

University of Groningen

Tumorvorming door 1

Keijser, Sijbrand

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1934

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Keijser, S. (1934). Tumorvorming door 1: 2 Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

HOOFDSTUK III.

GEVOLGTREKKINGEN EN SLOTBESCHOUWING.

A. DE ROL VAN HET DIBENZANTHRACEEN BIJ HET ONTSTAAN VAN TUMOREN.

Reeds herhaaldelijk hebben wij gesproken van tumoren, veroorzaakt door 1 : 2 : 5 : 6-dibenzanthraceen, maar wij moeten nog bewijzen, dat de tumorgroei inderdaad is toe te schrijven aan deze chemische verbinding. Bij de meerderheid der T-muizen heeft zich weliswaar een sarcoom ontwikkeld, doch dit feit bewijst nog niet, dat het dibenzanthraceen hiervoor aansprakelijk is te stellen. Behalve het dibenzanthraceen hebben wij namelijk ook een hoeveelheid vet ingespoten en wij weten uit de literatuur, dat het inspuiten van vet de vorming van gezwellen ten gevolge kan hebben (zgn. oleomen of vetgranulomen).

Wij dienen dus eerst na te gaan, of deze vetgranulomen mogelijk kunnen uitgroeien tot echte tumoren, die eventueel infiltratieven groei gaan vertoonen en aanleiding geven tot metastaseering. BARRY en COOK ¹⁾ vonden bij microscopisch onderzoek, dat de „vetgezwollen”, ontstaan na inspuiting van reuzel, hoofdzakelijk bestonden uit granulatieweefsel, dat zeer sterk neiging tot necrose vertoonde. Hier en daar waren echter in de coupe plekken te vinden, waar de tumor was opgebouwd uit spoelcellen en die derhalve deden denken aan een spoelcelsarcoom. Wel wijzen de schrijvers reeds op een verschil in structuur met een echt spoelcelsarcoom (de cellen liggen in het vetgranuloom minder dicht

¹⁾ BARRY en COOK, Am. Journ. of Cancer, Vol. 20, 1934/1, blz. 58.

naast elkaar), doch het bewijs, dat zij niet met echte tumoren te doen hebben, meenen zij te moeten zien in het feit, dat er geen verschijnselen van maligniteit zijn te vinden (infiltratieve groei bijv.) en dat het hun niet is gelukt de gezwellen over te enten.

Ook BURROWS ¹⁾ kwam op grond van zijn proeven tot de conclusie, dat reuzel alléén niet in staat is maligne tumoren te verwekken. Hij gebruikte het 1 : 2 : 5 : 6-dibenzanthraceen, opgelost in reuzel, om tumoren van het peritoneum op te wekken, hetgeen ook uitstekend gelukte. Bij een serie contrôleproeven, waarbij hij uitsluitend reuzel inspoot, bleef tumorvorming uit. In deze zelfde verhandeling deelt hij eveneens het uiteindelijke resultaat mede van een serie contrôleproeven, die door hem waren aangevangen met medewerking van HIEGER en KENNAWAY ²⁾ in 1931. Bij deze proeven werden verschillende soorten vet subcutaan in de lies ingespoten en bij geen van de proefdieren ontwikkelde zich een echte tumor, wanneer ervoor gewaakt werd, dat het ingespoten vet niet verontreinigd was met carcinogene stoffen, zooals blijktbaar bij vergissing een keer was voorgekomen.

Een anderen weg om den invloed te ontgaan van het gelijktijdig met de tumorverwekkende stof ingespoten vet, volgden BOYLAND en BURROWS ³⁾. Deze onderzoekers spoten percutaan in een colloïdale oplossing van dibenzanthraceen en bereikten op deze wijze sarcoomvorming bij het proefdier. Zij bewezen daarmee, dat de aanwezigheid van reuzel of een ander vet niet noodzakelijk is voor de tumorgenese.

Op nog eenvoudiger wijze hebben wijzelf getracht aan te toonen, dat het dibenzanthraceen als zoodanig in staat is tumorgroei te veroorzaken. Bij onze S-muizen-serie hebben wij namelijk de

¹⁾ BURROWS, Proc. Roy. Soc., Series B, Vol. 111, 1932, blz. 238.

²⁾ BURROWS, HIEGER en KENNAWAY, The Am. Journ. of Cancer, Vol. XVI, 1932, blz. 57.

³⁾ BOYLAND en BURROWS, geciteerd bij BARRY en COOK, Am. Journ. of Cancer, Vol. XX, 1934/1, blz. 58.

bewuste stof zonder eenig oplosmiddel, zonder eenige bijvoeging subcutaan ingebracht. Deze S-muizen waren dus uitsluitend blootgesteld aan de werking van de carcinogene stof in kristalijnen vorm. Wel veroorzaakte de met behulp van een troikart verrichte injectie een verwonding van de huid en van het subcutane weefsel, maar noch aan de insteekopening, noch aan het steekkanaal onder de huid was een reactie waar te nemen.

Zooals de proef ons heeft geleerd (zie blz. 39), namen wij bij twee muizen van deze serie tumorgroei waar, één keer zagen wij een sarcoom en één keer een carcinoom optreden. In een tijdsverloop van 10 à 11 maanden heeft zich dus slechts bij 2 muizen uit een serie van 25 een klein gezwel ontwikkeld. Vergelijken wij hiermee den uitslag van de T-muizen-proef, dan blijkt op overtuigende wijze, dat de neiging tot tumorontwikkeling door de aanwezigheid van reuzel sterk toeneemt.

Misschien houdt de zooveel sterkere neiging tot tumorgroei bij de T-muizen verband met de correlatie, die bestaat tusschen tumorontwikkeling en regeneratie, een correlatie, die is waar te nemen, zoowel bij de experimenteel opgewekte gezwellen, als bij de spontaan optredende tumoren bij den mensch. Van verschillende zijden is in de laatste jaren de aandacht op dit punt gevestigd, ik noem slechts DEELMAN ¹⁾, v. ERP ²⁾ en FISCHER-WASELS ³⁾.

Heel duidelijk is de invloed van de regeneratie op de carcinogenese gebleken uit de teerproeven van v. ERP. Deze constateerde namelijk, dat het juist op *die* plaatsen tot tumorgroei kwam, waar het epitheel van de huid door het aanbrengen van verwondingen tot regeneratie was aangezet. Het jonge epitheel, dat zich had gevormd bij het genezingsproces van de aangebrachte

¹⁾ DEELMAN, Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 21, 1924.

²⁾ V. ERP, Dissertatie, Groningen, 1925.

³⁾ FISCHER—WASELS, o.a. Klinische Wochenschrift 1932/II, blz. 1937.

wonden, bleek gemakkelijker geïnduceerd te kunnen worden tot tumorgroei dan het niet tot regeneratie aangezette epitheel van de omgeving, hoewel dit eveneens onder invloed van de teer stond.

DEELMAN had reeds vroeger opgemerkt, dat bij de teermuis spoediger tumorgroei optrad, wanneer telkens vóór het teren in de huid scarificaties werden aangebracht; ook hier was klaarblijkelijk de steeds zich herhalende regeneratie bij de wondgenezing een bevorderende factor voor de tumorvorming. FISCHER-WASELS gaat zelfs zoover, dat hij in de regeneratie de hoofdoorzaak ziet, zoowel van den experimenteelen tumorgroei, als van zeer vele spontaan optredende tumoren bij den mensch.

Regeneratie beteekent, dat wij op een bepaalde plaats meer jonge of jongere cellen hebben, dan er behooren te zijn en deze jonge cellen zijn het, die gemakkelijk door den een of anderen bijkomstigen factor tot tumorcellen worden.

In verband met deze opvattingen, die dus in het regeneratie-proces een praedisponerende factor zien voor de tumorgenese, is het heel goed te begrijpen, dat de reuzel bij onze T-muizen het ontstaan van den tumor bevordert. Uit de literatuur weten wij immers, dat het lichaam op injectie van een vetmassa reageert met de vorming van granuloomweefsel, een weefsel, dat eveneens uit jonge cellen bestaat. Daar bij de S-muizen (zie fig. 31 met beschrijving) een dergelijk granuloomweefsel of andere reactieve verschijnselen geheel of vrijwel geheel ontbreken, zijn de omstandigheden, waaronder het carcinogene agens zijn invloed kan doen gelden, bij deze muizen geheel andere dan bij de T-muizen; het zal ons dus niet bevreemden, dat ook de uitkomst een andere is.

Een in dit verband merkwaardige waarneming deelt PEACOCK ¹⁾ mee. Hij spoot bij jonge kippen reuzel, vermengd met 1 : 2 : 5 : 6-dibenzanthraceen in de rechter borstspier en een even groote hoeveelheid reuzel zonder de kankerstof in de linker borstspier.

¹⁾ PEACOCK, Journ. of Path. and Bact., 1933, Bd. 36, blz. 141.

Veertien maanden later had zich bij 10 kippen een tumor ontwikkeld aan de rechter borsthelft, doch ook aan de linker borsthelft was bij 3 kippen een soortgelijke tumor ontstaan. PEACOCK spreekt van fibromen en celrijke fibrosarcomen. Hij neemt aan, dat er een geringe hoeveelheid van het dibenzanthraceen met den bloedstroom is meegevoerd van de rechter borst naar de linker, of dat de stof zich langs de weefselspletten van de eene naar de andere lichaamshelft heeft verplaatst. Minimale hoeveelheden van het dibenzanthraceen hebben dus volgens PEACOCK een tot tumorgroei prikkelende werking op het weefsel, dat door de aanwezigheid van de reuzel reeds in een zekeren reactietoestand verkeert. Wij zullen waarschijnlijk moeten aannemen, dat het de cellen van het zgn. vetgranuloom zijn, die hier onder den invloed van het dibenzanthraceen het aanzijn geven aan de eerste cellen van het echte gezwel.

Hoe echter ten slotte in het granuloomweefsel de eerste tumorcel ontstaat onder invloed van het dibenzanthraceen, blijft ons nog geheel onbekend.

B. ADENOOM- EN CARCINOOMVORMING IN DE LONGEN BIJ DIBENZANTHRACEENMUIZEN.

Aangezien uitzaaiing van de sarcomen in de eerste plaats in de longen te verwachten was, werden deze aan een systematisch onderzoek onderworpen. Bij dit onderzoek deden wij merkwaardige vondsten. Bestudeeren wij de tabellen II en V, dan kunnen wij in de eerste plaats vaststellen, dat echte metastasen vrij zelden aan den dag zijn gekomen: bij de T-muizen 4 maal op 23 dieren, bij de entmuizen 1 maal op 50 muizen, die met positief resultaat zijn geënt. Procentsgewijze vinden wij dus bij de T-muizen achtmaal meer uitzaaiing dan bij de entmuizen. Het spreekt vanzelf, dat ons materiaal te gering is om verstrekkende gevolgtrekkingen te gedoogen. Op dit verschil tusschen T- en

S-muizen betreffende hun neiging tot metastasenvorming zal ik echter nog nader terugkomen.

Van meer belang zijn voor ons de adenomateuze en carcino-mateuze woekeringen, welke wij bij onze T-muizen in de longen herhaaldelijk hebben aangetroffen. Wij weten, dat ook bij normale, onbehandelde muizen het primaire longgezwel een enkelen keer voorkomt. BONNE ¹⁾ wijdt in een artikel „Über Geschwülste bei Teertieren” ook een hoofdstuk aan de longtumoren. Een tabel uit zijn mededeeling moge hier volgen.

Leeftijd	Teermuizen		Ongeteerde muizen	
	Onderzocht	Long-gezwellen	Onderzocht	Long-gezwellen
5—6 maand	11	0	5	0
7—12 „	216	14	54	0
13—18 „	63	19	66	7
19—23 „	10	7	21	5

Uit deze tabel blijkt, dat de bewuste longgezwollen bij oudere muizen vaker worden aangetroffen dan bij jongere en dat de longtumoren bij teermuizen veelvuldiger voorkomen dan bij onbehandelde muizen. BONNE vindt bij 300 teermuizen 40 dieren met longgezwollen, dus 13 %. Bij onze 23 T-muizen waren er 18 met longgezwollen, dus 78 %. De door ons gevonden cijfers zijn echter niet volkomen vergelijkbaar met de cijfers van BONNE, omdat de leeftijd van onze muizen niet bekend is. Het aantal longgezwollen is echter bij onze T-muizen *opmerkelijk groter* dan bij de teermuizen van BONNE.

Zoekende naar een verklaring van het feit, dat bij teermuizen meer longtumoren voorkomen dan bij onbehandelde muizen, stuitte ik op een artikel van MURPHY en STURM ²⁾, waarin zij

¹⁾ BONNE, Zeitschrift für Krebsforschung, 1927, Bd. 25, blz. 1.

²⁾ MURPHY en STURM, Journ. of Exp. Med., Bd. 42, 1925.

meedeelen, dat het aantal longtumoren bij teermuizen grooter wordt, naarmate de dieren langer aan den teerinvloed zijn blootgesteld. Deze onderzoekers voorkwamen de tumorvorming — en daardoor een vroegtijdig te gronde gaan hunner muizen — door telkens op verschillende gedeelten van het lichaam de teer te appliceeren. De proefdieren bleven, op deze wijze behandeld, veel langer in leven en waren dus ook veel langer aan den invloed der teer onderworpen. Het resultaat was, dat het aantal dieren met longtumoren sterk toenam, zelfs steeg tot 78 % van de behandelde muizen. De langdurige intoxicatie met teer was dus blijkbaar oorzaak, dat de van nature bij de muis reeds bestaande neiging tot longtumorvorming aanmerkelijk werd versterkt. Uit de proeven van MURPHY en STURM krijgen wij dus den indruk, dat door de teerwerking op de een of andere manier is ontstaan neiging tot tumorgroei of, zooals FISCHER-WASELS ¹⁾ het noemt, „tumordispositie”.

Bij onze T-muizen, waarbij longtumoren zoo veelvuldig voorkomen (78 %), moeten wij ook een dergelijke „tumordispositie” aannemen, berustende op veranderingen in het lichaam, teweeggebracht door de ingespoten massa reuzel-dibenzanthraceen, waarbij wij wel niet zullen mistasten, als wij het dibenzanthraceen aansprakelijk stellen voor de onbekende veranderingen, die er in het organisme hebben plaats gegrepen.

Men zou ook kunnen denken aan een invloed van het primaire sarcoom zelf, waarvan de stofwisselingsproducten in de bloedbaan overgaan, doch hiermee strookt niet, dat bij de entumoren de vorming van de genoemde longtumoren bijkans geheel ontbreekt, hoewel de grootte van den entumor in vele gevallen minstens dezelfde is als die van de tumoren der T-serie.

Het lijkt dus wel heel waarschijnlijk, dat door het dibenzanthraceen in het lichaam der muis bepaalde veranderingen zijn

¹⁾ FISCHER—WASELS, o.a. Klinische Wochenschrift, 1932/II, blz. 1937.

opgetreden, die overeenkomen met de veranderingen, veroorzaakt bij de teermuizen door de teerapplicatie.

Er is nu echter één tegenstrijdigheid! De S-muizen, die maandenlang leven met een depot dibenzanthraceen onder de buikhuid, hebben blijkbaar de bedoelde veranderingen niet of in veel minder sterke mate, want in de longen van de tot nu toe gestorven dieren was bij macroscopisch en microscopisch onderzoek geen enkel gezwel te vinden. Het depot der kankerstof is bij deze muizen, naar het schijnt, zoo goed afgekapseld, dat er weinig in de circulatie kan overgaan.

Uit fig. 31 krijgen wij den indruk, dat het dibenzanthraceen geen of vrijwel geen reactie van het omgevende bindweefsel tengevolge heeft.

Heel anders is dit bij de T-muizen, waar zich om het reuzel-dibenzanthraceendepot een granuloommassa ontwikkelt, fig. 34; hier heeft dus ongetwijfeld een veel intensievere bloeddorstrooming plaats. De kans, dat het dibenzanthraceen in het bloed overgaat, wordt daardoor veel grooter en daarmee stijgt ook de kans, dat de carcinogene stof haar bijzonderen invloed zal uitoefenen op het organisme van de muis, zoodat er ten slotte een neiging tot tumoruitgroei ontstaat.

Zoo vinden dus de tegenstrijdigheden, die, oppervlakkig bekeken, aanwezig zijn in de verhouding van het aantal longtumoren bij de T-, S- en E-muizen, bij nadere beschouwing voldoende verklaring. Het verschil in sterkte, dat in de neiging tot tumorgroei valt waar te nemen respectievelijk bij de T- en E-muizen, kan ons ook het verschil duidelijk maken in het aantal longmetastasen bij deze twee reeksen proefdieren. Op blz. 70 hebben wij immers gezien, dat procentsgewijze bij de T-muizen vele malen meer metastasen optreden dan bij de E-muizen. Het is heel begrijpelijk, dat bij de T-muis met een zooveel grootere neiging tot tumorvorming een door het bloed meegevoerde sarcoomcel eerder zal „aanslaan” dan bij de E-muis.

C. DE GERINGE GROEIKRACHT VAN DE PRIMAIRE LONGTUMOREN
DER DIBENZANTHRACEENMUIZEN.

Bij de beschrijving van de adenomateuze en carcinomateuze gezwellen in de long heb ik er de aandacht op gevestigd, dat deze gezwellen steeds een zeer beperkte grootte hebben. De grootste, die wij hebben waargenomen, hadden een middellijn van ongeveer 2 mM. De groeikracht van deze tumoren, onverschillig of het betreft het adenoom of het carcinoom, blijkt dus slechts gering te zijn.

De histologische bouw geeft ons een bevestiging van deze macroscopische waarneming. Zoodra het gezwel ietwat grootere afmetingen aanneemt, treedt er in het centrum regressie op, die ten slotte tot algeheele necrose leidt. De figuren 20 en 21 geven dezen geleidelijken overgang tot necrose heel goed weer. In fig. 20 is het centrum minder intensief gekleurd, de cellen hebben meer protoplasma dan die aan de periferie, welke laatste sterk gekleurde kernen hebben en den indruk maken meer levensvatbaar te zijn. Het levensvatbare gedeelte van het adenoom van fig. 21 is nog slechts een zeer smalle rand.

Wij kunnen dus constateeren, dat onder invloed van 1 : 2 : 5 : 6-dibenzanthraceen multiple tumoren zeer verspreid door de geheele long opschieten, doch dat deze tumoren weinig vivaciteit bezitten.

Of het misschien een enkelen keer tot een algeheel verdwijnen van een eenmaal gevormd adenoom of carcinoom kan komen, is uit onze preparaten niet af te leiden. Daar wij hebben kunnen waarnemen, dat de regressie reeds optreedt in zeer kleine, beginnende gezwellen, is het m.i. heel goed mogelijk, dat zulke kleine woekeringen worden geresorbeerd, zonder een zichtbare rest achter te laten.

Dezelfde neiging tot regressie kunnen wij waarnemen bij de huidpapillomen van de teermuis en eveneens bij het teercarcinoom van den mensch. Op dit laatste wijst met nadruk

v. VIERSSEN TRIP¹⁾). Sprekende over de teercarcinomen, waaraan de door hem onderzochte briketarbeiders zoo dikwijls lijden, uit hij zich als volgt:

„Deze epitheelverdwijning, welke blijkbaar met zooveel succes „plaats heeft, dat de gezwelletjes klinisch practisch nooit uit„groeien, is wel een zeer opvallend verschijnsel. Dit verschijnsel „is een van de factoren, die er op wijzen, dat het planocellulaire „teercarcinoom van de huid karakteristieke, biologische eigen„schappen heeft.”

Hoewel de door v. VIERSSEN TRIP bedoelde gezwellen *histologisch* echte planocellulaire carcinomen zijn, wijst het *klinische* verloop op een zeer goedaardig karakter. Precies dezelfde tegenstrijdigheid vinden wij terug bij de longgezwollen van onze muizen: histologisch maligne (infiltratieve groei, vernieling van bronchiaalwanden), klinisch benigne (regressie, beperkte groei). De verklaring van dit eigenaardige gedrag, zoowel van de teercarcinomen, waarvan v. VIERSSEN TRIP spreekt, als van de primaire longgezwollen van de dibenzanthraceenmuizen, ontbreekt ons tot nu toe. Men zou zich kunnen voorstellen, dat het lichaam nog voldoende verweermiddelen heeft, welke een uitgroeien van het gezwel beletten, maar dan is het weer onbegrijpelijk, dat het wèl tot een begin van tumorontwikkeling komt!

D. OVER HET CARCINO-SARCOOM.

De uitkomsten onzer proeven geven aanleiding tot nog enkele opmerkingen. Wij hebben gezien, dat bij de S-muizen-serie het subcutane depot van dibenzanthraceen bij de eene muis (S-12) een typisch sarcoom te voorschijn roept en bij een tweede muis (S-13) een eveneens typisch carcinoom. Dit bewijst ons dus, dat dezelfde stof tumoren van verschillend karakter kan opwekken al

¹⁾ v. VIERSSEN TRIP, Dissertatie, Groningen, 1933.

naar den aard van het weefsel, waarmede zij in aanraking komt. Het verschil in karakter van de gezwellen bij S-12 en S-13 berust waarschijnlijk alleen op het feit, dat het depot der stof in het eene geval iets dichter bij de huid heeft gelegen, zoodat het dekepitheel of zijn derivaten in contact waren met het tumorverwekkende agens.

Uit deze en overeenkomstige waarnemingen (BURROWS, HIEGER en KENNAWAY ¹⁾) is af te leiden, *dat het niet noodzakelijk is voor elke tumorsoort een afzonderlijk agens verantwoordelijk te stellen.*

Voortbouwende op hetgeen de S-muizen-proef ons heeft geleerd, komen wij dan ook tot de overtuiging, dat wij te eeniger tijd onder invloed van dibenzanthraceen en soortgelijke stoffen echte *carcino-sarcomen* kunnen zien optreden.

Het is immers niet noodzakelijk, dat de tumorgroei bij onze muizen moet uitgaan van één cel van de granuloommassa, die zich op de injectieplaats vormt. Men kan zich voorstellen, dat in den granuloomhaard terzelfder tijd meerdere cellen tot tumorcellen worden. Waar nu aan de vorming van dezen haard onder bepaalde omstandigheden epitheliale zoowel als mesenchymale elementen kunnen deelnemen, moet de mogelijkheid bestaan, dat zoowel cellen van epithelialen als van mesenchymalen oorsprong ongeveer gelijktijdig tot tumorcellen worden. Indien deze tumorcellen van verschillenden aard gezamenlijk uitgroeien tot één gezwel, dan moet het resultaat zijn een carcino-sarcoom! Metaplasie der cellen behoeft bij deze wijze van ontstaan dus geen rol te spelen.

E. OVER DE STRUCTUUR DER ENTGEZWELLEN.

Het is nog steeds een vraagpunt, of een transplantaat hetzelfde type behoudt als de moedertumor, dan wel, of het onder invloed

¹⁾ BURROWS, HIEGER en KENNAWAY, The Am. Journ. of Cancer, 1932, Vol. XVI, blz. 57.

van de stofwisseling van het geënte dier van karakter kan veranderen.

Met het oog op deze vraag hebben wij aan den bouw van onze enttumoren speciale aandacht geschonken. Nu bleek echter, dat de sarcomen bij onze muizen slechts bij uitzondering gelijkvormig van structuur waren, in den regel waren reeds in één coupe de verschillende grondvormen van het sarcoom te herkennen. Gedeelten van zuiver spoelceltype wisselden af met gedeelten, waar de alveolaire structuur overheerschte, terwijl weer andere gedeelten waren opgebouwd uit kleine cellen, die meer rond dan spoelvormig waren.

Wanneer wij daarbij bedenken, dat de twee coupes, die wij van elk gezwel hebben vervaardigd, slechts een uiterst klein deel ervan uitmaken, mogen wij wel met zekerheid aannemen, dat de gezwelbrij, die wij als entmateriaal gebruikten, tumorcellen moet bevatten van zeer polymorph karakter. De gezwelbrij werd immers bereid door een vrij groot stuk van den over te enten tumor fijn te hakken. De kans was dus groot, dat telkens bij elke muis tumordeeltjes van verschillend karakter werden ingespoten.

Het was dan ook niet verwonderlijk, dat de dochter-enttumor een andere structuur vertoonde, dan de moeder-enttumor *in de coupe* bleek te bezitten. Daarbij kwam nog, dat de coupe vanzelfsprekend stamde uit een ander gedeelte van het gezwel dan de entmassa. Wanneer wij dan ook de structuur van de enttumoren vergelijken onderling en met den moedertumor, dan blijkt er geen bepaalde regelmaat aanwezig te zijn. Het in de coupe *zuivere* spoelcelsarcoom van muis 6344 geeft bijv. bij 7 entmuizen tumoren van allerlei karakter, (zie tabel VI). De moedertumor 66653 van polymorph karakter geeft bij 5 van de 6 entingen weer een polymorphen tumor. Onze entproeven laten dus niet toe, ten opzichte van het hierboven gestelde vraagpunt een meening te vormen.