

# **Zusammenfassender Bericht der Ergebnisse von Versuchen über die Entstehung der Epithelialgeschwülste.**

Von

Prof. Dr. Katsusaburō Yamagiwa, Dr. Koshichiro Murayama (für den I. Teil), Dr. Kunsei Lee, Dr. Tamotsu Fukuda und Dr. Ryojun Kinoshita (für den II. Teil), Dr. Masatoshi Kashiwagi, Dr. Tamotsu Fukuda und Dr. Juntarō Ogawa.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Tokyo.)

(Eingegangen am 8. April 1923.)

## **I. Über die künstliche Erzeugung von Brustdrüsenkrebs bei Kaninchen\*).**

Von

Prof. Dr. Katsusaburo Yamagiwa und Dr. Koshichiro Murayama.

### *1. Häufigkeit unseres künstlichen Mammacarcinoms.*

Im Verlauf der vergangenen 5 Jahre konnten wir durch die monatlich ein- bis zweimalige Injektion von wässerigem Teerextrakt, reinem Teer, Gemisch von Teer und Lanolin, teerhaltigem flüssigem Paraffin oder Olivenöl, flüssigem Paraffin in Dosen von ca. 0,3—0,5 ccm in die Mamma 23 Fälle von gewöhnlichem Cancroid und Adenocancroid unter 188 Versuchstieren künstlich erzeugen (sonst noch viele bald nach ein- oder zweimaliger Injektion eingegangenen Fälle ausgenommen). Das macht erst 12,23%, was aber schon ziemlich viel zu nennen ist, wenn man bedenkt, daß Brustdrüsenkrebs bei Kaninchen spontan nicht vorkommt oder zum mindesten äußerst selten ist.

### *2. Arten unseres künstlichen Mammacarcinoms.*

Wir haben bei der Mamma anstatt des carcinomatösen Geschwürs wie bei Teercancroid am Ohr eine große, massive transplantable Epithelialgeschwulst erwartet. Indes haben wir erfahren, daß die sezernierenden Drüsenepithelien dem Teerreiz nicht gewachsen sind und dadurch bald zugrunde gehen, weshalb wir den erwarteten echten Drüsenzellenkrebs nicht erzeugen konnten. Auf die Injektion von Teer oder Teerlanolin reagierten nur die Milchgangsepithelien und auch Epithelien der Haarfollikel oder Oberflächenepithelien dicht an der Warze. Von diesen beiden gingen genuine Cancroide aus. Aus den

---

\*) Genauer wird in dem nächsten Heft der Mitt. d. med. Fakultät d. Kais. Univ. zu Tokyo veröffentlicht.

Milchgangsepithelien entstehen aber auch Adenocancroide, wobei Gänge und Schläuche gebildet werden, welche einmal Plattenepithelschicht an der Wand tragen, andermal im Lumen nekrotische Zellen und Hornschuppen beherbergen und von der Wand buchtige oder kanalartige Fortsätze mit kubischen Zellen aussenden.

### 3. *Genese unserer künstlich erzeugten Cancroide und Adenocancroide.*

Nach den amerikanischen Autoren *Slye* und *Wells*<sup>2)</sup> sollen bei Mäusen auch häufig spontane Cancroide in der Brustdrüse entstehen, wobei man wohl eine Metaplasie der Milchgangsepithelien im Plattenepithel annehmen muß. Die Matrix des Mammacancroides sind einmal Oberflächen- resp. Follikelepithelien, andermal Milchgangsepithelien, welche letztere dabei stets eine Metaplasie in Plattenepithelien durchmachen. Ob die Cancroide der Mamma von dem Oberflächen- resp. Follikelepithel oder von Milchgangsepithel herkommen, ist gleichgültig, denn weder im makroskopischen noch im histologischen Bau bestehen Unterschiede. Also durch Teerreiz atypisch hyperplasierende heterotopische Oberflächen- resp. Follikelepithelien oder Milchgangsepithelien bilden zuerst Horneysten oder umsäumen Abscesse und Horncystenabscesse oder aber ragen als hügelige Erhabenheiten in das Milchgangslumen hervor, füllen das letztere mit Epithelschuppen aus. Von solchen Epithelien beginnt immer infiltratives Wachstum in das umgebende lockere Gewebe, insbesondere Lanolingewebe, um endlich daraus ein Cancroid hervortreten zu lassen. Interessanter sind uns aber die Vorgänge der Entstehung von Adenocancroid. Bald treffen wir einen dem normalen Wachstum ähnlichen Modus, d. h., aus den zuerst entstandenen erweiterten mit nekrotischen Epithelzellen und Leukocyten gefüllten Alveolen und Schläuchen werden entweder nahe an der Wand wie zernagt aussehende kurze kanälchenartige Lücken gebildet oder von der Wand zahlreiche kurze Sprossen mit Plattenepithel oder Kanälchen mit kubischem Epithel in die Umgebung getrieben; bald werden solide Sprossen aus metaplastischen Plattenepithelien in der Axillarzone durch Erweichung und Verflüssigung ausgehöhlt oder einzelne Epithelzellen im Haufen oder in soliden Sprossen ausgehöhlt, um in beiden Fällen kanalartige Gänge zustande kommen zu lassen, welche platte Epithellagen an der Wand tragen.

### 4. *Wie entsteht unsere Mammageschwulst durch die Injektion von Teer, Teerlanolin usw.?*

Darüber, daß unsere Epithelialgeschwulst der Mamma nicht spontan entstand, kann kein Zweifel herrschen, erstens weil, wie oben schon bemerkt, über spontanen Brustdrüsenkrebs bei Kaninchen so gut wie nichts bekannt ist, zweitens weil sie nur an der Injektionsstelle entsteht. Es wurde ferner im Verlaufe der Experimente festgestellt, daß die Epithelialgeschwulst der Mamma durch die Injektion nicht auf einmal als

solche entsteht, sondern in einem und demselben Falle mit der Wiederholung der Injektion, anders ausgedrückt, je länger die Versuchsdauer, desto vorgeschrittenere Veränderung im Excisionsschnitte wird wahrgenommen. Wenn man diese Tatsache und die oben erwähnte Histogenese in Betracht zieht, so wird man gleich einsehen können, daß das Cancroid hier seine Entstehung wie beim Teercancroid am Ohr der durch die zunehmende Hyperkeratose folgenden anaplastischen Regeneration verdankt. Was weiter das Zustandekommen von Adenocancroid anbetrifft, so muß man auch hier einmal die Anaplasie der Milchgangsepithelien, welche sich also einmal in Plattenepithel umwandeln und, dabei noch den gangbildenden Charakter beibehaltend, wuchern, andermal aber regeneratorsche adenomatöse Hyperplasie als die Grundbedingung für die Entstehung annehmen. Wir konnten also bei dem Adenocancroid aus der Kaninchenmamma keine Prosoplasie der Milchgangsepithelien feststellen.

##### 5. *Das Schicksal unserer Mammageschwülste.*

Wie die Epithelialgeschwülste der Mamma bei Kaninchen durch die Injektionsversuch nicht auf einmal entstehen, sondern Schritt für Schritt allmählich sich heranbilden, so können sie auch sich zurückbilden, worin also eine erhebliche Abweichung von dem menschlichen Mammacarcinom oder überhaupt vom Carcinom bei Menschen besteht.

Wir haben nur einen Fall von Mammacancroid mit der über 1000 Tage langen Dauer, welcher bis zum Tode des Tieres bestand, und wieder einen anderen Fall mit einem kürzeren Bestand, welcher aber schon weitausgedehnte Geschwürsfläche mit induriertem Rand und Knoten, auch Mestatazen der Inguinallymphknoten zeigte und das Tier durch Kachexie umkommen ließ. Sonstige Fälle, unter 23 Carcinomfällen im ganzen, endeten entweder mit dem erst neulich entstandenen Carcinom nach einem relativ kurzen Bestande oder nur mit dem Reste von Carcinom oder in einem vom Carcinom längst ganz geheilten Zustande, welcher häufig durch die wiederholte Probeexcision befördert zu werden schien, nach einer relativ längeren Dauer durch starke Abmagerung oder an Nephritis und anderer Komplikation letal. Nach unserer bisherigen Beobachtung scheint also, daß die an dem nicht dazu besonders prädisponierten Organ gewisser Spezies, wie hier Kaninchen, künstlich erzeugte Epithelialgeschwulst, wenn sie auch einmal oder zum wiederholten Male die dem Carcinom charakteristische makro-mikroskopische Struktur und Beschaffenheit besitzt, auch leichter wieder sich zurückbilden kann.

##### 6. *Beziehung der Entstehung unserer Mammageschwülste zu der Häufigkeit der Injektion.*

a) *Individuelle Disposition.* Nach den Individuen ist die Häufigkeit der Injektion resp. die Versuchsdauer bis zur Entstehung von Carcinom verschieden, d. h. bis zur Zeit, wo die Diagnose auf Carcinom durch die

histologische Untersuchung der Excisionsschnitte gestellt wird, so daß hier auch eine individuelle Disposition unleugbar eine große Rolle spielt.

b) *Altersdisposition*. Wegen der Schwierigkeit der Altersbestimmung, da wir reife Weibchen benutzt haben, können wir über die Altersdisposition nichts Sicheres sagen. Daß aber die Chance der Entstehung der Geschwülste im großen und ganzen die Tiere mit einer längeren Versuchsdauer haben werden, wie dies auch bei Teercancroid am Kaninchenohr der Fall war, das spricht wenigstens dafür, daß die Tiere mehr disponiert sind, welche längere Zeit die Reize durch Injektion vertragen können, anders ausgedrückt, durch das längere Leben mehr gereizt werden als die Tiere im umgekehrten Fall.

#### 7. *Beziehung unserer Mammageschwulst zu der Schwangerschaft resp. Geburt.*

Bekanntlich hat Ovarialhormon auf das Wachstum der Milchdrüse einen großen Einfluß, so daß auch das Wachstum von Mammacarcinom durch die Exstirpation von Ovarium bis zu einem gewissen Grade verzögert werden soll [*Kuru*<sup>3</sup>), *Loeb*<sup>4</sup>) u. a.]. Nun, nach unserem Experimente konnten wir dementsprechend auch statistisch konstatieren, daß die Tiere mit Schwangerschaft oder Geburt weit häufiger Carcinomfälle geliefert haben als die ohne Schwangerschaft oder Geburt.

#### 8. *Einfluß der Lanolinfütterung auf die Entstehung von Mammacarcinom durch die Injektion von Teer, Teerlanolin usw.*

Mit dem Teer in die Mamma injiziertes Lanolin wird meist von Endothelialzellen aufgenommen, so daß dort Lanolinzellknoten oder Lanolinalgewebe, also lokale Lipoidosis, entsteht. In dieses Lanolinalgewebe scheint nach dem histologischen Befund das infiltrative Wachstum der atypisch hyperplasierenden, heterotopen Oberflächen- resp. Follikel-epithelien oder metaplastischen Milchgangesepithelien begünstigt zu werden. Bei vielen Fällen war es nun auffallend, daß die Injektionsstelle der Mamma nach dem Beginn der Lanolinfütterung bald eine sanfte, hügelige Anschwellung gewährte, Schnitte aus einer derartigen angeschwollenen Partie zeigen histologisch starke Lipoidosis, wobei die atypische Epithelhyperplasie nicht besonders gefördert zu werden scheint. Jedoch nimmt man auch hier wahr, daß das infiltrative Wachstum ins lipoidhaltige Gewebe leichter vor sich geht, wenn überhaupt der atypisch hyperplastische Prozeß der Epithelien bereits zum infiltrativen Stadium vorgeschritten ist.

## II. *Über den Einfluß der Lanolinfütterung auf die Entstehung und das Wachstum von Teercankroid am Kaninchenohr.*

Von

Dr. Kunsei Lee, Dr. Tamotsu Fukuda und Dr. Ryojun Kinoshita.

### 1. *Die Zeit bis zur Entstehung von Folliculoepithelioma resp. Cancroid.*

Bei der gleichzeitigen oder Vorfütterung oder Vor- und gleich-

zeitigen Fütterung mit Lanolin (und Okara, dem gewöhnlichen Futter bei uns) scheint das Folliculoepithelioma manchmal früher zu entstehen als beim Kontrolltier, jedoch nicht immer. Nach dem Resultat der 3 Versuche darf man wohl behaupten, daß es wesentlich von der individuellen Disposition abhängig ist, ob das Folliculoepithelioma früher oder später entsteht.

### *2. Das Wachstum der entstandenen Folliculoepitheliome.*

Dem entgegen ist die Beförderung des Wachstums durch die Lanolinfütterung, wenigstens bei Teerbepinselung am Kaninchenohr, unzweifelhaft festgestellt. Lokale Lipoidosis ist hier auch mehr oder weniger stärker als an der nicht bepinselten Stelle, und sie scheint auch nach dem histologischen Bild das Tiefenwachstum des atypisch hyperplasierenden Epithels zu erleichtern. So wird man auch finden, daß die Charakteränderung des entstandenen Folliculoepitheliomas zu dem im Übergangsstadium, Carcinom im Beginn, und Carcinom bei Lanolinfütterung, schneller vor sich geht.

### *3. Schicksal der entstandenen Knötchen durch die Lanolinfütterung nach dem Aussetzen der Bepinselung.*

Dem Resultat des 3. Versuches zufolge wächst das Folliculoepithelioma nach dem Aussetzen der Teerbepinselung bei der nun erst begonnenen Nachfütterung mit Lanolin schneller als bei den Kontrollfällen mit weiterer Teerbepinselung, aber ohne Lanolinfütterung. Hierbei haben wir konstatiert, daß das Folliculoepithelioma meist zu Hauthorn wird, d. h., das schnellere Wachstum geschieht also im Sinne der Hauthornbildung, jedoch nicht im Sinne der bösartigen Umwandlung.

Weil nach der Erfahrung von *Yamagiwa-Ichikawa*<sup>5)</sup> und besonders nach dem letzteren Autor das Folliculoepitheliom nach dem Aussetzen der Bepinselung überhaupt zur Hauthornbildung geneigt ist, so muß man auch als Kontrolle die Fälle nach dem Aussetzen der Bepinselung ohne und mit Lanolinfütterung direkt vergleichen, wozu beidenfalls einmal bepinselte Teermasse möglichst gut gereinigt werden muß. Das bezweckt unser Versuch 4, welcher noch im Gang ist.

### *4. Resultat der Lanolinfütterungsversuche bei Teerbepinselung am Kaninchenohr.*

Nach unseren Versuchen ist es höchst wahrscheinlich, daß die Lanolinfütterung das Wachstum der durch Teerbepinselung entstandenen Folliculoepitheliome befördert, demnach die Charakteränderung auch beschleunigt wird. Indes muß man dessen bewußt sein, daß das Größerwerden der Knötchen dabei mehr im Sinne der Hauthornbildung geschieht als durch das infiltrative Tiefenwachstum. Wie *Kon*<sup>6)</sup> bei seinem Versuch der experimentellen Arteriosklerose beobachten konnte,

daß lange fortgesetzte Lanolinfütterung von Kaninchen allgemeine Hyperkeratose bei dem Versuchstier hervorbringt, so scheint hier die lokale Lipoidosis zur Anregung von Hyperkeratosis durch die Teerbepinselung mitzuwirken. Auch die regeneratorsche Hyperplasie der Follikelepithelien, entsprechend der gesteigerten Keratose, scheint durch die lokale Lipoidosis leichter zum Tiefenwachstum zu neigen. Ob dabei überhaupt und welcher direkter chemischer Einfluß auf die hyperplastische Eigenschaft der Epithelzellen von seiten der Teer- und Lanolinbestandteile ausgeübt wird, darüber können wir durch unsere Versuche nichts Entscheidendes aussagen.

### III. Beziehung der Lanolinfütterung zu der Cancroidbildung durch die Teerbepinselung am Rücken von Maus.

Von

Dr. Masatsoshi Kashiwagi, Dr. Tamotsu Fukuda und Dr. Juntarō Ogawa.

#### 1. *Vertragbarkeit der Teerbepinselung.*

Nach dem Bericht von H. Tsutsuri<sup>7)</sup> wissen wir zwar, daß die japanische Tanzmaus die Teerbepinselung schlechter verträgt als die englische Maus und die Mischlinge von „englisch“ und „japanisch“.

Nach dem Resultate unserer Versuche (1, erste und zweite Reihe des 2. Versuches) haben wir uns nun davon überzeugt, daß die meisten Tiere (39 unter 47 = 82,97%) 100 Tage, die übrigen (7 = 14,89%) 200 Tage nach dem Beginn der Bepinselung nicht überlebten, während bei der englischen Maus und Mischlingen 21,87% von 64 Tieren 250 Tage und 12,5% noch 300 Tage überlebten.

#### 2. *Proportionalität zwischen der Vertragbarkeit der Teerbepinselung und Häufigkeit der Carcinomfälle.*

Bekanntlich ist bei Menschen die Altersdisposition für Carcinombildung sehr groß, was nach unseren Versuchen bei dem künstlichen Teercancroid der Maus auch eklatant ist. Wir haben nämlich konstatiert, daß bei der Anwendung von der meist nach der Teerbepinselung bald eingehenden, also kurzlebigen japanischen Maus nur bei einem einzigen Tier (2,13%), das glücklicherweise 302 Tage lebte, unter 47 Fällen Cancroid entstand, während bei der relativ gut die Teerbepinselung vertragenden, also länger überlebenden englischen Maus oder Mischling 27 Fälle (42,18%) Cancroid unter 64 Tieren, insbesondere bei der zweiten Versuchsreihe 20 Fälle (80,0%) von Cancroid unter 25 Tieren gezählt wurden.

#### 3. *Altersdisposition.*

Im 2. Versuche konnten wir wirklich die Erhöhung des Prozentsatzes von Carcinomfällen mit der Zunahme der Zahl der Lebenstage nach dem Beginn der Bepinselung bestätigen. Man kann also auch ohne die An-

wendung von dem besonders dargestellten Teerbestandteile nach Bloch<sup>8)</sup> durch die Bepinselung von rohem Teer in 90—100% Cancroid erzeugen, wenn die Tiere 250—300 Tage die Behandlung vertragen.

#### 4. Einfluß der Lanolinfütterung auf die Entstehung von Teercancroid bei der Maus.

In zwei Reihen des zweiten Versuches wurde die Lanolinfütterung durchgeführt, welche mit der Teerbepinselung das Leben der kleinen Tiere noch mehr verkürzend gewirkt hat. Bei der gewöhnlichen Fütterung erreichten sehr viele Tiere (21,87%) 250 Lebenstage, auch weniger (12,5%) noch 300 Lebenstage. Dagegen führte das mit Lanolin gefütterte Tier im allgemeinen ein weit kürzeres Leben. Eben demnach war es selbstverständlich, daß dem Resultat der Lanolinfütterung bei Kaninchen ganz entgegen die Häufigkeit der Entstehung des Cancroides hier bei der Maus durch den früheren Tod wegen der Lanolinfütterung herabgesetzt wurde.

#### 5. Formen der entstandenen Cancroide.

Auch konnten wir bei Mäusen als typische Form den Hornkrebs von rundlicher Gestalt an der Basis konstatieren, welche meist gleichmäßig derb angeschwollen ist und eine plattkegelförmige schmal zugespitzte, feste, hornartige, schwarze Masse im Zentrum trägt. Was den Beginn der Prozesse anbelangt, so begegnete man überwiegend starker Hyperkeratose und darunter liegendem infiltrativem Wachstum. Eine breit-basische Form wie am Ohrecancroid bei Kaninchen, konnten wir nur bei einigen Fällen bestätigen, welche hauptsächlich in die Cutis gleichmäßig nach allen Seiten expansiv-infiltratives Wachstum zeigte. Im allgemeinen ist die hornige Masse über das Cancroidgewebe oder die obere ältere Partie des Cancroides zu nekrotisieren geneigt, auch die Abscedierung öfters beobachtet.

Zum Schluß sprechen wir für die fortgesetzte Unterstützung unserer Experimente der Japanischen Gesellschaft für Krebsforschung und der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften unseren aufrichtigen Dank aus.

---

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Yamagiwa, Ichikawa und Murayama, Mitt. a. d. med. Fakultät d. Kais. Univ. zu Tokyo **22**, Heft 1. 1919; **26**, Heft 1. 1921. — <sup>2)</sup> Slye and Wells, Journ. of cancer research **6**, Nr. 1, January 1921. — <sup>3)</sup> Kuru, Zeitschr. d. Tokyoer med. Ges. **26**, Heft 7. 1912. — <sup>4)</sup> Loeb, L., Journ. of cancer research **1**, Nr. 1. January 1916; Journ. of med. research **11**, Nr. 3. 1919. — <sup>5)</sup> Yamagiwa und Ichikawa, Mitt. a. d. med. Fakultät d. Kais. Univ. zu Tokyo **15**, Heft 2. 1915; **17**, Heft 1. 1917. — <sup>6)</sup> Kon, Gann **11**, Heft 3. 1917. — <sup>7)</sup> Tsutsui, Gann **12**, Heft 2. 1918. — <sup>8)</sup> Bloch, Br. und W. Dreifuss, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, Heft 1. Berlin 1922.
-