Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 20 (1964)

Artikel: Réactions générales (humorale, hématologiques et métaboliques) de l'organisme à l'implantation de la tumeur

Autor: Clément, F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307562

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D: 616.006.04 : 616.0/8

Clinique médicale universitaire de Lausanne – Directeur Prof. A. Vannotti

Réactions générales (humorales, hématologiques et métaboliques) de l'organisme à l'implantation de la tumeur

Par F. Clément

Le tableau classique de la maladie cancéreuse se compose d'un ensemble de manifestations locales et générales. Nous connaissons bien la symptomatologie, propre à chaque forme de néoplasie, qui dépend de la situation, de la structure, du volume de la tumeur ou de ses métastases: ce sont des phénomènes obstructifs, irritatifs ou destructifs; les symptômes peuvent rester régionaux ou, au contraire, concerner l'organisme tout entier; nous assisterons alors à des complications telles que l'urémie par compression des urethères, le diabète insipide lors de métastases hypophysaires ou l'insuffisance surrénalienne par destruction métastatique des glandes surrénales. Cet aspect du problème est bien connu et nous le laisserons de côté.

En revanche, on a pu observer, au cours de ces dernières années, que le développement et la dissémination métastatique du cancer peuvent s'accompagner de toute une série de réactions générales, dites paranéoplasiques [1], qui sont liées au processus tumoral par une pathogénie complexe aux mécanismes plus ou moins indirects.

Ces faits méritent d'être connus car ils peuvent nous rendre attentifs à l'existence ou à la dissémination d'une tumeur. Ce sont les réactions générales de cette nature que nous avons l'intention de décrire à l'aide de quelques exemples cliniques.

Un homme de 48 ans, entrepreneur, voit son état s'altérer au courant de décembre 1956. Il est admis à l'hôpital où nous constatons une diminution importante de la force musculaire aux 4 membres, une parésie vésicale, une tachycardie et une hypertension. Les examens de laboratoire révèlent l'existence d'une hypokaliémie à 3 mEq/1; avec l'administration de potassium, les signes cliniques s'amendent et la kaliémie se corrige, puis rechute peu avant la mort. On observe une très forte

élimination des corticoïdes urinaires. D'autre part les formules sanguines montrent une leucocytose à 15 500 puis 21 000 par mm^3 avec 82 puis 95 % de polynucléaires neutrophiles, ainsi que la présence de quelques érythroblastes et myélocytes et une élévation des thrombocytes; la moelle sternale est infiltrée par de nombreuses cellules tumorales. L'éosinophilie est nulle chez ce patient à cause de son hypercorticisme probablement. L'autopsie met en évidence un épithélioma à petites cellules de la bronche inféro-postérieure gauche qui n'était pas visible sur la radiographie thoracique et de nombreuses métastases osseuses et viscérales, en particulier dans la surrénale gauche qui est détruite; la surrénale droite en revanche a un aspect normal.

L'intérêt de cette observation réside dans la coïncidence assez rare de deux manifestations de nature différente du cancer. D'une part des perturbations hématologiques vraisemblablement en relation avec l'infiltration métastatique de la moelle, d'autre part un hypercorticisme secondaire à la tumeur, mais indépendant du processus métastatique.

Les manifestations d'*hypercorticisme* secondaire à des tumeurs malignes indépendantes de l'axe hypophyso-surrénalien ont fait l'objet de nombreuses publications au cours de ces dernières années [2, 3]; ces hypercorticismes surviennent à un âge en moyenne plus avancé que celui des vrais Cushing et plus précoce que celui des cancers bronchiques en général. Ce sont les carcinomes bronchopulmonaires, surtout les formes dites à petites cellules, qui sont de loin le plus souvent responsables; mais des hypercorticismes ont été aussi signalés chez des patients porteurs de tumeurs thymiques non lymphatiques et de tumeurs pancréatiques, parfois langerhansiennes. Généralement il existe déjà des métastases. Il peut s'agir d'un syndrome de Cushing complet ou seulement d'un signe isolé de ce syndrome. Ainsi l'hypokaliémie, si rare dans le vrai Cushing, est ici presque constante; elle s'accompagne habituellement d'une alcalose métabolique. On note aussi fréquemment l'importance de la myasthénie, la fréquence d'œdèmes des membres inférieurs et de troubles psychiques. L'évolution est souvent foudroyante. L'élimination des 17-hydroxy-corticostéroïdes est toujours élevée, davantage que dans le Cushing en général; les 17-cétostéroïdes sont habituellement augmentés, l'aldostéronurie presque constamment basse.

A l'autopsie on constate dans la majorité des cas une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales; celles-ci contiennent une fois sur trois des métastases uni- ou bilatérales. Parfois les surrénales ne montrent aucune modification.

Un patient[1], âgé aussi de 48 ans, présente à l'admission à l'hôpital,

[1] Observ. des Drs C. Perret et S. Montani.

une hypokaliémie à 1,8 mEq/l avec une importante alcalose métabolique. Il est extrêmement fatigué, on note des œdèmes malléolaires, une hypertension et une hyperglycémie. Les 17-hydroxy-corticoïdes sont très élevés (68 puis 195 mg par 24 heures), l'aldostéronurie est basse. Malgré la correction des troubles électrolytiques, l'évolution est rapidement fatale. Ici de nouveau l'autopsie révèle un carcinome bronchique à petites cellules avec de multiples métastases. Les surrénales, fortement hyperplasiées, pèsent 41 g; elles contiennent quelques îlots métastatiques.

Quelle est la pathogénie de ces manifestations ? On pourrait imaginer que les métastases surrénaliennes puissent conduire à une hyperfonction de ces glandes; ceci est cependant bien improbable car ces métastases, très fréquentes, sont généralement asymptomatiques ou au contraire elles entraînent une insuffisance surrénalienne; en outre ce syndrome d'hypercorticisme s'observe le plus souvent chez des porteurs de cancer sans métastases dans les surrénales.

Pratiquement il est actuellement à peu près certain qu'il existe chez ces patients une hyperactivité de type ACTH dans le plasma. S'agit-il d'une sécrétion par la tumeur d'une substance de type CRF capable de stimuler la production d'ACTH par l'hypophyse ? Certains travaux pourraient y faire penser. En fait il est bien plus probable que la tumeur ou ses métastases sécrètent directement une substance «ACTH-like». En effet, l'activité corticotrope a été trouvée plusieurs fois augmentée, non seulement dans le plasma, mais aussi dans la tumeur ou ses métastases, alors qu'elle était diminuée dans l'hypophyse. L'effet généralement nul de l'administration de déxaméthazone à ces patients semble aussi confirmer que l'hypophyse n'est pas en cause.

Nous ne nous arrêterons pas sur les hypercorticismes secondaires à un carcinome surrénalien ou hypophysaire.

Les tumeurs de la thyroïde n'entraînent que rarement une hyperthyréose. Parfois la métastase capte l'iode et provoque une hyperproduction de thyroxine. Plus souvent, on peut voir l'iode se fixer aux métastases à la suite de la stimulation qui résulte de l'exérèse de la tumeur ou de l'injection de TSH [4]; sur le scintigramme à l'I^{131} reproduit ci-contre (fig. 1), on voit bien apparaître les métastases crâniennes d'un carcinome thyroïdien. Il faudra cependant prendre garde dans l'interprétation du scintigramme au fait récemment découvert que les tumeurs gastriques et même leurs métastases sont capables de fixer l'I^{131}. Le plus souvent le patient reste euthyroïdien; quelquefois l'analyse chromatographique de son sérum révèle des troubles importants de l'hormonogénèse et dans ces cas on peut voir apparaître le tableau de

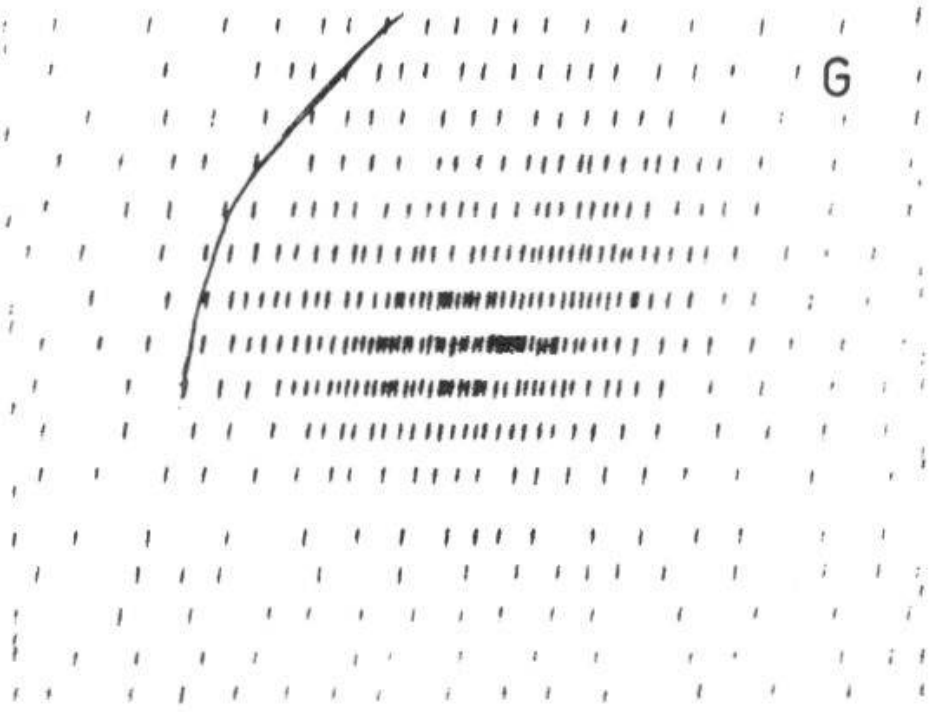

Fig. 1. Scintigramme à l'I^{131} mettant en évidence des métastases crâniennes d'un carcinome thyroïdien.

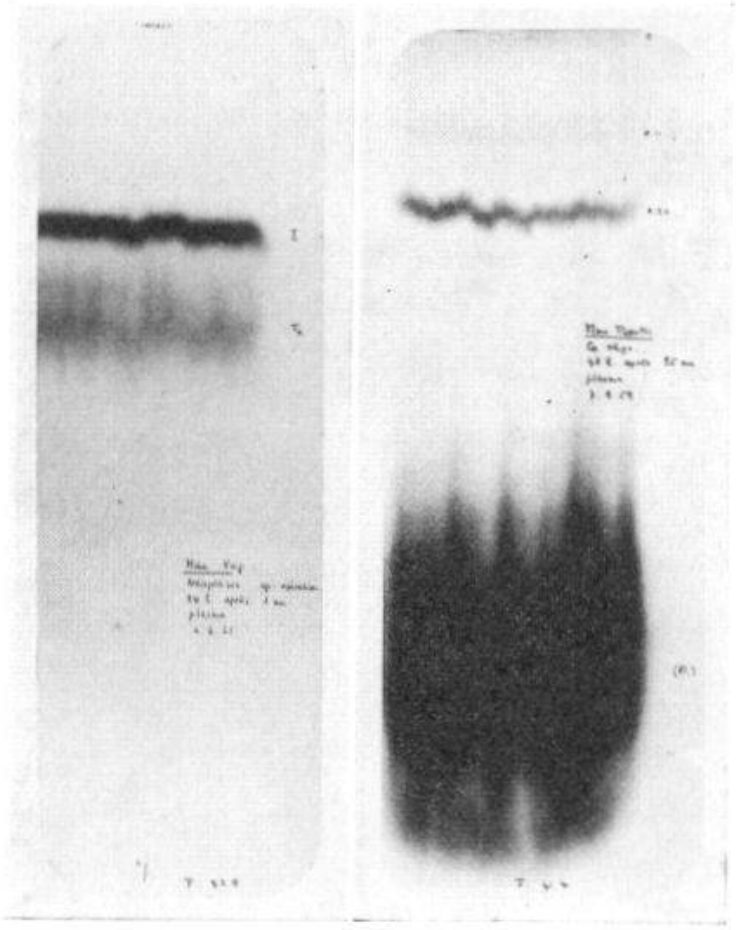

Fig. 2. Autoradiographies de chromatogrammes pratiqués après administration d'I^{131}. A droite, disparition de la thyroxine et présence du composé U.

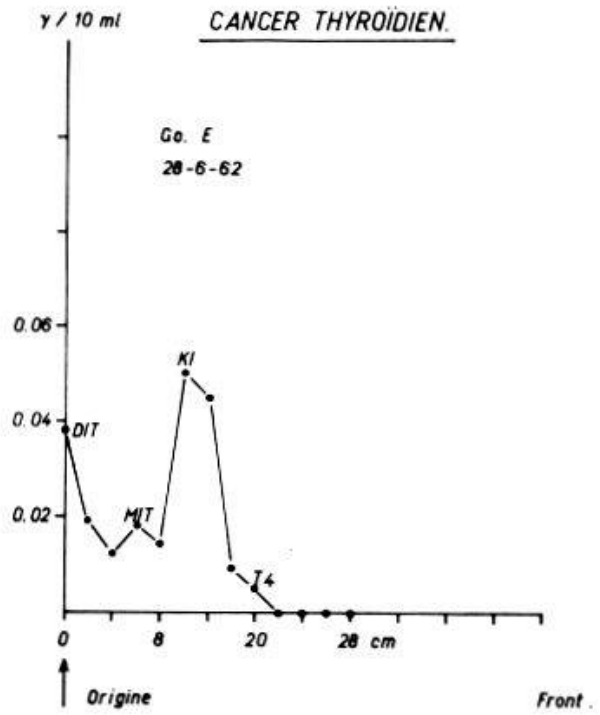

Fig. 3. Chromatographie chimique lors de cancer thyroïdien montrant l'accumulation de précurseurs hormonaux (Scintigramme et chromatographies provenant de la collection des Drs *Th. Lemarchand* et *B. Scazziga*).

l'hypothyréose. Comme le montre l'auto-radiographie d'un chromatogramme pratiqué après administration d'I^{131} (fig. 2) on voit parfois une importante tache absente chez le sujet normal, dite composé U; il s'agit là de peptides iodés dérivés de la thyréoglobuline qui ont passé dans la circulation à la suite d'un trouble de la protéolyse et d'une modification de la perméabilité du follicule. La thyroxine peut être encore présente ou avoir disparu. Le cancer de la glande thyroïde peut aussi provoquer un blocage dans la synthèse hormonale qui aboutit, comme le montre la chromatographie chimique (fig. 3), à côté des constituants normaux: iodures, T4, T3, à l'accumulation dans le sang de précurseurs hormonaux mono-, diiodotyrosine et de iodoprotéines [5].

A côté de ces faits, il existe des observations d'*hyperthyroïdies* apparemment secondaires à des carcinomes non thyroïdiens. Nous avons récemment eu l'occasion d'observer un patient de 65 ans qui a maigri de 10 kg, se plaint d'une toux sèche et présente des sudations abondantes, un léger trémor et des accès de tachycardie paroxystique. Un métabolisme de base à + 53% confirme l'état d'hyperthyréose. Le scintigramme permet d'exclure un cancer thyroïdien, mais les images radiographiques et bronchographiques rendent hautement vraisemblable l'existence d'un néoplasme dans le lobe supérieur du poumon gauche avec adénopathies hilaires. La confirmation nécroptique n'a mal-

heureusement pas pu être pratiquée. Il existe actuellement une quarantaine de cas publiés de cette nature [6]. La plupart sont des cancers digestifs, souvent aussi des carcinomes bronchiques ou prostatiques. Ces cas surviennent en moyenne à un âge plus avancé que la maladie de Basedow et, fait inhabituel également, concernent aussi souvent des hommes que des femmes. Les manifestations cliniques sont nettes et les épreuves fonctionnelles à l'I^{131} sont caractéristiques; il est intéressant de noter cependant que le goitre est généralement faible et l'exophtalme absent.

On a parlé d'augmentation de consommation de la thyroxine par la tumeur elle-même, de réactions de défense de l'organisme, mais la rareté de ces syndromes rend bien plus vraisemblable l'hypothèse de la sécrétion par la tumeur d'une substance douée d'une activité hormonale. Il devrait s'agir alors d'une substance «TSH-like». L'absence d'exophtalmie serait bien compatible avec les travaux qui tendent à démontrer que le facteur exophtalmiant est distinct de la TSH, identique peut-être à l'hormone d'activation thyroïdienne à action retardée récemment mise en évidence par Adams.

En outre il semble exister un syndrome de sécrétion exagérée d'*hormone antidiurétique* ou d'«ADH-like» au cours de certains carcinomes bronchiques. C'est le syndrome dit de Schwartz ou de «sécrétion inappropriée d'ADH» caractérisé par des urines hyperconcentrées avec un plasma hypotonique.

Des mélanodermies ont aussi été signalées en particulier dans des cas où l'on a trouvé une activité «ACTH-like» dans le plasma et dans la tumeur, suggérant cette fois-ci une activité de type *MSH*.

Enfin dans quelques carcinomes du foie chez l'enfant on a observé des pubertés précoces liées à la sécrétion par la tumeur de substances à *activité gonadotropique* stimulant les cellules de Leydig [7].

Il semble donc que la tumeur, et tout particulièrement le cancer bronchique soit capable de synthétiser la plus grande partie des hormones hypophysaires; comme nous allons le voir, la libération de substances rappelant les hormones périphériques paraît aussi possible.

Les *hypercalcémies* secondaires à des adénomes ou cancers parathyroïdiens et lors de métastases osseuses sont classiques. Plusieurs cas sont maintenant connus d'hypercalcémie survenant au cours de l'évolution de certains cancers viscéraux non parathyroïdiens et sans métastases osseuses [8]. Il s'agit principalement de cancers bronchiques, rénaux, gynécologiques; un cas de cancer pancréatique a été observé chez nous [9]. La relation de causalité entre le cancer et l'hypercalcémie a été établie plusieurs fois, comme pour la plupart de ces manifestations

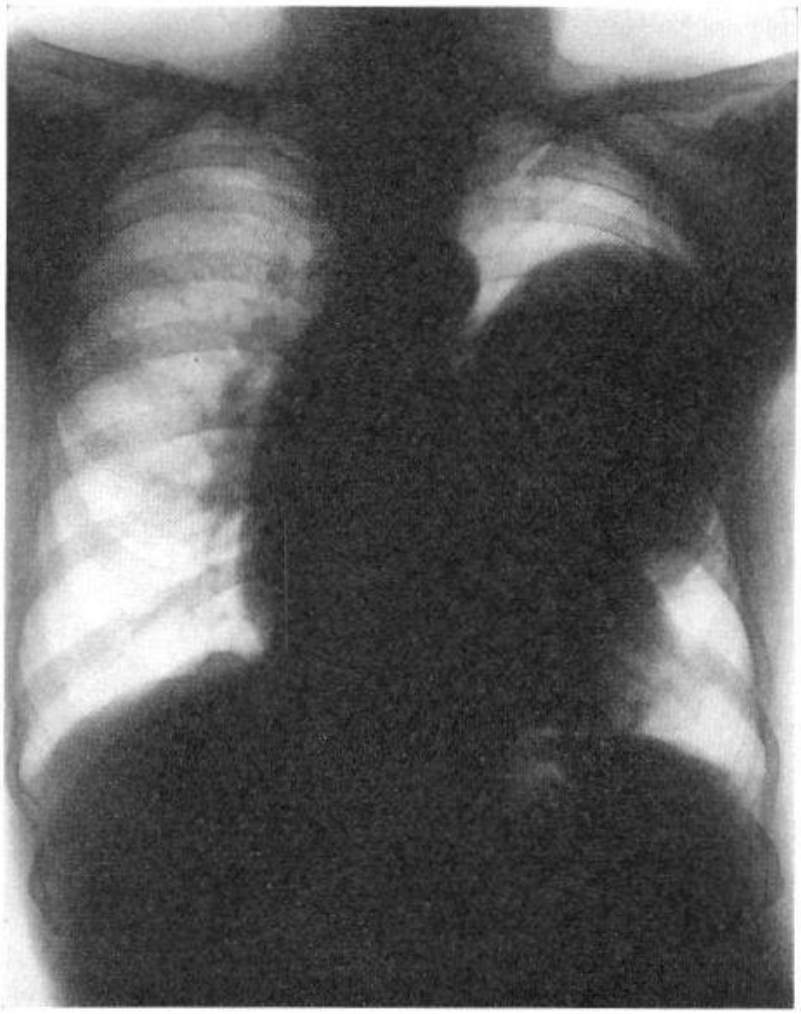

Fig. 4. Tumeur mésenchymateuse hypoglycémiante chez un patient de 63 ans.

endocriniennes, par la disparition des troubles après exérèse de la tumeur et leur réapparition lors de la généralisation. Une inhibition de la réabsorption tubulaire du phosphore a été démontrée dans ces cas. Il s'agit vraisemblablement de la libération d'une substance «parathormone-like» ou capable de stimuler la parathyroïde. A l'opposé on peut observer des *hypocalcémies*, secondaires à la libération de trypsine et de lipase par des cancers fonctionnels des acini pancréatiques.

Notons ici qu'il existe des syndromes *carcinoïdes* au sens clinique et biochimique du terme, non seulement chez les porteurs de la tumeur particulière de l'intestin grêle, mais aussi chez des sujets atteints de néoplasmes bronchiques ou digestifs avec histologie de type carcinoïde ou non [10].

Enfin certaines tumeurs peuvent s'accompagner d'*hypoglycémie*. Mis à part les processus destructifs du foie ou de l'hypophyse et les tumeurs pancréatiques, on trouve des hypoglycémies dans 3 groupes différents:

1° Des tumeurs surrénaliennes, ovariennes et testiculaires.

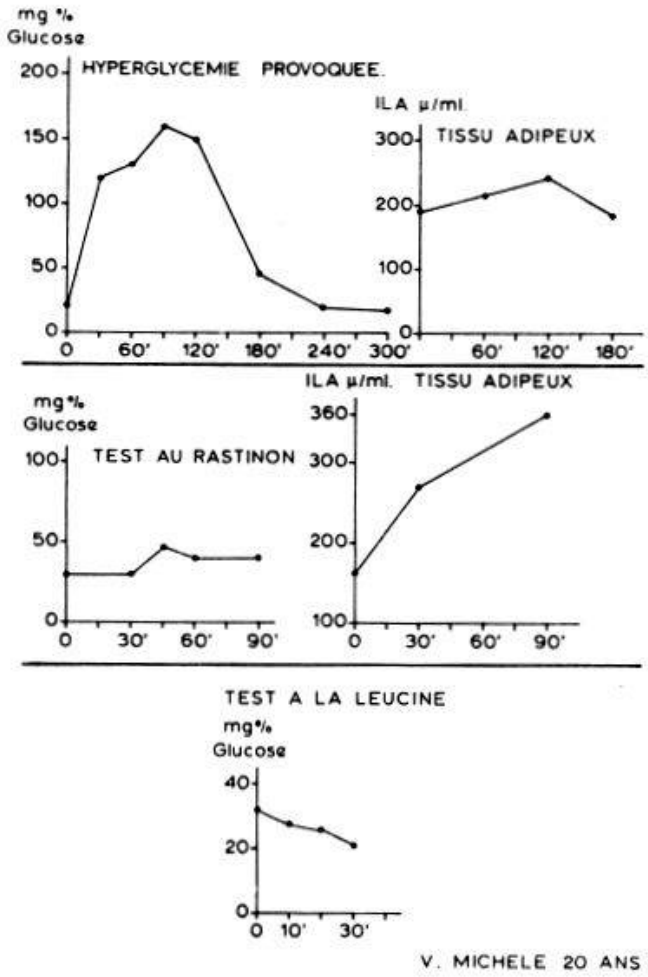

Fig. 5. Tests fonctionnels pratiqués chez une patiente de 20 ans atteinte d'un corticosurrénalome virilisant et hypoglycémiant. (Coll. du Dr. B. Ruedi).

2° Des cancers primitifs du foie.

3° Certaines tumeurs mésenchymateuses dont il existe actuellement 39 cas connus [11]. Celles-ci sont tantôt thoraciques, tantôt intrapéritonéales, tantôt rétropéritonéales. Elles sont souvent très volumineuses, évoluant pendant longtemps et se manifestant par des hypoglycémies à jeun. Les tumeurs intrathoraciques sont bénignes; les autres peuvent être malignes.

Un patient de 63 ans a présenté pendant 7 mois des absences et des épisodes confusionnels au cours desquels la glycémie oscillait autour de 50 mg%. La radiographie montrait une énorme masse intrathoracique gauche (fig. 4); l'état respiratoire ne permettait pas d'en pratiquer l'exérèse. L'examen nécroptique a confirmé la nature fibroblastique vraisemblablement bénigne de cette tumeur.

Les tests fonctionnels permettent en principe mais non toujours de suspecter l'origine organique de l'hypoglycémie. Chez une jeune fille de 20 ans atteinte d'un cortico-surrénalome avec virilisation et hypogly-

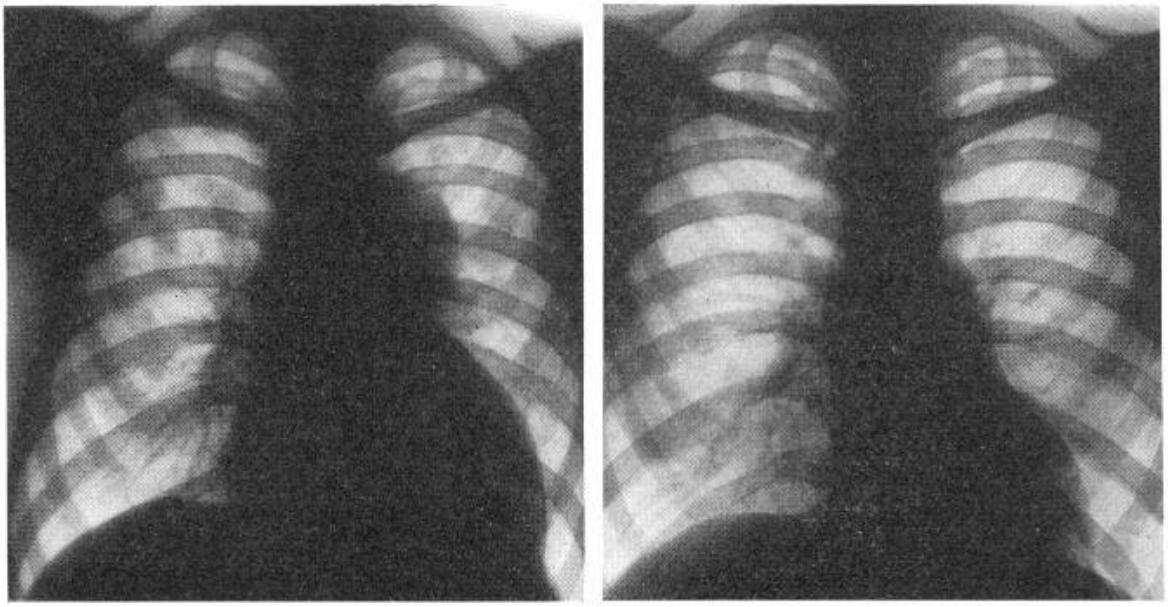

Fig. 6. Métastases pulmonaires et médiastinale d'un chorio-épithéliome, avant et après traitement antimitotique, chez un patient de 25 ans présentant une gynécomastie bilatérale.

cémie descendant jusqu'à 20 mg%, ces épreuves ont donné les résultats suivants (fig. 5): l'hyperglycémie provoquée est de type prédiabétique, l'insulinémie, mesurée par le test biologique au tissu adipeux, s'élève normalement, le test à la leucine montre une diminution de la glycémie caractéristique d'un hyperinsulinisme d'origine organique.

De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été avancées. La consommation accrue de glucose par les cellules tumorales paraît difficilement pouvoir entraîner une hypoglycémie; il est bien plus probable que la tumeur sécrète une substance à activité insulinosemblable; nous avons pu d'ailleurs mettre en évidence une telle activité dans des extraits tumoraux [12].

Dernière manifestation de type endocrinien, la *gynécomastie* peut survenir au cours de l'évolution de diverses tumeurs: les cortico-surrénalomes et les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig, les dysembryomes malins et, surtout, les carcinomes bronchiques où elle s'observerait dans 5% des cas environ. Son apparition relève de mécanismes complexes mettant à contribution des phénomènes endocriniens et neurologiques. L'hyperœstrogénisme, parfois net [13], est le plus souvent très discret, voire absent. Par contre le rôle du système nerveux paraît plus important: des modifications du tonus sympathique peuvent augmenter la réceptivité de la glande mammaire à un taux hormonal normal ou subnormal [14]. Ce mécanisme, certain pour les lésions du rachis à la hauteur de D4 D5 D6 est probablement responsable des gynécomasties souvent

Fig. 7. Tassement de D5, D6 chez un patient de 64 ans souffrant d'un myélome multiple et présentant une gynécomastie unilatérale à droite.

unilatérales des tumeurs bronchiques et médiastinales; la section du pneumogastrique entraîne d'ailleurs leur régression.

Comme gynécomastie «endocrinienne», nous donnerons l'exemple d'un patient de 25 ans atteint de métastases pulmonaires multiples d'un chorio-épithéliome. Le taux des gonadotrophines chorioniques, extrêmement élevé au départ (> 900 000 unités-rate), se normalise après traitement antimitotique combiné selon les schémas de Li tandis que les métastases pulmonaires s'effacent (fig. 6). La gynécomastie, nette au début, diminue d'importance, sans toutefois disparaître complèment, peut-être à cause de la persistance d'une petite adénopathie médiastinale.

A l'opposé, citons un cas de gynécomastie purement neurologique: il s'agit d'une hyperplasie mammaire assez importante, unilatérale, apparue subitement chez un patient de 64 ans sur un tassement d'origine myélomateuse de D5 D6 (fig. 7). Tous les dosages hormonaux sont normaux chez ce malade.

Mais la pathogénie de la gynécomastie néoplasique peut être complexe: un patient de 66 ans est atteint d'un carcinome de type indifférencié de

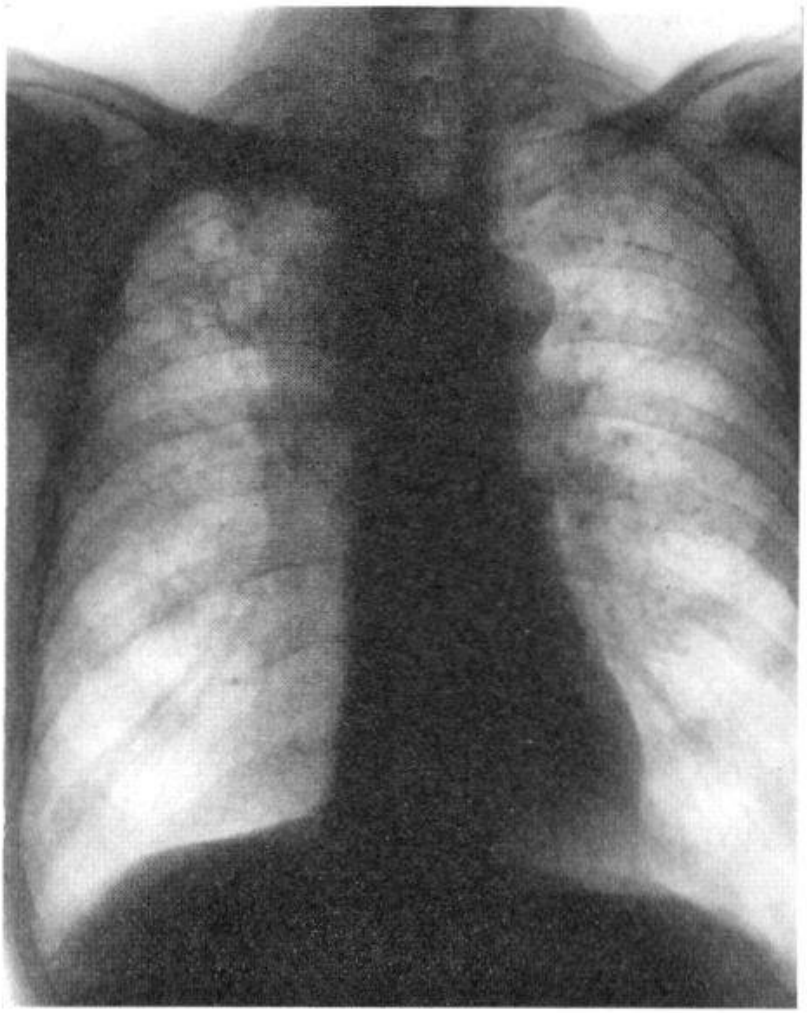

Fig. 8. Carcinome de la bronche lobaire supérieure droite chez un patient de 66 ans ayant développé une gynécomastie unilatérale droite.

la bronche lobaire supérieure droite (fig. 8). Il présente une gynécomastie d'apparition assez rapide, vérifiée histologiquement et localisée seulement à droite. Cependant le mécanisme neurotrophique n'est pas seul en cause dans ce cas puisqu'il existe une augmentation des œstrogènes décelée biologiquement et se manifestant cliniquement par une pilosité pubienne de type féminin.

Chez un malade porteur d'un carcinome de la cortico-surrénale féminisant avec dissémination en particulier médiastinale, nous avons pu observer une gynécomastie avec dysacromélie débutante évoquant un syndrome de Bariéty-Coury, syndrome généralement caractéristique d'un carcinome bronchique.

Ce terme de dysacromélie exprime la prédominance aux extrémités des membres de ces atteintes douloureuses *articulaires et osseuses* que l'on peut rencontrer au cours de l'évolution des tumeurs intra-thoraciques.

Le simple hippocratisme digital avec ses ongles en verre de montre

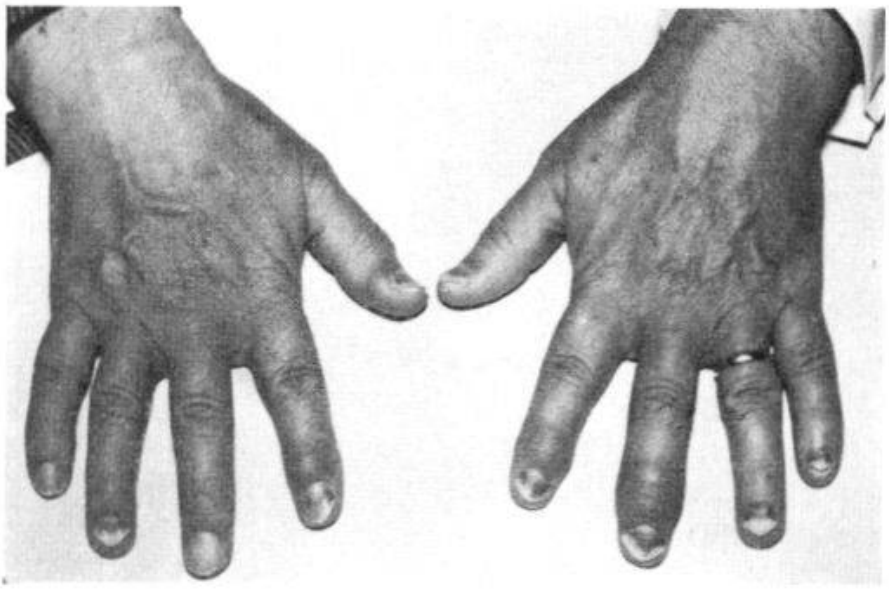

Fig. 9. Hippocratisme digital au cours de l'évolution d'un carcinome bronchique à petites cellules.

et l'hypertrophie des parties molles de la phalange distale est bien banal (fig. 9); il correspond cependant dans 10 à 20% des cas à un cancer pulmonaire. La survenue d'arthralgies prédominant aux grosses articulations distales chez un homme d'âge mûr doit aussi toujours faire penser à une tumeur bronchique. Dans l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie on retrouve l'hippocratisme et les arthralgies, souvent intenses, mais l'épaississement des parties molles, important, atteint toutes les phalanges et les radiographies révèlent une périostose engainante, coulée le long de la diaphyse des os longs (principalement cubitus, radius, tibia et péroné). Ce syndrome correspond 9 fois sur 10 à une tumeur maligne bronchopulmonaire ou médiastinale, le plus souvent à un carcinome bronchique; il s'observe dans la moitié des cas de mésothéliomes pleuraux.

Le rôle de l'hypoxémie dans le déterminisme de ces syndromes a pu être éliminé; les hypothèses actuelles doivent tenter d'expliquer pourquoi la section sus-hilaire du pneumogastrique permet de faire rétrocéder tous les symptômes [15]. Il s'agirait alors soit d'un mécanisme neurotrophique proche de celui qui est à l'origine des gynécomasties soit d'une hypersécrétion d'hormone somatotrope consécutive à une excitation neuro-végétative à point de départ médiastinal. Plusieurs ressemblances cliniques et biologiques avec l'acromégalie viendraient soutenir cette conception [16].

Nous venons de voir toute une série de manifestations liées à l'action à distance du cancer par voie endocrine ou neuro-végétative. Il existe divers autres phénomènes qui sont engendrés par la tumeur par des pro-

cessus totalement inconnus mais vraisemblablement humoraux. La multiplicité des facteurs incriminés: viraux, immunologiques, carentiels, toxiques, montre bien la fragilité des hypothèses qui ont été avancées.

En premier lieu il faut souligner les atteintes dégénératives du *système nerveux central* [17, 18]. Décrites en 1948 par *Danny Brown*, elles ont fait l'objet depuis lors de nombreux travaux; les auteurs français parlent de paranéoplasies neurologiques pour insister sur ce qui constitue leur définition même: leur étiologie non métastatique. Et c'est précisément avec les atteintes métastatiques en particulier la carcinomatose méningée que le diagnostic est souvent très difficile. Les principaux tableaux cliniques de ces troubles neurologiques sont la neuropathie sensitive de Danny Brown avec atteinte de la sensibilité profonde et la neuropathie motrice. Sous la dénomination commune de troubles neuro-musculaires, certains auteurs groupent les myopathies que l'on peut aussi observer et la neuropathie motrice qui sont difficiles à distinguer; ces troubles sont les plus fréquents et se manifestent principalement par une faiblesse avec hypotrophie prédominant aux muscles proximaux des membres inférieurs; le patient ne peut plus faire les montées. On décrit aussi une neuropathie mixte sensitivo-motrice, des troubles psychiques variés et surtout des troubles cérébelleux.

Ces manifestations se rencontrent principalement au cours des cancers bronchiques qu'elles peuvent précéder de plusieurs années. Mais il est intéressant de noter que l'on ne retrouve pas ici la prédominance du carcinome à petites cellules.

Très récemment enfin Richardson a décrit sa leucoencéphalite multifocale progressive qui se manifeste le plus souvent par une hémiparésie. Il s'agit de foyers de démyélinisation. Les hémopathies malignes en sont bien plus souvent responsables que les carcinomes.

C'est aussi avec les troubles neurologiques qu'il faut classer ces curieux nodules blanchâtres décrits par *Streiff* sous le nom de *rétinopathie dysorique* et qui ne provoquent pas de troubles de la vision.

La présence d'un néoplasme peut aussi entraîner des perturbations *musculaires et cutanées*. Nous venons de faire allusion aux myopathies; il faut y ajouter les *syndromes myasthéniques*, qui réagissent à la prostigmine. Leur association aux tumeurs thymiques, bénignes ou parfois malignes est bien connue; mais on peut aussi les observer avec divers cancers surtout le carcinome bronchique à petites cellules.

La *dermatomyosite* et sa forme purement musculaire la *polymyosite* sont parfois satellites d'un cancer latent. Aux atteintes musculaires douloureuses se joint souvent un érythème péri-orbitaire. Dans le 15%

des cas de dermatomyosites on découvre une tumeur maligne le plus souvent bronchique, gastrique, du sein ou de l'ovaire.

40 cas d'association cancer et *sclérodermie* sont connus; il s'agit ici surtout de femmes et le cancer pulmonaire «alvéolaire» occupe la première place.

Parmi les lésions cutanées signalons aussi l'*acanthosis nigricans*, avec son aspect crasseux, révélateur une fois sur trois d'un cancer, le plus souvent gastrique, l'*ichtyose*, le zona qui peut traduire une lésion radiculaire métastatique ou non et enfin la dermatose de *Dühring-Brocq*.

Dans les modifications humorales et métaboliques notons encore les hyperlipémies, les hypercholestérolémies, l'amylose et surtout le grand problème des perturbations enzymatiques [19].

Dans le domaine de la clinique relevons la *protéinurie*, signalée par *Reubi;* les fameuses *fièvres* cancéreuses apparaissent principalement au cours de l'hypernéphrome et du cancer primitif ou secondaire du foie; elles seraient suggestives surtout lorsqu'elles présentent une récurrence régulière ou une dissociation sphygmo-thermique.

Perturbations hématologiques

a) *Sang et organes hématopoïétiques*

Les modifications hématologiques que l'on observe chez les cancéreux peuvent se ramener à 2 grands ordres de phénomènes: les phénomènes productifs et les phénomènes destructifs, les deux étant d'ailleurs fréquemment intriqués. Dans les phénomènes destructifs nous rangerons les aplasies médullaires et les cytopénies; dans la grande majorité des cas, mais non dans tous, ils sont liés à une métastatisation de la moelle. Par contre les phénomènes de type productif paraissent bien souvent totalement indépendants de cette métastatisation.

Voyons rapidement quelles sont les modifications «productives» de l'hémogramme. Les *polynucléoses* neutrophiles sont très fréquentes, expliquées en principe par les phénomènes infectieux et nécrotiques tumoraux; il arrive cependant quelquefois qu'elles montent très haut et dépassent la valeur de 100 000 cellules au mm^3; ces réactions leucémoïdes peuvent s'accompagner d'une déviation à droite, ne comportant que des neutrophiles mûrs ou au contraire d'une déviation à gauche et d'une myélémie avec ou sans érythroblastose [20]. *L'éosinophilie* est d'observation courante; elle est notée dans plus de 10% des cancers, généralement modérée, elle peut dépasser 80 000 par mm^3; bien que très banale, l'éosinophilie peut revêtir une véritable valeur diagnostique lorsqu'on l'observe chez un patient fébrile, situation dans laquelle le

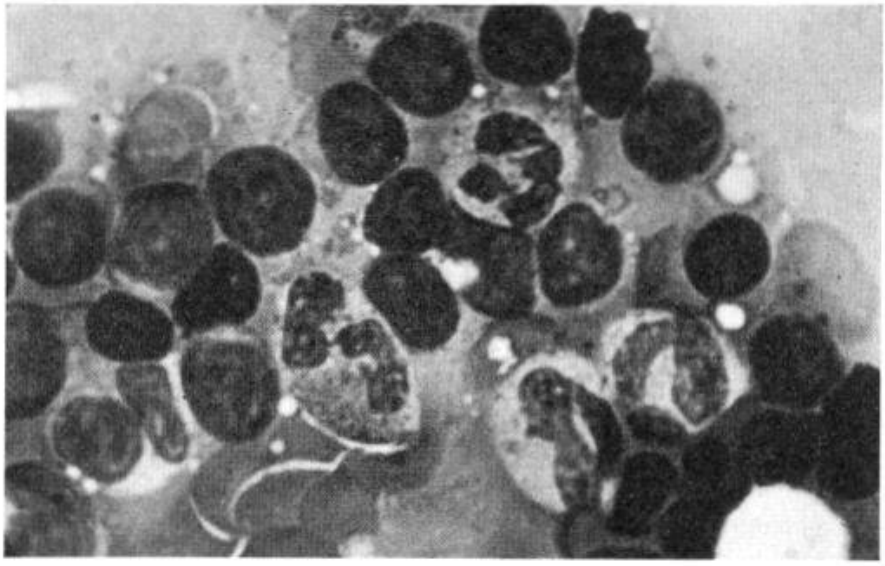

Fig. 10. Moelle lymphocytaire chez un patient de 68 ans souffrant d'un épithélioma spino-cellulaire de l'œsophage.

taux des éosinophiles chute en général. L'augmentation discrète des *basophiles* a aussi été signalée.

Dans le domaine des mononucléaires, les réactions *leucémoïdes lymphoïdes* nous paraissent d'un intérêt tout particulier. Chez un patient de 68 ans, atteint d'un épithélioma spino-cellulaire de l'œsophage, nous avons pu observer une lymphocytose à 84% sur 16 000 leucocytes par mm^3; la moelle, de richesse moyenne, contenait 67% le lymphocytes (fig. 10); aucune cellule extra-hématopoïétique n'était visible; la rate dépassait de deux travers de doigt le rebord costal. Après radiothérapie du cancer, tous les signes d'hyperplasie lymphoïde ont disparu pour reparaître 8 mois plus tard. Ces réactions lymphoïdes peuvent concerner le sang et tous les territoires hématopoïétiques, réalisant alors le tableau complet de la leucémie lymphatique chronique ou seulement l'un de ces territoires. Dans 10 à 20% des cas on décèle un cancer épithélial, le plus souvent de la peau ou de l'estomac, des bronches ou du sein [21]. Les *hypermonocytoses*, aux cellules souvent atypiques, sont classiques. Quant aux *plasmocytoses* sanguines elles sont très rares malgré la fréquence des plasmocytoses médullaires.

Trois cas de *thrombocythémies* secondaires à des cancers sont connus.

En complément de ces données de la littérature, nous avons effectué une enquête chez 56 cancéreux pulmonaires, 25 porteurs d'autres tumeurs malignes et 33 diabétiques à titre de témoins (fig. 11, 12 et 13). Les principales constatations que nous avons pu faire sont les suivantes: la fréquence d'une leucocytose au-dessus de 9000 par mm^3 est à peine plus grande chez les cancéreux pulmonaires que chez les témoins diabétiques;

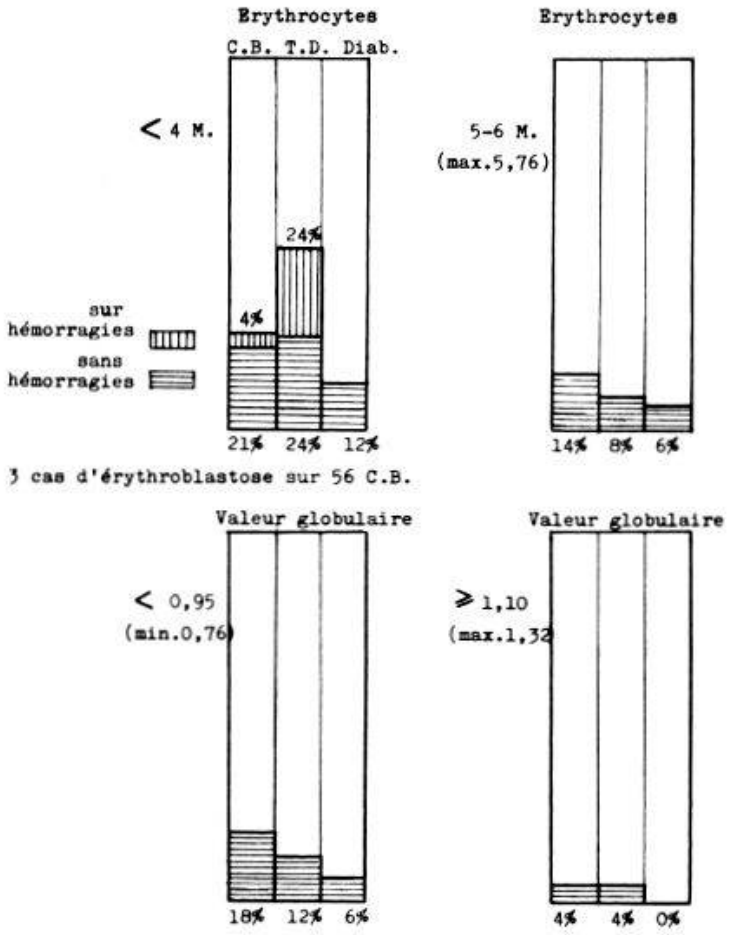

Fig. 11.

la déviation à droite s'observe nettement plus souvent, par rapport aux témoins, que la déviation à gauche; le pourcentage de myélémies est deux fois plus élevé; quant aux éosinophilies discrètes, si elles ne sont guère plus fréquentes chez les cancéreux que chez les témoins à l'admission, elles augmentent néanmoins fortement en cours d'hospitalisation. Le résultat le plus intéressant concerne les lymphocytes: il n'existe pas d'élévation modérée de la lymphocytose chez le cancéreux: le taux le plus haut était de 3300 par mm³. Par contre, une augmentation discrète des thrombocytes (au-dessus de 400 000 par mm³) est d'observation courante puisque nous la trouvons dans le 20% des cas de cancer pulmonaire. Chez un patient le nombre des thrombocytes atteignait 1 020 000 par mm³.

Et la série rouge? Elle peut être l'objet de deux perturbations très différentes: l'irruption des *érythroblastes* dans le sang, accompagnée le plus souvent d'une myélémie [22], est la manifestation la plus caractéristique de l'invasion de la moelle par les métastases; celles-ci proviennent le plus souvent de cancers des bronches, de l'estomac ou de la prostate. Cette érythroblastose, habituellement modérée, peut atteindre 15 000 par mm³; elle était de 11 600 dans un de nos cas de carcinome

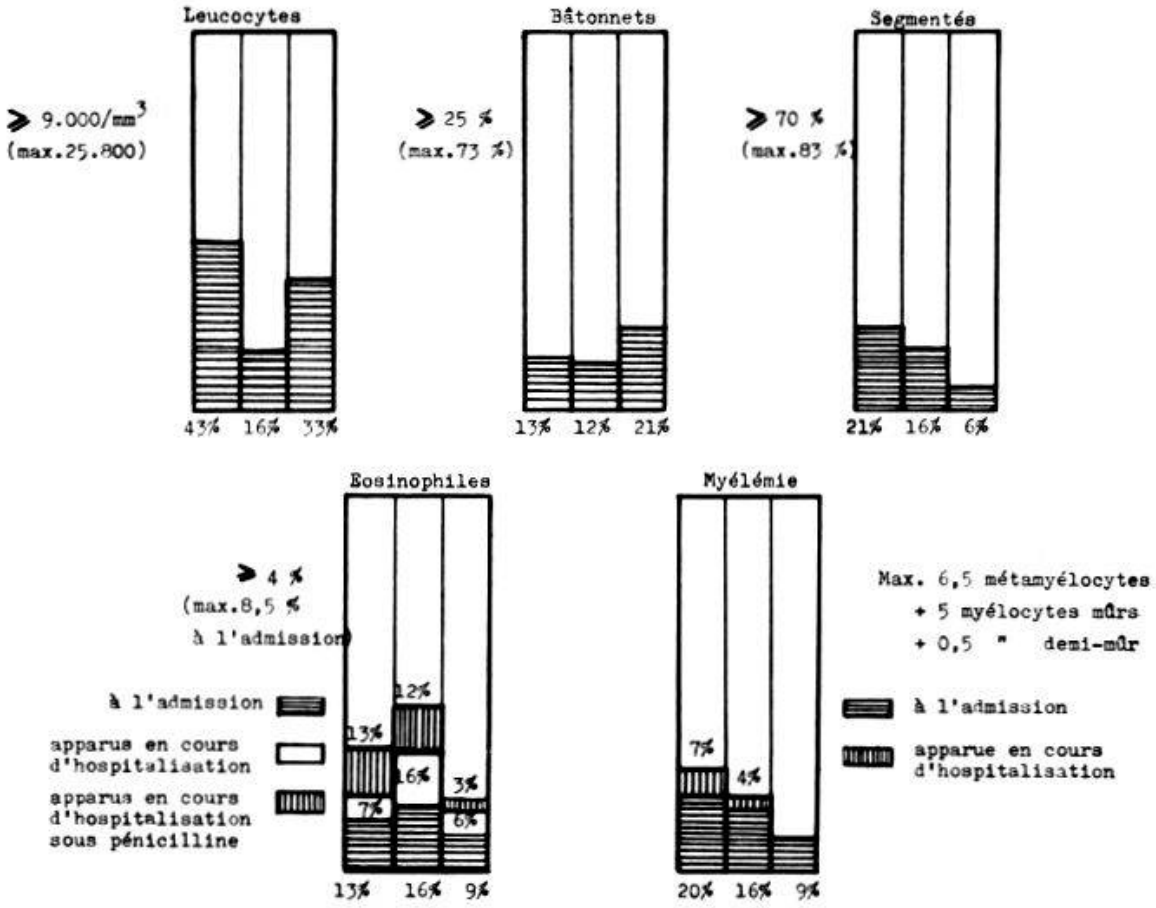

Fig. 12.

gastrique. Toujours accompagnée d'une anémie, voire d'une pancytopénie, elle refléterait une perturbation de l'érythropoïèse au contact des cellules néoplasiques.

On ne trouve par contre jamais de métastases médullaires chez les cancéreux qui présentent une *polyglobulie*. Cette polyglobulie, habituellement modérée, sans élévation concomitante des leucocytes ni des thrombocytes, sans splénomégalie, peut s'observer avec les cancers du rein (62 cas ont été publiés jusqu'à ce jour) [23], les hémangioblastomes du cervelet, le cancer thyroïdien et l'hépatome. Elle disparaît avec l'exérèse de la tumeur et reparaît avec la reprise du processus malin. Son déterminisme humoral est maintenant certain; dans quelques cas il a été possible de déceler un facteur érythropoïétique dans le plasma ou la tumeur. Il n'est cependant pas possible de dire s'il s'agit de la sécrétion par la tumeur d'une substance érythropoïétine-like ou de la stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine par le rein par exemple. Dans nos cas nous avons trouvé une légère augmentation du nombre des patients présentant entre 5 et 6 millions d'érythrocytes par mm^3 par rapport aux témoins.

Quant à la moelle des cancéreux elle peut être le siège de phénomènes soit péritumoraux soit diffus. Les proliférations du type érythro-

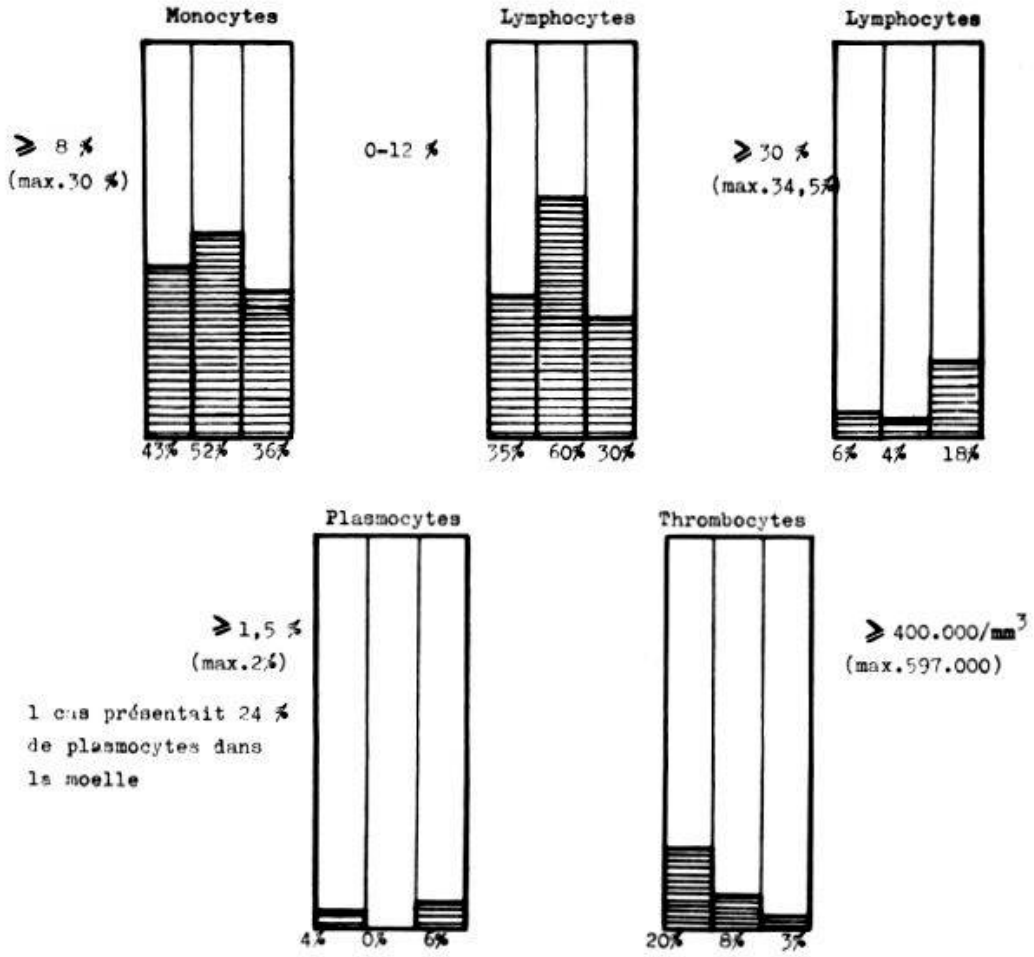

Fig. 13.

Fig. 11, 12 et 13. Résultats d'une enquête effectuée chez 56 cancéreux bronchiques (colonnes de gauche), 25 cancéreux non bronchiques (colonnes du milieu) et 33 diabétiques (colonnes de droite).

blastose, myélocytose, éosinophilie, plasmocytose, lymphocytose, mégacaryocytose ont été souvent signalées autour des cellules néoplasiques dans la moelle comme en dehors. Il ne fait donc pas de doute que le tissu tumoral est capable de provoquer à son contact des réactions cellulaires de ce genre. Cependant de telles proliférations peuvent aussi se produire en l'absence de cellules métastatiques; leur polymorphisme peut être suggestif au point de vue du diagnostic. Le myélogramme reflète en général l'hémogramme lorsque celui-ci est perturbé mais il est souvent modifié aussi en l'absence de manifestations périphériques. Ainsi la plasmocytose, rare dans le sang, est extrêmement fréquente dans la moelle, qu'il y ait ou non des métastases; généralement discrète et composée de plasmocytes mûrs, elle peut atteindre 80% et revêtir l'aspect de plasmoblastes. Nous avons pu observer une femme de 70 ans qui est décédée d'un carcinome vésiculaire et dont la moelle, peu dense en cellules, contenait 66% de plasmocytes (fig. 14). Il n'y avait de métastases ni sur les frottis ni sur les coupes; l'hémogramme montrait une pan-

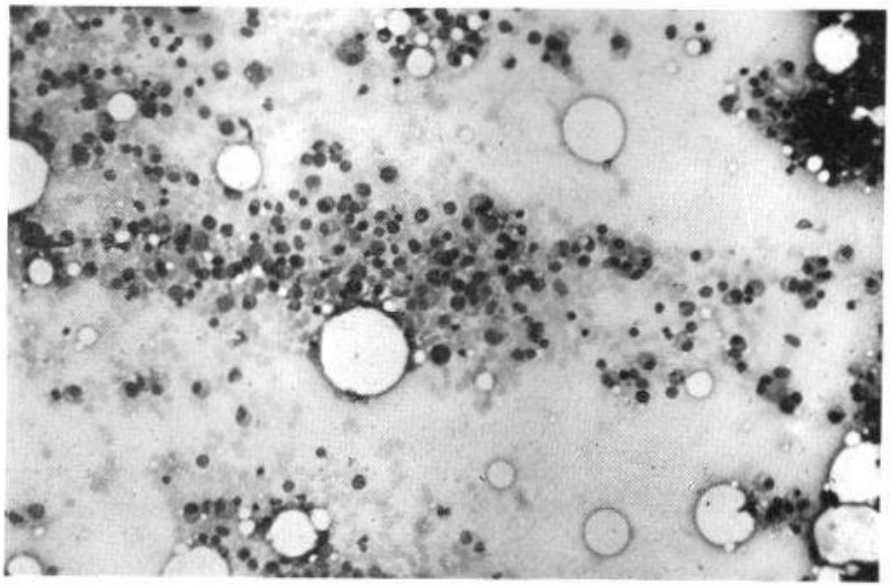

Fig. 14. Moelle plasmocytaire chez une patiente âgée de 70 ans atteinte d'un carcinome vésiculaire; à noter l'absence de métastases médullaires.

cytopénie avec 4 % de plasmocytes sur 650 leucocytes. D'autre part le tissu hématopoïétique normal est le plus souvent diminué qu'il y ait ou non des phénomènes productifs. A la moelle aplasique, généralement mais non toujours colonisée par les cellules métastatiques, correspondent les pancytopénies ou cytopénies isolées avec ou sans érythroblastomyélémies. Lorsqu'il existe en plus une évolution fibreuse ou même une métaplasie osseuse et une splénomégalie, le tableau complet de l'ostéomyélosclérose peut être réalisé. Sur le schéma suivant (fig. 15), nous avons voulu montrer l'intimité des relations entre les réactions aux cancers et les affections hématologiques depuis les insuffisances médullaires jusqu'aux dysprotéinémies en passant par les syndromes myéloprolifératifs.

Enfin l'*anémie cancéreuse* est extrêmement fréquente; elle peut relever de causes diverses que nous pensons pouvoir ramener à 6 groupes principaux:

1° L'*anémie par perte de sang* ne nous retiendra pas.

2° L'*anémie par manque de fer* caractérisée par l'hyposidérémie, est généralement normochrome, parfois déjà hypochrome. La carence en fer peut être la conséquence soit d'une spoliation prolongée, soit d'une déviation du fer de sa route normale. Il est nécessaire ici de s'arrêter un instant sur le problème du métabolisme du fer chez le cancéreux. Il est bien connu que la valeur du fer sérique est très souvent diminuée; généralement le taux sanguin de sidérophiline s'abaisse aussi de sorte que le coefficient de saturation n'est que peu diminué. Parfois cette hyposidérémie entraîne une anémie mais dans la majorité des cas elle reste un signe biologique isolé. Il semble que, comme dans les états in-

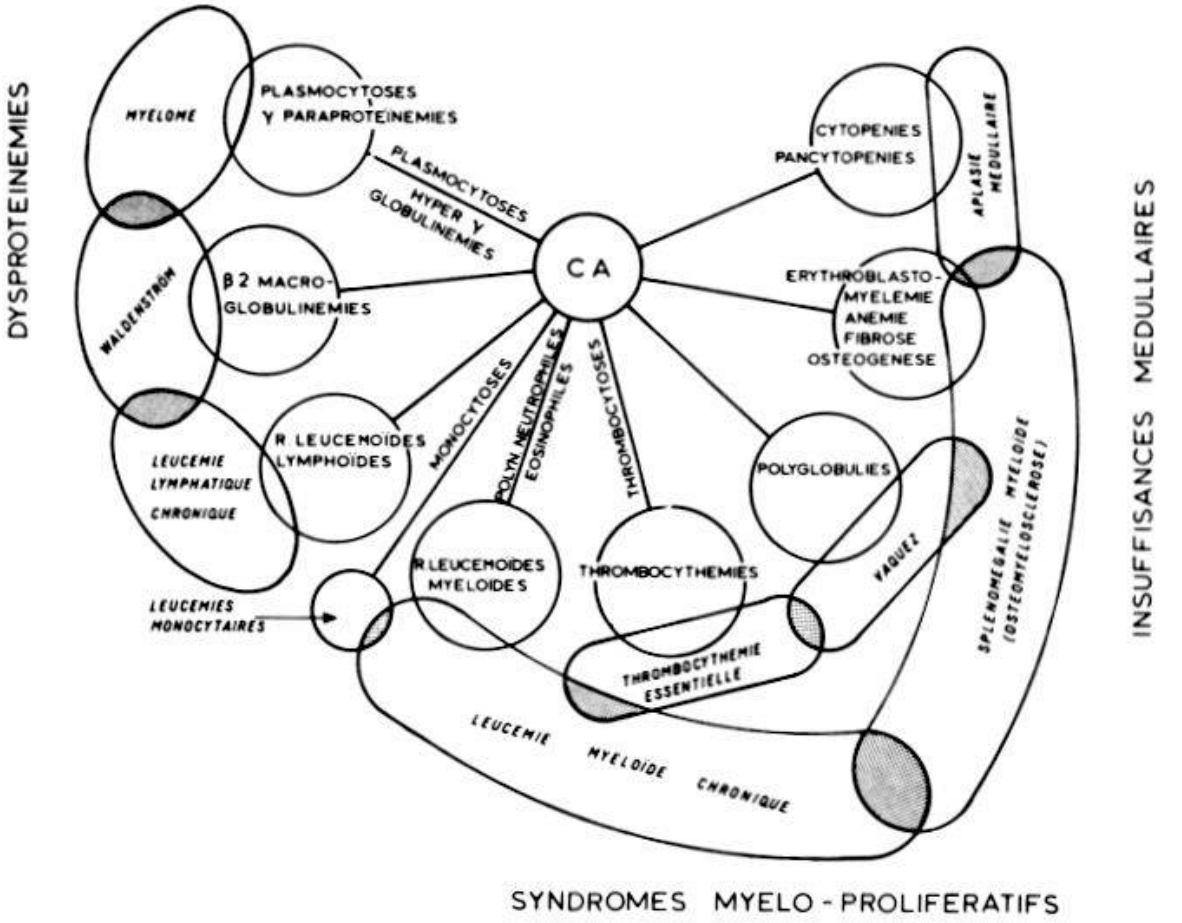

Fig. 15. Schéma des relations existant entre les manifestations hématologiques du cancer et diverses affections hématologiques.

flammatoires, il doit exister une stimulation du système réticulo-endothélial avec augmentation de l'avidité des réserves pour le fer; c'est ainsi que l'hypersidérémie provoquée reste plate bien que la résorption ne soit pas perturbée, et que, le fer étant mal relâché après l'hémolyse, sa réutilisation pour l'érythropoïèse est diminuée [24]. Quant à l'hyposidérophilinémie, on pourrait se demander si elle n'est pas aussi en relation avec une modification du rapport entre les pools intra- et extravasculaires de cette protéine.

Nous avons nous-mêmes pu retrouver l'hyposidérémie dans le 64% des cas de cancers bronchiques et l'hyposidérophilinémie dans le 78% des cas (fig. 16). L'hypersidérémie provoquée montre souvent l'absence de flèche du fer sérique; notons en passant la contraction de la capacité totale de saturation, souvent observée.

3° Sans vouloir parler de véritables troubles de l'utilisation du fer, je voudrais rappeler ici que l'élévation du taux de la protoporphyrine globulaire et l'augmentation du fer non hémoglobinique ont été signalées.

4° L'existence d'une *anémie hémolytique* a été notée au cours de divers cancers, avec ou sans métastases. Les formes franches sont rares; il

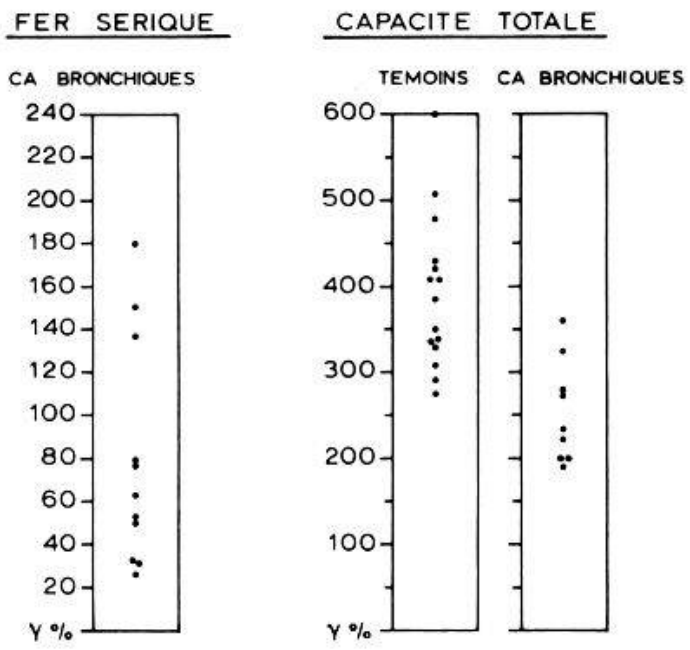

Fig. 16. Valeurs du fer sérique et de la sidérophiline (mesurée par la capacité totale de fixation) chez les cancéreux bronchiques.

s'agit habituellement de formes latentes décelées seulement par l'étude de la durée de vie. On ne trouve en principe pas d'autoanticorps. Il se produit vraisemblablement une hémolyse intratumorale et peut-être aussi à distance sous l'effet de substances toxiques provenant de la tumeur; des formes semblables à la maladie de Moschkowitz ont été signalées. Les tumeurs ovariennes, surtout le kyste dermoïde, posent un problème tout spécial et non résolu: elles sont capables en effet de provoquer des anémies hémolytiques avec auto-anticorps chauds [25].

5° Nous avons déjà parlé de l'*anémie par insuffisance médullaire* avec ou sans érythroblastose à propos de la moelle des cancéreux; l'insuffisance médullaire peut être absolue ou seulement relative, n'entraînant une anémie que s'il existe un autre facteur anémiant. Rappelons ici les étonnantes observations d'érythroblastopénies pures en relation avec des tumeurs thymiques.

6° Enfin on peut voir des *anémies pseudo-biermériennes*. Elles ne sont généralement que légèrement hyperchromes, modérément macrocytaires et la moelle est normale ou normoblastique.

b) *Dysprotéinémies*

La diminution des albumines et l'augmentation des globulines sont fréquemment rencontrées; la dysprotéinémie la plus courante est de type $\alpha_2\gamma$. Les α_1 sont parfois élevées; parmi les α_2, l'élévation de l'haptoglobine prend une valeur diagnostique dans les affections hépatiques; les lipoprotéines rapides sont parfois diminuées et les lipoprotéines lentes

augmentées; nous avons déjà parlé de la diminution de la sidérophiline; la properdine est souvent captée par le tissu tumoral; le fibrinogène et la CRP sont fréquemment augmentés [26]. Nous n'avons jamais vu ni dans la littérature ni dans nos cas de diminution de la β_{1A} qui aurait pu suggérer un conflit immunologique humoral important.

Dans certaines macroglobulinémies et en particulier dans le 10% des cas de «maladie de Waldenström» avec démonstration et du constituant lourd et des cellules lympho-réticulaires dans la moelle, il a été possible de déceler un néoplasme [27]; il s'agit le plus souvent de cancers du larynx, de la peau, des bronches, du tube digestif. Si ces macroglobulines avaient une signification immunologique, il devrait être possible, nous semble-t-il, de déceler toute une série d'augmentations discrètes faisant transition avec les dysprotéinémies majeures. Il nous a paru alors intéressant de rechercher de telles modifications mineures; le Dr *Micheli*, dans le service du Prof. Isliker, a bien voulu effectuer ainsi des titrages par la méthode d'Ouchterlony chez 23 cancéreux. Aucune élévation même discrète du taux de la β_2 macroglobuline n'a été décelée.

Quant à l'hypergammaglobulinémie, elle est très fréquente; des élévations allant jusqu'à 38% peuvent survenir, qu'il y ait ou non plasmocytose médullaire. Qui mieux est, plusieurs cas de dysprotéinémies majeures avec paraprotéines ont été signalés au cours des cancers; nous en avons constaté une fois chez un malade souffrant d'un carcinome bronchique.

Chez certains patients porteurs de néoplasmes divers on peut observer un érythème palmaire d'une rare intensité; en l'absence de cirrhose il nous a paru que le taux de α_2-globulines était particulièrement élevé dans ces cas.

c) *Hémostase*

Le cancer peut s'accompagner de diverses modifications de l'hémostase, soit dans un sens favorable à la coagulation[1], soit au contraire dans le sens d'une augmentation de la *fibrinolyse;* celle-ci s'observe principalement dans les cancers de la prostate et du pancréas. Pour certains auteurs, la fibrinolyse permettrait à l'organisme de lutter contre la «prise» des cellules métastatiques, celle-ci ne pouvant se faire en l'absence de fibrine.

d) *Immunologie*

Enfin on ne saurait parler des réactions générales de l'organisme à

[1] Voir discussion, communication du Prof. *Koller*.

l'implantation de la tumeur sans évoquer l'existence des phénomènes immunologiques[1].

Conclusions

Nous venons de voir toute une série de phénomènes que l'on peut observer dans l'organisme atteint par le cancer. Ce sont des manifestations endocriniennes, neurotrophiques ou de nature totalement inconnue, cytologiques, dysprotéiniques, hémostatiques (fig. 17).

De ces observations semble se dégager la notion de la formation par la cellule cancéreuse de substances, vraisemblablement polypeptidiques, pouvant avoir une activité semblable à certaines hormones, hypophysaires en particulier, avec des propriétés de type ACTH, TSH, ADH et gonadostimulines. C'est surtout le cancer bronchique qui paraît le plus fréquemment responsable de la formation de ces substances. Ces manifestations endocriniennes n'ont rien à voir avec les manifestations hormonales liées aux tumeurs des glandes endocrines, manifestations au cours desquelles on peut assister à la formation anormale ou incomplète des hormones correspondantes.

D'autres réactions concernent l'activité du système réticulo-endothélial (hypergammaglobulinémie, hyposidérémie, phénomènes immunologiques).

Entre deux, se situent diverses perturbations auxquelles on pourrait être tenté d'attribuer un déterminisme finaliste: les éosinophilies de «résorption protéinique», les lymphoplasmocytoses «immunologiques», etc. Cependant, lorsqu'on voit une leucocytose à 150 000 polynucléaires, une β_2-macroglobulinémie, une γ-paraprotéinémie à 64 %, toutes manifestations aberrantes et exceptionnelles, il paraît plus raisonnable d'admettre l'existence d'un facteur occasionnel provenant de la tumeur que celle d'une réaction de défense «organisée».

Ce rapport n'a pas la prétention de faire la lumière sur toutes les réactions générales observées chez le patient lors du développement et de la métastatisation d'un cancer. Nous avons voulu vous communiquer une série de faits observés au cours de notre travail quotidien de clinicien dans un service de cancéreux. Ces faits ne peuvent pas tous être expliqués, mais ils méritent d'être connus et discutés car ils montrent la multiplicité des réactions indirectes de l'hôte et la complexité des problèmes pathogéniques posés par la maladie cancéreuse.

---

[1] Voir rapport du Dr P. Sträuli.

Fig. 17. Les manifestations indirectes du cancer.

Manifestations paranéoplasiques

Endocriniennes

Hypercorticismes
Hyperthyroïdies
Synd. Schwartz
Mélanodermies
Pubertés précoces

Hypercalcémies
Synd. carcinoïdes
Hypoglycémies

(Polyglobulies ?)

Neurotrophiques

Gynécomasties
Arthralgies
Hippocratisme dig.
Périostose engain.
Ostéoarthr. hypertr. pn. Pierre Marie

Diverses

Neurop. sensitives
Neurop. motrices
Neurop. mixtes
Troubles psychiques
Synd. cérébelleux
Rétinop. dysorique
Myopathies
Myasthénies
Dermatomyosites
Polymyosites
Sclérodermies
Acanth. nigricans
Ichtyose
Zona
Dühring-Brocq
Hypocalcémies
Hyperlipémies
Hypercholestérol.
Amyloses
Modif. enzym.
Protéinurie
Fièvre

Hématologiques

Productives

Polyn. neutroph.
Eosinophilies
Basophilies
R. leucém. myél.
R. leucém. lymph.
Monocytoses
Plasmocytoses
Thrombocythémies
Erythroblastoses
Myélémies

Polyglobulies

Destructives

Anémies
Leucopénies
Thrombopénies
Pancytopénies
An. hémol. avec auto-ac. chauds
Moschkowitz

Dysprotéiniques

β_2-macroglobulinémies
Paraprotéinémies γ

Hémostatiques

Thromboses multiples
Activ. thrombopl., etc.
Fibrinolyse

Résumé

L'observation clinique et l'exploration biochimique ont, ces dernières années, considérablement enrichi la sémiologie de la maladie cancéreuse, soulevant par là même de nombreux problèmes pathogéniques. Parmi les manifestations des processus néoplasiques, certaines sont en relation évidente avec la situation et le volume de la tumeur ou de ses métastases ; ce sont des phénomènes obstructifs, irritatifs ou destructifs dont les symptômes peuvent être purement locaux ou au contraire généraux comme par exemple l'urémie qui suit une compression uréthérale. Mais il existe d'autres manifestations, et ce sont elles qui font l'objet de ce travail, qui surviennent à distance ou à proximité d'une tumeur ou de ses métastases et qui, difficiles à expliquer par une action locale, suggèrent une pathogénie plus complexe.

Il est certain que les cancers des glandes endocrines peuvent sécréter des substances hormonales, normales ou non, et peuvent entraîner des tableaux cliniques caractéristiques tels que hyperthyroïdie, virilisation chez la femme, etc. Parfois l'activité hormonale de la tumeur ne rappelle en rien la fonction normale de la glande qui la porte ; il en est ainsi dans les carcinomes surrénaliens hypoglycémiants.

D'autre part certaines tumeurs épithéliales ou mésenchymateuses, tout particulièrement les carcinomes bronchiques à petites cellules, peuvent engendrer une symptomatologie aussi surprenante que variée. Il peut s'agir de manifestations endocriniennes (syndromes de Cushing, hyperthyroïdies, hypoglycémies, gynécomasties, etc.) ou non (dermatomyosites, ostéoarthropathies hypertrophiantes pneumiques, neuropathies, etc.) ; la pathogénie, toute hypothétique, paraît relever de mécanismes tantôt humoraux, tantôt neurologiques, tantôt totalement inconnus.

Les nombreuses modifications hématologiques décrites dans le sang (thrombocythémies, érythroblastomyélémies, polyglobulies, réactions leucémoïdes, dysprotéinémies, fibrinolyses, etc.) et la moelle (aplasies, myéloscléroses, plasmocytoses, etc.) des cancéreux nous ont retenu spécialement. Elles relèvent de mécanismes divers dans lesquels la part respective des métastases médullaires et de substances humorales est souvent difficile à préciser. Le rôle du système réticulo-endothélial paraît aussi important, en particulier dans les modifications du métabolisme du fer, ainsi que dans le vaste problème de l'immunologie.

L'intérêt de ces manifestations est double, diagnostique et pathogénique. Ces problèmes sont discutés à l'aide d'observations cliniques.

Zusammenfassung

Die klinische Beobachtung und die biochemische Untersuchung haben in den letzten Jahren die Semiologie der Krebserkrankung beträchtlich bereichert und auf diese Weise zahlreiche Probleme der Pathogenese aufgeworfen. Unter den Manifestationen der geschwulstbildenden Vorgänge stehen einige in offensichtlicher Beziehung zur Lage und zum Volumen des Tumors oder seiner Metastasen; es sind obstruierende, irritative oder destruktive Erscheinungen, deren Symptome rein lokal oder im Gegenteil allgemein sein können, wie z. B. die Urämie als Folge einer Harnleiterkompression. Aber es gibt auch andere Erscheinungen, und diese bilden das Thema dieser Arbeit, Erscheinungen, die entfernt oder in der Nähe eines Tumors oder seiner Metastasen auftreten und die, da sie durch eine Lokalwirkung schwierig zu erklären sind, eine komplexere Pathogenese vermuten lassen.

Gewiß kann der Krebs der endokrinen Drüsen normale oder nicht normale Hormonsubstanzen absondern und charakteristische klinische Bilder wie Hyperthyreose, Virilisierung bei der Frau usw. zur Folge haben. Oft gleicht die Hormonaktivität des Tumors in keiner Weise der normalen Funktion der Drüse, die ihn trägt; ebenso ist es bei den hypoglykämisierenden Nebennierenkarzinomen.

Andererseits können gewisse epitheliale oder mesenchymale Tumoren, besonders Bronchuskarzinome mit kleinen Zellen, eine ebenso überraschende wie mannigfaltige Symptomatologie erzeugen. Es kann sich um endokrine Erscheinungen handeln (Cushing-Syndrom, Hyperthyreosen, Hypoglykämie, Gynäkomastien usw.) oder um andere Phänomene (Dermatomyositis, «Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique», Neuropathien usw.); die mutmaßliche Pathogenese scheint humorale, neurologische oder sogar völlig unbekannte Mechanismen ans Licht zu rücken.

Die zahlreichen hämatologischen Veränderungen, die im Blut der Krebskranken (Thrombocythämien, Erythroblastomyelämien, Polyglobulien, leukämieartige Reaktionen, Dysproteinämien, Fibrinolysen usw.) und in deren Knochenmark (Aplasien, Myelosklerosen, Plasmocytosen usw.) beschrieben wurden, haben unsere besondere Aufmerksamkeit gefunden. Sie heben verschiedene Mechanismen hervor, in welchen der entsprechende Anteil der Markmetastasen und der humoralen Substanzen sehr oft schwierig zu bestimmen ist. Die Rolle des reticuloendothelialen Systems scheint auch wichtig zu sein, besonders bei den Veränderungen des Eisenstoffwechsels sowie im weiten Problem der Immunologie.

Diese Erscheinungen sind von zweifachem, diagnostischem und pathogenetischem Interesse. Diese Probleme werden auf Grund klinischer Beobachtungen diskutiert.

Riassunto

L'osservazione clinica e l'esplorazione biochimica, hanno arricchito in questi ultimi anni in modo considerevole la semiologia del cancro, sollevando pure molti problemi patogenici. Tra le manifestazioni dei processi neoplasici, alcune sono in relazione evidente con la situazione ed il volume del tumore o delle sue metastasi; sono fenomeni ostruttivi, irritanti o distruttivi di cui i sintomi possono essere puramente locali o al contrario generali, come per esempio l'uremia a seguito di una compressione ureterale. Ma ci sono altre manifestazioni, e sono esse che trattiamo in questo lavoro, che sopravvengono a distanza o in prossimità di un tumore o delle sue metastasi, le quali, difficili da spiegarsi per effetto locale, suggeriscono una patogenesi più complessa.

È certo che i cancri delle ghiandole endocrine possono secernere sostanze ormonali, normali o no, e possono provocare degli aspetti clinici tali l'ipertiroidismo, la virilizzazione della donna ecc. Talvolta l'attività ormonale del tumore non ci rammenta assolutamente in niente la funzione normale della ghiandola che lo ospita: ciò è il caso dei carcinomi ipoglicemianti della surrenale. D'altra parte certi tumori epiteliali o mesenchimatici, in modo particolare il carcinoma bronchiale a cellule piccole, possono dar origine ad una sintomatologia altrettanto sorprendente che variata. Può trattarsi di manifestazione di carattere endocrino (sindromo di Cushing, ipertireosi, ipoglicemie, ginecomastie, ecc.) oppure no (dermatomiositi, osteoartropatie ipertrofizzanti pneumatiche, neuropatie ecc.): la patogenesi, del tutto ipotetica, sembra fondata su meccanismi talora umorali, talora neurologici, e talora totalmente sconosciuti.

Ci siamo soffermati specialmente sulle numerose modificazioni ematologiche descritte nel sangue (trombocitemia, eritroblasto-mielemia, poliglobulia, reazioni leucemoidi, disproteinemie, fibrinolisi ecc.) e nel midollo (aplasie, mielosclerosi, plasmocitosi ecc.) di cancerosi. Esse provengono da meccanismi diversi, nei quali è difficile precisare la parte rispettiva delle metastasi midollari e delle sostanze umorali. La parte del sistema reticolo-endoteliale ci sembra pure importante, in particolare nelle modificazioni del metabolismo del ferro, e nel vasto problema dell'immunologia.

L'interesse di queste manifestazioni è doppio, diagnostico e patogenetico. Questi problemi sono discussi coll'aiuto di osservazioni cliniche.

Summary

Clinical observation and biochemical exploration have, in recent years, considerably enriched semiology of cancerous disease, while raising several pathogenic problems. Amongst the manifestations of the neoplastic process some are in obvious relation to the position and the volume of the tumour or of its metastases. These are the obstructive irritative and destructive phenomena of which the symptoms may be purely local or, on the contrary general, as for example uraemia which follows uretheral compression. But there are other manifestations, and it is these which form the subject of the present publication, which appear at a distance or in the proximity of a tumour or its metastases, and which, being difficult to explain by a local action, suggest a more complex pathogeny.

It is certain that cancers of endocrine glands can secrete hormonal substances, normal or otherwise, and can produce characteristic clinical pictures such as hyperthyroidism, virilisation in women, etc. Sometimes the hormonal activity of the tumour does not correspond at all to the normal function of the gland carrying it, as in the case of carcinoma of the adrenals causing hypoglycaemia.

On the other hand, certain tumours of epithelium or mesenchyma, especially bronchic carcinomas of small cellules, can produce a varied and surprising symptomatology. There may be endocrine manifestations (Cushing syndromes, hyperthyroidism, hypoglycaemia, gynecomastia, etc.) or non-endocrine states (dermatomyositis, hypertrophic pulmonary osteoarthropathy, neuropathy, etc.): the pathogeny, quite hypothetically, appears to depend on mechanisms which are partly humoral, partly neurological and partly totally unknown.

The numerous haematological modifications found in the blood (thrombocythaemia, erythroblastomyelaemia, polyglobulism, leukaemoid reactions, dysproteinaemia, fibrinolysis, etc.) and the marrow (aplasia, myelosclerosis, plasmocytosis, etc.) of cancer subjects have especially interested us. They arise from different mechanisms in which the respective part of medullary metastases and of humoral substances is often difficult to distinguish. The role of the reticulo-endothelial system seems important also, in particular in the modifications of the metabolism of iron as well as in the vast problem of immunology.

The interest of these manifestations is twofold: diagnostic and pathogenic. The problems are discussed on the basis of clinical observations.

1. *Thibault Ph.:* Les manifestations paranéoplasiques des affections malignes. Presse méd. **68,** 1833–1836 (1960).

2. *De Gennes L., Bricaire H.* et *Leprat J.:* Les syndromes endocriniens paranéoplasiques – I Hypercorticismes et cancers viscéraux. Presse méd. **70,** 2035–2037 (1962).
3. *Marks L. J., Russfield A. B.* et *Rosenbaum D. L.:* Corticotropin-secreting carcinoma. J. Amer. méd. Ass. **183,** 115–117 (1963).
4. *Lemarchand Th.* et *Scazziga B.:* Bull. Acad. S. Sc. méd. **18,** 494–511 (1963).
5. *Béraud Th.:* Répartition de l'iode organique plasmatique en physiopathologie thyroïdienne. Schw. med. Wsch. **90,** 1340–1353 (1960).
6. *De Gennes L., Bricaire H.* et *Leprat J.:* Les syndromes endocriniens paranéoplasiques –II Hyperthyroïdies et endocrinopathies diverses. Presse méd. **70,** 2137–2139 (1962).
7. *Viallet A., Benhamou J. P.* et *Fauvert R.:* Les manifestations paranéoplasiques des cancers primitifs du foie. Rev. franç. Et. clin. biol. **6,** 1087–1100 (1961).
8. *Noeninckx F., Six R.* et *van Laethem L.:* Tumeurs malignes de l'ovaire à effet hypercalcémiant et phosphaturique. Acta clin. belg. **17,** 406–415 (1962).
9. *Magnenat P.* et *Perret C.:* Pankreaskarzinom mit Hyperkalzämie. Gastroenterologia **96,** 197–202 (1961).
10. *Williams E. D.* et *Sandler M.:* The classification of carcinoid tumors. Lancet *I,* 238–239 (1963).
11. *Léger L., Sors Ch., Dubost Cl., Magdelaine M., Lejeune J., Roseau E.* et *Lemaigre G.:* Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extrapancréatiques. Presse méd. **71,** 219–222 (1963).
12. *Ruedi B.* et *Felber J. P.* (à paraître).
13. *Henning H. D.:* Tumoren mit heterosexueller Aktivität. Der Internist, **4,** 24–30 (1963).
14. *Seille G., de Brux J.* et *Entat F.:* Le rôle du système nerveux dans l'apparition des gynécomasties. Sem. Hôp. Paris **36,** 117–125 (1960).
15. *Kourilsky R., Pieron R., Bonnet J. L., Jacquillat Cl., Dernay Cl., Lévy G., Hivet M.* et *Verley J. M.:* Vagotonie bilatérale et hypophysectomie dans un cas d'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique due à un cancer secondaire des poumons. Bull. Soc. Méd. Paris. **77,** 113–133 (1961).
16. *Boudin G.:* Les syndromes paranéoplasiques. Concours médical, Paris (1962).
17. *Garde A., Tommasi M.* et *Alimard G.:* Les complications neurologiques des néoplasmes viscéraux. C. R. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Strasbourg 1958. Masson 255–392.
18. *Lord Brain:* The neurological complications of Neoplasms. Lancet *I,* 179–184 (1963).
19. *Magnenat P.:* Helv. med. Acta (1963) (sous presse).
20. *Linke A.:* Neutrophile, eosinophile und erythroleukämische Blutreaktionen bei Karzinomen. Schw. med. Wsch. **85,** 950–952 (1955).
21. *Bousser J.* et *Mathé G.:* Association du cancer épithélial et de lymphomatose (leucosique ou non) Sem. Hôp. Paris **30,** 821–836 (1954).
22. *Giraud G., Cazal P., Boyer F.* et *Latour H.:* La forme aiguë panmyélophtisique de l'ostéite cancéreuse diffuse. Sem. Hôp. Paris **25,** 4025–4027 (1949).
23. *Marie J., Lévêque B., Auvert J., Perelman R., Boivin P., Corbin J. L., Watchi J. M.* et *Roy C.:* Le syndrome «polyglobulie-tumeur rénale» chez l'enfant (étude du pouvoir érythropoïétique de la tumeur et du plasma). Sem. Hôp. Paris **39,** 118–124 (1963).
24. *Freireich E. J., Miller A., Emerson C. P.* et *Ross J. F.:* The effect of inflammation on the utilisation of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production. Blood **12,** 972–983 (1957).
25. *André R., Dreyfus B.* et *Salmon Ch.:* Anémie hémolytique et kyste dermoïde de l'ovaire. Bull. Soc. Méd. Paris **71,** 1062–1069 (1955).
26. *Petermann M. L.:* Plasma protein abnormalities in cancer. Med. clin. N. Amer. **45,** 537–551 (1961).
27. *Kappeler R., Krebs A.* et *Riva G.:* Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht der Literatur. Helv. med. Acta **25,** 54–101 (1958).