurs le début de la nécrose. Au contraire, l'assise implantée sur le stroma garde ses caractères d'assise génératrice. L'accumulation des cellules réalise des travées, des bourgeons pleins, dont l'augmentation de volume refoule mécaniquement l'enveloppe conjonctive. Il est rare que les segments aussi évolués émettent des expansions latérales. Par contre, les boyaux cancéreux, selon les hasards de leurs bifurcations périphériques, peuvent rencontrer d'autres boyaux et s'anastomoser.

Dans ces zones de tissu conjonctif banal infiltrées, il

se produit donc un réseau cancéreux continu, depuis les zones périphériques jusqu'aux zones centrales en voie de nécrose ; chaque travée étant entourée de tissu conjonctif, sur lequel sont nettement implantées les cellules cancéreuses de l'assise superficielle.

Mais certains cancers épithéliaux, les épithélioma baso-cellulaires épidermiques par exemple, ne progressent que par bourgeons massifs. Autour d'eux, les cellules conjonctives s'écartent et les cellules nouvellement formées reportent plus loin la pointe d'accroissement. Ici encore, l'assise basilaire de chaque bourgeon s'implante sur le manchon conjonctif et garde les caractères d'assise génératrice.

L'infiltration interstitielle peut être réalisée par un essaimage de cellules cancéreuses isolées glissant dans les interstices conjonctifs. Il ne s'agit, d'ailleurs, que d'une mobilité éphémère de cellules très jeunes, se fixant vite sur le tissu conjonctif et devenant l'origine de noyaux isolés soudés ultérieurement aux travées réalisant l'invasion de proche en proche. On ne peut affirmer ce mode de progression que lorsque des coupes en série n'ont montré aucune travée cellulaire dans le voisinage ; il est moins fréquent qu'on pourrait le supposer ; les épithélioma spino-cellulaires surtout, permettent de l'observer facilement.

B) INFILTRATION DU TISSU CONJONCTIF SPÉCIALISÉ.

Il est intéressant d'observer si tout tissu conjonctif peut être envahi par les cellules cancéreuses, et à la suite de quelles modifications.

Le tissu adipeux est formé de cellules conjonctives accumulant des réserves graisseuses. Lorsque les bourgeons cancéreux s'y infiltrent, les cellules adipeuses résorbent elles-mêmes leurs réserves, diminuent de volume, récupèrent la forme et les fonctions de tissu conjonctif banal. Elles constituent autour des bourgeons cancéreux un stroma de même type que celui du noyau cancéreux primitif. La masse totale des cellules cancéreuses produites à ce niveau peut être inférieure au volume de graisse résorbée, d'où l'infiltration peut se traduire cliniquement par une diminution de volume de la région cancérisée.

Le tissu osseux est formé de cellules conjonctives, spécialisées dans la sécrétion inter-cellulaire d'osséine. Les métastases dans les os sont fréquentes : elles occupent la troisième place, après les métastases du poumon et du foie. Qu'elles se fassent par voie lymphatique ou sanguine, ou par infiltration de voisinage, elles permettent d'observer qu'au contact des pointes d'accroissement cancéreuses, l'os devient le siège d'un processus de résorption lacunaire, avec activité importante de ses ostéoclastes. L'osséine se résorbe, le tissu squelettique récupère l'aspect de tissu conjonctif jeune dans lequel les cellules cancéreuses pénètrent. Il en résulte un stroma de même type que celui du noyau cancéreux initial. C'est ainsi que les cancers thyroïdiens peuvent réaliser dans leurs métastases osseuses, après disparition de l'os, le groupement de leurs cellules en vésicules d'aspect presque normal, avec paroi conjonctive régulière, riche en capillaires lacunaires. L'infiltration de la moelle osseuse

aboutit de même à son utilisation comme stroma banal.

Par contre, le cartilage, bien qu'entouré par la masse du cancer, n'est pas infiltré directement et peut persister assez longtemps, continuant à se nourrir par imbibition. Il ne contient, en effet, ni tissu conjonctif, ni capillaires pouvant être utilisés par les cellules cancéreuses.

L'invasion du tissu adipeux et osseux ne se fait peut-être pas d'une façon aussi simple ; la disparition de ces états spécialisés est la règle, mais certains auteurs se demandent si le stroma local n'est pas fourni par le tissu conjonctif des vaisseaux locaux.

C) INFILTRATION DU STROMA DES ORGANES.

L'infiltration du tissu conjonctif du derme, par le cancer du sein, amène peu à peu la disparition des glandes annexes de l'épiderme, des fibres musculaires lisses et de la graisse hypodermique.

L'invasion du muscle grand pectoral montre que les cellules cancéreuses, d'abord dans le tissu conjonctif local, s'entassent bientôt en amas cylindriques le long des fibres musculaires. Celles-ci perdent aussitôt leurs fibrilles contractiles, puis disparaissent complètement sans avoir multiplié leurs noyaux. Finalement il ne reste dans la zone infiltrée que des cellules cancéreuses et leur stroma conjonctif adapté.

Le foie est souvent le siège de métastases, débutant toujours dans le tissu conjonctif banal de l'espace porte où les cellules cancéreuses sont arrivées, soit par voie lymphatique, soit par la veine porte, soit par propaga-

tion de proche en proche par le hile du foie. Les cellules cancéreuses vont pénétrer dans les lobules hépatiques de dehors en dedans en s'insinuant, de proche en proche ou par quelques cellules isolées, entre les travées de cellules hépatiques. A ce niveau, les cellules hépatiques se déforment, s'atrophient, disparaissent. Le tissu conjonctif, qui n'existait pas primitivement entre les cellules hépatiques, ne tarde pas à se développer peu à peu à partir de l'espace porte, en arrière des avant-gardes cancéreuses et leur constitue un stroma de même type que celui du noyau cancéreux initial. Peu à peu, plusieurs lobes sont remplacés complètement par les cellules cancéreuses et leur stroma ; le noyau secondaire ainsi constitué envahit par sa périphérie les lobes voisins, tandis que des fusées cellulaires, le long des espaces portes, vont être l'origine de noyaux à distance. Dans un foie envahi, les cellules cancéreuses sont disséminées bien au-delà des noyaux visibles à l'œil nu.

Les cancers primitifs du foie, outre la propagation dans le tissu conjonctif porte et entre les travées hépatiques, réalise, par affinité spécifique, un mode d'invasion, par remplacement du lobe hépatique. Les cellules cancéreuses d'aspect clair, et à noyau irrégulier en voie de division, se disposent en travées, flanquées de capillaires, qui se continuent directement avec les travées saines ; mais les cellules hépatiques au contact des cellules cancéreuses entrent en dégénérescence et disparaissent, tandis que les cellules cancéreuses prennent leur place et prolongent la travée.

Le rein est rarement le siège de métastases, alors d'ori-

gine sanguine. Mais il est facile d'observer son infiltration dans les cancers primitifs de cet organe. Les cellules cancéreuses s'insinuent en travées dans les interstices conjonctifs du tissu rénal, entre les tubes des pyramides par exemple. Aussitôt ce tissu conjonctif dessine des gaines très précises et richement vascularisées autour des cordons cancéreux, tandis que le tissu rénal s'atrophie peu à peu dans cette zone.

Les cancers thyroïdiens atypiques allongent leurs coulées cellulaires, parfois avec cellules migratrices, dans les interstices conjonctifs de la glande thyroïde normale ; les vésicules saines, ainsi encerclées, résorbent leur contenu colloïde et leurs cellules s'atrophient. Dans les zones d'extension périphérique, on peut voir les cellules cancéreuses, ayant cheminé entre les cellules conjonctives, arriver à l'endroit où celles-ci constituent la surface basale de la vésicule. Les cellules cancéreuses, ainsi mises au contact de cette surface, s'étendent de proche en proche, tandis que les cellules thyroïdiennes normales contiguës s'atrophient et que la substance colloïde différenciée se résorbe. Il résulte de cette extension en surface une apparence de vésicule normale.

D) INFILTRATION DES TUMEURS BÉNIGNES PRÉEXISTANTES.

Lorsqu'un adénome se cancérise en un point, le tissu adénomateux peu à peu infiltré par les cellules cancéreuses, disparaît ; de plus, la capsule conjonctive est infiltrée et dépassée. Ce cas est réalisé par les cancers thyroïdiens issus d'un goître. De même, lorsqu'un cancer testiculaire d'apparence homogène présente cependant

des zones limitées de kystes ou de cartilage, on peut affirmer que ce cancer était né d'un dysembryome bénin dont les éléments ont disparu dans les zones infiltrées par le cancer.

CHAPITRE III

Etat des Cellules conjonctives du Stroma

Dans le précédent chapitre, nous avons supposé que, dans le noyau cancéreux primitif et dans toutes les métastases, le tissu conjonctif infiltré s'était adapté selon un type fixe, propre à chaque cancer en particulier. Il faut donc envisager en quoi consistent ces dispositions spéciales du stroma et quelles peuvent être leurs variations dans un même cancer.

A) ETAT DU TISSU CONJONCTIF DANS LA ZONE D'INVASION.

Dans certains cancers épithéliaux rapidement envahissants, les cellules infiltrant les espaces interstitiels sans que les cellules conjonctives présentent de modifications. Ce cas n'est pas fréquent.

En général, les cancers épithéliaux modifient l'état des cellules conjonctives locales, et le premier phénomène en date semble être leur multiplication. Les cellules conjonctives proliférantes sont d'aspect jeune, arrondies, à gros noyau très colorable, tandis que les limites protoplasmiques sont peu nettes. Or, ces cellules s'orien-

tent nettement dans le sens même où se propagent les cellules cancéreuses. Cette néoformation conjonctive débute à une distance variable selon les cancers, parfois assez loin des avant-gardes cancéreuses. En général, elle se produit seulement à proximité de ces avant-gardes ; dans quelques cas, elle se réalise au niveau même des cellules cancéreuses, ou même plus tardivement.

De même, selon les cancers, l'intensité de cette hyperplasie et la quantité de cellules produites varie notablement. Parallèlement les capillaires contenus dans ce tissu conjonctif se sont développés, le bourgeonnement de leurs cellules endothéliales donne des tubes pleins qui se creusent bientôt et se remplissent de sang en continuité avec la circulation générale. C'est dans cette zone même que se réalise l'atrophie des tissus nobles préexistants, qui s'achèvera vite au niveau des avant-gardes cancéreuses. Il sera question plus loin des réactions lymphoïdes observées simultanément.

Cette phase d'hyperplasie est toujours passagère dans un endroit donné ; elle cesse, en général, dès que les cellules cancéreuses arrivent à ce niveau. Par contre, cette stromatogénèse se renouvelle indéfiniment dans les zones sur le point d'être infiltrées ; c'est dans cette phase que rentrent les modifications adaptatives décrites dans le tissu adipeux ou osseux.

B) ETAT DU STROMA DANS LES ZONES CANCÉREUSES ORGANISÉES.

A l'arrivée des bourgeons cancéreux, la phase de stromatogénèse cesse donc en général. Les cellules conjonc-

tives ainsi produites perdent leur aspect jeune, prennent le type de cellules fixes adultes, avec, selon les cas, une quantité plus ou moins abondante de fibres collagènes. Dans l'invasion interstitielle, nous avons vu l'orientation et l'implantation des cellules cancéreuses sur leur gaine conjonctive, il s'agit donc bien ici d'une phase d'adaptation et d'organisation. A ce niveau, le stroma n'accroît plus sensiblement le nombre de ses cellules, les bourgeons, cependant, augmentent de volume, mais sans donner de ramifications latérales.

On peut d'abord distinguer l'épaisseur des assises conjonctives, selon les cancers, au niveau de leurs zones organisées.

a) *Type encéphaloïde* : Dans les épithélioma glandulaires du sein, du testicule, du poulmon, à prolifération et extension rapide, non seulement les cellules cancéreuses s'entassent en amas plus ou moins épais, mais encore elles baignent dans un milieu riche en sucs. Parallèlement le stroma n'est constitué que par de minces gaines conjonctives hyperactives, sans tissu fibreux interposé, très richement vascularisées. Lorsque les cellules se seront nécrosées en larges plages, ce sera près des zones du stroma vascularisé que persisteront les dernières cellules vivaces représentant l'assise basilaire. L'aspect encéphaloïde ne dépend pas du groupement typique ou atypique des cellules cancéreuses, c'est-à-dire de leur degré de différenciation ; la relation de cause à effet semble être l'état hyperactif des cellules cancéreuses à ce niveau. Il est d'ailleurs banal de noter qu'une région

encéphaloïde, à l'état jeune, devient de type fibreux lorsque son activité décroît.

b) *Type squirrheux* : Au contraire, les cancers à croissance lente, dont les cellules à protoplasma condensé, simulent l'état atrophique, ont un stroma où les cellules conjonctives élaborent de plus en plus dans leurs mailles de la substance fibreuse. Ici, encore, il peut s'agir aussi bien de cellules atypiques en travées grêles ou en amas isolés que de cellules en tubes glanduliformes. Signalons que le type squirrheux est fréquent au sein chez les femmes âgées, alors que le type encéphaloïde se voit surtout chez les femmes jeunes.

La majorité des cancers du sein ont une croissance d'intensité moyenne avec un stroma intermédiaire entre le type encéphaloïde et le type squirrheux.

c) *Type endocrinien* : Dans les cancers des glandes endocrines, les cellules conjonctives sont toujours entourées d'une gaine conjonctive très précise, mais étroite, parfois réduite à une simple assise collagène. Autour de ce stroma conjonctivo-vasculaire on pourra encore trouver l'aspect périthélial réalisé par la persistance, à ce niveau, des cellules les plus jeunes et les mieux nourries, tandis que les cellules plus âgées et plus éloignées du stroma se sont nécrosées en nappe.

d) *Type papillaire* : Habituellement les cellules du stroma sont disposées parallèlement à la direction du bourgeon ; dans certains cancers les cellules conjonctives peuvent avoir une direction perpendiculaire à la travée et semblent se continuer avec les cellules cancé-

reuses. Dans les cancers végétants, le tissu conjonctivo-vasculaire, par adaptation, pénètre entre les cellules pour leur constituer un support trophique. Dans les cancers végétants de l'ovaire, cet aspect se réalise en dépit des conditions mécaniques, aussi bien à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques que dans la profondeur de l'ovaire ou dans les métastases pulmonaires.

e) *Type linite plastique* : Il s'agit ici de cellules cancéreuses d'origine gastrique, à fonctions mucipares, envahissant très lentement les parois de l'estomac sur une grande étendue. D'une part, dans le chorion de la muqueuse gastrique ou intestinale et dans les métastases ganglionnaires ou viscérales fréquentes, ces cellules d'aspect plus ou moins cylindrique tendent à s'associer en tubes entourés d'un stroma conjonctif peu abondant. D'autre part, au niveau de la sous-muqueuse et de la musculuse, pour des raisons inconnues, ces cellules sont arrondies, isolées, à cytoplasma spongieux imprégné de mucus ; à distance et dans les zones déjà infiltrées depuis longtemps, il se produit une hyperplasie conjonctive sans tendance à la sclérose. Autre particularité, dans ces mailles conjonctives, les muscles de la muscularis mucosae persistent.

A un autre point de vue, on peut distinguer à quel état se présentent les cellules conjonctives bordant directement l'assise cancéreuse basilaire. On sait que dans les glandes normales différenciées, les cellules conjonctives présentent une membrane basale, c'est-à-dire une

lamelle mince, hyaline, transparente, où l'on peut déceler de véritables fibrilles collagènes produites par la cellule conjonctive elle-même. Il semble bien que le support le plus favorable de la cellule épithéliale basilaire adulte soit cette lamelle collagène ou de composition voisine, la séparant de la cellule conjonctive stromatique. Dans les cancers glandulaires typiques et certains épithélioma cylindriques où les cellules possèdent un état fonctionnel assez différencié comportant l'association des cellules cancéreuses en tube d'aspect normal et l'élaboration de sécrétions physiologiques, le stroma conjonctif comporte aussi une membrane basale. Mais les cancers épithéliaux, en général, ne possédant qu'une différenciation fonctionnelle restreinte, les cellules conjonctives sont directement au contact des cellules cancéreuses basilaires, sans membrane basale interposée. Dans les encéphaloïdes nous avons même vu le stroma hyperactif entouré d'une véritable lymphe interstitielle où baignent les cellules cancéreuses. Dans les squirrhes, les cellules peuvent être directement au contact d'amas collagènes ; il semble bien que la substance collagène leur serve de matériaux trophiques ou conduisent par imbibition les sucs trophiques ; rappelons que des cellules endocriniennes reposent aussi sur une assise collagène. D'autre part, les colorants spéciaux peuvent montrer dans les cancers épithéliaux un réseau fibrillaire collagène ténu qui part des vaisseaux et peut entourer les cellules tumorales.

D) MODIFICATIONS ÉVOLUTIVES DES CELLULES DU STROMA.

Les cellules conjonctives ayant réalisé autour d'un bourgeon les divers caractères adaptés, sollicités par la nature du tissu cancéreux, son degré de différenciation et l'intensité de son activité peuvent encore avec le temps subir certaines modifications. Nous avons déjà vu l'état fibreux du stroma des squirrhes coïncider avec un cancer peu actif ; le même état fibreux se réalise dans les zones centrales de certains cancers où les cellules perdent peu à peu leur activité.

Certains cancers cutanés, à croissance très lente, montrent, dans les zones d'extension, des bourgeons épais ; dans les zones déjà très âgées, ces bourgeons sont grêles, en voie d'atrophie et parallèlement les cellules conjonctives s'entourent de substance collagène épaisse. Des zones entières peuvent voir toute cellule cancéreuse disparaître ; dès lors le tissu conjonctif réalise un tissu de cicatrice pauvre en vaisseaux, où les cellules conjonctives elles-mêmes diminuent de volume au milieu des faisceaux fibreux épais. Les nombreux cancers guéris par les radiations donnent lieu au même processus. L'atrophie des cellules cancéreuses explique ce fait que, malgré la production abondante de substance collagène, la tumeur à cet endroit diminue de volume, se rétracte ou s'ombilique. Ce processus se réalisera aussi dans les régions où les boyaux ont disparu après nécrose complète. Mais ici le stroma a pu passer par une phase de résorption de défense, grâce à l'activité des polynucléaires et

des macrophages apparaissant dans ces régions et résorbant les déchets cellulaires.

Il faut donc retenir que, comme dans la cirrhose des viscères, la sclérose du stroma conjonctif est consécutive à la perte de l'activité des cellules épithéliales ou à la disparition de ces cellules, quelle qu'en soit la cause. Cette sclérose comporte la formation d'épaisses bandes de collagène entre les cellules conjonctives, celles-ci n'augmentent pas en nombre, mais diminuent le volume de leur protoplasma. Il en résulte que la sclérose se fera à partir du type de stroma sollicité par chaque cancer en particulier ; les bandes fibreuses apparaîtront aussi bien dans les minces gaines conjonctives interposées entre les cellules cancéreuses et les capillaires que dans les épaisses assises conjonctives entourant les bourgeons.

CHAPITRE IV

Invasion du Système lymphatique

A) RÉVIVISCENCE A DISTANCE DES FORMATIONS LYMPHOÏDES.

Il existe normalement dans de nombreuses régions du corps, dépourvues de ganglions véritables, des tissus conjonctifs indifférenciés, sans aucune connexion avec les vaisseaux lymphatiques, capables de former des globules blancs. Ces formations lymphoïdes existent un peu partout ; elles sont très abondantes dans le tractus digestif, le tissu adipeux, le tissu cellulaire banal ; autour des vaisseaux sanguins, elles peuvent constituer des amas lymphoïdes comparables à des follicules de Malpighi ; elles sont moins abondantes dans le sein, la prostate, le poumon, le foie, les reins ; il y en a peu dans l'ovaire, le testicule, la surrénale. Ces formations, normalement quiescentes, entrent en hyperactivité à la suite des conditions morbides les plus banales ; l'inégale répartition de ce tissu selon les régions, explique les différences de réactions selon ces zones.

Il ne s'agit pas d'une accumulation fortuite de lym-

phocytes issus des vaisseaux. Ces formations sont composées de cellules mésenchymateuses matricielles, en tissu réticulé, élaborant spécifiquement des lymphoblastes, des lymphocytes, des mononucléaires. Ces lymphocytes peuvent, en se divisant, donner d'autres lymphocytes, ils paraissent incapables de se transformer en cellules conjonctives fixes. Les cancers épithéliaux provoquent souvent la réviviscence de ces formations lymphoïdes. Elle ne s'observe que dans les régions sur le point d'être envahies par les bourgeons, là même où s'effectue la stromatogénèse.

Dans l'extension des épithélioma spino-cellulaires de la peau, par exemple, on observe à la périphérie du cancer une nappe épaisse de cellules lymphoïdes avec une trame conjonctive réticulée contenant des lymphocytes, des plasmocytes, des mononucléaires, disposés sans ordre. On n'y observe pas de polynucléaires, ni de macrophages tant qu'il n'y a ni infection, ni nécrose surajoutée. Il est difficile de distinguer dans ces amas : les cellules matricielles indifférenciées, les globules blancs et même les cellules conjonctives banales à l'état jeune, tous ces éléments ayant un aspect lymphoïde. On a désigné l'ensemble sous le nom de réaction embryonnaire ou inflammatoire. Nous avons vu que dans cette zone les cellules conjonctives pendant qu'elles s'adaptaient quantitativement et qualitativement, s'orientaient dès ce moment, dans le sens le plus favorable, pour recevoir les cellules cancéreuses, et qu'il s'agit bien du début de la formation du stroma.

Au-delà de cette zone on peut trouver dans les régions

encore saines des cellules fixes à l'état jeune avec des réviviscences lymphoïdes au début ou même des formations lymphadénoïdes avec centre germinatif et ébauche de capsule.

Mais, dans la majorité des cancers épithéliaux, la réviviscence des tissus lymphoïdes se réduit à des lymphocytes ou plasmocytes dispersés.

Les épithélioma baso-cellulaires de la peau provoquent peu ou pas de réaction lymphoïde. Les cancers aigus du sein n'en provoquent jamais, ce qui coïncide ici, avec l'absence de modifications du stroma conjonctif.

Dans l'os il n'existe pas de formations lymphoïdes et les métastases ne permettent pas de constater d'amas lymphoïdes ; par contre, le tissu myéloïde devient le siège d'une hyperplasie active. Dans les amygdales la réviviscence comportera, outre les lymphocytes, des mastocytes et des éosinophiles abondants. Dans la peau, on trouvera des mastocytes ; dans l'utérus on verra de nombreuses nappes de plasmocytes au milieu des amas de lymphocytes.

B) INVASION DES FORMATIONS LYMPHOÏDES.

Les bourgeons cancéreux ou les cellules cancéreuses isolées ne tardent pas à pénétrer et à se multiplier activement dans ces amas lymphoïdes. Partout où cette extension de proche en proche se produit les lymphocytes disparaissent, probablement par autolyse, tandis que le tissu conjonctif réticulé s'adapte et forme un stroma de même type que dans le noyau initial cancéreux. La formation lymphoïde comme le tissu adipeux et le tissu os-

seux a donc perdu au moment même où elle est infiltrée ses caractères spécialisés ; elle remplit le rôle de tissu conjonctif banal par son tissu réticulé, tandis que les lymphocytes, définitivement différenciés, s'atrophient. Les coupes en série confirment que les lymphocytes produits en abondance autour de certains cancers ne sont pas transformés en cellules fixes ; il n'y a pas parallélisme entre l'intensité des réviviscences lymphoïdes, et l'abondance ou la tendance à la sclérose du stroma conjonctif.

Dans certains cancers à extension rapide, il peut persister encore assez longtemps des éléments lymphoïdes, entre les bourgeons ; mais la règle c'est qu'au centre des tumeurs la lymphocytose est toujours minime.

Il faut ajouter que dans les régions péri-cancéreuses, on peut observer des lymphocytes issus des vaisseaux ; ou encore des polynucléaires, surtout dans les cancers à croissance rapide. Mais jamais, dans les vaisseaux péri-cancéreux ou intra-tumoraux, on n'observe d'hyperleucocytose sanguine.

C) INVASION DES VAISSEAUX LYMPHATIQUES.

Les voies lymphatiques ont pour origine des culs-de-sacs endothéliaux, fermés à une extrémité, se continuant de l'autre par les capillaires lymphatiques à parois purement endothéliales, le tout au contact direct des cellules conjonctives interstitielles. Les capillaires richement anastomosés, aboutissent aux vaisseaux lymphatiques, pourvus d'un endothélium entouré d'une tunique moyenne conjonctivo-musculaire, et d'une tunique externe conjonctive, se continuant avec les tissus voisins.

Les voies lymphatiques constituent le trajet presque exclusif, utilisé dans la propagation à distance des cancers épithéliaux. Mais il faut noter que tous les cancers épithéliaux n'ont pas cette tendance au même degré. Les épithélioma baso-cellulaires de la peau envahissent rarement et tardivement les vaisseaux et ganglions lymphatiques. Dans ce cancer, la stromatogénèse débute assez loin, et le tissu conjonctif est déjà du type adulte, lorsque les bourgeons massifs arrivent lentement à ce niveau ; il y a eu peu ou pas de réviviscence lymphoïde. En outre, dès la zone de stromatogénèse, les voies lymphatiques ne sont plus injectables ; il est probable qu'elles ont disparu dans le remaniement conjonctif. Les épithélioma spino-cellulaires de la peau donnent, d'ailleurs, peu, et tardivement d'infiltration lymphatique.

Ces faits doivent être soulignés, parce qu'on a trop tendance, lorsqu'on parle de l'extension des cancers épithéliaux, et même de tous les cancers en général, à ne penser qu'aux propriétés des cancers des muqueuses ou des parenchymes.

Bien que du type spino ou baso-spino-cellulaire, les cancers des muqueuses malpighiennes ont tendance, en effet, à infiltrer d'emblée les voies et ganglions lymphatiques, où leurs métastases sont la règle. Il n'en reste pas moins vrai que la grande majorité des cancers épithéliaux envahissent le système lymphatique régional.

On ignore, en fait, comment les cellules pénètrent dans les voies lymphatiques. Si l'endothélium des capillaires disparaît, dans la zone de stromatogénèse, leur trajet anatomique n'en persiste pas moins entre les cel-

lules conjonctives, et conduit les travées cancéreuses à l'endroit où s'ouvre, dans ces interstices, la lumière béante des vaisseaux lymphatiques. Il faut noter que dans aucun cancer on n'est parvenu à décélérer, par injection, l'existence de lymphatiques intra-tumoraux ; il est prouvé que les gaines conjonctives entourant les bourgeons, ne sont pas des lymphatiques dilatés.

Les vaisseaux lymphatiques de calibre moyen, envahis par un cancer du sein, montrent que les cellules y pénètrent soit en coulée massive s'étendant de proche en proche dans le sens de la circulation lymphatique, soit en proliférant le long de la paroi du lymphatique, dont les cellules endothéliales disparaissent bientôt, soit par greffes discontinues des cellules, en petits amas insérés sur la paroi, et y ébauchant des revêtements plans ou à assises superposées. Une mince gaine collagène les sépare des cellules conjonctives, après atrophie de l'endothélium ; à ce niveau on observe des cellules cancéreuses libres dans la lymphe.

Cette progression de proche en proche, ou par greffes discontinues dans les lymphatiques est toujours plus rapide et plus étendue que l'extension interstitielle ; c'est elle qui rend nécessaires les larges extirpations chirurgicales.

Bien que la lymphe ne se coagule pas au contact des cellules cancéreuses, le transport direct de cellules par la lymphe, de la zone d'invasion jusqu'au ganglion le plus proche, n'est pas fréquent.

L'utilisation, comme stroma, de la paroi conjonctive est donc habituelle ; elle comporte souvent des modifi-

cations des assises conjonctives entourant le lymphatique infiltré, et parfois, même avant l'arrivée à ce niveau des cellules cancéreuses. On y voit des assises concentriques de cellules conjonctives jeunes, arrondies, qui deviendront cellules conjonctives adultes. Si les cellules cancéreuses entassées dans le lymphatique s'insinuent entre les cellules conjonctives pariétales, qui forment stroma, les réactions conjonctives augmentent à cet endroit, et dès lors l'extension interstitielle se poursuit dans les tissus voisins.

Par contre, il arrive presque toujours, que dans les segments lymphatiques envahis depuis longtemps, les cellules cancéreuses perdent peu à peu leur activité, diminuent de nombre et disparaissent complètement. Parallèlement le manchon stromatique et ses assises périphériques se sclérosent de plus en plus, ne laissant, à ce niveau, qu'un cordon fibreux, grêle, seul vestige de l'ancien lymphatique. Il en résulte que, entre les ganglions envahis et la masse tumorale, il peut exister une zone où les cordons lymphatiques sclérosés ne contiennent que ça et là des îlots cancéreux pouvant, après essaimage local, constituer des noyaux secondaires, isolés en apparence.

Les segments du même vaisseau, envahis depuis moins longtemps, sont encore remplis de cellules vivaces, progressant de plus en plus dans le sens de la lymphe et aussi dans les branches ou anastomoses. C'est ainsi que le cancer pustuleux du sein utilise les ramifications lymphatiques, se rendant sous la peau, et réalise une efflorescence de nodules sous-cutanés. Les lymphatiques de

la gaine des nerfs rachidiens sont souvent infiltrés, dans le cancer du sein ils peuvent conduire les cellules néoplasiques jusqu'au rachis. Les cancers gastriques infiltrant ainsi les lymphatiques voisins des nerfs sympathiques et provoquent l'atrophie lente des fibres nerveuses. La propagation des cellules cancéreuses à la plèvre et au péritoine par voie lymphatique a déjà été décrite.

D) INVASION DES GANGLIONS LYMPHATIQUES.

Le ganglion est constitué primitivement par un tissu conjonctif indifférencié producteur de lymphocytes ; ceux-ci quittant les mailles du tissu matriciel à la périphérie du ganglion, il en résulte un réseau conjonctif à mailles vides où circule la lymphe. Celle-ci arrive à cette zone des sinus par les vaisseaux afférents et en sort, au hile du ganglion, par les lymphatiques efférents. La partie centrale du ganglion garde un aspect plein ; elle est formée de tissu conjonctif resté plus jeune que celui des sinus ; c'est la zone folliculaire où la formation des lymphocytes se poursuit ; ceux-ci, une fois formés, gagnent la lymphe et sortent, avec elle, du ganglion. Le ganglion, comme toutes les formations lymphoïdes, est très actif chez les enfants ; à l'âge adulte il perd progressivement son activité, subit une involution adipeuse ; la production de lymphocytes se fait rare dans la zone folliculaire. Mais toute infection, par l'intermédiaire de la lymphe, qui cotoie les follicules, réveille l'activité du ganglion.

a) *Réaction à distance* : Les cancers épithéliaux sont parfois capables de solliciter à distance une réviviscence

des ganglions régionaux, de même ordre que la réviviscence des formations lymphoïdes péri-cancéreuses.

On constate alors : la résorption du tissu adipeux ; une prolifération du réticulum des sinus, dont les cellules endothéliales, libres dans les sinus, peuvent se multiplier ; une hyperplasie de la zone des follicules dont les cordons et les centres clairs s'élargissent. Parfois cordons et centres clairs se fusionnent en une masse lymphoïde confuse. Le volume du ganglion peut parfois quadrupler de volume sans qu'une seule cellule cancéreuse y ait pénétré. La consistance de ce ganglion n'est jamais dure.

Cette réviviscence peut s'étendre jusqu'aux amas lymphoïdes péricapsulaires qui élaborent aussi des lymphocytes, pendant que le tissu local prend l'aspect réticulé et peut même ébaucher à la périphérie une capsule secondaire : c'est le recul de la capsule des classiques.

Ainsi le ganglion a récupéré son aspect jeune, hyperactif avec de nombreux centres germinatifs, et congestion vasculaire modérée.

Jamais ces réactions à distance n'aboutissent à une sclérose du ganglion s'opposant à la pénétration des cellules cancéreuses. On a dit qu'au cas où les cellules cancéreuses n'atteindraient pas le ganglion, cet état actif pourrait se maintenir plusieurs mois. La sclérose d'un ganglions non cancérisé est une séquelle d'une inflammation antérieure. Presque tous les cancers du sein réalisent cette réviviscence, sauf les cancers aigus.

Mais de nombreux cancers épithéliaux envahissent les

ganglions sans qu'aucune réviviscence à distance se soit produite.

b) *Invasion du ganglion :*

Les cellules cancéreuses arrivent dans le ganglion par infiltration, de proche en proche, des lymphatiques afférents ; assez rarement par embolie directe, alors que les vaisseaux afférents ne sont pas tapissés de cellules cancéreuses. Ces cellules sont toujours arrêtées dans les sinus sous-capsulaires : elles sont d'abord nues, sans contact avec le réticulum, prolifèrent sur place en amas compacts.

Elles ne tardent pas à utiliser le tissu conjonctif des mailles du sinus qui perd son état réticulé et reproduit le type de stroma de la tumeur primitive. A ce niveau, toute cellule lymphoïde disparaît.

L'extension dans les sinus se poursuit par amas compacts, parfois multiples, utilisant le trajet des lymphatiques intra-ganglionnaires ; assez peu souvent des cellules isolées progressent au milieu des tissus locaux. Il est exceptionnel que des cellules cancéreuses arrivées par les afférents, traversent les sinus sans y proliférer et sortent du ganglion par les lymphatiques efférents ; lorsque l'invasion se fait par voie rétrograde, le ganglion est envahi par le hile. C'est en dernier lieu que les follicules sont atteints ; jusqu'au dernier moment ils gardent leur activité récupérée. Mais, peu à peu, les cellules cancéreuses progressent, utilisent le tissu réticulé, et les lymphocytes disparaissent. Avec le temps il ne restera qu'un tissu cancéreux et son stroma ayant la forme d'un

ganglion ; le centre de ce noyau cancéreux pourra se scléroser comme dans la tumeur primitive. Enfin la capsule conjonctive du ganglion, les amas lymphoïdes péricapsulaires, la graisse périphérique seront envahis à leur tour.

E) INVASION DES GROS TRONCS LYMPHATIQUES.

Bien avant que la destruction du tissu ganglionnaire soit totale, les cellules cancéreuses infiltrant les sinus gagnent le hile et de là les vaisseaux lymphatiques efférents, puis le relai ganglionnaire suivant.

On arrive ainsi à la dernière étape lymphatique représentée soit par la grande veine lymphatique, soit par le canal thoracique.

Il est probable que le courant lymphatique gêne mécaniquement la greffe des cellules cancéreuses sur les parois de ces vaisseaux.

Aussi les gros troncs lymphatiques échappent, en général, à l'extension de proche en proche et les cellules cancéreuses sont transportées directement dans le sang.

Parfois, cependant, les cellules bourgeonnent sur les parois du canal thoracique ou sur ses vaisseaux tributaires, par greffe à distance. Dans quelques cas rares le canal thoracique était oblitéré par les bourgeons, avec parois infiltrées par les cellules cancéreuses.

CHAPITRE V

Invasion du Système sanguin

A) TOPOGRAPHIE DU RÉSEAU SANGUIN.

Les cellules épithéliales, en général, ne sont jamais en contact direct avec le sang, ni même avec l'endothélium des capillaires. Il y a toujours interposition de tissu conjonctif parfois réduit à une mince gaine collagène, chaque tissu épithélial ayant, par rapport aux vaisseaux, la disposition la plus favorable à son régime fonctionnel. Les cancers ne se comportent pas autrement à ce point de vue, que le tissu normal dont ils dérivent. Mais la quantité de vaisseaux néoformés et leur activité est parallèle à l'état du stroma conjonctif qui les contient.

Il est nécessaire d'envisager à part trois cancers d'origine épithéliale qui, par la spécialisation de leur souche normale, ont une disposition propre vis-à-vis du système sanguin.

a) *Les chorio-épithéliomes malins*, nés de débris placentaires ou d'une môle, sont constitués par des amas de syncytium et des cellules de Langhans isolées et d'aspect clair. Ces cellules sont au contact même du sang

qui circule directement entre les espaces irréguliers bordés de cellules syncytiales, comme dans le placenta normal. Les chorio-épithéliomes testiculaires peuvent donner aussi des villosités choriales à revêtement syncytial flottant dans des lacs sanguins. Là où les cellules infiltrent, de proche en proche, le tissu conjonctif, elles atteignent les vaisseaux sanguins dont elles remplacent l'endothélium ; les cellules cancéreuses voisines s'écartent pour laisser circuler le sang entre elles ; ainsi se constituent des lacunes branchées physiologiquement sur la circulation générale. Partout où ces cellules se sont infiltrées, tous les tissus disparaissent, y compris les vaisseaux et le tissu conjonctif. Les métastases se font toujours par voie sanguine ; on sait, d'ailleurs, que le placenta normal donne souvent des cellules syncytiales migratrices. Les métastases dans les poumons, le foie, les reins, les ganglions reproduisent exactement la disposition de la tumeur primitive. On a signalé que des métastases ont régressé après ablation de la tumeur primitive.

b) *Gliomes* : La névroglie, bien que d'origine épithéliale, remplit, vis-à-vis des cellules des centres nerveux, la fonction physiologique de stroma. Dans les gliomes on retrouvera les cellules cancéreuses disposées en faisceaux ou tourbillons autour des capillaires locaux, utilisés comme stroma, dans les zones envahies de proche en proche où les cellules nerveuses et la névroglie normale ont disparu sans réaction. Les gliomes donnent exceptionnellement des métastases.

c) *Cancers du foie* : Le tissu hépatique normal est une glande remaniée deux fois par le développement vasculaire. Les capillaires sont directement appliqués et moulés sur les travées hépatiques. Cette disposition se retrouve dans les cancers du foie de type habituel.

Dans la variété rare : Adénoïde, née d'adénomes hépatiques, les capillaires irréguliers sont du type sinusoïde et se moulent sur les cellules. Ce cancer envahit très vite les veines sus-hépatiques, entre la paroi veineuse et l'endothélium qui recouvre les cellules et joue, vis-à-vis d'elles, le rôle d'endothélium capillaire. Malgré ce développement intraveineux, qui peut être notable et ne provoque pas de coagulation sanguine, ce cancer adénoïde ne donne qu'exceptionnellement des métastases pulmonaires ou osseuses.

B) INFILTRATION DES PAROIS VEINEUSES.

Les veines sont constituées normalement, de dehors en dedans, par une tunique externe conjonctive, une tunique interne musculo-élastique et conjonctive, enfin par une couche de cellules conjonctives rameuses sur laquelle repose l'endothélium.

L'infiltration des veines situées dans l'intimité des cancers épithéliaux, en général, n'est pas précoce ; lorsqu'elle se produit, les ganglions sont déjà atteints ; exception faite pour les cancers des glandes endocrines, le cancer thyroïdien par exemple, et certains cancers gastriques ou intestinaux qui réalisent cette invasion de bonne heure. Il est, par contre, des cancers épithéliaux qui ne la réalisent jamais.

L'infiltration d'une veine de moyen calibre permet d'observer que les cellules cancéreuses pénètrent dans la tunique externe, soit par les capillaires lymphatiques péri-vasculaires, soit par infiltration interstitielle ; d'où disjonction et atrophie des fibres musculo-élastiques locales. Les bourgeons cancéreux, en progressant, soulèvent l'endothélium qui persiste longtemps. Il finit cependant par se rompre mécaniquement. Dès que le sang se trouve en contact avec des cellules cancéreuses épithéliales, il se coagule toujours et les recouvre de fibrine ; un caillot massif peut se constituer.

Les cellules cancéreuses continuent parfois à végéter le long de la paroi conjonctive veineuse après chute de l'endothélium.

C) EMBOLIES ET MÉTASTASES PAR VOIE SANGUINE.

Mais souvent le caillot obstruant la veine se fragmente, s'embolise, emportant dans ses mailles de fibrine les cellules cancéreuses. Parties des veines, ces embolies ne font que traverser le cœur droit et s'arrêtent dans les capillaires pulmonaires.

Les examens microscopiques montrent : d'une part, l'extrême fréquence et multiplicité des cellules cancéreuses épithéliales dans les poumons à l'état d'embolies intra-capillaires ; d'autre part, la dégénérescence pour ainsi dire constante de ces cellules embolisées. Les cellules finissent par disparaître, le caillot se résorbe, laissant une petite cicatrice filiforme, seul vestige du vaisseau devenu scléreux.

Il est probable que les cellules cancéreuses, arrivées

dans les capillaires du foie, par la veine-porte, subissent, en général, le même sort.

La clinique montre que, parmi les métastases pulmonaires des cancers épithéliaux, la majorité succède à l'invasion lymphatique et la minorité à l'invasion par voie sanguine. Les examens microscopiques ont montré pourquoi la voie sanguine donne des métastases si rarement proliférantes.

Dans les cas où les embolies contiennent des cellules cancéreuses encore vivaces et proliférantes, celles-ci dépassent la lumière des capillaires, envahissent les espaces conjonctifs péribronchiques ou portes, les lymphatiques pulmonaires ou hépatiques, le parenchyme respiratoire ou les lobules du foie. Un noyau secondaire se produit sur le type de la tumeur primitive. On ignore quel rôle a pu jouer dans ces cas favorables la vitalité des cellules, le rôle de la paroi vasculaire ou des bourgeons conjonctifs qui, habituellement, pénètrent dans l'intimité des caillots pour les organiser et se cancérisent.

L'infiltration des artères par les cancers est rare. Les carcinomes miliaires peuvent cependant infiltrer les parois des artérioles, gagner, par embolie, les capillaires, les veines, et réaliser de vastes disséminations périphériques.

Quant aux cellules cancéreuses, pénétrant dans le sang avec la lymphe, il n'est pas possible de présumer leur nombre, leur trajet, la rapidité de leur destruction. Le résultat, cependant, n'est pas douteux ; elles dégènerent dans le sang, sans donner de métastases ; le sang

n'étant pas pour les cellules épithéliales un milieu de culture physiologique.

Le siège de certaines métastases par voie sanguine, ne peut s'expliquer par une embolie partie du foyer cancéreux initial, et ayant pu cheminer jusqu'au point où on l'observe. On invoquait souvent la persistance du trou de Botal. Il est bien plus probable qu'il s'agit de noyaux tertiaires, c'est-à-dire de métastases dont les cellules sont issues de noyaux secondaires pulmonaires. Ces cellules ayant été remises en circulation par les veines pulmonaires, le cœur gauche et le système artériel.

DEUXIÈME PARTIE

PROPAGATION DES CANCERS DE SOUCHE CONJONCTIVE

CHAPITRE I

Extension de proche en proche

Les tissus de souche conjonctive, outre leurs sécrétions interstitielles, tirent leurs caractéristiques de l'anastomose de leurs cellules associées en chaînes ou en faisceaux, et d'autre part, de leur systématisation autour des capillaires. Les cancers nés de ces tissus conserveront les caractéristiques de leur souche dans leur extension indéfinie. Les sarcomes ne donneront donc pas, dans leur infiltration périphérique, de cellules isolées ; en général toute la surface de la tumeur émet des bourgeons compacts, ce qui fait que la forme arrondie du noyau initial persiste.

a) *Infiltration par bourgeons* : Les sarcomes fuso-cellulaires, nés du tissu conjonctif banal, peuvent pendant un certain temps croître en refoulant simplement les tissus voisins ; mais bientôt où d'emblée il y a destruction et infiltration péri-cancéreuse.

Les bourgeons sont formés de cellules groupées en faisceaux ; dans chaque faisceau les éléments sarcomateux d'aspect fusiforme, sont orientés parallèlement à la direction du bourgeon. Lorsqu'une cellule se divise, elle prend une forme sphérique, puis la mitose sectionne les deux cellules filles perpendiculairement à leur grand axe ; de telle sorte que, une cellule fille reprenant l'aspect fusiforme, occupe la place de la cellule-mère, l'autre cellule fille se place à son extrémité tout en restant anastomosée avec elle ; ainsi, le bourgeon se trouvant allongé par cette nouvelle cellule placée au bout de la première, pénètre de plus en plus dans les tissus voisins, entre les faisceaux et fibres conjonctives. Il est malaisé de suivre en détail la disparition des tissus préexistant, dans la zone d'invasion : à ce niveau les muscles, les parenchymes des viscères, le tissu conjonctif sous-cutané, le tissu celluloso-adipeux disparaissent ; la place qu'ils occupaient est comblée par les bourgeons sarcomateux. Le tissu conjonctif banal a donc disparu sans réactions, mais, ses tractus fibreux, lentement résorbés, persistent encore un certain temps dans la masse du sarcome, où elles sont désignées sous le nom de fibres grillagées. Certains auteurs pensent que les vaisseaux dans les sarcomes restent entourés de cellules conjonctives saines. Le cartilage n'offrant pas dans son intimité de capillaires utilisables, ne sera pas infiltré et persistera longtemps.

Lorsque le sarcome infiltre le derme, il détruit les cellules conjonctives, dont il a utilisé le stroma capillaire ; mais les bourgeons ne s'insinuent pas directement entre les assises épithéliales qui continuent à se renouveler. L'épiderme est soulevé en masse, distendu, aminci, par la tumeur sous-jacente, mais il ne s'ulcérera que tardivement, mécaniquement, et les bords épidermiques de l'ulcération resteront décollés, non infiltrés dans leur intimité par des cellules sarcomateuses.

b) *Stroma capillaire* : Dans les régions, sur le point d'être enyahies, les capillaires locaux prolifèrent ; les cellules sarcomateuses les atteignent, les engainent, et les jeunes capillaires, formant désormais l'axe des bourgeons, continueront à s'étendre entre les cellules néoplasiques. Ce point n'est pas encore élucidé : certains auteurs admettent la persistance autour des vaisseaux de tissu conjonctif banal, jouant le rôle de stroma. Dans certains sarcomes ou dans certaines zones, les cellules cancéreuses s'écartent simplement à l'extrémité d'un capillaire, et le sang les baigne directement. Mais au contact du sang, l'assise sarcomateuse proximale s'adapte, les cellules prennent une forme endothéliale doublée parfois d'une lame collagène hyaline, sur laquelle s'appuient les cellules cancéreuses fibroblastiques. Ainsi se sont constituées des fentes ou lacunes inter-cellulaires communiquant régulièrement avec la circulation générale dont elles dépendent. Il ne s'agit jamais de formations sanguines, nées des cellules sarcomateuses à l'état isolé, et se raccordant ultérieurement aux vaisseaux locaux. Au contact des cellules sarcomateuses endothéliiformes,

le sang ne se coagule jamais, et d'autre part les éléments cancéreux peuvent, en proliférant, réaliser de véritables hernies dans la lumière de ces lacunes.

Le réseau capillaire est donc étroitement adapté au tissu sarcomateux ; au point que les cellules sarcomateuses peuvent constituer un segment du réseau circulatoire, interposé entre le système artériel et le système veineux. Parallèlement au développement du réseau capillaire, les veines efférentes augmentent de volume, et la présence de grosses veines, à la surface des sarcomes, est bien connue.

c) *Evolution des bourgeons.*

Les cellules sarcomateuses, anastomosées entre elles, sécrètent bientôt autour d'elles de la substance collagène, en général, moins abondante que dans le tissu conjonctif normal adulte. Cette sécrétion peut manquer complètement dans les sarcomes à croissance très rapide ; dans d'autres elle peut être très épaisse. En général, dans un même sarcome, on trouve les zones jeunes surtout formées de cellules, alors que les zones âgées comportent autant ou même plus de substance collagène que de cellules.

En outre, la règle est que les zones âgées, centrales des sarcomes, soient le siège de nécroses massives, produites d'autant plus vite que les assises conjonctives sont plus abondantes autour des axes vasculaires ; les cellules les plus éloignées se trouvent dans des conditions de nutrition défavorables. C'est, d'ailleurs, autour des capillaires, implantées sur leurs parois que, dans ces zones de

nécrose, persistent les dernières cellules vivantes, réalisant ainsi l'aspect périthélial. Les capillaires fragiles donnent des hémorragies fréquentes accélérant les nécroses.

Ces nécroses centrales sont contenues dans les zones cancéreuses plus jeunes ; elles ne provoquent, de ce fait, ni réaction inflammatoire ou atrophie cicatricielle. Aussi la présence de zones d'inégale consistance avec, à leur centre, des amas nécrotiques, constitue un des meilleurs signes cliniques de sarcome.

d) *Particularités dans l'extension de certains sarcomes.*

1. *Les ostéo-sarcomes* ne présentent rien de spécial dans leur marche envahissante si ce n'est l'état du tissu osseux infiltré. Les cellules cancéreuses, anastomosées, se groupent en cordons, elles peuvent former la paroi même des lacunes sanguines. A leur contact, les cellules osseuses, par leurs ostéoclastes, résorbent l'osséine, et toute cellule osseuse disparaît. Les capillaires locaux sont utilisés comme stroma. Le périoste et d'abord soulevé mécaniquement, décollé pour ainsi dire de l'os et dans les régions ainsi disjointes, et non encore infiltrées, il ébauche un cal périosté. Peu à peu le périoste est infiltré par les bourgeons, les ostéophytes aussi, et les bourgeons gagnent les tissus mous. Le cartilage est longtemps respecté et l'articulation est ainsi isolée. Il est classique de répéter que les ostéo-sarcomes de la tête humérale, par exemple, n'envahissent l'articulation de l'épaule que très tardivement, alors que le bras est déjà très déformé.

Les travées anciennes des ostéo-sarcomes sécrètent leur substance spécifique à l'état d'osséine ou de préosséine, englobant les cellules. De l'os d'apparence normal peut ainsi se constituer, tandis que l'assise sarcomateuse, au contact du capillaire nourricier, prend l'aspect de tissu conjonctif adulte, comme dans la moelle normale. Le potentiel plurivalent des tissus squelettogènes se retrouve encore dans les ostéo-sarcomes, où, pour des raisons embryogéniques locales qui échappent, les cellules sarcomateuses réalisent parfois des îlots cartilagineux pouvant se continuer par une travée osseuse.

2. *Les chondro-sarcomes* ont leur cellules cartilagineuses disposées en lobes. Même les cellules périphériques les plus jeunes sont entourées de chondrine : elles infiltrent de proche en proche les interstices conjonctifs qui leur constituent des cloisons trophiques richement vascularisées, où les cellules cartilagineuses peuvent végéter dans de véritables niches. Les travées osseuses se décalcifient et disparaissent laissant des cloisons conjonctives. Les métastases se font par voie veineuse.

3. *Les leiomyomes malins* : cancers des fibres musculaires lisses, en général nés du muscle utérin, insinuent leurs faisceaux musculaires à cellules fusiformes avec ou sans myofibrilles, entre les faisceaux musculaires normaux qui s'atrophient. Ces cellules laissent persister le tissu conjonctif local qui leur sert de stroma et peut même individualiser des faisceaux musculaires rappelant l'état normal. Les formes atypiques de ce cancer ressemblent aux sarcomes banaux qui ont une même origine embryologique ; dans ce cas, les cellules des leiomyomes peuvent entourer directement les capillaires sanguins.

4. *Les mélando-sarcomes* de la choroïde sont certainement d'origine conjonctive et bien qu'élaborant la même substance spécialisée que les mélando-épithéliomes des œvi cutanés, gardent leurs particularités mésenchymateuses. Ces cellules gardent la forme de fibroblastes, se disposent autour des capillaires d'aspect nettement sarcomateux, sécrètent par place de la substance fibrillaire collagène intercellulaire.

Les mélando-sarcomes vrais ne donnent pas, en général, de métastases lymphatiques, ce qui est la règle pour les mélando-épithéliomes, mais ils se généralisent toujours par voie sanguine.

5. *Les lympho-sarcomes* : cancers des tissus lymphoïdes, en vertu de leur spécialisation, donnent des métastases dans les ganglions, ce qui est l'exception pour les autres sarcomes. Il s'agit de cellules petites, libres, sans aucune sécrétion intercellulaire, très proliférantes, dans un stroma conjonctif réticulé très réduit. L'invasion des tissus normaux se fait dans les interstices conjonctifs, à la manière des épithélioma. Les ganglions envahis de proche en proche ont leurs follicules et cordons remplacés par les amas de cellules lympho-sarcomateuses et un mince réticulum. Tous les lympho-sarcomes ne se propagent pas par voie lymphatiques ; ils semblent pouvoir tous se propager par voie sanguine. Les cellules cancéreuses peuvent se grouper d'ailleurs directement autour des capillaires à parois minces et fragiles et persisteront en dernier lieu à leur pourtour lorsque la nécrose s'étend en larges nappes.

CHAPITRE II

Invasion sanguine

A l'inverse des cancers épithéliaux, les sarcomes ne se propagent guère que par voie sanguine et presque jamais dans les vaisseaux lymphatiques ou les ganglions.

Il n'est pas prouvé que les cellules sarcomateuses bordant les lacunes sanguines puissent desquamer à l'état isolé et devenir l'origine de métastases à distance.

Par contre, il est fréquent de voir, au centre de la tumeur, les veines de calibre moyen, infiltrées de dehors en dedans par les bourgeons sarcomateux, probablement le long des vaso-vasorum. L'endothélium soulevé persiste plus ou moins longtemps, puis disparaît, et les bourgeons sarcomateux végètent dans la lumière de la veine. Le sang ne se coagule pas à leur contact pas plus que dans les lacunes tapissées de cellules endothéliiformes.

Ces bourgeons continuent à se développer et peuvent remplir la lumière veineuse ou s'accroître de proche en proche en remontant vers le cœur.

Il est probable que les métastases sarcomateuses ont pour origine des bourgeons intra-veineux détachés et

embolisés à distance. Encore ici, les examens microscopiques montrent la grande fréquence de ces embolies dans les capillaires du poumon et leur nécrose probable, car les noyaux secondaires qui en résultent sont loin d'être fréquents. D'une façon générale, les sarcomes donnent bien moins souvent que les épithélioma des métastases viscérales ; lorsqu'on les constate, le sarcome évolue déjà depuis longtemps et a souvent récidivé sur place.

Les noyaux secondaires reproduisent le type de la tumeur primitive. Il est probable que les métastases observées dans le foie, le cerveau, les reins, la rate sont souvent des noyaux tertiaires succédant à un essaimage de cellules sarcomateuses à partir d'un noyau secondaire dans le poumon ; les éléments cancéreux auraient été entraînés par le sang à travers les veines pulmonaires, le cœur gauche, l'aorte et les artères jusqu'aux capillaires des viscères où ils s'arrêtent.

Il faut faire mention, ici, des cancers des tissus hémolymphoïdes qui, en raison même de l'adaptation physiologique de leur tissu souche, non seulement permettent le passage, mais encore la persistance de leurs cellules dans le sang. Dans le cas où cette accumulation de cellules est bien due à un cancer, et non pas à une infection, on parle de leucémie.

La prolifération dans ce cas a toujours eu un foyer initial localisé ; mais les cellules cancéreuses circulantes ont tendance à végéter dans les tissus de même souche pouvant leur servir de stroma spécialisé.

Dans les leucémies lymphoïdes, de nombreux gan-

glions deviennent rapidement le siège de métastases. Les cellules cancéreuses y opèrent un remplacement local total, reproduisant le type du noyau cancéreux primitif, à tel point qu'il est difficile de dire si le ganglion observé est le siège du foyer initial ou un foyer secondaire. Les tissus lymphoïdes des viscères, les tissus banaux peuvent de même être envahis et adaptés.

Les myélo-sarcomes s'accompagnent presque toujours de leucémie myéloïde et donnent assez rarement des métastases ganglionnaires et viscérales. L'accumulation dans le sang des cellules myéloïdes peut être telle que de véritables thromboses veineuses en résultent dans certains cas. Dans la rate, qui devient énorme, la structure du tissu myéloïde initial, se réalise intégralement.

TROISIÈME PARTIE

ETUDE HISTO-PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE I

Mode de Propagation dans les Greffes expérimentales

Les greffes expérimentales ne sont, biologiquement identiques ni aux greffes accidentelles chez le porteur, sur une plaie opératoire, par exemple, ni aux greffes spontanées à la surface du péritoine ; en effet, non seulement le porteur change, mais il y a transplantation simultanée des cellules cancéreuses et de leur stroma.

La greffe d'épithélioma du sein de souris à une autre souris, avec une bonne technique, donne des résultats presque constamment positifs. On observe que les deux ou trois premiers jours le stroma conjonctif du greffon dégénère sans réactions, les cellules cancéreuses au centre du greffon se nécrosent, tandis que les plus périphé-

riques prolifèrent. Ces dernières cellules, par des mouvements actifs, parfois amiboïdes, vont s'appliquer contre les cellules conjonctives les plus proches. En quelques jours, le tissu conjonctif subit alors une hyperplasie avec riche vascularisation ; il est bientôt pénétré par les bourgeons cancéreux et s'adapte de manière à reproduire exactement le type de stroma initial ; le mode d'extension et les disparitions de tissus restent telles que chez le premier animal cancéreux. En un mois, une bonne greffe peut donner une masse tumorale égale au poids de la souris ; les métastases viscérales sont rares, bien que les embolies microscopiques dans les capillaires pulmonaires soient fréquentes. Les greffes de sarcomes reproduisent, de même, le type exact de la tumeur primitive.

On peut en déduire que la présence de cellules cancéreuses d'une souche déterminée, suffit à solliciter la prolifération et l'adaptation d'un tissu local déterminé. L'âge, le sexe, les prédispositions du porteur ou des porteurs successifs, ne jouent aucun rôle dans cette conjugaison bi-tissulaire et dans la constance de leurs connexions réciproques. On a pu obtenir la même structure que dans la tumeur initiale après des passages successifs chez plus de 70 animaux de même espèce. Si, au cours des greffes successives, l'énergie de prolifération varie, les connexions des cellules cancéreuses avec leur stroma ne varient pas. L'irradiation des greffons peut modifier leur rapidité de croissance, le mode d'extension et la structure du cancer ne varie pas.

Dans les greffes qui ne reprennent pas, appelées gref-

les négatives, on observe aussi la nécrose du stroma importé et des cellules centrales. Les cellules cancéreuses périphériques survivent ; elles s'étalent en une seule couche à la surface des cellules conjonctives locales, y poursuivent leur évolution vitale individuelle, mais sans proliférer. A leur mort, la lignée cancéreuse n'est plus perpétuée. Le tissu conjonctif local, utilisé comme stroma, suffisait donc aux besoins de ces cellules, et n'avait été le siège ni d'hyperplasie ni de vascularisation ; après la disparition des cellules cancéreuses, il donne un tissu de cicatrice. Des séries d'expériences ont prouvé que l'échec des greffes était dû, soit à une mauvaise technique, soit à la transplantation de zones cancéreuses trop âgées.

Les greffes qui échouent confirment, d'une part l'inexistence de réactions histo-physiologiques antagonistes, d'autre part la relation de cause à effet entre l'hyperplasie périphérique du tissu conjonctif et la production de cellules cancéreuses nouvelles, et enfin la nécessité vitale pour toute cellule cancéreuse épithéliale d'avoir un stroma conjonctif trophique ; les cellules cancéreuses du centre du greffon en sont privées et dégèrent.

CHAPITRE II

Propriétés déterminantes de la Cellule cancéreuse vis-à-vis du stroma

Il s'agit ici de ranger les modifications des tissus, décrites précédemment, dans le groupe de phénomènes biologiques qui leur est propre.

La nature du tissu cancéreux en cause, joue un rôle fondamental dans l'utilisation stromatique de tel ou tel tissu local. La reproduction intégrale de ces dispositions dans les métastases prouve qu'il ne s'agissait pas dans le noyau primitif d'associations cellulaires fortuites ou dépendant de conditions locales particulières. La persistance du type primitif dans les greffes expérimentales prolongées des années, montre qu'on ne peut invoquer des conditions de milieu propres au porteur. L'identité de la structure des cancers du sein, par exemple, malgré l'âge, la race, le sexe des porteurs ou même malgré l'espèce animale en cause, pouvait déjà faire prévoir que le seul facteur constant, dans tous ces cas, était la cellule cancéreuse du sein.

Il y a plus : la disposition des cellules cancéreuses vis-

à-vis du stroma constitue manifestement un état d'organisation histophysiologique. Citons : l'assise basilaire des cancers épidermiques, analogue morphologiquement et fonctionnellement à l'assise génératrice de Malpighi ; l'orientation des cellules cancéreuses cylindriques perpendiculairement à la surface du stroma ; l'adaptation endothélioforme des cellules sarcomateuses au contact des lacunes sanguines. Les cancers typiques montrent, avec évidence, que cet état d'organisation est du même ordre que l'organisation des tissus normaux, par rapport à leur stroma. C'est donc à une propriété cellulaire héréditaire, issue de la souche normale qu'il faut rattacher la dépendance du stroma vis-à-vis de la cellule cancéreuse. Dans les cancers d'un même tissu, mais d'atypie différente, il ne s'agit pas d'espèces tumorales distinctes ; le mode de propagation est le même, le stroma utilisé est le même ; ici encore le déterminisme de la cellule cancéreuse apparaît, puisque, dès que son degré de différenciation varie, l'état du stroma montre une adaptation correspondante. Il est rare, d'ailleurs, qu'un cancer atypique ne comporte pas çà et là des zones plus typiques ; l'inverse est vrai pour les cancers typiques.

Les variations d'activité des cellules cancéreuses et leurs répercussions parallèles sur le stroma sont une autre preuve du rôle directeur de la cellule néoplasique. La stomatogénèse est déterminée par la surproduction de cellules jeunes ; elle comporte déjà l'orientation des cellules dans un sens favorable, et surtout elle consiste en la production en quantité suffisante de cellules conjonctives. Bien que n'ayant pas attiré autant l'attention,

la stromatogénèse des capillaires n'en est pas moins un phénomène très actif dans les zones sur le point d'être envahies par les sarcomes. Les modifications du tissu adipeux et du tissu osseux sont peut-être des stromatogénèses à partir de ces tissus spécialisés, au même titre que l'hyperplasie du tissu conjonctif banal. L'absence de réaction lorsque, dans l'extension en surface, le stroma possède déjà une activité suffisante, confirme le rôle de la stromatogénèse. La sclérose du tissu conjonctif dans les zones où l'activité des cellules cancéreuses se ralentit et dans les zones où ces cellules disparaissent, constitue deux contre-épreuves, d'égale valeur. Ces dernières modifications ne sont qu'un cas particulier de la loi des cirrhoses des viscères en général, après atrophie des tissus nobles.

En résumé, c'est de la cellule cancéreuse que dépend : la nature, la disposition particulière et les modifications évolutives du tissu qui forme stroma. Ce pouvoir déterminant constant ne permet pas de considérer la cellule cancéreuse comme une étrangère au sein des tissus qu'elle infiltre. Le fait que les éléments néoplasiques sollicitent dans le stroma une disposition organisée, lui permettant d'exercer ses fonctions histophysiologiques propres, doit faire admettre que, vis-à-vis de ce tissu stromatique, les éléments néoplasiques ne se comportent pas comme des ennemis, mais comme un excitant cytobiologique spécifique.

CHAPITRE III

Rôle Histophysiologique du stroma

Dans les sarcomes, le rôle des capillaires constituant le stroma est évident. Toutes les substances nutritives, les échanges gazeux, se font par le réseau sanguin adapté aux cellules cancéreuses. La fonction trophique du tissu conjonctivo-vasculaire dans les chondromes, les leiomyomes est analogue.

Par contre, le stroma conjonctif, dans les cancers de souche épithéliale, présente une telle gamme de modifications que, si l'on s'arrête à chaque aspect particulier, on est tenté de ne pas leur reconnaître une fonction histo-physiologique commune. Il faut distinguer : le rôle trophique de ce tissu, les modalités différentes grâce auxquelles il peut s'exercer, et enfin le mécanisme sollicitant et maintenant le processus.

a) Rôle trophique du stroma conjonctif.

Cette question se rattache évidemment au rôle trophique des cellules conjonctives et de la substance collagène en biologie générale. Les cellules épithéliales étant

séparées du milieu sanguin, tous les matériaux nécessaires à l'augmentation de leur protoplasma et à l'élaboration de leurs sécrétions, devront passer par les cellules conjonctives ou leurs interstices. Le fait que les cellules épidermiques basilaires reposent non pas sur la cellule conjonctive elle-même, mais sur une membrane basale collagène d'origine conjonctive, fait penser que la matière collagène ou ses dérivés joue un rôle considérable dans la nutrition du tissu épithélial. Récemment on a pu dire que, si l'on trouve à l'intérieur des cellules épithéliales des débris collagènes, c'est parce que les cellules les mangent. Néanmoins, il est possible que la membrane basale ne soit trophique que par imbibition de matériaux issus directement des sucs interstitiels ou de la cellule conjonctive ou des endothéliums capillaires. La présence de cellules épithéliales cancéreuses bordées de véritables bandes de collagène, dans les squirrhes, montre que les cellules peuvent y vivre. Il faut donc cesser de considérer la substance collagène comme une substance inutile ou nocive.

b) *Modalités de la fonction trophique.*

Elles varient selon les cancers. Les raisons pour lesquelles certains cancers nécessitent d'épaisses assises de cellules conjonctives anastomosées, alors que d'autres ne sollicitent qu'une mince couche conjonctive ou collagène, sont du domaine de la biologie générale, puisque ces mêmes dispositions se retrouvent dans les tissus souches normaux.

L'implantation des cellules sur une basale collagène

ou directement sur le protoplasma conjonctif semble être fonction du degré de différenciation de la cellule noble et des échanges plus complexes qui en résultent.

L'accumulation de substance collagène en bandes fibreuses entre les cellules conjonctives, est nettement consécutive à une diminution d'activité des cellules nobles à ce niveau, aussi bien dans le cancer que partout en pathologie générale. Les moyens de contrôle manquent pour dire si la substance collagène s'accumule parce qu'elle est inutilisée.

Les cellules cancéreuses étant peu différenciées, à part les phases de prolifération, le stroma n'aura pas à fournir un travail intense. La vie courte de chaque cellule cancéreuse, considérée individuellement, explique de même la sclérose, presque constante, du stroma au centre des tumeurs épithéliales. Il n'est pas besoin de faire intervenir une défense organique nouvelle, ne concordant pas avec les phases de stromatogénèse et d'adaptation précédentes.

c) Mécanisme régulateur du stroma.

Il est probable que là où la cellule cancéreuse est conjuguée à son stroma, le contact intercellulaire permet le passage à travers le protoplasma conjonctif des substances chimiques absorbées ou excrétées par la cellule épithéliale, le régime des échanges maintenant l'adaptation du tissu conjonctif. La sclérose banale, dans les zones où toute cellule cancéreuse a disparu, montre bien que l'activité du stroma était subordonnée à la présence de la cellule néoplasique.

Mais, en fait, les cellules cancéreuses peuvent modifier déjà à distance le futur stroma ; de telle sorte que, au moment où le contact s'établit les cellules conjonctives à l'état jeune ou adulte sont adaptées en nombre et qualité après avoir perdu leur spécialisation fibroblastique de soutien ou graisseuse ou osseuse.

La réaction est, du reste, régionale et peut intéresser les ganglions correspondants. Seules des substances liquides répandues dans les espaces interstitiels et la lymphe peuvent être en jeu. Le trajet histo-physiologique est d'ailleurs prouvé : en effet les mélanomes permettent le passage de la mélanine hors de leurs cellules. Cette substance est décélable à l'intérieur des cellules conjonctives du stroma local et parfois même jusque dans les cellules endothéliales des capillaires. L'invasion ganglionnaire est même précédée par la pigmentation à distance des cellules endothéliales des sinus. Il est permis de penser que les hyperplasies conjonctives et les réactions ganglionnaires observées parallèlement ont été produites par des substances ayant suivi les mêmes voies.

Au cas où ces substances stromatogènes existeraient, il est peu probable qu'elles soient analogues aux sucs embryonnaires protoplasmiques, dont le rôle efficace est mis en évidence dans les cultures artificielles de tissus. Il ne faut donc pas espérer avec le suc extrait de cellules cancéreuses mortes, solliciter des réactions adaptatives du stroma. D'ailleurs les cellules jeunes de tout cancer ne provoquent pas de réaction à distance ou des réactions d'importances très différentes. Il ne faut pas perdre de vue le point de départ ; l'existence et

La composition chimique de ces substances ne sont pas vérifiables directement. La seule chose qui fasse présumer leur existence, ce n'est pas la réaction en soi, que tout irritant mécanique ou chimique pourrait produire, mais le fait que cette réaction est la première phase de l'édification histophysiologique du stroma. Le processus n'est donc valable, à priori, que pour l'hyperplasie conjonctive et non pas pour les réactions lymphoïdes ou ganglionnaires. Inversement, on peut objecter, que puisqu'il y a souvent réaction lymphoïde associée, il s'agit d'une réaction irritative banale.

d) *Nécessité du stroma.*

On peut dire que les cellules conjonctives, au moins à l'état sarcomateux, sont aptes à vivre au contact même du sang sans le coaguler ; au contraire, les cellules épithéliales, même cancéreuses, sont vite détruites dans le sang et produisent un caillot. Par contre, il semble que la lymphe soit pour les cellules épithéliomateuses un milieu à peu près favorable où ces cellules peuvent vivre et se multiplier. La chimie biologique montre que la lymphe contient environ 6 à 7 fois moins de fibrinogène que le sang, et les sels minéraux semblent y être dilués dans une proportion analogue.

Le rôle global des endothéliums capillaires et des assises conjonctives se mesure donc par la différence de composition entre le sang, la lymphe (si toutefois, cette dernière a une composition voisine des sucs interstitiels dont la séparent les culs-de-sacs endothéliaux lymphatiques). Le résultat biologique est énorme, puisque les

substances issues du sang sont sélectionnées ou transformées au point de constituer un milieu physiologique nutritif pour les cellules épithéliales, cancéreuses ou non. Le stroma a donc un rôle plus important que sa fonction de soutien mécanique, il a pour fonction d'élaborer et d'excréter les substances trophiques indispensables à l'activité du tissu implanté directement sur lui.

CHAPITRE IV

Histo-Physiologie des remaniements de Tissus dans les Cancers

L'organogénèse du tissu cancéreux n'est un phénomène simple que là où des tissus nobles n'utilisaient pas le stroma local. La disparition de ces tissus nobles est la règle absolue dans les régions infiltrées ; elle ne se réalise pas seulement au contact des cellules cancéreuses, mais elle est déjà avancée dans la zone de stromatogénèse. Les sarcomes, en général, ne laissent persister que les vaisseaux locaux, parfois entourés de tissu conjonctif banal ; les cancers épithéliaux ne laissent persister que le tissu conjonctivo-vasculaire.

La pathologie générale ne donne pas d'exemple où des corps chimiques ou des facteurs mécaniques puissent, dans un même endroit, provoquer à la fois, la régression complète, sans aucune réaction, de certains tissus et l'exaltation des fonctions physiologiques normales d'autres tissus.

La nécessité de l'adaptation continuelle du stroma constatée dans les cancers, fait penser que les tissus nobles

des régions saines ont pour leur propre compte les mêmes besoins et les mêmes propriétés déterminantes par contact. On peut donc se demander si dans la zone de stromatogénèse le tissu conjonctif leur reste suffisamment adapté. L'atrophie sans réaction semble montrer que non. Doit-on rapprocher de ce processus l'atrophie des greffes privées de stroma et la disparition des organes embryonnaires temporaires ?

Il semble que la cellule cancéreuse possède une véritable priorité histo-physiologique vis-à-vis du stroma. En biologie générale, lorsque deux cellules d'un même tissu, aptes à utiliser le stroma sont en présence, la cellule plus jeune a toujours l'avantage. A chaque minute, les cellules jeunes, nées de l'assise basilaire de l'épiderme normal ont la propriété de rester au contact du stroma, tandis que les cellules plus âgées sont repoussées vers la surface. Pendant toute la vie, les tubes glandulaires forment des cellules jeunes qui prennent la place des cellules voisines plus âgées et moins vivaces. Cette rénovation s'accomplit physiologiquement tant pour la naissance et l'implantation des cellules jeunes sur le stroma que pour la chute et l'atrophie des cellules plus âgées.

Dans les cancers, il y a prolifération indéfinie, donc de plus en plus loin le stroma sera sollicité : les remplacements en surface en sont un exemple, qu'on doit accepter comme un état de fait. L'atrophie des tissus nobles est la même, que ces tissus soient en surface ou dans les mailles profondes du stroma ; il est donc probable que, à part les conditions de milieu retenant les cellules, le processus est le même dans les deux cas.

La réviviscence des tissus lymphoïdes et des ganglions paraît faire exception. Il est difficile de dire si la présence de cellules jeunes du stroma et du cancer suffit à créer un milieu humoral analogue à celui qui, chez les enfants, réalise l'hyperactivité des tissus lympho-ganglionnaires. Il est difficile de dire si des déchets issus des cellules cancéreuses ou des cellules nobles autolysées sont en cause.

Cependant, il faut remarquer que tous les cancers ne provoquent pas de réactions lymphoïdes, bien qu'ils soient infiltrants et destructeurs. Rien de plus net que l'opposition entre les cancers spino-cellulaires et les baso-cellulaires de la peau.

D'autre part, les réactions lymphoïdes n'existent guère que là où il y a, en même temps, stromatogénèse. Y a-t-il donc dans les réviviscences lymphoïdes une sollicitation du tissu conjonctif indifférencié matrice des lymphocytes ? Cette sollicitation possible grâce à la parenté conjonctive étant due aux mêmes causes que celles qui provoquent la stromatogénèse, mais ne pouvant, comme c'est la loi, réveiller que la fonction spécifique lymphopoïétique ? Quant à la disparition de ces formations lymphoïdes, elle constitue un tout autre phénomène ; elle n'est qu'un épisode de l'extension du cancer de proche en proche, avec adaptation du réticulum qui devient stroma.

CHAPITRE V

Conséquences Anatomiques

Il résulte de ce qui précède que la condition indispensable, sans laquelle il ne peut y avoir de propagation du cancer, c'est la production indéfinie de cellules cancéreuses. Mais toujours il y a adaptation incessante du stroma, sans partage possible avec des tissus nobles persistants. Le corollaire de l'utilisation du stroma est la disparition constante de ces tissus préexistants.

On peut donc envisager l'organogénèse cancéreuse comme aboutissant à un remaniement complet des organes infiltrés. Les destructions par refoulements, par dissociation mécanique ou par déchets toxiques peuvent exister, mais n'expliquent pas tout.

Peut-on aller plus loin et penser que la priorité de la cellule cancéreuse, vis-à-vis du stroma, est due à ce que les cellules cancéreuses jeunes, par contact ou à distance, libèrent des substances stromatogènes (de même nature que celles que sécrète le tissu normal souche du cancer), mais plus abondamment ou sous une forme

plus active. Les caractères de cette fonction sécrétrice se transmettant à la lignée produiraient donc indéfiniment les mêmes effets sur le stroma, et, indirectement, sur l'atrophie des tissus nobles.

Mais avant d'admettre la réalité de ce processus, il faut exiger des faits complémentaires et attendre.

Quoiqu'il en soit, objectivement, il est certain que le cancer utilise le stroma local en lui imprimant les particularités propres au tissu normal souche du cancer. Partout où elles se propageront les cellules constitueront des noyaux secondaires uniquement formés de cellules cancéreuses et de leur stroma. A ces endroits le ganglion, le foie, l'os, ont cessé d'exister anatomiquement et physiologiquement ; telle est la malignité du cancer.

Les désordres viscéraux et généraux qui en résultent sont variés, toujours progressifs, presque toujours mortels. (Certains cancers de la peau font exception).

Les destructions opérées par le cancer, semblent donc se faire en vertu de lois générales cyto-biologiques plus implacables que si ces destructions étaient dues à l'intervention de facteurs mécaniques ou toxiques. Les cellules cancéreuses sont l'origine de tous les désordres produits. Un seul traitement s'impose : c'est l'extirpation ou la destruction sans exception de tous les éléments néoplasiques.

La grande activité stromatogène, le degré de différenciation incomplète des cellules cancéreuses, la perpétuation indéfinie de la lignée et de ses propriétés ont été acceptées ici comme des états de fait. Nous n'avons en-

visagé ni leurs causes ni le mécanisme de leur apparition au cours de la cancérisation, mais seulement leurs conséquences dans le mode de propagation des cellules cancéreuses et les modifications des tissus infiltrés.

ADDENDA

M. Nageotte, dans son ouvrage (cité plus haut), ne démontre pas seulement le rôle déterminant de la cellule noble saine ou cancéreuse, vis-à-vis du stroma. Il aborde le mécanisme des interactions de ces tissus en présence. Pour lui : des sécrétions parties des cellules nobles iraient inciter les cellules conjonctives. Celles-ci, à leur tour, par des sécrétions indéterminées, réaliseraient toutes les variations de composition chimique observées dans la substance fondamentale intercellulaire. C'est donc l'incitation partie de la cellule noble qui, indirectement, réalise le milieu favorable à l'activité présente de la cellule noble. Inversement, si les conditions de milieu deviennent telles que les cellules nobles, ne puissent continuer à exercer leurs fonctions spécifiques, l'arrêt de l'activité de leur protoplasme différencié entraîne, dans le complexe colloïdal de la cellule, de telles altérations irrémédiables, que ce simple arrêt de l'activité cellulaire constitue une cause de mort.

Si l'on admet ces données, une question se pose dans l'extension du cancer. Lorsque, dans une même région, outre la cellule noble saine dont les sécrétions incitaient le stroma local, surviennent des cellules cancéreuses sécrétant, elles aussi, des substances stromatogènes, que se

passera-t-il au point de vue chimie-biologique ? Car au point de vue cytobiologique, le résultat est constant : le stroma s'adapte aux cellules cancéreuses. Il n'est pas certain que le résultat soit obtenu par des substances stromatogènes d'activité inégale pour des raisons chimiques qualitatives (comme il y a des acides forts et des acides faibles), la question de quantité peut intervenir. L'intérêt se concentre d'ailleurs sur l'état chimique du milieu inter-cellulaire ainsi réalisé et nettement adapté aux besoins des cellules cancéreuses à ce niveau. Ce milieu stromatique se trouve-t-il être devenu tel que les cellules nobles différenciées n'y trouvent plus les conditions favorables pour exercer leurs fonctions complexes ? L'atrophie constatée sans réactions, est-elle la traduction même de modifications colloïdales irréversibles, mortelles ? S'il en était ainsi, des raisons chimico-biologiques, autrement plus profondes que des dislocations mécaniques ou des corps toxiques seraient à l'origine de la disparition des tissus sains ne jouant pas le rôle de stroma vis-à-vis du cancer. Nous pensons que ce point de vue est intéressant ; il reporte le problème de la destruction des tissus nobles, dans l'axe de la chimie-biologique et laisse entrevoir que le phénomène n'est qu'un cas particulier d'un processus plus général, applicable peut-être aux renouvellements physiologiques avec chute des cellules âgées et aux régressions d'organes temporaires. Nous ne pouvons que souhaiter des travaux confirmatifs sans affirmer qu'il en est réellement ainsi ; rien ne prouve que le problème ne soit pas encore plus complexe.

CONCLUSIONS

Tout cancer se propage grâce à la prolifération indéfinie de ses bourgeons périphériques ou de ses cellules essaimées. Au centre de la tumeur, l'activité des cellules décroît, souvent avec tendance à l'atrophie ou à la nécrose.

L'extension du cancer ne comporte pas seulement l'augmentation du nombre des cellules tumorales. Les éléments néoplasiques contractent avec certains tissus locaux préexistants des connexions histo-physiologiques déterminées. La structure de la tumeur se reproduit dans les foyers secondaires comme dans le foyer primitif.

Les tissus adaptés constituent un milieu trophique, permettant aux cellules cancéreuses de vivre et de proliférer.

Dans les régions infiltrées, la disparition de tous les tissus préexistants, non utilisés comme stroma, est la règle. Elle se fait, sans réactions, par dégénérescence ou autolyse, dans la zone même où le cancer sollicite autour de lui l'adaptation du stroma. On peut se demander si les conditions trophiques locales ne se trouvent pas modifiées, et, si ces modifications ne jouent pas un rôle dans la disparition des tissus nobles.

Les cellules cancéreuses incitent le stroma par action de contact ; mais les réactions à distance posent le problème de l'existence d'une sécrétion cellulaire spéciale diffusée à la périphérie du cancer.

L'étude des connexions anatomiques et des échanges physiologiques entre les cellules cancéreuses et leur stroma est à peine ébauchée et pleine encore d'incertitudes. Il semble qu'il y ait encore une ample moisson de faits, à recueillir par l'observation directe, à vérifier expérimentalement et à interpréter biologiquement.

Vu le Doyen,

ROGER.

Vu le Président

P. MÉNETRIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.



824

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
1 ^{re} PARTIE : Propagation des cancers de souche épithéliale	13
Chapitre I : Extension en surface.....	13
Chapitre II : Extension interstitielle.....	19
Chapitre III : Etat des cellules conjonct. du stroma	27
Chapitre IV : Invasion du système lymphatique..	35
Chapitre V. : Invasion du système sanguin.....	46
2 ^e PARTIE : Propagation des cancers de souche conjonctive	52
Chapitre I : Extension de proche en proche.....	52
Chapitre II : Invasion sanguine.....	59
3 ^e PARTIE : Etude histo-physiologique.....	62
Chapitre I : Mode de propagation dans les greffes expérimentales	62
Chapitre II : Propriétés déterminantes de la cellule cancéreuse vis-à-vis du stroma.....	65
Chapitre III : Rôle histo-physiologique du stroma	68
Chapitre IV : Histo-physiologie des remaniements de tissus dans les cancers.....	74
Chapitre V : Conséquences anatomiques.....	77
Addenda.....	80
Conclusions.....	82

