

Résultats obtenus par la leucoconcentration

Autor(en): **Bouvier, C.A. / Maurice, P.A. / Roch, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307554>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Clinique médicale, Polyclinique médicale et Institut de pathologie
de l'Hôpital universitaire de Genève

Résultats obtenus par la leucoconcentration¹

Par C. A. Bouvier, P. A. Maurice et R. Roch

Puisque la dissémination lympho- et hématogène des tumeurs malignes est une réalité, il était logique de rechercher dans le sang circulant les cellules malignes qui *doivent* s'y rencontrer, sinon en permanence du moins sporadiquement chez le porteur connu d'un néoplasme. En fait dès 1934, *Pool* et *Dunlop* [1] parvenaient à isoler des cellules atypiques à partir du sang périphérique de malades cancéreux. Une quantité de travaux [lit. cf. 2, 3] ont paru à ce sujet entre 1954 et 1960 et il faut citer en particulier ceux du groupe de Chicago dirigé par *W. Cole* [2, 4-7]. En conclusion de leurs études ces auteurs établissaient une relation entre l'importance de la «cancériémie» et le pronostic de l'affection et ils publiaient des graphiques faisant état d'une augmentation numérique des cellules cancéreuses circulantes au cours de manipulations chirurgicales. Ces travaux ont eu le grand mérite d'attirer l'attention des praticiens sur les dangers d'une mobilisation intempestive des tumeurs à des fins diagnostiques ou au cours d'interventions pour exérèse.

En 1961, des auteurs allemands allaient jusqu'à proposer la recherche des cellules cancéreuses dans le sang comme un moyen de contrôle et d'évaluation au cours de traitements antimitotiques, radiologiques ou chimiothérapeutiques [8]. D'autres [9] soulignaient l'intérêt diagnostique de telles méthodes. La même année nous avons publié nos premiers résultats [10] et émis l'opinion que l'enthousiasme prématuré de certains auteurs et la vulgarisation de documents dont l'interprétation demeure très délicate, ne pouvaient que nuire aux recherches mêmes qui avaient permis de les obtenir. Notre remarque n'était pas isolée, elle reflétait une préoccupation qui avait motivé les publications d'hématologues avertis [11, 12, 13].

¹ Travail effectué avec l'aide du Centre anticancéreux genevois (1961) et de la Ligue nationale suisse contre le cancer (1962/63) grâce à un don de Mme Klara Wehrli.

Aussi n'avons-nous pas été très surpris par la distribution aux participants du Xe meeting de la Société américaine de cytologie en novembre 1962 d'une note sévère émanant du «National Cancer Institute» (NIH), mettant en garde le public médical contre l'emploi des techniques de ségrégation cellulaire du sang pour le diagnostic et l'étude de routine des affections cancéreuses. En voici la conclusion: «At present there is insufficient basis for dependable clinical application of these observations to diagnosis, prognosis or choice of therapy.»

Quels sont les motifs d'une telle mise en garde? Quelle est la situation actuelle des recherches dans ce domaine? Quels résultats pouvons-nous attendre aujourd'hui des techniques destinées à isoler du sang circulant les cellules cancéreuses et à les reconnaître? Nous allons nous efforcer de répondre à ces questions en nous appuyant sur nos propres résultats et en les comparant avec ceux d'autres auteurs.

Depuis 1960 nous avons recherché systématiquement les cellules atypiques dans le sang de sujets porteurs certains de tumeurs solides aussi bien que chez des malades présentant une hémoblastose. Un second groupe a compris des affections variées présumées non cancéreuses. Le troisième groupe était constitué de volontaires en bonne santé. Nous avons employé au début la technique de *Seal* [14], dite de flottation, dans laquelle les cellules de poids spécifiques différents sont séparées par centrifugation à l'interface de silicones de densité appropriée. Il s'agit donc d'une méthode de ségrégation. Elle nous est rapidement apparue comme peu satisfaisante parce que les cellules traitées de cette façon sont considérablement malmenées et ne se prêtent guère à l'interprétation cytohématologique. Les modifications que nous avons apportées à la technique originale représentaient cependant un progrès puisqu'au lieu de retenir sur des filtres les plus gros éléments à demi fixés et de perdre les autres, nous étalions sur lames la totalité du sédiment formé à l'interface.

C'est à ce moment que nous eûmes connaissance de la méthode de *leucoconcentration* mise au point par le Professeur et Madame *Herbeval* [15-18]. Cette technique permet d'obtenir un culot contenant la totalité des éléments nucléés du sang. Elle se prête admirablement aux colorations habituelles de la cyto- et de l'hématologie et l'on peut également mettre en évidence les peroxydases et les phosphatases alcalines, ce qui est d'une très grande utilité dans le diagnostic différentiel des éléments suspects. Elle permet en outre d'employer les techniques de fluorescence et d'immuno-fluorescence qui font l'objet du second rapport de ce symposium.

Fig. 1. H. 106. Carcinome bronchique. a) Leucoconcentration, Giemsa, grande cellule avec très gros nucléole. b) Leucoconcentration, Papanicolaou, même type de cellule. c) Coupe histologique de la tumeur, hématoxyline-éosine, cellule tumorale. Il est probable que a et b représentent des cellules proprement néoplasiques.

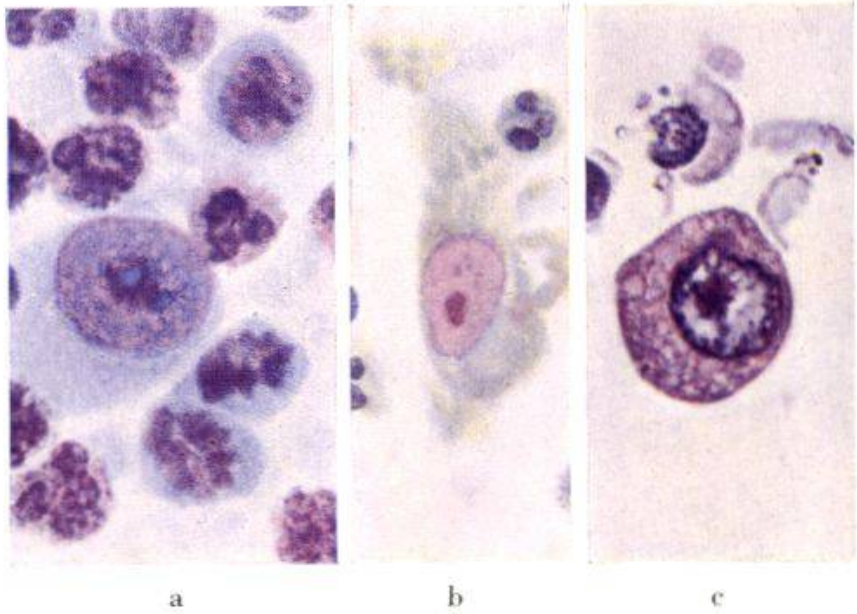


Fig. 2. H. 195. Adénocarcinome du sein. a) et b) cellules polyploïdes à deux noyaux et nucléoles géants, en plus (à droite sur a, en bas sur b) chacune possède un centrosome. a) Leucoconcentration, Giemsa; b) empreinte d'un ganglion axillaire métastatique, Giemsa. Ici encore il semble que la leucoconcentration ait mis en évidence une cellule cancéreuse.

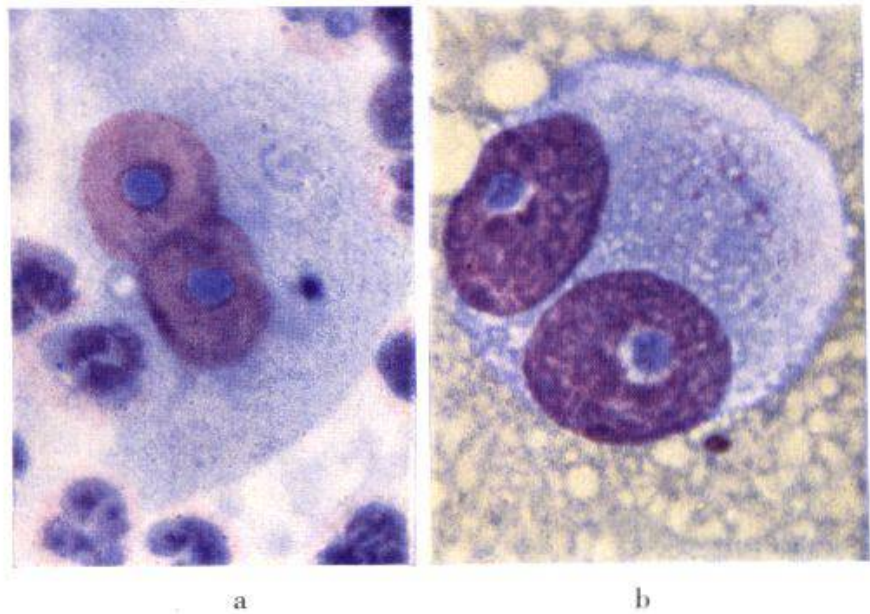
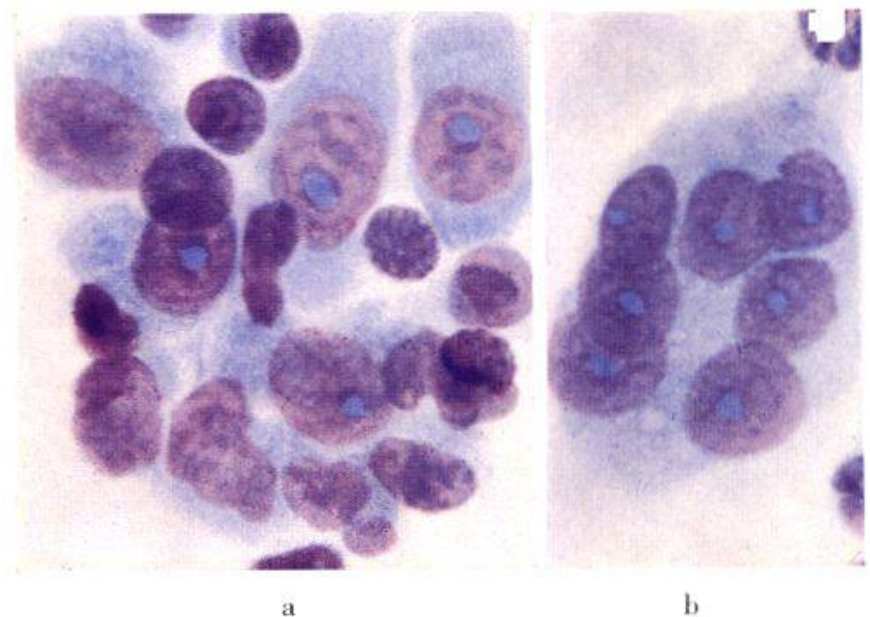


Fig. 3. H. 142. Abscès pulmonaire. Leucoconcentration, Giemsa. a) Groupe de monocytes diploïdes avec de très grands nucléoles. b) Monocyte polyploïde (de type cellule géante à corps étrangers). On voit ici que ni la taille des nucléoles, ni l'aggrégation cellulaire («clumps») ni la polyploïdie ne constituent des critères de malignité.



Lorsque nous avons commencé cette recherche nous avions de bonnes raisons de penser – à considérer la littérature existant alors – que nous trouverions beaucoup de cellules atypiques chez nos malades cancéreux. Dans un sens cette attente n'a pas été déçue, nous avons trouvé une grande quantité de cellules surprenantes chez nos malades et les fig. 1–5 en montrent quelques exemples.

En fait seules les fig. 1 et 2 représentent des cellules très probablement cancéreuses; dans le premier cas il s'agit d'un carcinome bronchique peu différencié, dans le second d'un adénocarcinome mammaire avec métastases ganglionnaires. Les autres éléments (fig. 3, 4 et 5), nous les avons appelés *insolites* et nous avons peu à peu appris à les reconnaître non seulement chez les porteurs d'une tumeur solide connue mais chez les malades atteints d'affections hématologiques blastiques ou non et dans certaines circonstances chez le présumé normal.

Ces cellules sont selon les cas des mégacaryocytes entiers ou fragmentés (fig. 4c), des pro-mégacaryocytes et des mégacaryoblastes (fig. 4a, b) des plasmocytes immatures ou atypiques, des précurseurs des lignées sanguines rouges et blanches, des placards endothéliaux (fig. 5) et très fréquemment des cellules histiomonocytaires de grande taille dont nous avons des raisons de penser que l'origine est ganglionnaire à partir des sinus lymphatiques.

La fig. 3 montre un exemple de ces cellules et des pièges que rencontre la recherche des cellules cancéreuses: un malade de 52 ans gros fumeur depuis longtemps est admis en 1961 dans le service de médecine interne de l'Hôpital cantonal de Genève. Il présente une ombre pulmonaire parahilaire bien limitée extrêmement suspecte. Les expectorations sont négatives. A deux reprises on trouve dans le sang périphérique d'énormes plasmodes (fig. 3b) et des «clumps» cellulaires remarquables par leur diploïdie et la taille nucléolaire (fig. 3a). Ces éléments ne sont pas des cellules cancéreuses mais l'expression périphérique d'une granulomatose histiomonocytoïde avec polyploïdie extraordinaire. Ce malade a été suivi depuis trois ans, il n'a pas de néoplasme pulmonaire; il s'agissait d'un abcès, il est actuellement en bonne santé et aucun des prélèvements de contrôle n'a montré d'images semblables.

La fig. 5 montre un placard endothélial typique avec des noyaux clairs encochés qui contiennent fréquemment de gros nucléoles. Ces images sont très fréquentes et représentent un gros danger à cause des erreurs d'interprétation qu'elles suscitent. Un élément important permettant de les identifier est représenté par la trame intercellulaire presque toujours associée aux agrégats endothéliaux, et particuliè-

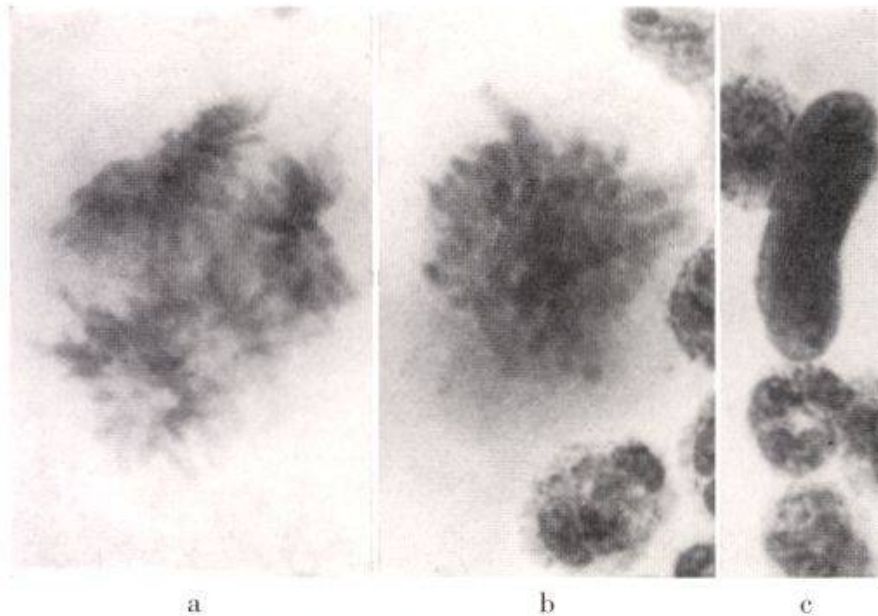


Fig. 4. a) et b) H. 44. Syndrome myéloprolifératif. Leucoconcentration, Giemsa. Mégacaryoblastes: a) mitose tripolaire, b) endomitose. — c) H. 186. Prématuré. Leucoconcentration, Giemsa. Noyau nu, vermiculé, de mégacaryocyte. De telles images se rencontrent aussi parfois chez le sujet normal et ne doivent pas être prises pour tumorales.

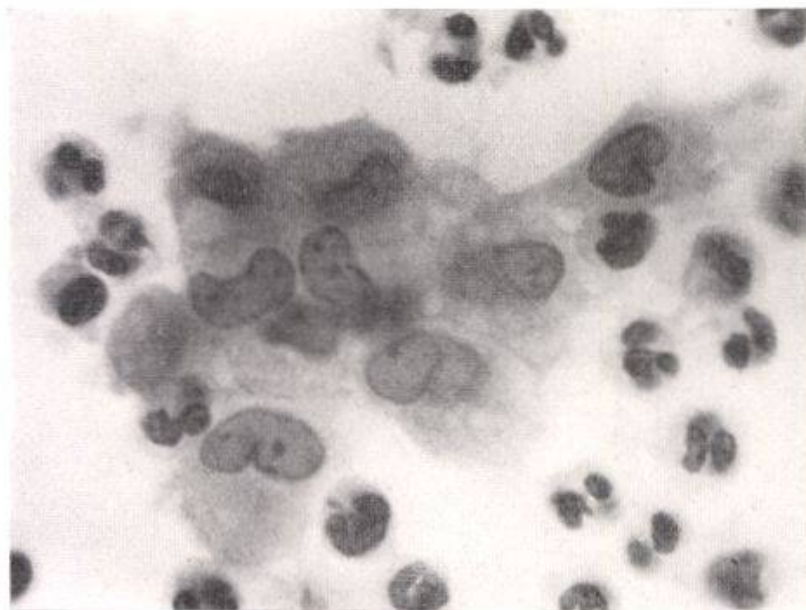


Fig. 5. H. 95. Carcinome bronchique. Leucoconcentration, Papanicolaou. Placard endothélial. Grands noyaux encochés, avec nucléoles petits, mais denses. De tels «clumps» sont souvent classés comme cellules malignes.

rement bien visible en May-Grünwald-Giemsa sous forme d'un feutrage éosinophile.

De tels faits nous ont rendus extrêmement prudents dans l'interprétation de toute cellule inhabituelle rencontrée dans les prélèvements, aussi bien chez le cancéreux que chez le normal. Et puisque certaines de ces cellules paraissaient relativement familières à ceux d'entre nous qui

sont accoutumés à examiner la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, puisque nous les rencontrons avec une fréquence particulière lorsqu'une dysfonction médullaire était évidente, nous avons entrepris la recherche de cellules semblables chez le prématuré ou le très jeune nourrisson, seul individu présentant une hématopoïèse extramédullaire, et en conséquence une myélémie physiologique. Le noyau nu, vermiculé de mégacaryocyte (fig. 3c) provient d'un petit prématuré. Les aspects fréquents de malignité que prennent au Papanicolaou les cellules jeunes de la lignée hématopoïétique ont pu être ainsi reconnus. Ils ne sont pas illustrés dans le présent travail et feront l'objet d'une publication séparée. Il en est de même des résultats obtenus par l'emploi de la coloration des peroxydases selon Graham-Knoll, qui avait été suggéré par le Dr *Undritz*. Cette coloration apporte, dans la technique d'*Herbeuval*, une aide précieuse au diagnostic d'espèce des cellules inhabituelles: tout élément franchement positif appartient à la lignée myélocytaire. Il y a une exception à cette règle dans les cas de macrophagie où l'on peut trouver des monocytes ayant ingéré des neutrophiles et contenant donc des granules faiblement positifs.

Nous avons ainsi été amenés à tenter de poser un diagnostic différentiel hématologique des espèces cellulaires insolites et à distinguer:

- les cellules suspectes;
- les cellules qui appartiennent au système hématopoïétique et dont la présence dans le sang périphérique traduit soit une irritation médullaire, soit une vicariance extramédullaire;
- les cellules qui représentent l'expression d'une histiomonocytose d'accompagnement (*Begleitretikulose*) générale ou locale;
- les cellules - il y en a - inclassifiables.

La nécessité d'une identification plus précise des éléments obtenus par leucoconcentration a été reconnue partout. Dès 1960 des auteurs, presque toujours hématologistes, se sont appliqués à publier des mises au point concernant en particulier la présence de mégacaryocytes ou de leurs précurseurs. Parmi eux il faut citer *Herbeuval* et collab. [13], *Alexander* et *Spriggs* [11], *Taft* et collab. [12], *Ludwig* et *Sträuli* [19, 20], *Witte* [21]. Tout récemment *Haemmerli* et *Sträuli* [22] ont montré de très beaux documents sur la présence d'ostéoclastes circulants chez un malade souffrant d'un néoplasme prostatique avec métastases osseuses. En février 1963, *Stofberg* a publié une étude dont les résultats, l'interprétation et l'essai de classification recouvrent étroitement les nôtres. Cet auteur a en effet divisé ses cellules en quatre catégories: lignée hématopoïétique, cellules insolites (*strange cells*), cellules inclassifiables, cellules franchement suspectes.

Au fur et à mesure que progressent les méthodes d'identification des cellules rencontrées dans le sang, on voit se modifier le pourcentage de malades cancéreux certains chez lesquels des éléments proprement néoplasiques sont reconnus. Certains auteurs faisaient état de chiffres allant jusqu'à 90% ! [8]. Lors de notre première statistique portant sur 164 prélèvements nous avons obtenu un chiffre de 8%. Au cours de l'année 1962/63 ce pourcentage s'est abaissé encore. Il est actuellement de l'ordre de 6%. Par contre il apparaît de plus en plus que des cellules insolites mais non cancéreuses se trouvent en très grand nombre dans le sang circulant de presque tous les malades porteurs de tumeurs, et que cette *myélémie* semble en relation comme l'a montré Mme *Bourret* dans sa thèse [23] avec la gravité, l'extension et le pronostic de l'affection cancéreuse. La statistique de *Stofberg* [3] est également très frappante à cet égard.

Dès le moment où l'on est parvenu à isoler des cellules cancéreuses dans le sang de porteurs de tumeurs malignes, dès le moment où, parce qu'on pensait pouvoir les identifier à coup sûr, on a cru possible de compter ces cellules et obtenir ainsi une mesure quantitative de la cancériémie, on a voulu passer à des applications pratiques qui évidemment semblaient s'imposer.

On a cherché tout d'abord à établir une relation entre l'importance de la cancériémie et l'état actuel du malade, et on a pensé que la présence d'un grand nombre de cellules malignes circulantes était l'indice certain que des métastases hématogènes existaient ou étaient en voie de développement. Il est clair aujourd'hui que la présence d'un grand nombre de cellules insolites est peut-être en relation avec la gravité et le développement de l'affection tumorale au sens d'une réticulose d'accompagnement.

On s'est demandé encore si l'on pouvait accorder à la cancériémie une valeur pronostique, c'est-à-dire si elle pouvait nous informer sur la biologie, la malignité, l'agressivité particulière d'une tumeur, son devenir en fonction des défenses de l'hôte et en dernier ressort sur la survie probable de cet hôte. On a proposé d'appliquer les méthodes de ségrégation cellulaire à des fins diagnostiques et à la détection précoce de tumeurs muettes échappant aux examens habituels.

Enfin, comme nous l'avons dit on a pensé qu'il serait possible d'objectiver l'effet de traitements anticancéreux en suivant les modifications de la cancériémie et d'obtenir ainsi une appréciation thérapeutique.

Récapitulons maintenant quelques faits :

- Il y a des cellules néoplasiques circulantes chez les porteurs d'une

tumeur maligne. Mais il y en a extrêmement peu, leur identification est très difficile et jusqu'à preuve du contraire un diagnostic d'espèce demeure impossible. On en trouve au maximum dans 8 à 10 % des cas.

- La moitié au moins des cellules cancéreuses photographiées, cataloguées et comptabilisées dans de nombreux travaux ne sont pas des cellules cancéreuses mais des cellules d'accompagnement.
- Il n'y a pas de relation établie entre la présence actuelle de cellules cancéreuses circulantes et celle de métastases et pas davantage entre une cancériémie et l'évolution future de la tumeur. Par contre, le groupe de Nancy et en particulier le Dr *Bourret* semblent avoir mis en évidence une relation probable entre la myélémie d'accompagnement chez le cancéreux et la gravité, donc le pronostic de l'affection.
- Les auteurs qui ont pensé obtenir une mesure quantitative de la cancériémie se sont trompés et en conséquence il n'y a pas d'appréciation possible des effets d'une thérapeutique.

Dans ces conditions force nous est de reconnaître le bienfondé de la recommandation émise par le «National Cancer Institute» et de reconnaître le fait que dans l'état actuel de son développement l'emploi généralisé des techniques de ségrégation cellulaire n'est indiqué ni pour la détection du cancer ni comme confirmation diagnostique ni pour le contrôle thérapeutique.

Est-ce dire là que de telles techniques doivent être abandonnées ? Bien au contraire, parce que si les résultats fournis par ces techniques ne répondent pas à ce qu'on attendait d'elles, ces résultats soulèvent néanmoins des questions de première importance.

Pourquoi trouvons-nous chez le cancéreux une réticulose d'accompagnement particulière, une population cellulaire inattendue, de quel changement cette réticulose est-elle l'expression ? Quelles sont les affections non cancéreuses dans lesquelles de semblables populations peuvent apparaître ? Pourquoi trouve-t-on dans certains cas un nombre considérablement plus élevé de cellules d'accompagnement dans les prélèvements régionaux que lors de prises cubitales ? Autant de questions auxquelles, en collaboration avec le groupe du Professeur *Herbeuval*, nous nous efforçons actuellement de répondre.

Déjà l'étude systématique d'agranulocytaires nous a enseigné qu'un grand nombre de cellules monocytoïdes apparaissant chez ces malades dont la moelle est non fonctionnelle, prennent leur origine dans les sinus ganglionnaires et spléniques, or ce sont les mêmes éléments qui apparaissent à la périphérie de tumeurs localisées et que nous trouvons en abondance dans le sang lorsque de nombreuses métastases envahissent

l'organisme. Je voudrais enfin signaler que nous avons mis en évidence dans le sang de malades pagétiques en pleine poussée de leur affection une histiomonocytose extraordinairement frappante, qui semble être l'expression périphérique d'un processus médullaire récemment signalé, au niveau de l'os pagétique, par *Rutishauser* et *Lagier* [24].

Nous adressons nos remerciements très sincères aux chefs de service et à nos collègues des Cliniques et Policliniques de l'Hôpital cantonal de Genève, sans l'aide et la collaboration desquels nous n'aurions pu accomplir notre travail.

Le Docteur *E. Undritz* a bien voulu nous accorder son aide, son conseil et sa bienveillance au cours de notre étude. Il a exécuté les microphotographies de nos préparations, surveillé l'élaboration des planches en couleurs (fig. 1, 2 et 3) destinées à l'Atlas d'Hématologie Sandoz, et autorisé leur reproduction dans la présente publication. Qu'il trouve ici l'expression de notre affection et de notre reconnaissance. Nous tenons d'autre part à remercier la Maison Sandoz, qui a financé l'impression de ces planches pour le Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales.

Dans la fig. 1b, comme dans la fig. 5, les neutrophiles apparaissent beaucoup plus petits que dans les préparations colorées au Giemsa, bien que le grossissement soit le même pour toutes les figures, soit 1:1200. Il s'agit de l'effet de la fixation selon Papanicolaou, qui entraîne une forte contraction des éléments.

Résumé

L'étude systématique des culots de leucoconcentration sanguine obtenus par la méthode d'Herbeval chez plus de 300 patients atteints d'affections diverses cancéreuses et non cancéreuses, ainsi que chez des sujets normaux, suggère les remarques suivantes :

Le pourcentage très élevé de cas positifs chez des cancéreux connus, rapporté par certains auteurs, n'a pu être confirmé par notre étude. Cette différence nous paraît due au fait qu'un grand nombre de cellules insolites mais non tumorales – cellules jeunes de la lignée hématopoïétique, cellules « réticulaires », plasmocytes atypiques, mégacaryocytes et leurs précurseurs, cellules endothéliales – apparaissent dans le sang circulant de malades atteints de cancer. D'ailleurs on peut, chez des patients non cancéreux mais présentant une hématopoïèse extramédullaire, une réaction allergique, certaines affections virales ou bactériennes, mettre en évidence des cellules semblables. Lorsque de tels éléments sont considérés comme néoplasiques, un nombre considérable de résultats faussement positifs peut apparaître. La morphologie des cellules proprement néoplasiques semble étrangement modifiée lorsqu'elles se trouvent libérées dans le torrent circulatoire, de sorte qu'un diagnostic d'espèce demeure impossible dans la plupart des cas. L'apparition dans le sang circulant de cellules anormales non néoplasiques chez le sujet porteur d'une tumeur est peut-être l'expression d'une réaction focale ou générale de l'hôte à la présence et à la croissance du tissu cancéreux.

Zusammenfassung

Bei Gesunden und bei 300 Patienten mit und ohne maligne Tumoren wurde die *Herbeuval*sche Methode der Leukocytenkonzentration des Blutes zum Nachweis von Tumorzellen angewandt.

Die von manchen Autoren angegebenen sehr hohen Prozentzahlen positiver Krebszellbefunde bei nachgewiesenen malignen Tumoren konnten nicht bestätigt werden und dürften auf einer Verwechslung mit im Blute ungewöhnlichen, durch die Konzentration aber häufiger zu findenden Begleitzellen («cellules insolites») ohne neoplastische Eigenschaften beruhen. In Frage kommen unreife, aus den Bildungsstätten ausgeschwemmte Blutzellen, sogenannte «reticuläre» Elemente, atypische Plasmazellen, Megakaryocyten mit ihren Vorstufen und von ihnen abgesprengte Teile, Endothelien. Sie gelangen nicht selten bei Krebskranken in das Blut, kommen aber auch bei nicht an Krebs erkrankten Individuen, z. B. bei Störungen der Hämopoese, allergischen Reaktionen und bei bestimmten Virus- und Bakterieninfekten vor. Wenn solche Elemente als neoplastisch diagnostiziert werden, so werden falsche Diagnosen gestellt. Andererseits können echte neoplastische Zellen, die sich losgelöst haben und im Blute zirkulieren, milieubedingt qualitativ derart verändert werden, daß sie als Tumorzellen nicht mehr zu erkennen sind. Das vermehrte Auftreten anormaler, nicht neoplastischer Zellen im Blute von Tumorträgern kann durch Fokal- oder allgemeine Reaktionen sekundär bedingt sein.

Riassunto

Lo studio sistematico delle culatte di leucoconcentrazione sanguigna ottenuto col metodo di Herbeuval da più di 300 pazienti colpiti da diverse affezioni cancerose e non cancerose, e da soggetti normali, suggerisce le osservazioni seguenti:

La percentuale molto elevata di casi positivi presso cancerosi conosciuti descritta da certi autori, non ha potuto essere confermata dal nostro studio. Questa differenza ci sembra dovuta al fatto che un gran numero di cellule insolite ma non tumorali – cellule giovani della serie ematopoietica, cellule «reticolari», plasmociti atipici, megacariociti e i loro precursori, cellule endoteliali – appaiono nella corrente sanguigna dei malati colpiti da cancro. D'altronde, presso soggetti non cancerosi ma presentanti un'ematopoiesi extramidollare, una reazione allergica, certe affezioni virali o batteriche, è possibile mettere in evidenza simili cellule. Talora questi elementi sarebbero considerati di natura neoplastica,

potrebbe apparire un numero considerevole di risultati erroneamente positivi.

La morfologia delle cellule propriamente neoplasiche appare stranamente modificata quando esse si trovano liberate nel torrente circolatorio, di modo che nella maggior parte dei casi, una diagnosi specifica rimane impossibile.

L'apparizione di cellule anormali non neoplasiche nel sangue circolante di individui portatori di un tumore, è forse l'espressione di una reazione focale o generale dell'ospite alla presenza ed allo sviluppo del tessuto canceroso.

Summary

The systematic study of blood-smears obtained by the leucoconcentration method of *Herbeval* in more than 300 patients with various cancerous and non-cancerous diseases, as well as in normal adult and newborn subjects, suggests the following remarks:

The very high percentage of positive smears (i.e. containing cancer cells) amongst known cancerous patients, reported by some authors, could not be confirmed in our study. This difference seems to be due to the fact that a large number of cells which are atypical though not malignant—immature cells of haematopoietic origin, “reticular” cells, atypical plasmocytes, megakaryocytes and their precursors, endothelial clumps—appear in the circulating blood of patients suffering from cancer. Moreover, in non-cancerous patients with extramedullary haematopoiesis, allergic reactions and certain viral or bacterial diseases, similar cells can be demonstrated. When such elements are considered neoplastic, a large number of falsely positive results may appear. Finally the morphology of true cancer cells is markedly modified when they occur free in the circulation, so that a diagnosis of origin is impossible in the majority of cases. The appearance of abnormal, non-neoplastic cells in the circulating blood of a patient with a malignant tumour is perhaps the peripheral expression of a focal or systemic reaction of the host to the presence and growth of cancerous tissue.

1. *Pool E. H. et Dunlop G. R.*: Cancer cells in the blood stream. *Amer. J. Cancer* **21**, 99 (1934).
2. *Roberts S. S.*: Spread by the vascular system. In: *Dissemination of cancer*. *Cole W. H., McDonald G. O., Roberts S. S. and Southwick H. W.* edit. Appleton-Century Crofts Inc., New York 1961. 462 p.
3. *Stofberg A. M. M.*: The significance of the leucocyte concentrate in the demonstration of tumour cells in the blood. *Acta haemat. (Basel)* **29**, 65 (1963).
4. *Roberts S. S., Jonasson O. M., Long L., McGrath R. G., McGrew E. A. et Cole W. H.*:

- Clinical significance of cancer cells in the circulating blood. *Ann. Surg.* **154**, 362 (1961).
5. *Roberts S. S., Jonasson O. M., Long L., McGrew E., McGrath R. G. et Cole W. H.*: Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. *Cancer (N.Y.)* **15**, 232 (1962).
 6. *Long L., Roberts S. S., McGrath R. G., McGrew E. A. et Cole W. H.*: Cancer cells in the blood stream. *Arch. Surg. (Chicago)* **80**, 639 (1960).
 7. *Roberts S. S., Watne A. L., McGrath R. G., McGrew E. A. et Cole W. H.*: Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood. *Arch. Surg. (Chicago)* **76**, 334 (1958).
 8. *Gastpaar H. et Graeber F.*: Der Nachweis von Tumorzellen aus dem peripheren Blut. In: *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Bd. IV, S. 248. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1961.
 9. *Herrmann A.*: Diskussion in: *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Bd. IV, S. 80 und 254. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1961.
 10. *Bouvier C. A., Maurice P. A. et Roch R.*: Nature des cellules anormales trouvées dans le sang en présence d'affections tumorales. *Oncologia (Basel)* **15**, 129 (1962).
 11. *Alexander R. F. et Spriggs A. J.*: The differential diagnosis of tumor cells in circulating blood. *J. clin. Path.* **13**, 414 (1960).
 12. *Raker J. W., Taft P. D. et Edmonds E. E.*: Significance of megakaryocytes in the search for tumor cells in the peripheral blood. *New Engl. J. med.* **263**, 993 (1960).
 13. *Herbeuval H., Duheille J. et Herbeuval R.*: Division cellulaire des mégacaryocytes dans le sang circulant. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **154**, 2106 (1960).
 14. *Seal S. H.*: Silicone flotation—a simple quantitative method for the isolation of free floating cancer cells from the blood. *Cancer (N.Y.)* **12**, 590 (1959).
 15. *Herbeuval R. et Herbeuval H.*: Technique de concentration leucocytaire pour la mise en évidence des cellules anormales dans le sang. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **250**, 3070 (1960).
 16. *Herbeuval R., Herbeuval H., Cuny G., Duheille J., Lamy P. et Herzog B.*: Recherche des cellules tumorales dans le sang au cours des cancers bronchiques. *J. franç. Méd. Chir. thor.* **14**, 591 (1960).
 17. *Herbeuval R., Herbeuval H., Cuny G., Duheille J. et Herzog B.*: Recherche des cellules cancéreuses dans le sang périphérique. *Sang* **31**, 783 (1960).
 18. *Herbeuval R., Herbeuval H., Cuny G. et Duheille J.*: Recherche des cellules cancéreuses dans le sang et les liquides d'exsudats. *Presse méd.* **69**, 149 (1961).
 19. *Sträuli P.*: Erreichte und erstrebte Ziele der Metastasenforschung. *Oncologia (Basel)* **15**, 123 (1962).
 20. *Ludwig J.*: Tumorzellen in Blut und Lymphe. *Oncologia (Basel)* **14**, 174 (1961).
 21. *Witte S.*: Diskussion in: *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Bd. IV, S. 254. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1961.
 22. *Haemmerli Gisela et Sträuli P.*: Osteoklasten im peripheren Blut – ein Beitrag zur Differentialdiagnose von Tumorzellen im Blut. *Klin. Wschr.* **41**, 396 (1963).
 23. *Bourret F.*: La mégacaryocytémie des cancéreux. Thèse, Nancy 1963. 76 p.
 24. *Rutishauser E. et Lagier R.*: Communication personnelle, 1963.