

II

PARASITES DANS LE CANCER

Par M. le Dr **NEPVEU**, de Marseille.

La question du parasitisme du cancer est encore loin d'être tranchée; si les travaux de Soudakewitch, Metschnikoff, Podwyssowzki, Foa, Walker et Ruffer ont fait valoir en faveur de cette doctrine des faits importants : une réaction colorante spéciale, le développement du corps parasitaire dans les cellules suivi de l'atrophie du noyau cellulaire, une grande analogie de forme avec les sporozoaires, d'autres auteurs sont arrivés à des conclusions tout à fait opposées. Ils ont fait valoir que les phénomènes de karyokinèse très intenses et très variés ont pu prêter à l'erreur (Cornil, Kiener, etc.); que beaucoup de cellules contiennent normalement plus d'un noyau (Cattle); qu'il faudrait accorder une large part aux effets de l'irritation chronique dans le cancer (Arcq Power) et qu'enfin la psorospermie serait guérissable et compatible avec la vie (Sheridan, Delépine et P. Cooper). (Voir aussi Cancer et Psorospermies, par Michel Dansac. *Gaz. hebdomadaire*, 1893, p. 498.)

Pour me faire une idée sérieuse sur le sujet, j'ai rejeté tous les cancers provenant du tube digestif, tous ceux qui étaient ulcérés ; je me suis presque limité au cancer du sein, m'attachant surtout à étudier leur périphérie, à grande distance, autrement dit la zone suspecte (Verneuil), notamment dans le tissu graisseux. J'ai eu la bonne fortune d'avoir entre les mains un petit épithélioma de la verge au début, gros comme un pois. Toutes ces pièces, d'abord fixées dans la liqueur

osmo-chrom-acétique de Fol, ont été progressivement durcies dans l'alcool.

Les coupes ont été colorées soit dans l'hématoxyline, soit dans une solution aqueuse de fuchsine phénolée pendant 24 heures ou, de préférence, dans la liqueur de Biondi. Toutes ont été placées dans l'alcool absolu, puis dans le xylol, et montées dans le baume de Canada.

Quand on examine alors avec de forts grossissements des coupes de cancer prises à la périphérie de la lésion, on distingue nettement trois espèces d'éléments que nous examinerons tour à tour : 1° des spores ; 2° de petites cellules, cellules sporoides ; 3° des formations cellulaires spéciales.

Les *spores* sont constituées par de petits corpuscules de la grosseur d'un microcoque de moyen volume. Elles sont transparentes, difficilement colorables ; on les rencontre en grande quantité autour de cellules en voie d'évolution, sous forme d'épais nuage, ou bien dans des cellules complètement développées, ou bien encore à l'état de liberté dans le tissu conjonctif ou ramassées dans les espaces plasmatiques. Dans les cellules dites sporifères, elles sont tellement nombreuses qu'elles se touchent autour du noyau, plus denses, plus nombreuses sur les bords. Les *cellules sporifères* sont assez nombreuses, 8, 10, 12, autour d'un cul-de-sac glandulaire du sein, où l'on peut à peine distinguer encore une faible hyperplasie cellulaire. Elles sont situées le long des capillaires qui l'entourent, s'y rendent ou en reviennent. Ces cellules forment une tache sombre carminée (fig. 4), facilement reconnaissable à un grossissement moyen dans les points indiqués. On voit partir soit des bords des cellules sporifères, soit des nuages sporifères dont nous venons de parler des traînées de fines spores, se rendant vers les capillaires, en lignes plus ou moins irrégulières, envahissant le tissu conjonctif ambiant. C'est avec le bain de fuchsine phénolée en solution aqueuse pendant 24 heures qu'on réussit le mieux à découvrir ces cellules. Que sont ces spores ? Elles ne peuvent être prises pour des granulations de dégénérescence graisseuse, l'acide osmique ne les altère pas ; de plus, ces spores et ces cellules se trouvent dans des points où la lésion cancéreuse est à peine dessinée,

loin, par conséquent, de toute dégénérescence. On ne peut davantage les confondre avec des granulations d'éléidine, ni avec les granulations chromatiques des cellules en voie de karyokinèse. Ces spores sont bien moins volumineuses, sont plus transparentes et moins facilement colorées par les réactifs. Enfin, j'ajouterai que des traînées de spores sont souvent en rapport avec les capillaires. Tous ces caractères rapprochent tous ces éléments des bactériens ou des spores proprement dites.

Les *cellules sporoides*, ainsi désignées à cause de leur petitesse et de leur origine, sont des cellules extrêmement petites, de la grosseur d'un nucléole ordinaire; elles offrent un noyau rouge coloré par la liqueur de Biondi et une fine enveloppe (fig. 17, 18, 29 a); elles sont libres parfois dans le sang, souvent à la surface de quelques cellules épithéliales (fig. 9) ou réunies en nombre variable, 4, 5 et plus (fig. 30, 34, 43), dans les cellules ou autour d'un noyau (fig. 16). On les observe dans les cellules (fig. 17, 29) amiboïdes, cellules blanches des auteurs. A une très vive lumière on peut les apercevoir aussi dans des cellules très délicates (fig. 20) qu'on trouve souvent dans le sang, la lymphe, ou même les tissus de la région malade. Rarement elles sont isolées, elles sont le plus souvent réunies au nombre de 3, 4, 5, 6, 8 et plus dans les *cellules amiboïdes* (fig. 17, 29). Ces corps amiboïdes sont tantôt libres, tantôt accolés à des cellules épithéliales (fig. 23), tantôt à demi inclus dans les cellules épithéliales (fig. 21), tantôt complètement inclus dans les cellules épithéliales dont ils semblent former le noyau (fig. 12 a).

Ces corps amiboïdes sont extrêmement nombreux à la périphérie des tumeurs. Ce sont eux qui forment l'apport constamment renouvelé des nouvelles cellules. On observe aussi les cellules sporoides dans les cellules en voie de *karyokinèse*, on en retrouve un certain nombre dans les cellules polaires qui dérivent de la segmentation finale. On les observe enfin dans *le noyau des cellules infectées*.

L'évolution des cellules sporoides est variable: à l'état de liberté, un certain nombre s'atrophie, disparaît, une partie persiste à l'état de petites cellules avec gros noyau (fig. 18).

Dans les noyaux des cellules épithéliales, elles grossissent et en sortent une à une pour se loger dans la cellule même (fig. 12). Elles font issue hors de cellules amiboïdes (fig. 21), accolées aux cellules épithéliales et pénètrent dans les espaces vacuolisés périnucléaires, et s'ajoutent à la masse totale. J'insiste sur ce point qui n'a rien du développement qu'on pourrait attendre : la cellule amiboïde ici se comporte comme un parasite resté fixé sur une cellule complète, et lui envoie des colons. Parfois la cellule sporoïde grossit davantage encore dans le corps amiboïde lui-même, le crève en un point, en fait issue définitivement. Mais sur la moitié de la nouvelle cellule il reste parfois un léger rideau provenant du corps amiboïde. Lorsque l'issue est complète, le corps amiboïde est rejeté sur la tranche cellulaire, l'entoure encore en demi-couronne, Je désigne ces *cellules* sous le nom de *cerclées*. Les cellules sporoïdes peuvent s'atrophier plus ou moins complètement, devenir alors absolument réfractaires aux matières colorantes et laisser des empreintes ou des restes atrophiés à la surface de certaines cellules. Cette atrophie est extrêmement fréquente, tellement la presse des cellules nouvelles est grande, tellement sont âprement disputés les moyens de nutrition ; il y a aussi des lacunes et des fausses lacunes formées par les empreintes détachées de leurs moules, ce qu'en géologie on comprendrait aisément. Les cellules sporoïdes peuvent être réunies en nombre considérable, plus de 20 dans certaines cellules (fig. 30, 34, 22), ou à *la surface* de certaines cellules. En éclatant, les cellules qui contiennent tant de germes doivent augmenter singulièrement la diffusion des éléments nuisibles dans les tissus.

Ces cellules sporoïdes donnent naissance en grandissant à des *formations caractéristiques* : tantôt les cellules beaucoup plus grandes qui en dérivent offrent 2 noyaux (fig. 3), tantôt des lignes concentriques autour du centre (aspect hydatiforme) (fig. 11), tantôt des stries sur le pourtour de la cellule et autour du noyau lui-même (fig. 2), tantôt il y a 4, 5, 7 nucléoles et plus (fig. 11) ; tantôt autour du noyau on observe 5 à 6 petites cellules en demi-couronne. Ces diverses formations pourraient être discutées par les partisans de la doctrine

contraire; mais voici d'autres faits plus difficiles à expliquer par elle et qui s'appuient non seulement sur l'aspect extérieur mais sur des réactions chimiques (sélection de matières colorantes). Dans certaines cellules épithéliales normales munies de leur noyau on trouve parfois un corps présentant un noyau divisé en 4 (fig. 22). Il faut en rapprocher certaines cellules kystiques fixées à la paroi lymphatique par un pied grêle et présentant elles aussi 4 cellules à leur intérieur et plus (fig. 32); d'autres figures contenant quatre noyaux sphériques (fig. 13) rappellent l'évolution des sporozoaires. Certaines spores sont montées sur bâtonnet à la façon de notes musicales (fig. 14) et fixées autour du noyau. Dans les espaces lymphatiques, à la périphérie de la tumeur, on trouve parfois, très rarement en masses, de petits corpuscules du volume d'un globulin à peine, fortement colorés en rouge par la fuchaine. Ces petits corpuscules sont formés d'un centre rouge et d'une légère couche transparente. Ils sont réunis au nombre de 10 à 12 dans une enveloppe très délicate. Je les ai dessinés en 1891 (voir planche, in *Marseille médical*); mais alors j'ai cru bien à tort que c'étaient des produits de désintégration cellulaire. Ils donnent naissance en se désagrégeant soit à de petites cellules amiboïdes, soit à de petites cellules épithélioïdes (sporoides). Ces cellules amiboïdes elles-mêmes se transforment en une petite pelote sphérique renfermant 10 à 12 noyaux; la masse totale n'est guère plus grosse qu'un globule blanc; de ces noyaux sortent de nouvelles cellules sporoides (voir fig. 33).

Étudions maintenant la karyokinèse des cellules épithéliales, leur mode de reproduction. La segmentation indirecte des cellules présente des points très intéressants: arrivée à un certain point de ce travail de reproduction, la cellule se courbe (fig. 26), les 2 pôles s'éloignent, le noyau s'allonge beaucoup en un long cylindre. Le protoplasme cellulaire autour de cette masse cylindrique diminue de largeur et se renfle autour des pôles. Dans le cylindre on aperçoit, avec le réactif de Biondi, de petites masses rouges et bleues séparées l'une de l'autre par de la matière amorphe. Lorsque plus tard le cylindre intermédiaire s'est effilé, aminci, rompu en son milieu et que

les 2 pôles sont séparés par un grand nombre de nouvelles cellules, ces 2 cellules polaires se trouvent à une grande distance l'une de l'autre. On les reconnaît encore sous la forme de cellules qui, au réactif de Biondi, revêtent l'aspect d'une eocarde. Leur partie extérieure marginale est hyaline, la partie centrale est légèrement teintée, la partie intermédiaire fortement colorée en bleu et dentelée. Sur chaque dent on aperçoit un point rouge vif (fig. 27). Ces points rouges ne sont autre chose que les cellules sporoides. La figure 26 montre la quantité de spores que présente une cellule en cet état de karyokinèse. On pourrait objecter que ce sont les granules chromatiques. Ces prétendus granules chromatiques donnent naissance à des cellules sporoides avec noyau central rouge et enveloppe, ce que la figure 26 ne représente pas, mais ce que j'ai vu et dessiné, ce qu'on peut facilement s'imaginer en examinant la figure 28. Ici encore les partisans des deux théories : parasitaire et cellulaire, peuvent se donner carrière. Dans l'hypothèse de l'origine purement épithéliale du cancer, d'un trouble purement et simplement nutritif, il faut autre chose que la segmentation indirecte pour expliquer la genèse de tant de cellules, la *division nucléolaire* (je dis nucléolaire, car les réactifs nous apprennent que dans cette hypothèse il s'agirait du nucléole) serait une théorie nécessaire. Elle ne serait pas suffisante : la *genèse chromatique*, aux dépens des granulations chromatiques, et même la genèse aux dépens du protoplasme cellulaire, *genèse protoplasmique*, seraient nécessaires pour expliquer l'apparition de tant de cellules nouvelles, leur développement et leur généralisation dans le voisinage de la tumeur et dans l'économie.

La doctrine parasitaire ne satisfait-elle pas l'esprit? Ce qui semble en sa faveur, c'est le fait de la genèse des cellules nouvelles aux dépens de cette énorme quantité de granulations dites chromatiques dans les cellules en voie de karyokinèse, fait que j'ai bien établi et qui me semble plutôt en faveur de la théorie de l'infection cellulaire par les parasites et de leur développement ultérieur. Ni le développement des cellules à l'état embryonnaire, ni ce même développement dans les cellules d'espèces animales quelconques

nerévéient un fait analogue. Enfin il faut rapprocher, je crois, toutes les données ci-jointes pour en tirer une conclusion générale.

Les capillaires et les petits vaisseaux sont toujours atteints dans le cancer ; l'endothélium vasculaire se gonfle, fait une saillie notable sur la lumière des vaisseaux, arrête la marche des globules (fig. 36), produit parfois une coagulation, et souvent de petites hémorragies. Les fibres musculaires lisses se tuméfient elles aussi, forment une saillie extérieure considérable. Dans leur intérieur on observe de jeunes éléments analogues à des cellules lymphatiques (fig. 20), les cellules conjonctives sont très volumineuses. Ces altérations vasculaires sont contemporaines de celles des culs-de-sac glandulaires, comme je l'ai pu voir dans des points à peine touchés. Il y a donc lieu de décrire une vasculite cancéreuse (endo-, meso-, périvasculite) et d'insister tout particulièrement sur son apparition très précoce, et sur sa présence absolue dans tous les cas et aussi fréquente et forcée que la lymphangite cancéreuse.

Dans l'intérieur des capillaires et des petits vaisseaux, on observe aussi de nombreuses cellules épithéliales. Elles sont parfois tellement délicates et transparentes qu'elles sont à peine visibles ; on y observe aussi des cellules amiboïdes (fig. 17) qu'on pourrait confondre avec des globules blancs, des corps semblables aux cellules de la figure 31, et qui semblent provenir des fibres musculaires lisses.

Les petits vaisseaux et les capillaires sont donc des lignes de pénétration progressive de la néoplasie par l'envahissement de leurs parois, j'insiste sur ce point, comme des canaux vecteurs pour les cellules libres¹.

Les résultats physiologiques de ces altérations sont énormes : destruction des échanges nutritifs dont sont chargés les capillaires par la suppression de la *vis a tergo* dans la circulation veineuse et les capillaires, par l'augmentation de la pression dans les artérioles. Cette augmentation de pression

1. Voir Nopveu, in Congrès de Grenoble pour l'avancement des sciences, 1885 et *Gazette médicale*, même année.
In *Marseille médical*, 1892, page 41.

amène, sur des parois vasculaires détruites par la néoplasie, des ruptures, des extravasations globulaires, des hémorragies très petites, minuscules, car la pression des tissus néoplasiques en gêne le développement; c'est ce plasma infiltré, ce sont ces hémorragies, ces transsudations, ces œdèmes qui nourrissent encore quelque temps la foule innombrable des cellules néoformées.

La lymphangite cancéreuse est aussi développée que la lésion cancéreuse des capillaires. Les endothéliums des lymphatiques gonflent, forment une saillie notable, leurs noyaux deviennent très volumineux, les nucléoles très marqués. Les cellules d'un côté s'imbriquent avec celles du côté opposé, parfois on y observe des cellules très petites (fig. 32) fixées à la paroi des vaisseaux, renflées en forme de kyste et laissant voir à leur intérieur quatre cellules sporoides; ou bien encore on trouve des corpuscules spéciaux que j'ai signalés plus haut. Nombre de cellules sont très renflées et présentent autour de leurs noyaux un épais nuage qui m'a paru être sporique.

Les nerfs ne sont pas indemnes; leurs altérations sont très prononcées et s'établissent dès le début du mal. Le cylindre-axe, la moelle nerveuse disparaissent rapidement. Les filets nerveux sont cependant reconnaissables aux traînées de cellules épithéliales qui les jalonnent en grand nombre sur leur parcours. On les reconnaît plus facilement encore et surtout à la continuité de ces filets avec certains appareils nerveux spéciaux, comme par exemple avec les terminaisons nerveuses intra-épidermiques et les cellules nerveuses spéciales de l'épiderme décrites par Langerhans.

Le sang offre de nombreuses altérations dans la tumeur même. Les *globules rouges* contenus dans les vaisseaux de la région malade n'ont pas leur composition normale. Les uns, normaux, se colorent à peine, d'autres absorbent vivement les colorations. La stase plus ou moins prolongée qu'ils ont subie en a altéré la substance. Ils sont rarement granuleux, parfois morcelés; je n'ai jamais pu saisir dans les globules la moindre apparence de parasite.

Les *globules blancs* sont parfois nombreux dans certains points. J'en ai vu une dizaine dans un gros capillaire sur une

étendue égale à deux fois son diamètre. Leurs noyaux sont augmentés de volume, parfois disposés en bandes, en rubans, en demi-anneaux; on pourrait confondre avec eux des cellules remplies de corpuscules sporoides ou des cellules que j'ai déjà signalées (fig. 21).

Le sang s'épanche très souvent hors des vaisseaux. Ça et là on trouve de petites taches jaunâtres avec des globules rouges et de petits cristaux d'hématine. Dans les alvéoles cancéreux on rencontre souvent des globules rouges, de la matière globulaire résultant de leur destruction, les *hémorragies* sont facilitées par l'augmentation de pression dans les artérioles et surtout par l'altération destructive des parois. Les noyaux des cellules épithéliales absorbent une partie de ces matériaux accumulés par la stase congestive, l'œdème, l'hémorragie; de là provient sans doute une anémie rapide et précoce dans certains cancers.

On y observe de nombreux éléments étrangers : des *cellules épithéliales* très fines, très délicates, qui laissent voir des noyaux libres ovoïdes avec centre nucléolaire et nombreux corpuscules sporoides.

Il n'est pas douteux que de nombreuses altérations chimiques ne se produisent dans cet amas cellulaire du cancer; l'absence de circulation sanguine, de dérivation lymphatique, les altérations spontanées de ces cellules, la présence de parasites non douteux, bactériens et sporozoaires, doivent être la cause de production de toxines redoutables.

Je n'ai pas encore fait de recherches sur les parasites du sang général.

Il est bien difficile de donner actuellement une théorie générale du cancer; résumons quelques points généraux.

Il y a un *fait fondamental* dans le cancer, c'est l'hyperplasie de l'épithélium comme de l'endothélium : lésion simultanée de l'épithélium glandulaire, épidermique, de l'endothélium vasculaire, lymphatique, etc. La lésion épithéliale

1. Voir à ce sujet NEPVEU : 1° Contre-indications à l'extirpation des tumeurs mélaniques tirées de l'examen microscopique du sang, in *Soc. de biologie*, 1874, p. 82, t. XXVI; 2° *Mémoires de chirurgie*, 1880, pp. 173 et 174; 3° *Gazette hebdomadaire*, 1886.

est le fait fondamental, car, dans la généralisation, comme dans la récurrence, les caractères anatomiques de l'épithélium néoformé sont les mêmes qu'au point de départ. L'épithélium cylindrique reproduit de l'épithélium cylindrique.

Il y a des *faits secondaires* qui se groupent autour de lui. Au point de vue physiologique, signalons la suppression de la fonction glandulaire, la rétention dans le sang de ses matériaux d'excrétion, la congestion, l'œdème, les transsudations, l'extravasation globulaire, les hémorragies plus ou moins considérables, la suppression de l'influx nerveux modérateur, la suppression de la dérivation lymphatique, les altérations chimiques spontanées dans les amas cellulaires, la formation de toxines diverses avec ou sans le concours des bactériens ou des sporozoaires, etc., etc.

Il y a (et c'est ici que nous plaçons notre conclusion) des *faits pathogéniques*.

Il n'est pas déplacé de croire que la présence des *bactériens*, qui est bien évidente, doit jouer un certain rôle dans toutes ces néoplasies, soit qu'ils existent dans les conduits glandulaires comme je les ai vus maintes fois, soit dans les tissus, autour des foyers morbides, soit aussi dans le sang.

La présence de sporozoaires ou d'amibiens, si elle était bien établie, ne ferait qu'accuser encore cette action pathogénique et lui donnerait un cachet particulier de gravité. Arrivé à la fin de cette étude, je dois affirmer que telle est ma conviction.

Il y a dans le cancer :

Des *spores* nombreuses libres ou intra-cellulaires (noyau), des *cellules sporifères* (fig. 28, 30, 38, 39); des cellules spéciales (fig. 13, 22) dont le noyau est divisé en quatre et offre des réactions absolument distinctes de toutes les autres cellules (tétragénie endogène); des cellules kystiques situées dans les radicules lymphatiques et qui renferment en moyenne 4 cellules sporoides (fig. 32); des *cellules amiboïdes* remplies de 6, 8, 10 et plus cellules sporoides (fig. 17); des cellules fenêtrées avec masses nucléaires, libres ou non, amiboïdes, et qui évoluent dans le même sens; des cellules prolifères (fig. 28, 26, 27, 30, 38, 39) et dont la karyokinèse n'explique

pas la genèse; des cellules qui contiennent des spores montées sur bâtonnet à la façon de notes musicales (fig. 14); des cellules qui rappellent par leur apparence extérieure les hydatides (fig. 11); des cellules à bords striés, etc., etc.

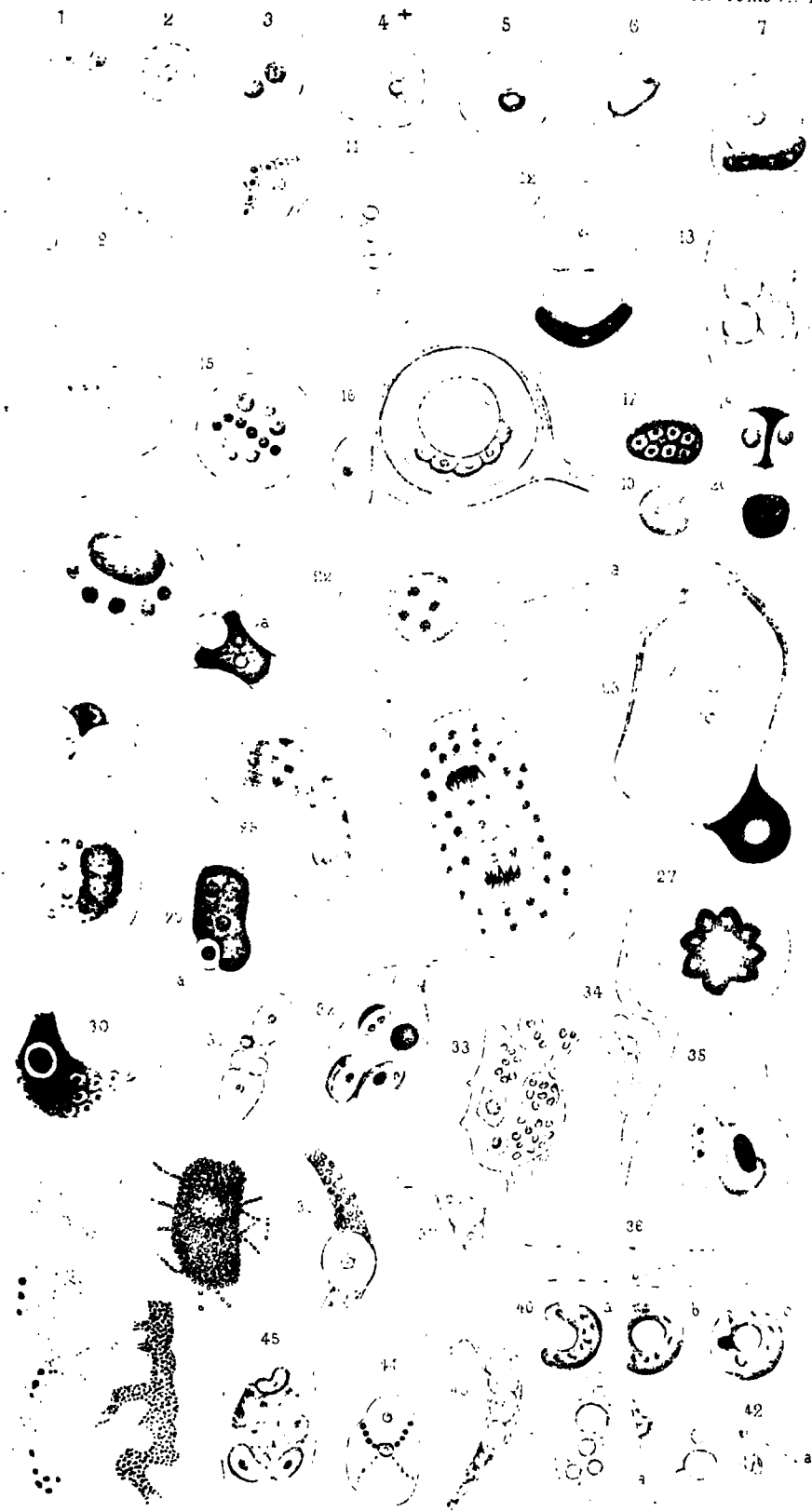
Tous ces faits ne s'expliquent pas par la karyokinèse, même pathologique; ils s'expliquent bien mieux par la présence d'un sporozoaire, dont tous les caractères ne sont pas encore bien connus, mais autour desquels il semble que le cercle des observations va sans cesse en se rétrécissant davantage.

Amibiens, sporozoaires et bactériens feraient donc du cancer une néoplasie de nature parasitaire.

EXPLICATION DES FIGURES

- | | |
|---|--|
| <p>1-7. Évolution des spores en cellules parasitaires.</p> <p>8, 9. Parasites intra-cellulaires.</p> <p>10. Parasites libres ou corps sporoides.</p> <p>11. Cellule avec aspect hydatique.</p> <p>12. Noyau comprimé par les corps parasitaires qui en proviennent.</p> <p>13. Division du noyau en 4.</p> <p>14. Spores montées sur bâtonnet, spores en notes de musique.</p> <p>15. Cellules avec corpuscules de 2 couleurs.</p> <p>16. Cellule dont le noyau est tombé, mais autour duquel se trouvaient 5 corps sporoides.</p> <p>17, 18. Cellule amiboïde. — Corps parasitaire.</p> <p>19, 20. Parasite. — Cellule lymphatique très délicate avec spores.</p> <p>21. Altération du noyau épithélial, cellule amiboïde laissant échapper un parasite <i>a</i>.</p> <p>22. Parasite (<i>a</i>); noyau divisé en 4, rapprocher de la fig. 13.</p> <p>23. Altération nucléaire simple, cellule ambiennne accolée.</p> <p>24, 25, 26. Développement karyokinétique et spores.</p> <p>27, 28. Cellule en cocarde. — Cellule prolifère.</p> | <p>29, 30. Amibe prolifère. — Cellule prolifère.</p> <p>31. Cellules et spores parasitaires réunies.</p> <p>32. Cellule, fixée à la paroi d'un lymphatique et kystique, avec 4 cellules à l'intérieur. Comparer avec 13, 22.</p> <p>33. Espace lymphatique avec très petites cellules et corpuscules sporiques isolés ou réunis.</p> <p>34, 35. Épithélium sporifère. — Cellule avec spores intranucléaires et grosse masse bactériiforme.</p> <p>36. Capillaire. — Un globule rouge est arrêté par l'altération épithéliale.</p> <p>37, 38, 39. Cellule sporifère, en rapprocher 43. — Spores en chaînettes ou isolées sur les bords de 39.</p> <p>40. Amibes et cellules discoïdes et fenêtrées.</p> <p>41-42. Cellules fenêtrées avec masses nucléaires ambiennes (<i>a</i>).</p> <p>44. Cellule présentant des spores suivant un certain ordre, les lignes de division de la cellule.</p> <p>45. Masse granuleuse avec spores dans un vaisseau.</p> <p>46. Masse sporifère.</p> <p>47. Masse granuleuse avec spores et bactériens.</p> |
|---|--|

N. B. — Toutes ces figures ont été dessinées avec le Zeiss, obj. 1,30, oc. ap. 6, tube levé (excepté la fig. 33 dessinée avec le même objectif, mais avec l'oc. ap. 2, tube levé), avec chambre claire pour la plupart (voir figures du *Marseille médical*, 1891, sur le même sujet).



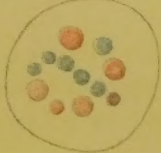
730



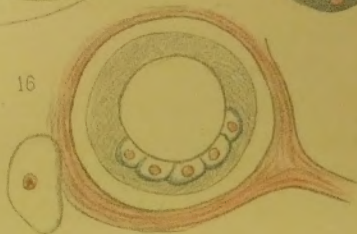
14



15



16



17



18



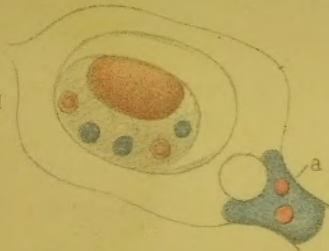
19



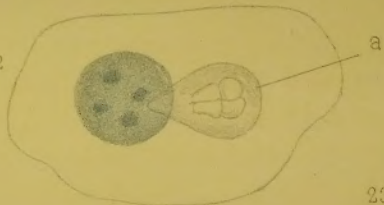
20



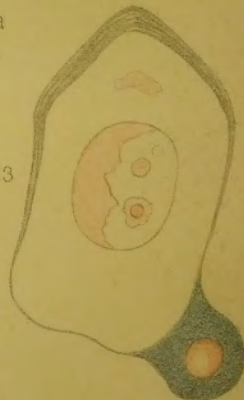
21



22



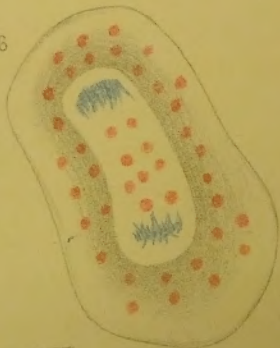
23



24



26



25



27



28



29



34

33

