

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik [Direktor: Prof. Dr. P. Clairmont] und aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich [Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg].)

Experimentelles Knochensarkom nach Radiumbestrahlung bei einem Kaninchen.

Von

O. Schürch und E. Uehlinger.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Januar 1931.)

Über Geschwulsterzeugung mit Strahlen sind schon viele Versuche gemacht worden. Unter diesen Versuchen nehmen die von *Bloch* eine besondere Stellung ein. *Bloch* hat beim Kaninchen durch *systematische* Bestrahlung spinocelluläre Carcinome erzeugt. Bei seinen Versuchen entstand der Tumor auf einer Haut, die alle Zeichen einer chronischen Strahlenschädigung aufwies. Diese entstand durch Monate und Jahre wiederholt angewandte Strahlenmengen. Die so entstandenen Tumoren entsprachen in jeder Hinsicht dem Röntgencarcinom beim Menschen. Die Versuche von *Bloch* sind ein Analogon zu dem uns bekannten Strahlencarcinom beim Menschen. Diesen Versuchen sind diejenigen von *Jonkhoff* bis zu gewissem Grade ähnlich. *Jonkhoff* isolierte bei Mäusen eine Hautfalte und bestrahlte diese während 10 Monaten 3mal wöchentlich je 3 Minuten mit Röntgenstrahlen. Er erzeugte dann eine atrophische Haut, ein Ulcus, wo nach 2 Monaten Latenzzeit ein Tumor entstand, den *Jonkhoff* als Carcinoma sarcomatodes bezeichnet. *Clunet, Marie, Raulot-Lapointe* konnten bei Ratten, die sie während 18 Monaten mit Röntgenstrahlen behandelten, bei total 220 H ein Spindelzellensarkom erzeugen. *Goebel* und *Girard* beobachteten beim Meer-schweinchen, das längere Zeit röntgenbestrahlt wurde, ein großzelliges Carcinom. Diese Tumoren entstanden also alle nach länger dauernder, stets wiederkehrender Einwirkung von Röntgenstrahlen. Auch die Geschwülste, die von *Daels, Daels* und *Baeten* beobachtet wurden, waren durch eine Strahlung hervorgerufen, die lange Zeit einwirkte. Bei diesen Versuchen wurde eine kleine Menge von Radiumbromid oder Radiumsulfat in einer Glascapillare unter die Haut von Ratten gebracht, wobei nach 7 bzw. 12 Monaten bei einzelnen Tieren Spindelzellensarkome ent-

standen. Bei diesen Versuchen ist hervorzuheben, daß nicht nur eine Monate dauernde, ganz geringe Einwirkung von γ -Strahlen stattfand, sondern auch eine Schädigung des Gewebes durch β -Strahlen. Hier sind auch die Versuche von *Lazarus Barlow* zu erwähnen, die Erzeugung eines Carcinomes bei der Maus durch Injektion einer kleinen Menge von Radiumsulfat.

Bei den bisher erzeugten Strahlentumoren ist also hervorzuheben, daß stets eine lange dauernde Einwirkung kleiner Strahlenmengen stattgefunden hat. Die Art der Strahlung war wechselnd: weiche und harte Röntgenstrahlen, γ -Strahlen und β -Strahlen des Radiums. Auf diese Weise entstandene Tumoren sind bei verschiedenen Tierarten beobachtet worden, bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen. Ihre Struktur war verschieden, meist handelte es sich um Sarkome. Stets gingen sie von der Haut oder vom Unterhautzellgewebe aus.

Im folgenden soll über einen Tumor berichtet werden, der bei einem Kaninchen fast 2 Jahre nach einmaliger Bestrahlung mit Radium entstanden ist. Dieser Tumor unterscheidet sich nicht nur dadurch von den bisher mitgeteilten experimentellen Strahlentumoren, daß er nach einmaliger Bestrahlung nach langer Latenzzeit entstanden ist, sondern auch bezüglich Ausgangspunkt und histologischer Struktur.

Im August 1928 wurden von uns Versuche unternommen, zu Untersuchungen über Spätschädigungen der Knochen nach Radiumbestrahlung. Ein graues, weibliches Kaninchen wurde folgendermaßen bestrahlt: Genau über dem Kieferwinkel wird die Haut durch eine Stichincision eröffnet. Auf beiden Seiten des Unterkiefers wird genau am Kieferwinkel je eine Radiumnadel unter das Periost geschoben. Die Länge der Nadel beträgt 1 cm, die Radiumladung entspricht 1 mg Radiumelement. Die Wanddicke der Nadel beträgt 0,5 mm Platin. Um eine möglichst starke Sekundärstrahlung zu bekommen, wird auf der rechten Seite ein Stahlplättchen auf die Radiumnadel gelegt, das die Nadel um einige Millimeter überragt. Die Bestrahlungszeit beträgt links 15, rechts 20 Tage, die totale Dose 360 bzw. 480 mg/Std. Nach Abschluß der Bestrahlung werden durch Eröffnung der primären Incisionsstellen Nadeln und Stahlplättchen entfernt. Beide Wunden heilen glatt. Nach 3 Monaten sind die Haare über den bestrahlten Partien etwas spärlicher und nach 6 Monaten findet sich über dem rechten Kieferwinkel eine kahle Zone und auf der linken Seite ein Fleck mit wenigen depigmentierten Haaren. Die Haut ist auf beiden Seiten leicht atrophisch, aber gegen die Unterlage gut verschieblich. Bei demselben Zustand wird nach 7 Monaten auf der linken Seite der bestrahlten Fläche mit dem Meißel angeschlagen und mit Streptokokken infiziert, während die rechte Seite unverändert bleibt. Die Infektion der linksseitigen traumatisierten Knochenpartie heilt ohne Nekrosenbildung in kurzer Zeit ab. Dieser Zustand bleibt unverändert. Etwa $1\frac{1}{2}$ Jahr nach der Bestrahlung bildet sich auf der rechten Seite, genau an der Stelle, wo man mit Radium bestrahlt hat, eine Schwellung. Die Schwellung entstand genau an der Stelle, wo die Radiumnadel und das Stahlplättchen über 20 Tage unter die Haut gebracht worden waren. Diese bestrahlte Partie war die ganze Zeit über nicht verletzt worden. Die Schwellung wächst rasch zu Mandarinengröße, die Haut ist über ihr gut verschieblich, dagegen ist der Knoten fest am Knochen aufsitzend. Da wir nicht mit einer Neubildung rechneten, wurde die Schwellung

als entzündlich aufgefaßt und das Tier mit den anderen bestrahlten Kaninchen zur Untersuchung des Knochens getötet. Die Autopsie ergab außer der Unterkiefergeschwulst nichts Besonderes.

Die Untersuchung des Tumors ergibt folgendes: Dem rechten Unterkieferwinkel sitzt auf der Außenseite eine $8 \times 6 \times 3$ cm messende Geschwulst von groblappigem Bau auf (Abb. 1). Die einzelnen Geschwulstknoten messen 3 und 4 cm im Durchmesser und werden von einer zarten, bindegewebigen Kapsel zusammengehalten. Auf Schnitt sind die Knoten rundlich-oval, gleichmäßig weiß. Auf der dem Unterkiefer zugewandten Seite ist eine Zerfallshöhle in das Tumorgewebe eingegraben, die 2 cm tief und 1 cm breit ist. Die angrenzende Corticalis des Unterkiefers ist arrodirt. Nur die unmittelbare Umgebung der Zerfallshöhle ist mit dem Knochen fest verwachsen. An der Außenseite läßt sich die Geschwulst

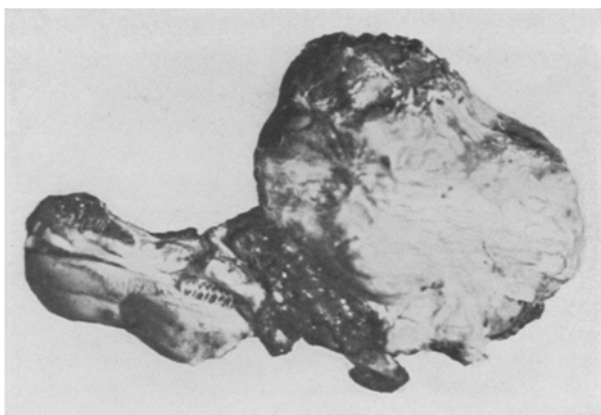


Abb. 1. Osteogenes Sarkom. Gesamtansicht des Tumors mit Unterkiefer.

ziemlich leicht aus dem Weichteile ausschälen, trotzdem mehrere Knoten, die bis 3 mm Durchmesser haben, in die Kiefermuskulatur eindringen.

Das seitliche Röntgenbild (Abb. 2) zeigt am hinteren unteren Ende der Mandibula eine kirschgroße Aufkellung des Unterkieferknochens, die von einzelnen feinen Knochenteilchen durchzogen ist, wobei die Außenkontur im Bereich der Aufhellung stellenweise vollständig unterbrochen ist. Auffällige periostale Reaktion fehlt. *Röntgenologische Schlußdiagnose*; Vom Knochen ausgehender, vorwiegend osteolytischer Tumor der rechten Mandibula beim Kaninchen (Prof. Schinz).

Bei Lupenvergrößerung lassen sich im Schnittpräparat 3 verschiedene Geschwulstteile unterscheiden: 1. Ein zentraler 10×17 mm großer Knoten, der mit dem Unterkieferperiost in fester Verbindung steht und die Zerfallshöhle umschließt; 2. Runde und ovale Lappen, die den zentralen Knoten umschließen; 3. Randteile, die das anliegende Gewebe, besonders die quergestreifte Muskulatur, infiltrieren.

Die Hauptmasse der Geschwulst besteht aus einem sehr zellreichem Gewebe mit nur wenig Zwischensubstanz. Kleine spindelige Tumorzellen herrschen vor. Dazwischen sind wechselnd häufig Riesenzellen eingelagert. Die spindeligen Zellen sind oft bündelweise zusammengelagert, bald mit paralleler, bald mit sich durchkreuzender Verlaufsrichtung. Sehr oft lösen sich die Bündel nach kurzem gestrecktem Verlauf in Büschel und Wirbel auf. Die Kerne dieser kleinen Geschwulst-

zellen sind ungleich groß. Runde bis ovale Formen sind vorherrschend, daneben finden sich aber auch reichlich gekerbte, bohnenförmige und spindelige Kernformen mit 1—2 zentral gelagerten Kernkörperchen. Die Kerne besitzen ein zierliches, ziemlich dichtes Chromatinnetz mit Anschwellungen in den Knotenpunkten. Die Kernmembran ist scharf umschrieben. Geschrunppte, vieleckige Kerne sind reichlich vorhanden, auch Kerne mit aufgelöstem Chromatin und solche, in denen das Chromatin in Form von groben Schollen der Kernmembran angelagert ist. Die Zellen besitzen wenig eosinophiles Protoplasma, das an den Kernpolen spindelförmig ausgezogen ist. Die Zellgrenzen sind unscharf. Teilungsfiguren, besonders indirekte, finden sich häufig, bei mittelstarker Vergrößerung 1—2 in jedem Gesichtsfeld. Die *Riesenzellen* sind außerordentlich groß und zeigen zum Teil den Epulistypus. In den Randpartien der Knoten sind sie gehäuft, während sie im Innern gleichmäßig verstreut, zwischen die spindeligen

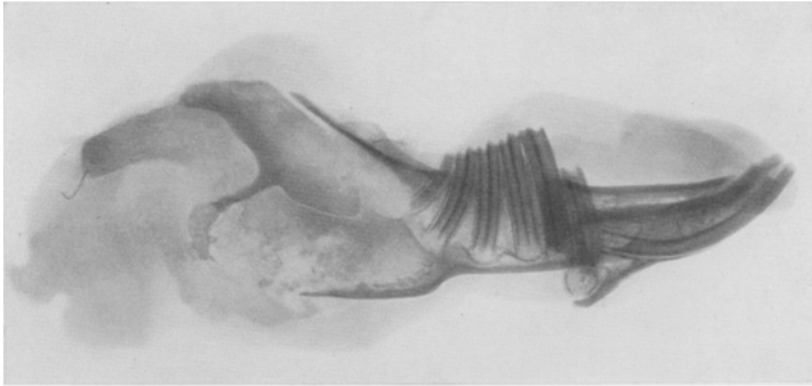


Abb. 2. Osteogenes Sarkom des Unterkiefers beim Kaninchen. Röntgenbild.

Zellen eingelagert sind. Sie sind rundlich, oval oder vielarmig. Der Rand ist leicht gekerbt. Durch stachelartige Protoplasmaausläufer stehen die Riesenzellen mit den umliegenden Spindelzellen in Verbindung. Zu den Gefäßen haben sie keine Beziehungen. Die Kernzahl schwankt zwischen 5—10—20, am häufigsten sind 8—10 Kerne. Diese liegen meist in einem Haufen zusammengelagert, selten auf einem peripheren Kreis. Sie beanspruchen etwa die Hälfte der Zellmasse. Die Kerne sind nur unvollkommen voneinander getrennt und überlagern einander. In scharfem Gegensatz dazu sind die Kerne in den Riesenzellen gutartiger Riesenzellgeschwülste deutlich voneinander abgesetzt (Abb. 3 u. 3a, S. 480). Die Kerne sind oval oder bohnenförmig und deutlich chromatinärmer als die Kerne der kleinen Zwischenzellen. Das feinkörnige Chromatin ist gleichmäßig verteilt, zentral liegen 1—2 Kernkörperchen. Das reichliche Protoplasma ist eosinophil und fein granuliert, enthält manchmal zellige Einschlüsse, manchmal auch rundliche Vakuolen. Selten sind wenigkernige und einkernige Riesenzellen von fast derselben Größe wie die vielkernigen Riesenzellen. Ihre Kerne sind sehr chromatinreich, stark gelappt. Sie dürften zum Teil wohl die Vorstufen der vielkernigen Riesenzellen darstellen. Alle Riesenzellen sind frei von Eisen und Fett. Die *Zwischensubstanz* ist außerordentlich spärlich ausgebildet. Große Geschwulstgebiete sind ohne Zwischensubstanz, in anderen Gebieten finden sich mehr oder weniger zahlreiche, gut umschriebene, vollkommen voneinander getrennte Aus-

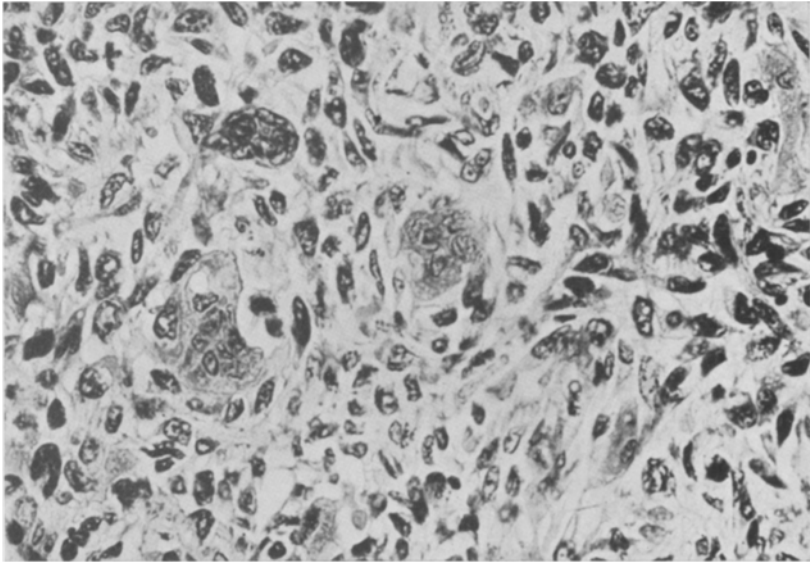


Abb. 3. Osteogenes Sarkom des rechten Unterkieferwinkels mehr- und einkernige Riesenzellen. Unvollkommene Trennung der Kerne. Vergrößerung 1:510.

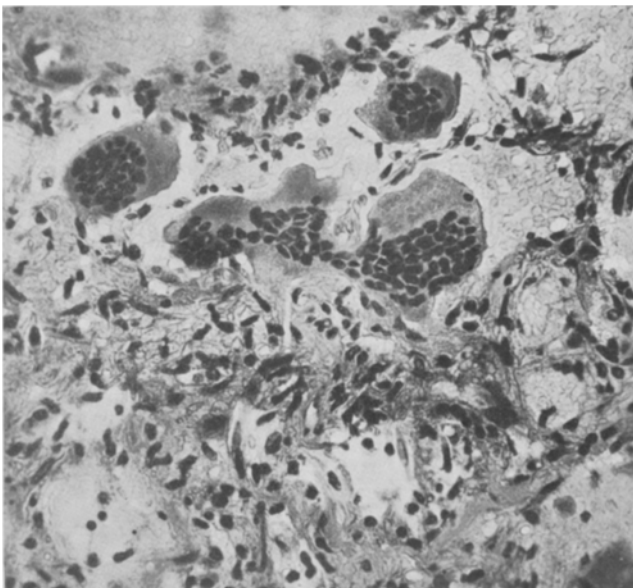


Abb. 3a. Riesenzelltumor der Fibula: Typische Riesenzellen vom Epulistypus. Kerne vollkommen getrennt. Vergrößerung 1:265 (Vergleichsbild).

scheidungen von kollagener fibrillärer und scholliger Zwischensubstanz. Die hyalinen Schollen lösen sich oft nach allen Seiten zwischen Geschwulstzellen in feinste Fäserchen auf. Die Riesenzellen zeigen keine besonderen Beziehungen zur Ausbildung der Zwischensubstanz. Auch sie können von kollagener Masse umschlossen werden. Stellenweise kommt es zum Zusammenschluß der Zwischensubstanz, wobei ganze Zellgruppen in Zwischenmasse eingeschlossen werden. Capilläre Gefäße und Gefäßspalten finden sich in wechselnder Zahl. Größere Gefäße fehlen ganz (Abb. 4). In dem zentralen mit dem Knochen verbundenen

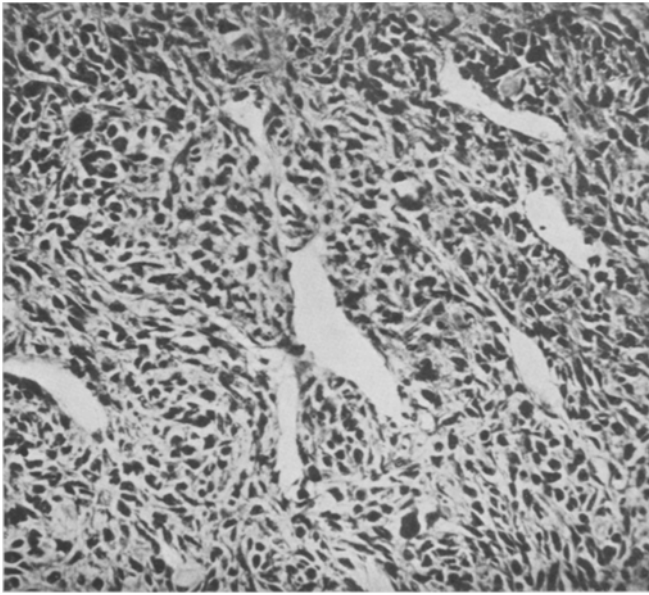


Abb. 4. Osteogenes Sarkom des rechten Unterkieferwinkels. Zellreiches Tumorgewebe mit Gefäßspalten. Vergrößerung 1 : 220.

Geschwulstknoten ist die Ausbildung der Zwischensubstanz viel weiter vorgeschritten, besonders in unmittelbarer Umgebung der Zerfallshöhle. Neben kollagener Zwischenmasse findet man reichlich knorpelähnliche und kalkhaltige Grundmassen. Die Ausscheidungen zeigen zum Teil parallelstrahlige, zum Teil mehr geflechtartige Anordnung. Die Geschwulstzellen sind innerhalb der Zwischensubstanzen vorwiegend spindelig und sternförmig, die Kerne sind schlank geworden, chromatinreich, zackig und die Zellen stehen nur noch durch schmale Protoplasmafäden miteinander in Verbindung. Selten ist die Anordnung der Zwischenmassen so, daß runde Lücken für 1—2 Zellen ausgespart geblieben sind und ein knorpelähnliches Schnittbild entsteht. Die zentralen Teile der zu größeren Feldern zusammengefloßenen Grundmassen zeigen ausgedehnte feinkörnige Kalkniederschläge. Eine Abart der Zwischensubstanzbildung läßt sich in gewissen Randgebieten beobachten, in denen kleine kompakte Balken ausgeschieden sind, die 1—3 Zellen einschließen, während die angrenzenden Zellen sich osteoblastenartig in die Randkerben der Zwischensubstanz einlagern (Abb. 5). Das Geschwulstwachstum ist rein periostal, nirgends dringen die Tumorzellen in den Knochen ein. Die Geschwulst wird teilweise von der Periostkapsel überzogen, hat diese

aber an einigen Stellen durchbrochen und ist in die anliegenden quergestreiften Muskeln eingedrungen.

Die Geschwulst zeigt einwandfreie Zeichen von *Malignität* in Form der großen Zellvariabilität, den zahlreichen Mitosen und dem infiltrativen Wachstum. Sie besteht vorwiegend aus vielen kleinen Spindelnzellen und Riesenzellen. Im Mittelstück ist das Tumorgewebe weitgehend ausdifferenziert unter Ausscheidung von kollagener, fibrillärer, von knorpeliger und knochenartiger, zum Teil kalkhaltiger Zwischensubstanz. Nach dieser formalen Ausdifferenzierung handelt es sich um

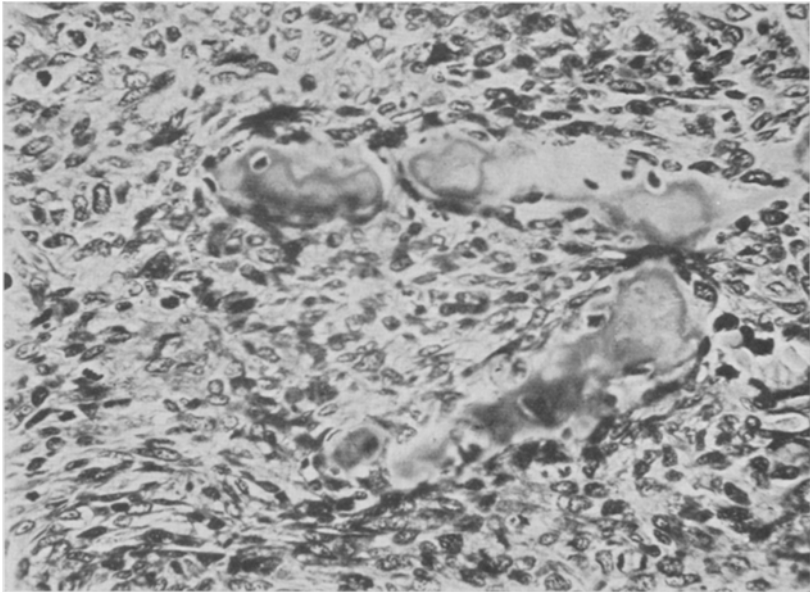


Abb. 5. Osteogenes Sarkom des rechten Unterkieferwinkels: Knochenbildung. Vergrößerung 1:300.

eine Geschwulst, die sich von der *Knochenmatrix* ableitet, also um ein *osteogenes Sarkom*. Nach der periostalen Lokalisation und der geringen Knochenzerstörung geht die Neubildung sehr wahrscheinlich von der Cambiumschicht des Periostes aus. Es handelt sich sicher nicht um einen gutartigen Riesenzellentumor. Dagegen sprechen die Zellpolymorphie, der Bau der Riesenzellen, die relative Gefäßarmut und das vollkommene Fehlen von Blutungen.

Die Geschwulst zeigt histologisch viel Ähnlichkeiten mit Fall 7, den *v. Alberini* in seiner Arbeit über gutartige Riesenzellgeschwülste beschreibt. Bei den 2 Probeexcisionen wurde in diesem Falle die Diagnose auf gutartige Riesenzellengeschwulst gestellt. Die Metastasierung sprach aber für bösartige Neubildung. Von den gutartigen Riesenzellentumoren unterschied sich diese Geschwulst bei der genauen histologischen Durchuntersuchung durch das unregelmäßigere Zell-

bild, die größere Zahl von Mitosen und chromatinreicheren Kernen, die ausgiebigere, weniger fein differenzierte Bildung von kollagenen Fasern, die unscharfe Ausdifferenzierung in bezug auf die capillären Gefäßspalten, die Zerstörung der Corticalis und des Periostes. Alle diese Merkmale finden sich auch in unserer Geschwulstbildung wieder. Aber so wenig wir in dem von *Albertini* beschriebenen Tumor eine Zwischenform zwischen gutartiger Riesenzellengeschwulst und osteogenem Sarkom erblicken können (klinischer Verlauf, Röntgenbild, Lokalisation sprechen einwandfrei dagegen), so wenig können wir unseren Tumor als einen entarteten Riesenzellentumor betrachten. Wie die Durchuntersuchung einwandfrei ergeben hat, handelt es sich um ein osteogenes Sarkom. Zwischenformen sind bis jetzt noch nie in einwandfreier Weise nachgewiesen worden (*Geschickter* und *Copeland*).

Wie wir schon erwähnt haben, unterscheidet sich der hier beschriebene Tumor von den bekannten experimentellen Strahlentumoren dadurch, daß er nach *einmaliger* Bestrahlung entstanden ist, nach einer Latenzzeit von $1\frac{1}{2}$ Jahren. Bei der Bestrahlung war die Wirkung von sekundären β -Strahlen eine ungewöhnlich große. Ein Ausgangspunkt vom Knochen ist bis jetzt bei keinem experimentellen Strahlentumor beschrieben worden. Histologisch unterscheidet er sich ebenfalls von den bekannten experimentellen Tumoren, zeigt nur gewisse Ähnlichkeiten mit dem Sarkom, das *Clunet* bei Ratten erzeugen konnte.

Daß es sich bei dem beschriebenen Tumor um eine zufällige spontane Geschwulst handelt, ist kaum anzunehmen. Spontane Geschwülste, besonders Sarkome, sind beim Kaninchen eine außerordentliche Seltenheit. Der Ausgangspunkt des Sarkoms und die zentrale Zerfallshöhle entsprechen in unserem Falle ganz genau der bestrahlten Stelle, die am Kieferwinkel sehr leicht zu bestimmen war.

Ohne an die Beschreibung dieses seltenen Einzelbefundes irgendwelche theoretischen Betrachtungen anschließen zu wollen, fragt man sich doch unwillkürlich, ob nicht gewisse klinische Rezidivtumoren nach Bestrahlung eigentlich eine Folge der Strahlenwirkung sind. Man denkt also an die Möglichkeit, daß gewisse Rezidive im Grunde Strahlentumoren sind. Als Beispiel sei hier nur die klinische Beobachtung von *Wagner* erwähnt. *Wagner* behandelte ein Cancroid der Schläfe verschiedene Male mit Röntgenstrahlen und Radium. 4 Monate nach der letzten Bestrahlung trat an der behandelten Stelle ein Tumor auf, dessen histologisches Bild einem Sarkom entsprach. *Wagner* erwähnt die Möglichkeit, daß es sich bei diesem Falle um eine Geschwulst durch Strahlenwirkung handeln könnte. Über ähnliche Fälle ist schon wiederholt berichtet worden (in letzter Zeit *Alius* und *Mittermaier*). Auf die Vermutung, daß die Radiumemanation die Ursache der Krebsentstehung in Schneeberg und in Joachimstal sein könnte, sei nur kurz hingewiesen (*Šikl*). Weitere Versuche mit experimentellen Strahlentumoren scheinen uns schon aus dem erwähnten praktischen Grunde notwendig zu sein.

Zusammenfassung: Es wird ein Kaninchen am Kieferwinkel bestrahlt, indem eine Platinnadel, die 1 mg Radiumelement enthält, mit einem Metallplättchen während 20 Tagen unter das Periost gesteckt wird. 1 $\frac{1}{2}$ Jahre nach Entfernung von Nadel und Metallplättchen entsteht genau an der bestrahlten Stelle ein Tumor vom Bau eines *osteogenen Sarkoms*.

Literaturverzeichnis.

Albertini, A. v., Gutartige Riesenzellengeschwülste. Leipzig: Georg Thieme 1928. — *Bloch, Br.*, Die experimentelle Erzeugung von Röntgencarcinomen beim Kaninchen nebst allgemeinen Bemerkungen über die Genese der experimentellen Carcinome. Schweiz. med. Wschr. **54** (1924). — *Clunet, Marie, Raulot-Lapointe*, zit. bei *Roussy*, Le Cancer. Masson 1929. — *Daels, F.*, Productions de tumeurs malignes expérimental au moyen du Radium. Bull. Assoc. franç. Etude Canc. **15** (1926). — *Daels et Baeten*, Production d'épithéliome expérimental au moyen du Radium. Bull. Assoc. franç. Etude Canc. **15** (1926). — *Geschickter, C. F.*, u. *M. M. Copeland*, Recurrent and so-called Metastatic Giant Cell Tumor. Arch. Surg. **20**, Nr 5, 713 (1930). — *Goebel et Gérard*, Sarcome expérimental provoqué chez le cobaye par l'action des rayons X. C. r. Soc. Biol. Paris **93** (1925). — *Jonkhoff*, Röntgencarcinom bei Mäusen. Z. Krebsforschg **26** (1927). — *Barlow, Lazarus*, An attempt at the experimental production of carcinoma by means of Radium. Proc. roy. Soc. Med. **1918** — Further attempt at the experimental production of carcinoma by means of radium. Proc. roy. Soc. Med. **1921/22**. — *Schürch, O.*, Studien über Präcancerosen mit besonderer Berücksichtigung des experimentellen Röntgencarcinoms. Z. Krebsforschg **32** u. **33** (1930). — *Šikl*, Z. Krebsforschg **32** (1930). — *Wagner, A.*, A case of sarcoma developing after Radium treatment of epithelioma in the tempora region. Acta radiol. (Stockh.) **9** (1928).