

II. MC-29 VÍRUS ÁLTAL OKOZOTT MÁJRÁKBÓL KIALAKÍTOTT TRANSPLANTÁLHATÓ HEPATOMA

LAPIS KÁROLY, az MTA levelező tagja, D. BEARD és J. W. BEARD

Közlésre érkezett: 1974. III. 6.

A kísérletes daganatkutatásban az átoltható daganatok széles skáláját a legkülönbözőbb célokra igen eredményesen alkalmazzák. Különösen hasznosnak bizonyultak az átoltható hepatomák, mivel a velük végzett vizsgálatok során a megfelelő kontrollszövet biztosítása nem jelent gondot; a könnyen hozzáférhető normál és regeneráló májszövet kitűnő összehasonlítási alapként szolgál. Nem véletlen tehát, hogy számos solid vagy ascites formában növő és különböző növekedési sajátsággal (lassú — gyors) rendelkező átoltható hepatoma törzset alakítottak ki, és azok igen elterjedt, kedvező testobjectum-má váltak. A ma használatos átoltható hepatomákat csaknem kivétel nélkül különböző kémiai carcinogénekkal előidézett primer májtumorokból alakították ki és többségüket rágcsálókban, főként patkányokban tartják fent. Legismertebbek a Morris (Morris és Wagner 1968), Reuber (1961, 1966), Yoshida (1956), Chang (Chang és mtsai (1967), Novikoff (1957) transzplantálható hepatomák, de más törzsekről is beszámoltak (Isaka és mtsai 1964, Odashima 1964) csak kevésbé terjedtek el.

Jelen közleményben egy új, csirkékben kialakított és fenntartott átoltható hepatomáról számolunk be, mely azért érdemel különös figyelmet, mert az első olyan transzplantálható hepatoma törzs, amely nem vegyszeresen létrehozott, hanem vírus által okozott (Beard és mtsai 1970, Heine és mtsai 1966, Lapis és mtsai 1973) primer májtumorokból lett kialakítva.

Az 1960-ban izolált (Ivanov és mtsai 1964, 1965) s a daganatok kivételesen széles spektrumának (Beard és mtsai 1970, Langlois és Beard 1967, Mladenov és mtsai 1967) előidézésére képes MC-29 elnevezésű vírustörzs, a vele i. v. fertőzött napos csibék jelentős hányadában elsődleges májdaganatokat hoz létre (Heine és mtsai 1966, Lapis és mtsai 1973).

Kísérleteink során e vírus indukált májtumorokból transzplantálható hepatoma törzset alakítottunk ki.

Anyag és módszer

A vírussal fertőzött és erősen anaemizálódott, súlyosan betegnek tűnő csirkéket elhullásuk előtt a fertőzést követő 31. napon szívpunkcióval elvérez-

tettük. Hasüregüket sterilen megnyitva a daganatos májat eltávolítottuk steril edénybe, szövettenyésztésnél használt foszfát pufferbe (PBS) (pH 7,4—7,6) tettük és steril eszközökkel a májból a körülírt szürkésfehér tumoros csomókat kimetszettük. A tumoros szövetdarabokat azután steril körülmények mellett igen apró $1/2$ — 1 mm³ nagyságú darabokra vagdaltuk, és kis mennyiségű PBS-ben suspendáltuk. Vastag 1—1,2 mm-es troccarral 5—8 szövetdarabkát mintegy 0,2 ml PBS-sel fecskendőbe szívunk fel, azt a csibék hasfalbőrének 70%-os alkohollal történő desinficiálása után a hasüregbe fecskendeztük. Hasonlóan jártunk el a transzplantált daganat továbboltása során is. A daganat 7. intraperitonealis passage-a után subcutan és intramuscularis oltásokat is végeztünk. Subcutan oltáskor a hasfal bőre alá, intramuscularis oltáskor pedig az egyik comb izomzatába oltottuk a daganatot. Az első 3 i. p. passage alkalmával az állatokat az oltás napján és a következő 2 napon tehát összesen $3 \times 2,5$ mg/kg Cortison kezelésben részesítettük i. p. A további transzplantációk során a daganattal beoltott állatoknak csak a fele kapott Cortisont, a többi nem részesült kezelésben. A csibék állapotát naponként ellenőriztük, a spontán elhullott vagy az ante finem álló, szívpunkció révén elvéreztetett állatokat gondosan felboncoltuk, i. p. és subcutan transzplantáció esetén a ki-preparált daganatos csomókat lemértük, a combizomzatba történő i. m. oltás esetén pedig a csípőízületben kiúszított két comb (daganatos és nem daganatos) súlyának összehasonlítása alapján határoztuk meg a daganat súlyát. A daganatokat legnagyobb átmérőjük mentén kettémetszettük és belőlük egy szeletet szövettani vizsgálat céljára Zenker—Formol oldatban rögzítettünk. A belső szervekből (máj, vese, lép, tüdő, zúza) ugyancsak történt szövettani vizsgálat. A Zenker—Formol oldatban rögzített s paraffinba ágyazott szövetekből készített metszetekből rutinszerűen H. E. festett metszetek készültek, s egyes esetekben szükség szerint speciális festések: PAS, Gömöri f. ezüstimpregnáció, Mallory f. festés is készültek. A daganatszövetből rendszerint elektronmikroszkópos vizsgálat céljára is történt anyagvétel.

Eredmények

Az átoltható hepatoma vonal kiindulását képező elsődleges májdaganatok sajátosságai.

Az első transzplantációhoz két MC-29 vírussal i. v. fertőzött csibe (V-395, V-536) primer májtumorát használtuk. A vírussal történő fertőzés után a 31. napon szívpunkción át elvéreztettük azokat. Mindkét állat mája jelentősen megnagyobbodott, állományukban számos különböző nagyságú (2—8 mm átmérőjű) a felszínből kissé előemelkedő, körülírt szürkésfehér daganatos csomó foglalt helyet (1a, b. ábra). A transzplantációra a környezetükből kimetszett tumoros csomókat használtuk az Anyag és módszer c. fejezetben leírtak szerint. Az állatok egy-egy tumoros csomóját szövettanilag is megvizs-

gáltuk. A megvizsgált primer tumoros csomó az egyikben (V-395) részben adenomatosus, részben trabecularis, tehát vegyes felépítésű hepatocellularis carcinomának (2., 3. ábra), a másikban (V-536) tisztán trabecularis felépítésű ráknak (4. ábra) bizonyult. Utóbbiban igen széles 6—8 sejtsorból álló változó orientációjú trabekulák voltak megfigyelhetők, melyeket kanyarulatossinuosoidok öveztek. A daganatok histológiájával kapcsolatban azonban meg kell jegyeznünk, hogy tapasztalataink szerint az egyes tumoros csomók ugyanazon májban is szövettanilag egymástól egészen eltérő típusúak lehetnek. A daganatsejtek cytologiai vonásai mindkét állatban azonosak voltak. A sejtek erősen megnagyobbodott chromatinszegény, hólyagos küllemű magvában feltűnően megnagyobbodott nucleolus ült, mely a sejtmagvaknak madárszem jelleget adott. A sejthatárok elmosódtak, a cytoplasma a sejtek egy részében inkább eosinophil, másokban kifejezetten basophil festődésű volt. Az egyik csirkében (V-536) a tüdőben és a lépben kicsiny mikroszkopikus metastasisok is voltak (5., 6. ábra).

A transzplantálható hepatoma jellegzetességei

Először intraperitonealis transzplantációt végeztünk. A daganat a beoltott csirkék túlnyomó többségében megeredt és már a II. passage-tól kezdve a megeredés 92%-os volt és független volt attól, hogy az állatok részesültek-e Cortison kezelésben vagy sem. A daganatok gyorsan növekedtek és 15—20 napon belül az állatok többségében a hasfalán át is jól tapintható tumoros csomók alakultak ki. Az állatok egy részében egyetlen nagy, olykor 2—3 cm átmérőjű, többnyire a hasfallal és a zúza felszínével összekapaszkodó egyébként vékony hártás kötőszöveti tokkal körülvevett szürkésfehér puha rugalmas tapintású daganatos csomó alakult ki. A daganatos csomók metszéslapján a centrumban kisebb-nagyobb körülírt szederjes vörös bevérzett, fellágyult és sárgás necrotikus góccok láthatók, egyébként a csomók szürkésfehér velős jellegű daganatszövetből álltak (1c, d ábra). Az i. p. oltott állatok egy részében viszont nem egyetlen nagyobb tumoros csomó alakult ki, hanem szétszórtan a zúza felszínén, a gyomor és belek savós hártáján, a gyomor s belek falával szorosan összekapaszkodó, számos kisebb, 0,5—3 mm átmérőjű szürkésfehér vagy bevérzett szederjes vörös tumoros csomó keletkezett.

Érdekes módon az első passage-ban kinövő transzplantált daganat az átoltásra használt primer tumornál is differenciáltabbnak bizonyult, amennyiben az egész tumoros csomó egy- vagy kétsoros hámbéléssel rendelkező változó alakú és nagyságú mirigyjáratokból, acinusokból épült fel (7, 7a, b ábra). A mirigyes felépítésű daganatszövetet vékony kötőszöveti kötegek kisebb-nagyobb szigetekre tagolták. Egyes acinusokban fehérjedús eosinophil festődésű anyag volt megfigyelhető. A daganatsejtek cytologiai vonásai mindenben megegyeztek a primer tumor sejteinek cytologiai vonásaival.

A későbbi passage-ok során a transzplantált tumorok szöveti képe meglehetősen egységessé vált. Acinusszerű képződmények csak elvétve fordultak elő, a daganatok változó szélességű 2 vagy több sejtsoros gerendákból épültek fel (9., 10., 12. ábra). Unicellularis necrosisok elszórtan rendszeresen előfordultak s ennek kapcsán helyenként a gerendákon belül pseudoacinár struktúrák alakultak ki. A daganatszövetet keskeny kötőszöveti septumok szigetekre tagolták, a kötőszöveti septumokban vékony falú vértelt érátmetsetek figyelhetők meg. A trabekuláris szerkezet különösen szembetűnő az elektronmikroszkópos vizsgálat céljára beágyazott anyagból készült félvékony metsetekben (11. ábra). A gerendák között sinusoidok nem alakultak ki, de elnyúlt, Kupffer sejtekre emlékeztető sejtek a trabekulák között helyenként előfordultak. Cytologiai sajátosságait — különösen a madárszemszerű sejt-magot — a sejtek a passage-ok során megőrizték.

A 7. i. p. passage-ból subcutan (hasfal bőre alá a hasfal—comb szögletben) és intramuscularis (combizomzatba) transzplantációt is végeztünk. A daganat mindkét helyen megeredt és gyors növekedésnek indult. A hasfalon az oltás helyén a bőr alatt vékony tokkal körülvett, környezetéből könnyen kihámozható, a bőrrel azonban olykor összekapaszkodó és ilyenkor esetleg ki is fekélyesedő daganat keletkezett (1. e, f ábra). A hasfalon növekvő daganatok makroszkópos és mikroszkópos vonásai megegyeztek az intraperitonealis oltás alkalmával kialakult daganatokéval. A későbbiekben a subcután hepatoma vonal fenntartása során a kifekélyesedés lehetőségének csökkentése céljából nem a has- hanem a hát-, illetve nyakbőr alá végeztük a subcutan transzplantációt.

Az esetek túlnyomó többségében megeredt és jól nőtt a daganat a combizomzatba történő oltáskor is (1. g, h ábra). A daganat a combizomzatban is elsősorban expansív módon növekedett, maga előtt tolvaa az izomzatot, itt azonban a daganatos csomó nem rendelkezett kötőszövetes tokkal, a daganatsejtek keskeny kötegekben bekúsztak az izomrostok közé és a daganatos sejtkötegek között atrophias széteső izomrostok voltak megfigyelhetők. A daganatsejtek perineuralis tovaterjedése is gyakori jelenség volt. A combizomzatban jól vascularizált, gyorsan növvő és jelentős nagyságot (3—4 cm-es átmérő) elérő, környezetével összekapaszkodó daganatos csomók alakultak ki. A jó vascularizáltság ellenére a szürkésfehér daganatos csomók centrumában körülírt sárgás nekrotikus góccok alakultak ki. Általában a combizomzatban növvő daganatok is puha rugalmas velős állományúak voltak, egy-egy daganatban azonban főként a daganatos csomó csonthoz, ízülethez közelfekvő részében tömött, kemény tapintású porcszigetek is előfordultak, ilyeneket azonban szórványosan a primer májtumorokban is megfigyeltünk. A daganatok a combizomzatban is trabecularis, fészkes felépítésűek voltak, csekély stromával rendelkeztek, sejteik cytologiai vonásai megegyeztek a transzplantált hepatoma törzs kiindulásául szolgáló primer tumor és az i. p. vagy subcutan transzplantált hepa-

tomák sejtjeivel (13., 14., 15. ábra). A daganatokban kis gócos nekrosisok alakultak ki (16. ábra). A transzplantált hepatomák egy részében — mintegy az esetek 25%-ában — néhány, kisebb-nagyobb, körülírt, szürkésfehér tumoros csomót „metastasiszt” figyelhattunk meg az állatok májában is.

Megbeszélés

A különböző carcinogénekkkel keltett májdaganatokból kialakított, többnyire rágcsálókban fenntartott transzplantálható hepatomákat igen sokféle szempontból és módszerrel tanulmányozták és jellemezték. Sokoldalú jellemzésük alapját azonban mindig a transzplantálhatóság mértékének, megeredési arányának, növekedési rátájuk meghatározása és fénymikroszkópos vonásaik leírása képezte (Morris és Wagner 1968, Reuber 1966, Hruban és mtsai 1971, Miyaji és mtsai 1968). Célszerűnek láttuk, ha a vírusindukált májrakokból (Beard és mtsai 1970, Heine és mtsai 1966, Lapis és mtsai 1973) általunk csirkékben kialakított transzplantálható hepatoma törzset is először a fenti szempontok szerint jellemezzük. A vírus indukált tumor transzplantálhatósága napos csibékben igen jónak bizonyult, a primer tumor transzplantálása ugyan Cortison kezelt csibékbe történt, de már a második generációtól kezdve a daganat Cortison kezelés nélkül is minden nehézség nélkül átoltható volt és a megeredés aránya a Cortisonnal kezelt és nem kezelt csibékben, egyaránt igen magas, 90% fölött volt. Megeredést gyakorlatilag csak akkor nem kaptunk, ha az állat az oltás során bakterialis fertőzést szenvedett, mely különösen i. p. oltásnál akkor fordult elő, ha az oltásnál a napos csibékben még rendszerint jelenlevő szikhólyag maradványt a trocárral megsértettük. A transzplantáció először ugyanazon törzsből (fehér Leghorn 15-ös vonalba tartozó csibék — továbbiakban Duke csibék) származó napos csibékre történt, amely törzs az MC-29 vírussal való fertőzés iránt a legérzékenyebbnek bizonyult, s amelyet éppen ezért az elsődleges májtumorok előidézésének céljára rendszeresen alkalmaztunk (Lapis és mtsai 1973).

Nem volt rosszabb azonban a megeredés aránya és lassúbb a daganat növekedése a később alkalmazott, kereskedelmi napos csibékben sem. Megeredt a daganat akkor is, amikor a Magyarországra való áttelepítés során mélyfagyasztott majd lassan felolvasztott daganatszövetet transzplantáltunk Hunnia hibrid napos csibékre, s néhány passage után sem a megeredés aránya, sem a daganatnövekedés tempója nem volt kisebb, mint az eredetileg Duke csirkékben kialakított és fenntartott transzplantált hepatoma vonal esetében. Ez utóbbi, Hunnia hibrid csirkékben immár több, mint egy éve fenntartott és 38-ik passage-t megért transzplantálható hepatoma törzs sajátosságairól azonban másik közleményben kívánunk beszámolni, annál is inkább, mert többen (Morris és Wagner 1968, Reuber 1966, Miyaji és mtsai 1968, Novikoff és Biempica 1966) is rámutattak, hogy mennyire hasznos és szükséges a transplan-

tált hepatoma vonalak sajátosságainak időszakos felülvizsgálata. Különösen fontos ez olyankor, amikor a fenntartás körülményeiben olyan jelentős változtatások következnek be, mint esetünkben is (mélyfagyasztott tumorszövet-tel történő továbboltás, új gazdaállattörzsre való ráoltás) történtek.

A rágeszolókból a transzplantálható hepatomáknak különböző növekedési rátájú (gyors, intermediaer, és lassú növekedésű) formái ismertek (Hruban és mtsai 1971, Dalton 1965). A vírusindukált májrakból kialakított transzplantálható hepatoma törzsünk a leggyorsabban növekvő átoltható patkány hepatoma törzseknél is gyorsabb növekedésűnek bizonyult; a vele beoltott állatok átlagos túlélési ideje rövidebb (átlagban 18,2 nap), s ezen rövid idő alatt is igen nagyra nőnek a transzplantált tumorok (átlagban 13 g), súlyuk az állat testsúlyának 14%-át is eléri. A daganatok gyors növekedésével összhangban áll, hogy sejtoszlásokat is elég nagy számban (2,5—3%) figyelhattunk meg ezekben a tumorokban, makroszkóposan is észrevehető necroticus területek pedig csak az idősebb, több grammnyi nagyságot elérő daganatokban voltak megfigyelhetők. Különböző növekedési rátájú vonalakat egyelőre átoltható hepatoma törzsünkől nem alakítottunk ki, erre azonban megvan a lehetőség. Tapasztalataink szerint különösen jó módszernek ígérkezik különböző növekedési rátájú vonalak kialakítására, ha a daganatot egynaposnál idősebb, különböző korú csibékbe oltjuk. Az erre vonatkozó tapasztalatainkról azonban később számolunk be.

A transzplantálható hepatomák szövettani kép alapján történő osztályozásának többféle módja ismeretes. Alkalmazzák a transzplantálható hepatomák osztályozására is az Elias (1957) által primer hepatocellularis carcinomákra kidolgozott osztályozási rendszert, ez azonban a mi hepatomáink esetében még egyszerűsített formájában is (Hruban és mtsai 1971) feleslegesen bonyolultnak és alkalmatlannak bizonyult. A Miyaji és mtsai (1968) és Stewart és Snell (1959) által ugyancsak primer májtumorokra kidolgozott rendszert alkalmazták a transzplantálható patkányhepatomák osztályozására is. Reuber (1966) egyszerűbb osztályozási sémát dolgozott ki és a transzplantálható májrakoknak mindössze négy csoportját: gyengén, jól és erősen differenciált májrakok és cholangiohepatomák — különböztette meg. Hruban és mtsai (1971) a különböző növekedési rátájú Morris hepatomák (Morris és Wagner 1968) osztályozásánál előbbi osztályozási rendszereket mintegy kombináltan alkalmazta és még leginkább ez látszik olyannak, mely a valóságot többé-kevésbé híven tükrözi. Hepatoma törzsünk osztályozása során magunk is a különböző osztályozási sémák alapjául szolgáló szempontokat mintegy kombináltan igyekszünk felhasználni, érvényesíteni. Az MC-29 vírus által indukált primer májtumoroknak az alábbi főbb típusait különítettük el: adeno, trabecularis, anaplasticus, és ún. haemorrhagias carcinoma; az anaplasticus carcinomák csoportján belül pedig 3 altípust: egyszerű anaplastikus rák, mozaik szerkezetű óriássejtes anaplasticus carcinoma és orsósejtes sarcomára emlékeztető

anaplasticus rák — különítettünk el (Lapis és mtsai 1973). Transzplantálható hepatomáink sokkal egyszerűbb és egységesebb szövettani sajátságokkal rendelkező tumoroknak bizonyultak. Az első passage során, mint ismertettük, mirigyes felépítésű tumorokat kaptunk, a továbbiakban azonban a trabecularis szerkezet dominált, különböző differenciáltságú trabecularis carcinoma, esetleg egyszerű anaplasticus májrák szövettani sajátságaival rendelkező tumorok alakultak ki i. p., subcutan és intramuscularis oltás esetén egyaránt, tehát a daganat szöveti szerkezete a transzplantáció helyétől függetlenül bizonyult. Így tehát transzplantált hepatomáink eddigi tapasztalataink szerint szövettani vonásaik alapján 4 csoportba oszthatók: adenocarcinoma, jól differenciált trabecularis carcinoma, kevésbé differenciált trabecularis carcinoma és egyszerű anaplasticus hepatocellularis carcinoma csoportjára. Transzplantálható hepatoma törzsünk első 20 passage-a során mozaikszerkezetű óriássejtes, vagy orsósejtes anaplasticus carcinoma nem alakult ki és — bár gócos bevézések a transzplantált tumorokban is előfordultak — valódi értelemben vett ún. haemorrhagias carcinoma sem alakult ki.

A trabecularis carcinomaként osztályozott transzplantált hepatomák nem tekinthetők azonban a szó valódi értelmében vett trabecularis carcinomáknak, hiszen a trabeculákat nem sinusoidok övezték; a transzplantált hepatomák vérellátását erek biztosították, endothel sejtek ugyan helyel-közzel előfordultak a daganatsejtekből álló trabeculák között, azok felszínén, valódi sinusoidok azonban hiányoztak és a trabeculákat sejtszegény, argyrophil rostokból álló keskeny kötőszöveti septumok választották el egymástól. Hasonló megfigyelésekről számoltak be Morris hepatomákra vonatkozóan Hruban és mtsai (1972 b) is.

Trabecularis felépítésű transzplantált hepatomáink felépítésében mutatkoztak eltérések a trabeculák szélességében. Lehetséges, hogy Elias (1957) osztályozásának részleges alkalmazása — aki különbséget tett az 1, 2 valamint 3—5 és több sejtsorból álló lemezekből felépülő hepatomák között — további értékes információkat adhat hepatomáink szöveti organizációjára vonatkozóan. Jelenleg azonban további alcsoportok felvétele nem látszott szükségesnek, annál kevésbé, mivel a növekedés mértékében nem láttunk értékelhető különbséget a különböző szélességű trabeculákból álló hepatomák között. Transzplantált hepatomáink szöveti organizációjával kapcsolatban szükségesnek látjuk még kiemelni, hogy az i. p., subcutan vagy intramuscularisan növekvő hepatomák szöveti architektúrájában nem mutatkozott lényegbevágó különbség az eddigi passage-ok során.

Rágcsálók átoltható hepatomái esetében a gyorsabban növekvő hepatomákban nagyobb számú mitosis előfordulásán kívül a glycogén eltűnéséről, nagyobb fokú polymorphismusról és a necrosis fokozódásáról számoltak be (Hruban és mtsai 1971). A rágcsálók átoltható hepatomáival összehasonlítva a leggyorsabb növekedésű hepatomák csoportjába sorolható hepatomáinkban

a szokványos értelemben vett cytológiai polymorphismusról egyáltalán nem beszélhetünk. Átoltható hepatomáinkat cytológiailag inkább a nagyfokú monomorphia, uniformitás jellemezte. Sejtek és sejtmagvak kifejezetten egyforma nagyságúak, a sejtmagvak uniform módon chromatinszegények, madárszem külleműek voltak. Polymorphismus csak a nucleolusok szintjén mutatkozott. Az általában jelentősen megnagyobbodott nucleolusok számában, alakjában, de még nagyságában is igen kifejezett különbségek mutatkoztak, mely az elektronmikroszkópos célra beágyazott anyagból készült és toluidin késsel megfestett félvékony metszetekben volt különösen szembetűnő.

A transzplantált hepatomákban a glycogen jelenlétére vagy hiányára vonatkozóan rendszerint részletes leírásokat találunk (Hruban és mtsai 1971, 1972a). Különösen nagy figyelmet fordítanak a kérdés tanulmányozására, mióta a glycogen metabolizmus zavarait magában a májcarcinogenezis folyamatában is fontos tényezőnek tekintik (Bannasch 1968, Epstein és mtsai 1967, Farber 1968).

A transzplantált hepatomák glycogen tartalmára vonatkozó adatok (Hruban és mtsai 1971, 1972a) meglehetősen ellentmondóak, a tapasztalatok mégis leginkább abban foglalhatók össze, hogy ha egyáltalán találunk, általában a korai generációkban, passage-okban találunk glycogent a hepatomákban s későbbiekben ezekből is többnyire eltűnik. A gyors növekedésű hepatomákban általában nincs, de számos lassú növekedésű hepatoma törzsből is hiányzik a glycogén. A mi hepatomáinkból a glycogén már az első passage-okban is hiányzott, amely azonban nemcsak azért nem meglepő, mert rendkívül gyors növekedésű hepatoma törzsről van szó, hanem mert a vírus indukált primaer tumorok sejtlejében is a legkritikábban észleltünk glycogént. A glycogén metabolizmus alakulásának összehasonlító tanulmányozása a vegyszeresen és vírussal indukált hepatocarcinogenesis folyamán önmagában is — ezen eltérő carcinogen faktorok hatásmódjának megértését elősegítő — érdekes tanulmány tárgya lehet.

A daganatsejtek szekréción tevékenységére utaló jelenségeket transzplantálható hepatomáinkban nem igen észleltünk. Makroszkóposan gyakran volt ugyan a tumoroknak egészen halványzöldes árnyalata, mikroszkóposan azonban epeszekréción jeleit speciális festésekkel sem lehet kimutatni, igaz ugyan, hogy a vírusindukált primer májtumorokban is epeszekréción jelei csak kivételesen ritkán fordultak elő (Lapis és mtsai 1973). A májsejtek egyéb szekréción tevékenységére utaló jeleket is csak az első passage során kialakult mirigy felépítésű daganat acinus lumeneiben figyelhattunk meg eosinophil, fehérjében gazdag váladék formájában. A további passage-ok során hasonló jelenséget nem észleltünk, ezt különben a gyors növekedésű hepatomákra mások is (Hruban és mtsai 1971) jellegzetesnek találták.

Kisebb-nagyobb mértékű necrosis valamennyi hepatomában előfordul, nem kivétel ez alól a most ismertetett átoltható daganat sem. Nagyobb necro-

ticus góccok azonban többnyire csak a daganatos csomók centrumában foglaltak helyet, színük és lágyabb konzisztenciájuk révén a florid daganatszövetből jól elkülönültek és szükség esetén (pl. biokémiai vizsgálatok) könnyen eltávolíthatók. A daganat florid részében elszórtan előforduló unicellularis sejtnecrosis pedig az egészen előregedett daganatoktól eltekintve sohasem volt olyan mértékű, mely megítélésünk szerint e daganattal végzett biokémiai vizsgálatok eredményeit jelentősen befolyásolhatná. Jelentősebb kötőszövet-szaporulatot, fibrosist transzplantált hepatomáinkban fénymikroszkóposan, még a necroticus góccok környezetében sem észleltünk, hasonlóképpen jelentősebb gyulladási reakció sem alakult ki, sem a hepatomák és ép szövet határán, sem pedig a necroticus góccok környezetében. Mészkiapódást, elmeszesedést a fentebb leírt gócos necrosisok területén nem észleltünk. Porcképződés viszont a combizomzatba oltott hepatomákban olykor előfordult, de porcszigeteket ritkán az MC-29 vírus által indukált primer májtumorokban is megfigyeltünk (Lapis és mtsai 1973). Ismeretes azonban, hogy egyes átoltható hepatoma törzsekben (Hruban és mtsai 1971), sőt csecsemő- és gyermekkorban előforduló hepatocellularis eredetű májtumorok egy részében még csontképződést is megfigyeltek (Baggenstoss 1970, Allison és Willis 1956, Ishak és Glunz 1967).

Összefoglalás

Szerzők az MC-29 vírus által csirkékben okozott májrákból transzplantálható hepatoma törzset alakítottak ki, mely i. p., i. m. és s. c. oltás esetén egyaránt 90%-osnál magasabb megeredést és gyors növekedést mutat. Ismeretik a kialakított transzplantált hepatoma makroszkopos és mikroszkopos vonásait és növekedési sajátosságait. Szerzők a kialakított hepatoma sajátosságait összehasonlítják a vegyszeresen létrehozott májtumorokból kialakított és többnyire rágszálókban fenntartott átoltható hepatoma törzsek sajátosságaival. Rámutatnak, hogy az általuk kialakított transzplantálható hepatoma törzs az első olyan átoltható hepatoma, melyet vírus indukált májrákból alakítottak ki.

IRODALOM

- Allison, R. M. és Willis, R. A.: *J. Pathol. Bacteriol.* **72**, 155 (1956).
 Baggenstoss, A. H.: *Cancer Res.* **26**, 240 (1970).
 Bannasch, P.: *Cancer Res.* **19**, 1 (1968).
 Beard, D., Chabot, J. F., és Langlois, A. J., Hillman, E. A. és Beard, J. W.: *Arch. Geschwulstforsch.* **35**, 315 (1970).
 Chang, J. P., Gibley, C. W. és Ichinoe, K.: *Cancer Res.* **27**, 2065 (1967).
 Dalton, A. J.: in "Primary Hepatoma" edit. Burdette, W. J. pp. 51—64. Salt Lake City; University Press (1965).
 Elias, H.: *Acta Hepatol.* **5**, 1 (1957).
 Epstein, S. M., Ito, N., Merkow, L. P. és Farber, E.: *Cancer Res.* **27**, 1702 (1967).
 Farber, E.: *Cancer Res.* **28**, 1859 (1968).
 Heine, U. I., Mladenov, Z., Beard, D. és Beard, J. W.: in Program of the 24th Ann. Meeting of the Electron Microscopy Society of America. B-21 (1966).

- Hruban, Z., Morris, H. P., Mochizuki, Y., Meranze, D. R. és Slesers, A.: *Cancer Res.* **31**, 752 (1971).
- Hruban, Z., Mochizuki, Y., Morris, H. P. és Slesers, B. S.: *Lab. Invest.* **26**, 86 (1972a).
- Hruban, Z., Mochizuki, Y., Slesers, A. és Morris, H. P.: *Cancer Res.* **32**, 853 (1972b).
- Isaka, H., Satoh, H. és Odashima, S.: *Gann*, **55**, 537 (1964).
- Ishak, K. G., és Glunz, P. R.: *Cancer* **20**, 396 (1967).
- Ivanov, X., Mladenov, Z., Nedyalkov, S. és Bozhkov, B.: *C. R. Acad. Sci. Bulg.* **18**, 593 (1965).
- Ivanov, X., Mladenov, Z., Nedyalkov, S., Todorov, T. G. és Yakimov, M.: *Bull. Inst. Path. Comp. Animaux Domest. Acad. Sci. Bulg.* **10,5** (1964).
- Langlois, A. J. és Beard, J. W.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **126**, 718 (1967).
- Lapis, K., Beard, D. és Beard, J. W.: *Orvostudomány* **24**, 229 (1973).
- Mladenov, Z., Heine, U., Beard, D. és Beard, J. W.: *J. Nat. Cancer Inst.* **38**, 251 (1967).
- Miyaji, H., Morris, H. P. és Wagner, B. P.: in "Methods in Cancer Research" edit. Busch, H., Vol. 4. pp. 153, Acad. Press, New York (1968).
- Morris, H. P. és Wagner, B. P.: "Methods in Cancer Research" edit. Busch, H., Vol. 4. pp. 125, Acad. Press, New York (1968).
- Novikoff, A. B.: *Cancer Res.* **17**, 1010 (1957).
- Novikoff, A. B. és Biempica, L.: *Gann Monograph* **1**, 65 (1966).
- Odashima, S.: *Natl. Cancer Inst. Monograph* **16**, 51 (1964).
- Reuber, M. D.: *J. Natl. Cancer Inst.* **26**, 891 (1961).
- Reuber, M. D.: *Gann Monograph* **1**, 43 (1966).
- Stewart, H. D. és Snell, K. C.: in "The Physiopathology of Cancer" edit. Homburger, F. Ed. 2, pp. 85, Paul B. Hoeber Inc. New York (1959).
- Yoshida, T.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **63**, 852 (1956).