

MEERSCHWEINCHENTUMOREN

L. Haranghy, F. Gyergyay, A. Antalffy, Gy. Mérei

(Eingegangen am 12. Oktober 1953)

In der im III. Band der Acta Morphologica unter dem Titel »Beobachtungen an experimentellen Tumoren bei Meerschweinchen« veröffentlichten Arbeit [4] hatten wir bereits darauf hingewiesen, dass spontane Geschwülste beim Meerschweinchen ausserordentlich selten sind und dass der Meerschweinchentumor auch experimentell nur ganz ausnahmsweise hervorgerufen werden kann. In der erwähnten Abhandlung teilten wir mit, dass zwei amerikanische Forscher, *Haagensen* und *Krehbiel* [3] 1936 sowie *Sabad* [7] 1938, nach subkutaner bzw. intraperitonealer Einspritzung von Benzpyren bzw. Dibenzanthrazen entstandene polymorphzelluläre und Liposarkome beschrieben. *Esmarch* [2] beobachtete die Entwicklung von Sarkomen auf Einwirkung von subkutan und intraperitoneal verabreichtem Methylcholantren. *Berenblum* [1] sah nach Verabreichung von 9, 10-Dimethyl-1, 2-benzanthrazen, das er verschiedenen Tieren gab, am Meerschweinchen Hautgeschwülste; bei 1 von 9 Tieren trat ein malignes Melanom auf. *Russel* und *Ortega* [6] beschrieben 1952 nach Methylcholantren entstandene Tumoren. In der erwähnten Arbeit berichteten wir über Versuche, die wir im pathologisch-anatomischen Laboratorium der Medizinischen Universität in Marosvásárhely begonnen hatten. Bei diesen Versuchen gelang es, bei 4 von 39 Meerschweinchen einen Tumor zustande zu bringen. Im Verlauf dieser Versuche erwähnten wir in der 44. Versuchsgruppe 6 Meerschweinchen, die wir mit Teer bepinselten, mit Cholesterin fütterten und nachher mit Benzpyren behandelten. Von den 6 Versuchstieren waren zur Zeit des Erscheinens der Mitteilung, am 1. Juli 1952, noch 4 am Leben. Bei einem dieser Tiere ist nachträglich noch eine Geschwulst entstanden, und zwar unter folgenden Umständen:

Die Versuchsserie hatten wir am 10. Januar 1950 begonnen. 4 Tiere hatten wir wöchentlich zweimal mit der aus Steinkohlenteer bei 400° C destillierten Fraktion bepinselt, anfangs konzentriert, später mit Benzol 1:1 verdünnt. Das gelblichbraune weibliche Tier erhielt ausserdem zuerst peroral von 1%igem lanolinhaltigem Sonnenblumenöl täglich $\frac{1}{2}$ ccm und sodann von quarzlampebestrahltem, 1%igem, cholesterinhaltigem Sonnenblumenöl ebenfalls 1 ccm. Das Tier hielten wir vom Beginn des Versuches an ein Jahr lang täglich $\frac{1}{2}$ Stunde hindurch unter der Quarzlampe. Am 20. und 27. Juli, 4. und 10. August

1950 erhielt es 1,66 mg in 1 ccm Sonnenblumenöl gelöstes Benzpyren, d. h. insgesamt 6,64 mg. Am 5. August 1951 injizierten wir erneut 1 mg Benzpyren, in 1 ccm Sonnenblumenöl gelöst.

Das Anfangsgewicht des Tieres war 350 g. Folgende Gewichtsveränderungen wurden verzeichnet: Am 1. Februar 1950 400 g, am 4. März 450 g, am 3. April 470 g, am 15. April 400 g. Später stellten wir am Tier Trächtigkeit fest. Am 15. November hat es geworfen. Am 31. Januar 1951 war das Gewicht des Tieres 640 g, am 5. März 520 g, am 23. April 580 g, am 14. Mai 640 g, am 1. August 640 g.

Am 8. Januar 1953 entstand an der linken Thoraxseite des Tieres in der mittleren Achselgrube, d. h. in der Nähe der ersten Injektionsstelle plötzlich eine Volumenvergrößerung, die rasch zu Walnussgrösse wuchs (Abb. 1/a). Die Geschwulst fühlte sich weich an. Bei Öffnung der Geschwulst stellte es sich heraus, dass das rasche Wachstum durch Blutung verursacht worden war. In der Geschwulst fanden sich 20 ccm flüssiges Blut und eine grosse Menge Gewebs-Trümmer. Nach Entleerung des Blutes fanden wir eine gräulich-scharlachrote Höhlung mit einer leicht auseinanderfallenden Gewebsbasis, die auch in die benachbarte Muskulatur sichtbar hineinreichte. Wir implantierten von diesem Tumor in 20 Meerschweinchen, doch wies keine einzige Geschwulst Wachstum auf.

Beschreibung der Geschwulst: die Geschwulst verursacht eine starke Vorwölbung der Haut. Ihre Grenze ist verwaschen, und die infiltriert in sichtbarer Weise die Thoraxmuskulatur. Die Substanz zerfällt leicht und ist gräulichrot. Histologisches Bild: die Geschwulst ist im allgemeinen zellreich, Grösse und Form der Zellen sind sehr verschieden. Zellen mit ovalem Kern, mit verlängertem Körper, mit reichem Protoplasma, weiterhin Zellen mit rundem und pyramidenförmigem Kern mit weniger Protoplasma sind gleichfalls zu finden. Im allgemeinen sind die Zellen chromatinreich. In der Geschwulst finden sich viele Teilungsformen. Stellenweise lassen sich atypische Zellteilungen beobachten, ebenso auch Riesenzellen von bizarrer Form. Einige grosse protoplasmareiche Zellen erinnern entschieden an Muskelzellen. Andere Zellen dagegen laufen in kleinere oder gröbere Bindegewebsbündel aus, auch gibt es sich an dicke Bündelstränge schmiegende Zellen mit breitem Protoplasma. Trotz ihrer starken Zerfallsneigung ist die Geschwulst verhältnismässig reich an Fasern, die sich nach *van Gieson rot färben*, jedoch ist sie überall zellreich. Diagnose: Sarcoma polymorphocellulare (Abb. 1/b).

Die neue Meerschweinchengeschwulst lässt sich ähnlich wie die in der Einleitung erwähnten durch die das Geschwulstwachstum fördernde Wirkung der Cholesterin-Verfütterung sowie durch die Häufung der kanzerogenen Faktoren erklären. An Meerschweinchen mit normaler Ernährung lassen sich durch Teerbepinsung Geschwülste nicht hervorrufen. Auch Behandlung mit Benzpyren bringt Meerschweinchentumoren nur ganz ausnahmsweise zustande. Der mitgeteilte Meerschweinchentumor bestätigt daher die in der erwähnten Arbeit

angeführte Feststellung, dass im Rahmen der Cholesterinernährung eine Häufung von kanzerogenen Faktoren, wie Teerpinselung, Benzpyrenimpfung usw., selbst bei stark tumorrefraktären Tieren imstande ist, eine Geschwulst auszulösen.

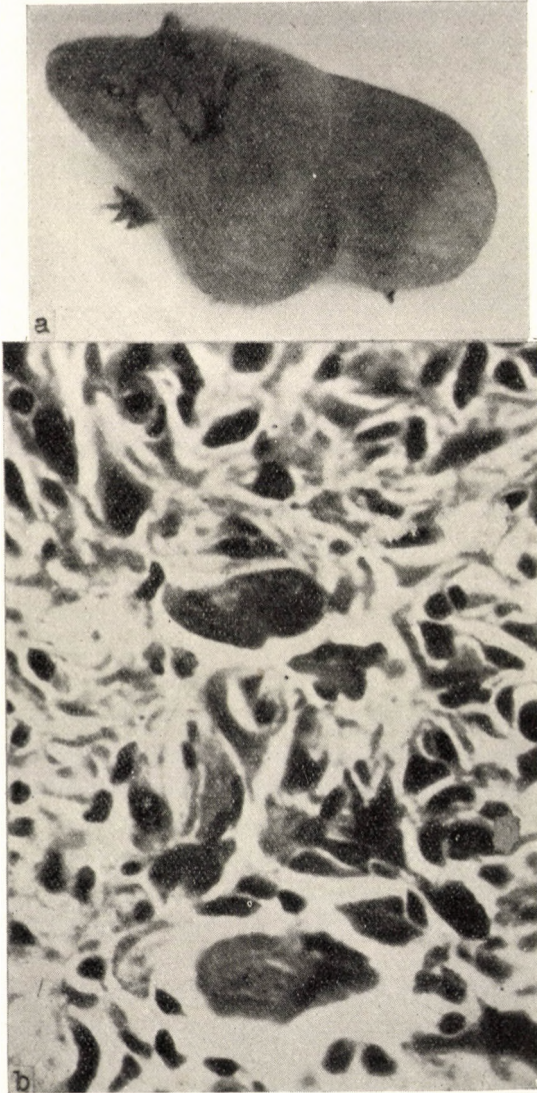


Abb. 1. a) Bild des tumorösen Tieres. b) Sarcoma polymorphocellulare. Obj. 45 \times . Oc. 4 \times . Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Ferner müssen wir erneut auf die in der vorhergehenden Arbeit angeführte Feststellung verweisen, dass die Latenzzeit der Tumorentstehung bei Meerschweinchen ausserordentlich lang sein kann. In den vorher mitgeteilten

Fällen war die Latenzzeit des Tumors vom Beginn der Behandlung an höchstens 840 Tage, nach der ersten Benzpyren-Injektion 648 Tage, nach der letzten Injektion 267 Tage. Im vorliegenden Fall entwickelte sich die Geschwulst vom Behandlungsbeginn an innerhalb von 3 Jahren weniger 2 Tagen, genauer nach 1094 Tagen, nach der ersten Benzpyren-Injektion in 2 1/2 Jahren, genauer nach 903 Tagen, nach der letzten Benzpyren-Injektion in 1 1/2 Jahren, genauer nach 522 Tagen. Das ein Durchschnittsalter von etwa 6—8 Jahren aufweisende Meerschweinchen ist demnach fast während der Hälfte seines Lebens behandelt worden, während die Geschwulst nach der ersten Benzpyren-Injektion erst etwa nach einem Drittel seiner Lebensdauer auftrat.

Auch Spontangeschwülste sind bei Meerschweinchen ausserordentlich selten. Aus der Literatur ist nur eine sehr geringe Zahl derartiger Tumoren bekannt. *Haagensen* und *Krehbiel* [3] erwähnen 1936, dass sie während 23 Jahren insgesamt nur zwei Spontantumoren — zwei Fibrosarkome — beobachtet hätten. Sie führen auch an, dass *Maury* [5] insgesamt 11 Spontantumoren gesammelt hätte, und zwar 3 Brustkarzinome, 1 Nebennierenkarzinom, 1 Ovarialkarzinom, 2 Spindelzellen-Sarkome, 2 Lymphosarkome, 1 Liposarkom und 1 Milzsarkom. *Haranghy* [3] hat in einem aus mindestens 100 Tieren bestehenden ständigen Meerschweinchenbestand während 30 Jahren kein einziges beobachten können. Im Tierbestand des II. Pathologisch-Anatomischen Institutes konnten wir an einem 700 g schweren männlichen Meerschweinchen zwei Geschwülste beobachten. In der Mitte der rechten Rückenseite des Tieres stellten wir an der Haut eine von der Basis frei bewegliche, elastische, kleinhaselnussgrosse Volumenvergrößerung fest. Später beobachteten wir auch auf der linken Rückenseite des Tieres eine bohnergrosse ähnliche Geschwulst. Am 21. Mai 1953 führten wir mit Chloräthyl eine Gehirnrindenläsion aus und impften sodann das Tier mit Benzpyren. Nach der Operation begann das Tier an Gewicht abzunehmen, während die auf der rechten Rückenseite befindliche Bildung auf Grosswalnussgrösse wuchs und auch die auf der linken Rückenseite befindliche Geschwulst mässiges Wachstum aufwies. Am 3. Juni ging das auf 573 g abgemagerte Tier unter Lähmungserscheinungen ein.

Die Untersuchung der Geschwülste ergab folgenden Befund: Beide Geschwülste sind von typischem Epithel bedeckt. Die Bildungen sitzen in der Subcutis und verursachen eine Vorwölbung der Haut. Die Geschwülste erwiesen sich als zystöse Bildungen, die eine dichte breiige Substanz enthalten. Die histologische Untersuchung ergab, dass der Tumor aus einer grösseren Zyste und zahlreichen kleineren und grösseren Zysten besteht. In den Zysten finden sich zahlreiche Hornplättchen und Fragmente. In den kleinen Zysten befinden sich Haare. Die Zysten sind von mehrzelligem Plattenepithel bedeckt, aus dessen Basalschicht sich an zahlreichen Stellen Basalzellnester entwickelten. An mehreren Stellen sind primordiale Haarfollikel, an anderen Stellen typische, Haar enthaltende Follikel zu finden. Die Geschwülste grenzen sich von der Umgebung

scharf ab. Diagnose: Epithelioma adenoides cysticum seu trichoepithelioma (Abb. 2).

Die andere Meerschweinchengeschwulst ist uns durch Dr. I. Földes vom Staatlichen Institut für Volksgesundheitswesen zur Verfügung gestellt worden. Für die Überlassung des Materials danken wir auch an dieser Stelle aufrichtig. Das 370 g schwere weibliche Meerschweinchen war zu experimenteller Tuberkuloseforschung benutzt worden.

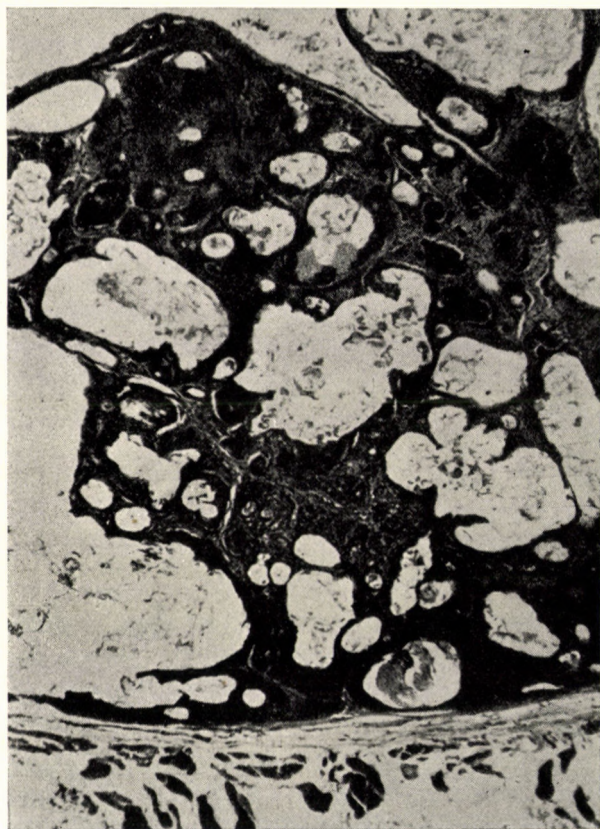


Abb. 2. Epithelioma adenoides cysticum seu trichoepithelioma. Obj. 6 \times , Oc. 4 \times Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Das Tier wurde am 13. August 1953 infiziert und ging am 5. September ein. Bei der Sektion wurden verkäste Lymphknoten in der Leistengegend und Miliartuberkel in der Lunge festgestellt. An der Stelle des linken Ovariums fand sich eine 16 g schwere, 42—26 \times 25 mm grosse Geschwulst mit höckeriger Oberfläche (Abb. 3/a) und mit einer markartigen, mattgrauen Substanz, in der sich nadelstichgrosse, stecknadelkopfgrosse und pfeferkorngrosse Zysten befanden. Das linke Ovarium war nicht zu finden. Histologisch setzt sich die Geschwulst aus sehr verschiedenen Geweben zusammen

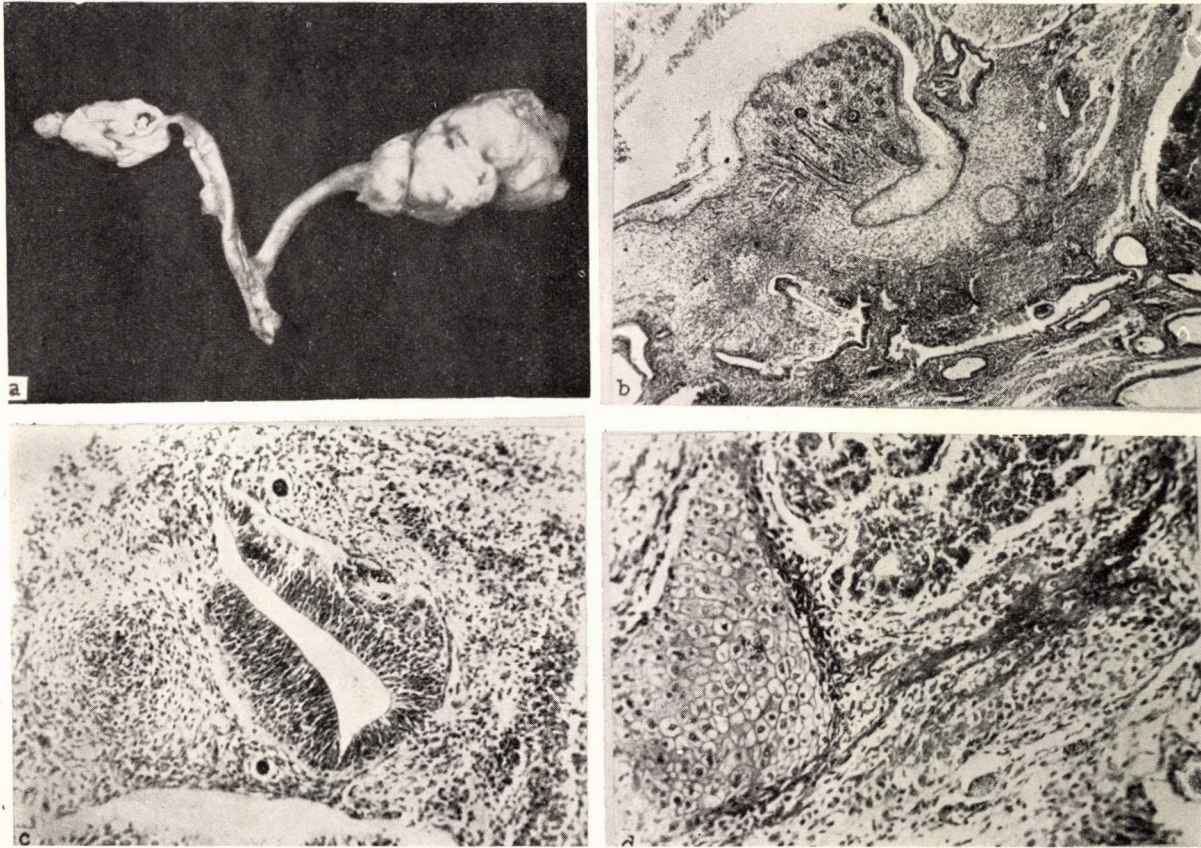


Abb. 3. a) Bild der Geschwulst. b) Mikroskopisches Übersichtsbild der Geschwulst. Obj. 6 \times , Oc. 4 \times . Hämatoxylin-Eosinfärbung. c) Einem Medullarrohr entsprechender Gang in der Geschwulst. Obj. 12 \times , Oc. 4 \times . Hämatoxylin-Eosinfärbung. d) Links eine Knorpelinsel, rechts eine osteoide Insel. Obj. 12 \times , Oc. 4 \times . Hämatoxylin-Eosinfärbung.

(Abb. 3/b). Die Grundsubstanz besteht im allgemeinen aus lockerem, netzartigem Gewebe, in dem sich ohne scharfe Grenzen grobe Fasergewebe, Fettgewebe, Lymphgewebe, glatte Muskelgewebe, osteoide Gewebe, Knorpelgewebsinseln (Abb. 3/d) und Nervengewebe befinden. Im letzteren sind Ganglienzellen anzutreffen. An einzelnen Stellen sind Zellgruppen sichtbar, die sympathischen Ganglien entsprechen. An zahlreichen Stellen lassen sich Medullarrohren entsprechende Gebilde beobachten (Abb. 3/b), und an einer Stelle befindet sich eine Gewebsinsel, die einem primordialem Herz ähnelt. In der Geschwulst finden sich zahlreiche winzige Höhlen und Gänge. Die Höhlungen sind meist von mehrzelligem Plattenepithel bedeckt. Stellenweise ist die Bildung von Haarfollikeln zu beobachten. Die Gänge sind an einzelnen Stellen von Flimmerepithel und an anderen von niedrigem, sich dunkel färbendem kubischem Epithel bedeckt. Die Innenflächen einzelner Gänge sind mit Zylinderepithel bekleideten, papillösen Gewächsen bedeckt. An manchen Stellen sind Drüsengruppen zu sehen, die Speicheldrüsen entsprechen. Diagnose : Teratoma ovarii.

Zusammenfassung

1. Ein nach Teerbepinselung und Benzpyren-Impfungen an einem mit Cholesterin gefütterten und ein Jahr lang mit Quarzlampe bestrahlten weiblichen Meerschweinchen entstandenes Sarcoma polymorphocellulare wird beschrieben. Die Geschwulst trat 3 Jahre nach Beginn der Teerpinselung und 2½ Jahre nach Beginn der Benzpyren-Impfungen auf.
2. Beschreibung von 2 spontan entstandenen Meerschweinchentumoren (Epithelioma adenoides cysticum seu trichoeptithelioma und Teratoma ovarii).

LITERATUR

1. **Berenblum, I.** : (1949) The carcinogenic action of 9.10-dimethyl-1-2 benzanthracene on the skin and subcutaneous tissues of the mouse, rabbit, rat and guinea-pig. Journ. of the Nat. Cancer Instit. Bethesda, 10, 167.
2. **Esmarch, O.** : (1942) The Guinea-Pig as Experimental Animal in Cancer Research. Acta path. et microbiol. Scand. 19, 100.
3. **Haagensen, C. D., Krehbiel, O.** : (1936) Liposarcoma produced by 1 : 2-benzopyrene. Am. J. Cancer, 27, 474.
4. **Haranghy, L. Gyergyai, F., Antalffy, A.** : (1935) Beobachtungen an experimentellen Tumoren bei Meerschweinchen. Acta Morphologica, 3, 11.
5. **Maury** : (1951) Les tumeurs chez le cobaye. Paris Thesis ; zit. (1936) *Haagensen, C. D., Krehbiel, O.* Am. J. Cancer, 27, 474.
6. **Russel, W. D., Ortega, L. R.** : (1952) Methylcholantrene-induced tumors in guinea-pigs. A. M. A. Arch. of Path. 53, 301.
7. **Sabad, L. M.** : (1939) Les tumeurs experimentales chez les cobayes. Zschr. f. Krebsforsch., 49, 106.

ОБ ОПУХОЛЯХ МОРСКИХ СВИНОК

Л. Харанги, Ф. Дьердьяи, А. Анталффи и Дь. Мереи

Резюме

Авторы описывают полиморфноклеточную саркому, развивавшуюся у подопытного животного, смазанного дегтем и получившего в течение двух лет всего 7,6 мг бенцпирена. Кроме того, животного кормили холестерином и в течение года облучали кварцевой лампой. Опухоль проявлялась три года после начала смазывания дегтем и два с половиною года после начала подачи бенцпирена.

В дальнейшем авторы описывают стихийно возникшие опухоли морских свинок. *Epithelioma adenoides cysticum* или *trichoepithelioma*, которые развивались одна величиной в турецкий орех, а другая величиной в боб у самца морской свинки весом в 700 г. Тератома *solid* весом в 16 г. развивалась в яичнике самки морской свинки весом в 370 г.