

Leitlinie für subkutane Tumormodellen



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Tierhauseinrichtungen

Geltungsbereich: Tierhauseinrichtungen der Medizinischen Universität Innsbruck

Version: 02

Freigabe: 29.04.2026

Erstellt von: Z. Banki und J. Kimpel
Freigabe durch: Tierschutzgremium der MUI

Subkutane Tumoren bei Mäusen werden durch Injektion von Tumorzellen unter die Haut induziert. Bei Stämmen, welche Haare haben, sollten diese um die Injektionsstelle herum vor der Tumorzellinjektion entfernt werden (z.B. durch Rasur mit einer Schermaschine), damit in der Folge die Größe der Tumore leichter und mit geringerer Variation gemessen werden kann. Dabei ist eine geeignete Haarentfernungsmethode zu wählen, welche Verletzungen oder Reizungen der Haut minimiert. Eine geeignete Methode ist die Rasur mittels eines elektrischen Rasierers/Haarschergeräts.

Generell beeinflusst sowohl die Position, welche für das Setzen des Tumors gewählt wird, z. B. seitliche Flanke, Bauch, Rücken oder an anderen Stellen, als auch die Injektionstiefe die Belastung für das Tier. Bei der Wahl der genauen Position des Tumors am Körper der Maus ist darauf zu achten, dass der wachsende Tumor die Beweglichkeit/Aktivität der Maus möglichst wenig einschränkt, um die Belastung für das Tier zu minimieren. Hierbei ist auch die Injektionstiefe wichtig, welche in jedem Fall zu einer subkutanen Lokalisation des Tumors führen muss. Eine zu tiefe Injektion und damit Verbunden z.B. Infiltration des Tumors in Muskelgewebe erhöht die Belastung für das Tier. Subkutane-Tumore sollten bevorzugt am Rücken oder an der Flanke implantiert werden, da an diesen Stellen die normale Körperfunktionen wie Fortbewegung und Atmung weniger beeinträchtigt werden (OBSERVE Guideline). Die folgende Schemazeichnung zeigt Positionen (Abb. 1), welche gut geeignet sind. Andere Implantationsorte wie der Kopf, die Fußsohle oder die Innenseite des Oberschenkels und insbesondere eine ventrale Lokalisation sollten vermieden werden, außer es gibt einen klaren wissenschaftlichen Grund dafür (OBSERVE Guideline). Abweichende Positionen müssen im Tierversuchsantrag wissenschaftlich begründet werden. Im Allgemeinen sollte nur eine einzige Implantationsstelle verwendet werden; maximal jedoch zwei (OBSERVE Guideline).



Created in BioRender.com bio

Im Tierversuchsantrag sind projektspezifische Abbruchkriterien hinsichtlich Tumorgröße und Gewichtsverlust zu definieren. Der maximal tolerierte Gewichtsverlust ist dabei relativ zum Maximalgewicht der jeweiligen Maus zu berechnen. Mäuse müssen nach der Implantation von subkutanen Tumoren regelmäßig hinsichtlich Wachstums und Lage der Tumore, potentielle Ulzeration der Tumore etc. kontrolliert werden. Dabei sind die Tumorgröße und das Körpergewicht zu dokumentieren und die Dokumentation ist zusammen mit den im Tierversuchsantrag genehmigten Endpunkten hinsichtlich maximaler Tumorgröße und maximal toleriertem Gewichtsverlust im Tierraum aufzubewahren. Die Kontrollfrequenz hängt dabei von der für die Maus zu erwartenden Belastung ab. Abhängig davon ist eine Kontrollfrequenz von alle 2-3 Tage bis zu mehrmals täglich empfehlenswert. Mäuse, welche nahe an den im Tierversuchsantrag definierten humanen Endpunkten sind, müssen täglich (auch an Wochenenden und Feiertagen) kontrolliert werden, da Tumore, sobald sie die exponentielle Wachstumsphase erreicht haben, sehr schnell wachsen. Gemäß GV-SOLAS Empfehlung soll die Tumorlast in therapeutischen Experimenten auf maximal 10 % des Körpergewichts bzw. einen Durchmesser von 1,5 cm pro Tumor begrenzt werden (1).

Ein Gewichtsverlust der Tiere kann ein Anzeichen für eine Metastasierung der Tumore sein. Tiere in subkutanen Tumormodellen sollten daher regelmäßig gewogen werden. Der Gewichtsverlust muss immer relativ zum Maximalgewicht der jeweiligen Maus berechnet werden. Da ein Gewichtsverlust durch ein starkes

Tumorstadium und/oder andere klinische Symptome (wie z.B. Aszites) maskiert werden kann, sollte auch immer der „Body Condition Score“ zur Beurteilung herangezogen werden (2).

Die Größe subkutaner Tumoren kann mit verschiedenen Methoden definiert und gemessen werden. Es wird daher dringend empfohlen, die Messmethoden und die Tumorposition genau zu definieren. Der subkutane Tumor kann als Ellipsoid angenommen werden ($\text{Volumen} = \frac{4}{3} \times \pi \times \text{Länge}/2 \times \text{Breite}/2 \times \text{Höhe}/2$). Als Näherung kann z.B. die folgende Formel verwendet werden: $\text{Volumen} = 0.52 \times \text{Länge} \times \text{Breite}^2$ (OBSERVE Guideline) (3).

Für subkutane Tumormodelle in der Maus gibt es verschiedene Cut-off-Kriterien, die zur Definition des Endpunkts einer Studie verwendet werden können. Die Wahl der spezifischen Kriterien hängt von den Zielen der Studie, den zu untersuchenden Parametern und ethischen Aspekten ab. Bei subkutanen Maus-Tumormodellen ist die Tumorstadium ein wichtiger Parameter, um einen humanen Endpunkt zu definieren.

Größere Tumoren können bei Mäusen zu erhöhtem Leiden, Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Unwohlsein führen. Die meisten Tumormodelle weisen ein rapides/exponentielles Wachstum der Tumore ab einer gewissen Tumorstadium auf (4). Eine Begrenzung der Tumorstadium auf 1,5 cm³ und/oder eine engmaschige, tägliche Kontrolle gewährleistet daher das Tierwohl, indem das Risiko für negative Auswirkungen bei größeren Tumoren minimiert wird (1).

Im Allgemeinen ist es nicht notwendig, bei Mäusen eine Tumorstadium von 1,5 cm³ zu überschreiten, um genügend wissenschaftliche Daten zu erhalten (OBSERVE Guideline). Wenn experimentell die Notwendigkeit besteht, dass subkutane Tumore in der Maus ein Volumen von 1.5 cm³ überschreiten, muss dies im Rahmen der Beantragung des Tierversuchs ausdrücklich begründet werden. Bei subkutanen Maustumormodellen, in denen Tumoren über 1.5 cm³ verwendet werden, ist eine engmaschige Kontrolle besonders wichtig. Ab einer Tumorstadium über 1,0 cm³ sind tägliche Messungen des Tumorstadiums durchzuführen, um sicher zu stellen, dass ein übermäßiges Tumorstadium frühzeitig erkannt wird. Außerdem sind die Versuchstiere täglich auf Anzeichen von Schmerzen, Verhaltensänderungen, Futter- und Wasseraufnahme sowie den allgemeinen Gesundheitszustand zu kontrollieren und beim Auftreten sind Maßnahmen zu setzen. Bei größeren Tumoren besteht ein erhöhtes Risiko für Ulzerationen oder Nekrosen, die zu Schmerzen und Infektionen führen können. Eine tägliche Inspektion des Tumors auf Anzeichen von Ulzerationen wird daher dringend empfohlen. Ein Gesamttumorstadium von 2 cm³ (laut OBSERVE Guideline) sowie die Ulzeration eines Tumors (laut GV-SOLAS Empfehlung) stellt ein Abbruchkriterium dar und erfordert unmittelbare Handlungsschritte, das heißt ein Töten des entsprechenden Tieres (1).

Es ist wichtig zu beachten, dass diese Empfehlung spezifisch für subkutane Maustumormodelle ist. Je nach Zielsetzung einer Studie, Tumorart oder Lokalisation der Tumore können abweichende Richtlinien gelten. In solchen Fällen wird empfohlen, die Fachliteratur heranzuziehen, um die genauen Anforderungen/Parameter für die spezifische Forschungsfrage zu ermitteln. Die Punkte in dieser Leitlinie sind im Tierversuchsantrag anzusprechen und Abweichungen sind wissenschaftlich zu begründen.

Literatur

1. Hack R, Krüger C, Ruprecht L, Scheuber H-P, Thiel R, Weinert H, et al. Fachinformation aus dem Ausschuss für Tierschutzbeauftragte der GV-SOLAS und dem Arbeitskreis 4 der TVT: Kriterien zur vorzeitigen Tötung von tumortragenden Mäusen und Ratten 2009 [Available from: https://www.gv-solas.de/wp-content/uploads/2009/12/Vorzeitige-To%CC%88tung_2009-1.pdf].
2. Ullman-Culleré MH, Foltz CJ. Body condition scoring: a rapid and accurate method for assessing health status in mice. Lab Anim Sci. 1999;49(3):319-23.
3. Jensen MM, Jørgensen JT, Binderup T, Kjaer A. Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by 18F-FDG-microPET or external caliper. BMC Med Imaging. 2008;8:16.
4. labcorp Biopharma. Oncology Cell Line List [Available from: https://biopharma.labcorp.com/industry-solutions/oncology/preclinical/complete-cell-line-list.html?_ga=2.27075645.1244664990.1667823335-1688642458.1647013847].#T.