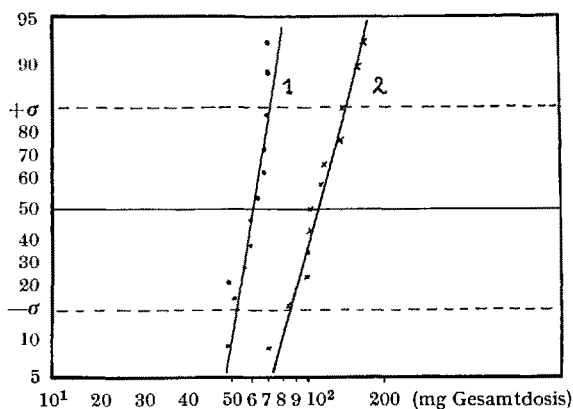


Quantitative Versuche zur Krebserzeugung mit 4-Dimethylamino-stilben an Ratten*

Frühere quantitative Fütterungsversuche mit 4-Dimethylamino-azobenzöl an Ratten hatten gezeigt, dass die zur Erzeugung von Leberkrebs erforderliche Gesamtdosis bei Verteilung über einen längeren Zeitraum nicht grösser, sondern eher sogar kleiner wird. Daraus folgte, dass kein «Erholungsfaktor» vorliegt, sondern dass vielmehr die Effekte auch der kleinsten Einzeldosen irreversibel fortbestehen bleiben und sich summieren («Summationswirkung»)¹.



Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei der Erzeugung von Gehörgangskarzinomen bei Ratten durch 4-Dimethylamino-stilben. Häufigkeitsverteilung der erzeugten Geschwülste in Prozent (Ordinate) als Funktion der applizierten Gesamtdosis (Abszisse) für die Dosierung von 0,2 (Kurve 1) und 0,6 mg/Tag (Kurve 2).

Die praktische Bedeutung dieser Beobachtung veranlasste uns, ihre Reproduzierbarkeit in quantitativen Fütterungsversuchen mit 4-Dimethylamino-stilben zu prüfen, das nicht Leberkrebs, sondern Gehörgangskarzinome, also eine völlig andere Art von Krebs, erzeugt.

Je 11 Wistar-Ratten erhielten täglich 0,2 bzw. 0,6 mg 4-Dimethylamino-stilben im Futter (in Brot eingebakken). Alle Tiere entwickelten Gehörgangskarzinome, deren histologische Diagnose von H. HAMPERL, Bonn, gesichert wurde. Die mittlere wirksame Gesamtdosis D bestimmten wir bei der hohen Tagesdosis von $d = 0,6$ mg mit $D = 110 \pm 29$ mg. Bei der kleinen Tagesdosis von $d = 0,2$ mg betrug sie dagegen nur $D = 61 \pm 9$ mg. Die zur Erzeugung von Krebs erforderliche Gesamtdosis wird danach bei Gabe kleinerer Tagesdosen über einen längeren Zeitraum nicht grösser, sondern sogar signifikant kleiner. Daraus folgt, dass die karzinogene Wirkung auch bei dieser Substanz und Tumorart vollständig irreversibel ist. Es scheint sich also um ein Phänomen zu handeln, das unabhängig von der Art der karzinogenen Substanz und der Art der erzeugten Tumore ist und der karzinogenen Wirkung an sich zukommt.

Die ausführliche Mitteilung wird in der Zeitschrift für Krebsforschung erscheinen.

H. DRUCKREY und D. SCHMÄHL

Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. B., den 29. Februar 1956.

* Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

¹ H. DRUCKREY und K. KÜPFMÜLLER, Z. Naturf. 3b, 254 (1948).

Summary

Quantitative experiments in rats fed with 4-dimethylaminostilbene proved that the induction of ear-duct cancer is an irreversible "summation action", similar to the production of hepatomas with 4-dimethylamino-azobenzene.

Proliferazioni iperplastiche e neoplastiche delle vie bilifere intraepatiche da tioacetamide

Proliferazioni di canalini biliferi intraepatici sono state ottenute sperimentalmente in moltissime condizioni¹.

In tutti i casi esse erano precedute o accompagnate da altre gravi alterazioni della struttura del fegato come stasi biliare, processi infiammatori acuti o cronici, proliferazione di tessuto connettivo. Cosichè sembra che esse rappresentino un fatto secondario nel complesso quadro alterativo del fegato. Anche per la tioacetamide FITZUGH e NELSON² hanno descritto la presenza di alterazioni necrotiche delle cellule epatiche, di proliferazioni connettivali che sovvertivano la struttura dell'organo ed infine di epatomi.

Nel fegato di ratti tenuti a dieta contenente alfa-naftilisotiocianato³ ho descritto una elettiva iperplasia dei più sottili canalini biliferi contenuti negli spazi del Kiernan.

Tale proliferazione non si accompagnava né a stasi biliare, né a processi infiammatori acuti e cronici, né a gravi alterazioni degenerative delle cellule epatiche. Ho ritenuto che essa fosse provocata da un'azione stimolante dell'alfa-naftilisotiocianato sugli epitelii delle vie bilifere.

Mi è sembrato opportuno studiare se anche per altre sostanze tossiche fosse possibile mettere in evidenza una elettiva azione eccitoproliferativa sui canalini biliferi. In questa nota vengono riferiti i risultati ottenuti con la somministrazione di tioacetamide.

Le ricerche sono state eseguite su 40 ratti albini del ceppo «Italicus», di sesso maschile, del peso di 200–250 g. I ratti sono stati alimentati con una dieta composta da una miscela di: grano, avena, orzo macinati a parti uguali, 2 kg; germe di grano 100 g; caseina 100 g, lattato di calcio 30 g; cloruro di sodio 10 g.

La tioacetamide veniva aggiunta alla dieta in dose di 200 mg per 1 kg di miscela. La dieta veniva somministrata ad libitum con acqua. Gli animali sono stati sacrificati a varia distanza di tempo dall'inizio dell'esperimento. La durata massima è stata di mesi sei.

Le alterazioni riscontrate nel fegato sono le seguenti:

Esame macroscopico: A partire dal terzo mese dall'inizio dell'esperimento si è notato un aumento di vo-

¹ G. M. CHARCOT e A. GOMBAULT, Arch. Physiol. norm. et path. 3, 272, 453 (1876). – H. E. MAC MAHON e F. B. MALLORY, Amer. J. Path. 5, 645 (1929). – G. R. CAMERON e C. L. OAKLEY, J. Path. Bact. 35, 769 (1932). – H. E. MAC MAHON, J. J. LAWRENCE e S. J. MADDOCK, Amer. J. Path. 5, 631 (1929). – A. N. SNELL, C. H. GREENE e L. G. ROWNTREE, Arch. int. Med. 40, 471 (1927). – C. CAVALLERO, Epatopatie sperimentali (I.T.E.R., Torino 1940). – E. L. OPIE, J. exper. Med. 80, 219 (1944). – H. EPPINGER, Die Leberkrankheiten (J. Springer, Wien 1937). – G. M. FINDLAY, Brit. J. exper. Path. 5, 92 (1924). – E. W. HURST e P. E. HURST, J. Path. Bact. 31, 303 (1928). – R. KINOSITA, Jap. path. Soc. Trans. 27, 665 (1937). – H. POPPER, J. DE LA HUERGA e C. JESINICK, Science 118, 80 (1953). – O. G. FITZUGH e N. N. NELSON, Science 108, 626 (1948).

² O. G. FITZUGH e N. N. NELSON, Science 108, 626 (1948).

³ M. LOPEZ e L. MAZZANTI, J. Path. Bact. 69, 243 (1955).

lume ed un aspetto finamente granuloso della superficie. Dopo il quinto mese l'aspetto granuloso è più costante e più evidente e si vede anche sulla superficie di taglio. In alcuni ratti si osservava anche la presenza di nodosità bianco-grigie delle dimensioni di pochi millimetri.

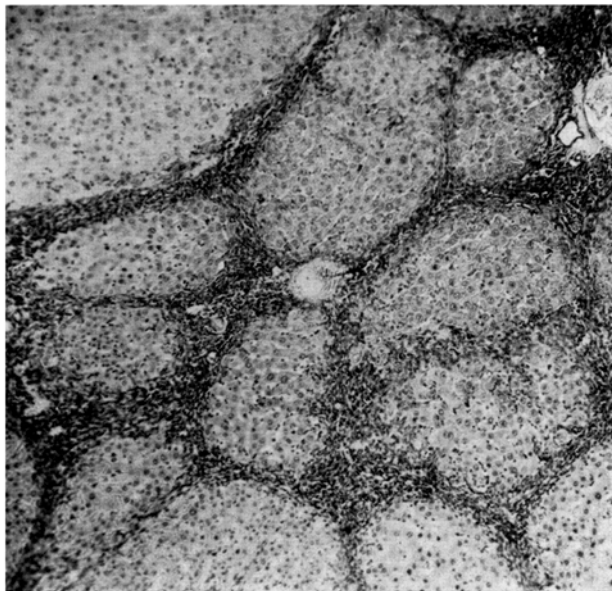


Fig. 1. – Colorazione ematossilina-eosina. Ingr. 75 $\times$.

Esame microscopico: Nelle cellule epatiche sono state osservate alterazioni degenerative incostanti e di lieve entità. Il reperto più saliente è la presenza di fenomeni proliferativi i quali si iniziano negli spazi portal, che vengono dilatati, e successivamente si estendono lungo il septum vascolare, penetrando anche nell'interno dei lobuli mediante propaggini che si anastomizzano ed isolano gruppi di cellule epatiche.

Le conseguenze finali consistono in uno sconvolgimento più o meno profondo della struttura lobulare dell'organo (Fig. 1).

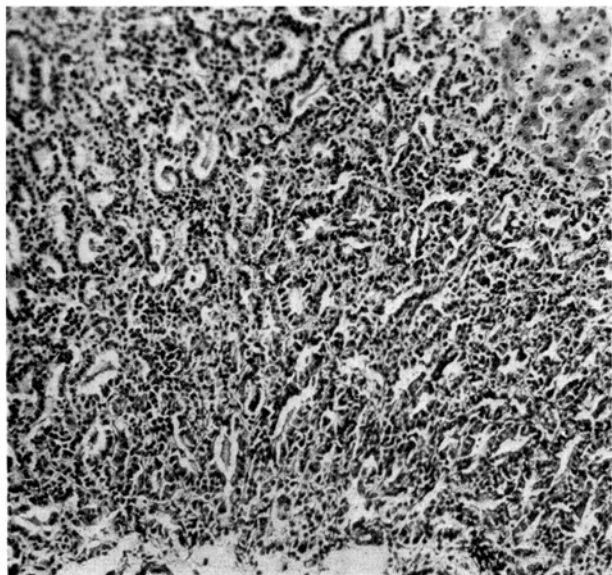


Fig. 2. – Colorazione ematossilina-eosina. Ingr. 85 $\times$.

Gli elementi in proliferazione nelle prime fasi si presentano sotto forma di cordoni corti o di ammassi di cellule di tipo plasmodiale. Successivamente si verifica una loro differenziazione in canalini rivestiti da cellule cubiche. Lo stroma è costituito da fibrille argentofile o da fibre collagene sottili, disposte fra i cordoni ed i canalini. In periodi tardivi esse si ispessiscono e danno luogo alla formazione di travate fibrose grossolane. Si possono trovare anche aree di colangiosclerosi più o meno circoscritte, irregolarmente distribuite nell'organo.

In alcuni casi la proliferazione dei canalini ha dato luogo allo sviluppo di noduli di aspetto adenomatoso (Figg. 2 e 3).

I reperti descritti ricordano quelli ottenuti nei ratti trattati con alfa-naftilisotiocianato.

Infatti l'alterazione più importante è rappresentata dalla neoformazione di canalini biliferi, estesa fra un lobulo e l'altro e penetrante entro di essi da più punti del contorno. Detta alterazione non ha rapporto né con processi degenerativo-necrotici del parenchima, né con processi infiammatori. È verosimile ritenere che la proliferazione dei canalini avvenga per un'azione stimolante della sostanza sugli elementi delle vie bilifere più sottili.

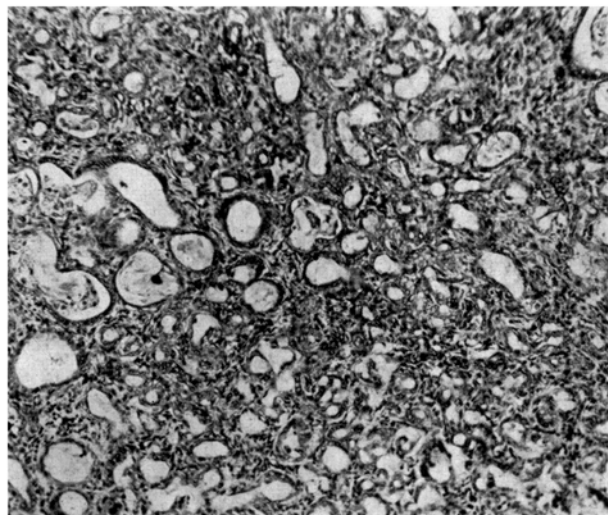


Fig. 3. – Colorazione ematossilina-eosina. Ingr. 70 $\times$.

Nelle fasi avanzate del trattamento ho ottenuto anche quadri morfologici di profondo sovvertimento della struttura epatica, provocati dalla intensa ed estesa iperplasia dei canalini biliferi, alla quale si accompagnava una diffusa proliferazione di connettivo collagene.

In un discreto numero di casi la proliferazione dei canalini biliferi ha dato luogo allo sviluppo di focolai di aspetto adenomatoso. M. LOPEZ⁴

Istituto di Patologia generale dell'Università di Pisa, Centro Tumori della Provincia di Pisa, il 3 febbraio 1956.

Summary

Prolonged thioacetamide administration to albino rats causes in the liver marked proliferative phenomena, which begin in the portal tracts as relatively undifferentiated plasmodial cells. These later arrange themselves in solid or hollowed tubules, which are accompanied by reticular and collagen fibers, altering the normal structure of the liver. In some cases, bile duct-adenomata were evident.

⁴ Indirizzo permanente: Prof. M. LOPEZ, Istituto di Patologia generale dell'Università di Pisa, Via Roma 33.