

*Über Adenocarcinoma papillare diffusum. Carcinom
interi metastaticum*

J. Jendrassik

Abdruck

aus den

**Verhandlungen der
Deutschen Pathologischen Gesellschaft.**

Vierzehnte Tagung,

gehalten in Erlangen, vom 4.—6. April 1910.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Dr. Jendrassik

Abdruck aus den

Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

Vierzehnte Tagung, gehalten in Erlangen, am 4.—6. April 1910.

Herausgegeben von **G. Schmoll, Dresden.**

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**

Dr. Jendrassik



E 233/22

LVI.

Herr Orsós-Pécs (Ungarn):

**Über Adenocarcinoma papillare diffusum. Corporis uteri
metaplasticum.**

Mit Tafel XIX.

Meine Herren! Es ist noch immer eine offene Frage, ob echte Epithel-metaplasie in Geschwülsten vorkommt oder nicht. — Zur Begründung dieser Behauptung genügen meines Erachtens die aus dem für den XVI. intern. mediz. Kongreß zu Budapest eingesandten Referate Orths entnommenen folgenden Worte: „Es kann die metaplastische Bildung von epidermoidem Plattenepithel aus Zylinderepithel nicht als unmöglich erklärt,

sondern es muß zugegeben werden, daß eine solche vorkommt, ob aber auch in Geschwülsten, muß noch dahingestellt bleiben.“

Bekanntlich gehört das Vorkommen von eingesprengten typischen unverhornten oder verhornenden Plattenepithelhaufen, speziell in Adenokarzinomen des Corpus uteri, nicht zu den größten Seltenheiten. Ein Teil der publizierten Fälle wurde aber mit Recht so gedeutet, daß es sich nicht um wirklich stattgehabte Metaplasie, sondern um das Zusammen-treten und Verschmelzen des zylinderzelligen Geschwulstgewebes mit prä-existierenden, durch embryonale oder vielmehr durch erworbene Dystopie, oder auch durch vorangegangene Metaplasie entstandenen Plattenepithel-inseln handelt. — Andererseits sind Fälle bekanntgegeben worden, in welchen aus den Drüsen der Uterusschleimhaut ein Adenokarzinom, aus ihrem dystopischen oder metaplastischen Oberflächenepithel aber ein Plattenepithelkrebs hervorging und die genetisch verschiedenen zwei Krebsarten sich dann sekundär innig verbanden. — Es ist aber in einigen Fällen (z. B. in dem von Kaufmann an Serien untersuchten) auch der allmähliche Übergang des zylinderzelligen Geschwulstgewebes in das Plattenepithel beschrieben worden.

Ich erlaube mir nun mikroskopische Präparate eines papillären diffusen Adenokarzinoms des Corpus uteri zu demonstrieren, welche meines Erachtens die metaplastische Umwandlung der zylinderförmigen Geschwulstzellen zweifellos zeigen. — Ich bemerke aber gleich hier, daß ich noch über einen ähnlichen Uteruskrebs und einige cystische Adenokarzinome des Ovariums verfüge, in welchen sich verschiedene Formen der Metaplasie dokumentieren. Der Kürze zuliebe und weil es sich in den letzteren Fällen eventuell um ein weniger differenziertes Zylinderepithel und folglich um Prosoplasie (im Sinne Schridders) handeln kann, werde ich mich diesmal auf die ausführlichere Beschreibung nur des einen recht charakteristischen Uteruskarzinoms beschränken.

Der Uterus, dessen makroskopische Photographie ich Ihnen hier vorlege, stammt von einer 45jährigen Frau und ist von Herrn Direktor Dr. L. Erreth durch Operation gewonnen worden. — Der Uterus ist beträchtlich vergrößert, diffus hyperplastisch. Er mißt 12,5 cm in Länge, 11 cm in Breite und 10 cm im Durchmesser. Die Vergrößerung betrifft den ganzen Uterus, nur der untere Teil der Cervix scheint bloß dilatiert zu sein. Der Corpus hat seine normale Form ziemlich beibehalten. Die Oberfläche ist, von wenigen Resten fädiger Adhäsionen abgesehen, glatt. Vor dem rechten Tubenwinkel erhebt sich ein haselnußgroßer Fibromyomknoten. — Die stark verdickte Muskelwand des Corpus ist an der dicksten Stelle 4,5, durchschnittlich aber 3,5 cm dick und zeigt an ihrer Schnittfläche, wie an der Photographie ersichtlich, mit seinen durchflochtenen moiréartig glänzenden Bündeln das bekannte Bild des hypertrophischen oder myomatösen Uterus. — Die Oberfläche der Portio ist glatt, in der unteren Hälfte des erweiterten Canalis cerv. ist die Mukosa mäßig verdickt, feinhöckerig.

Die Innenfläche ist in ihrer ganzen Ausdehnung von bis zur Mitte des Zervikalkanals herabreichenden kleineren und größeren, bis walnußgroßen, an der hinteren Wand sich buckelartig hervorwölbenden, breitbasigen Prominenzen dicht bedeckt, welche einen zottigen, papillären Bau und große Ähnlichkeit mit den zottigen Blasen- und Magenkrebsen zeigen. Die einzelnen Zotten sind bis 1 cm lang und 1—3 mm dick und liegen dicht beisammen. Außerdem sind noch teils in den größeren Zottenkomplexen, teils selbständig zwischen denselben, getreidekorn- oder kirsch-

kerngroße glatte, kolbige, breitbasige Warzen zerstreut. — Auf der Schnittfläche zeigt sich die zottige Geschwulstlage von der Muskulatur deutlich abgegrenzt. Letztere ist frei von Geschwulsteinlagerungen.

Die Tuben sind geschrumpft, 5—6 cm lang. Das linke Ovarium ist mittelgroß und enthält außer einigen hydropischen Follikeln einen bohnen-großen Corpus luteum. Das rechte Ovarium bildet einen fast hühnerei-großen Sack, dessen Innenfläche von einer 1 cm dicken, papillären Geschwulstlage bedeckt wird.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, daß die zottig-polypöse Geschwulstschicht aus unregelmäßigen, vielfach kommunizierenden zylinderzelligen Schläuchen besteht, welche an die normalen Drüsengänge erinnern und von einem zarten gefäßreichen Stroma dicht verbunden werden. Der feinere Bau der Zellschläuche bietet ein wechselndes Bild. — Die Zellage hat stellenweise ziemlich normalen, zylindrischen Typus. Die Kerne liegen hier, in 6 μ dicken Schnitten, noch in einer Reihe, sind schon vergrößert und von mittlerem Chromatingehalt. Der Zelleib zeigt besonders in seiner oberen Hälfte deutliche Längsfaserung und ist an seiner freien Fläche von einem Flimmersaum oder von Sekretkölbchen besetzt. — In relativ größeren Bezirken lagern sich die Kerne aber auch in drei bis vier Reihen. Da die Zellage noch immer einschichtig geblieben, haben die Zellen spindel- und pyramidenförmige Gestalt. Gruppenweise sind alle Zellen pyramiden- oder hornförmig und bilden infolgedessen papillenartige, im Durchschnitte fächerförmige Vorsprünge. — Schließlich gibt es ausgedehntere Stellen, die sich neben beibehaltener Einschichtigkeit durch höhergradige Polymorphie und Größenunterschiede der Zellen charakterisieren. Die genannten Differenzen betreffen den Kern sowohl, als den Zellkörper. Letzterer ist hier fein retikuliert.

Außerdem findet man in der Epithelwand der drüsenähnlichen Schläuche sowohl in der Tiefe, wie auch an den freien Spitzen der Zottenpolypen zahlreiche kleinste und größere, teils bloß aus einigen oder einer einzigen Zelle bestehende Plattenepithelinseln eingeschlossen.

Richten wir nun unser Augenmerk auf das Verhältnis der beiden Epithelarten, so finden wir, besonders bei den kleinsten Plattenepithelhaufen, interessante Bilder. — Die vereinzelt liegenden Plattenepithelzellen fallen sofort durch ihre relativ große, meist abgerundete oder polyedrische Form, durch ihren großen hellen Kern und durch ihr helles, locker retikuliertes Plasma ins Auge. Sie können an der Basis der Zellage, in der Mitte oder an der freien Oberfläche derselben liegen. Manchmal nehmen sie die ganze Dicke der Epithelschicht ein und haben dann hie und da fädige Fortsätze an ihrer freien Fläche (Tafel XIX, Fig. 2*p*). Bei allen Lagerungen der fremdartigen Zellen sieht man dieselben oft von den verdrängten zylindrischen schalenartig, im Durchschnitte halbmondförmig umfaßt. Es können sich auch mehrere derartige Zellen anlegen, so daß sie die größere Plattenepithelzelle zwiebelschalenartig einfassen. Bei der letzteren Form kommt es auch vor, daß die eingekapselte Zelle deutliche Zeichen der Verhornung, homogene Beschaffenheit, mit Eosin lebhaft rote, mit van Gieson intensiv gelbe Färbung, zeigt (Tafel XIX, Fig. 3*h*). — Stellenweise liegen die abgerundeten hellen Zellen nur von einer oder wenigen zylindrischen getrennt, in größerer Zahl nebeneinander, und hier lassen sich alle Übergänge zwischen den beiden Zellarten erkennen (Tafel XIX, Fig. 4). Die aus mehreren polyedrischen Zellen bestehenden Gruppen zeigen auch verschiedene Beschaffenheit. Es kommen Haufen von polyedrischen oder abgerundeten Zellen vor, die von einfach verdrängten oder

schon zwiebelchalenartig gruppierten Nachbarzellen umgeben sind, sich von diesen aber ausschließlich durch ihre Form unterscheiden. Dann gibt es Gruppen, in welchen das Plasma schon hell und retikuliert erscheint, der Kern aber noch keine Differenz erkennen läßt. Schließlich trifft man Haufen, in welchen die Zellen in allen Teilen vergrößert, charakteristisch gruppiert und im Zentrum eventuell schon verhornt sind, so daß sie das Bild einer beginnenden Kankroidperle geben.

Häufen sich die polygonalen Epithelzellen zu größeren Massen an, so bilden sie oft größere, das Lumen des Schlauches verlegende, auch stark erweiternde und die gegenseitigen Zylinderzellen abplattende polypöse solide Nester (Tafel XIX, Fig. 3). An den Rändern der kleineren dieser Haufen läßt sich fast durchwegs ein ganz allmählicher Übergang in die eventuell schon mehrschichtig gewordene Zylinderzellage beobachten. — In den größeren Haufen ist auch die charakteristische Gruppierung und ausgesprochene Verhornung, ohne Keratohyalinbildung, vorhanden.

Die Portio und der größte Teil des Canalis cervicalis sind auch mikroskopisch frei von Geschwulstgewebe.

Schnitte des rechten Ovariums zeigen bezüglich des Geschwulstgewebes das eben beschriebene Bild. Nur sind hier die Plattenepithelinseln etwas kleiner, die Übergänge in das Zylinderepithel aber um so reichlicher.

Teilung ist an den Zylinderzellen reichlich, und zwar mit ganz regelloser Lagerung der Spindelaxe, an den Plattenepithelzellen aber nur spärlich zu finden.

Auf Grund der angeführten Beobachtungen glaube ich behaupten zu können, daß es sich in unserem Fall sicher um die metaplastische Umwandlung des karzinomatösen Zylinderepithels in verhornendes krebsiges Plattenepithel, also um echte Epithelmetaplasie einer bösartigen Geschwulst handelt.

Zur Stützung dieses Schlusses fasse ich die wichtigsten Momente nochmals zusammen:

1. sind in unserem Falle nicht einzelne, mehr in das Stroma eingesprengte, scharf abgegrenzte Plattenepithelnester, sondern zahlreiche relativ kleine und kleinste, sogar aus einer einzigen Zelle bestehende, in die Architektonik der drüsenähnlichen Schläuche hineinpassende zweifellose Plattenepithelinseln, und zwar in allen Tiefen des Geschwulstgewebes zu finden;

2. lassen sich sowohl in der Hauptgeschwulst, als in der Ovariummetastase, zwischen den schon mehr oder weniger polymorphen Zylinderzellen und den solitären oder zu ganz kleinen Gruppen vereinigten Plattenepithelzellen alle möglichen Übergangsstufen beobachten. An der Grenze der größeren Plattenepithelnester kann man wieder einen kontinuierlichen Übergang der beiden Zellarten, wie an den normalen Epithelgrenzen, bei der gewöhnlichen Metaplasie und in Teratomen, konstatieren.

Die Tatsache, daß sich auch unter den solitären Plattenepithelzellen derhornte fanden, könnte zu dem Gedanken führen, daß dieselben vielleicht noch nur verschleppte Reste der durch das lebhaft wuchernde zylinderezellige Gewebe zersprengter, schon vor der Karzinomentwicklung präformierter Plattenepithelnester darstellten. Dieser Einwand wird aber eben durch die erwähnte vollkommene Einfügung der Plattenepithelzellen in den Bau der Zylinderzellschläuche und durch die zahlreichen Bilder des sich gerade vollziehenden Formwechsels entkräftet. Die karzinomatöse Natur des Plattenepithels beweist außer dem Aufbau desselben, die beobachtete Infiltration des Stromas.

Da es sich in unserem Falle um die Metaplasie von karzinomatösen, also weniger differenzierten, anaplastischen Zylinderzellen handelt, so wäre es auch eine sterile Frage, ob dieselbe eine direkte oder indirekte sei. Allerdings finden die Umwandlungen meist in den polymorphzelligen, mehr anaplastischen Gebieten statt, sie sind aber auch zwischen den relativ regelmäßigen flimmerbesaumten Zylinderzellen vorhanden, und es ist auch die direkte Umformung letzterer in Plattenepithelzellen zu beobachten (Tafel XIX, Fig. 2). Dies soll aber noch nicht als Beispiel für die Möglichkeit einer direkten Metaplasie überhaupt gelten.

Der zweite Uterus (R. R., 44jährige Frau, 12. Jan. 1909), dessen Präparate ich vorlege, war bedeutend kleiner, bezüglich des mikroskopischen Befundes aber dem ersten ganz analog.

Außerdem möchte ich noch Präparate von vier karzinomatösen papill. Ovariumkystomen demonstrieren, die, wie schon erwähnt, zwar nicht als einwandfreie Belege der Metaplasie, wohl aber zur Illustrierung der verschiedenen Möglichkeiten der Epithelumwandlung überhaupt dienen können. — Die Tumoren wurden von Herrn Direktor Erreth exstirpiert. Der Uterus war in allen Fällen frei von Geschwulstgewebe.

Im I. Falle (G. A., 60jährige Frau, 1670/07) zeigt das im allgemeinen ziemlich regelmäßige Zylinderepithel streckenweise stärkere Polymorphie und an einzelnen Stellen Umwandlung in etwas größere, polygonale, hellere Zellen, welche ganz entschieden an Plattenepithel erinnern. Zwiebelschalenartige Gruppierung und Verhornung sind aber nicht zu beobachten.

Im II. Falle (D. A., 54jährige Frau, 1293/08) haben wir dasselbe Bild, wie bei dem geschilderten Uteruskarzinom. Das Zylinderepithel ist stellenweise regelmäßig, aber ohne deutlichen Flimmersaum. Die Plattenepithelzellen sind teils auffallend groß, haben meist eine retikulierte Plasmastruktur und zeigen die charakteristische Gruppierung, Verhornung ist aber noch nicht vorhanden.

Der III. Fall (N. I., 34jährige Frau, 1496/08) ist durch deutliche Verhornung und Kankroidperlenbildung gekennzeichnet. — Die Lücken des in seiner Hauptmasse alveolär gebauten Tumors werden im allgemeinen von einschichtigem flimmerlosem Zylinderepithel bedeckt. Stellenweise geht dasselbe kontinuierlich in Plattenepithel über, welches sehr oft polypöse Zapfen bildet. — In vielen Alveolen wachsen letztere zu größeren, soliden, mehrfach verzweigenden, fast oder völlig stromalosen, später verhornenden Haufen an, in welchen sich hier und da undeutliche Stacheln und auch charakteristische Kankroidperlen zeigen. An der Wandung ist das Zylinderepithel oft auch in solchen Binnenräumen noch deutlich erkennbar, die schon fast vollkommen von Plattenepithel ausgefüllt sind.

In der IV. Geschwulst (I. N., 40jährige Frau, 19. Sept. 07) ist schließlich eine ausgedehnte Umwandlung des ursprünglich einschichtigen Zylinderepithels in ein geschichtetes Epithel zu beobachten, welches strukturell an das sogen. Übergangsepithel der Harnwege, resp. der papillären Geschwulstbildungen derselben erinnert und stärkere Desquamation zeigt.

Diskussion:

Herr Lubarsch: Ich will auf die Frage, ob Prosoplasie oder Metaplasie hier nicht eingehen, aber doch darauf hinweisen, daß das Vorkommen von Plattenepithelinseln in typischen Zylinderepithelkarzinomen doch sehr viel häufiger ist, als man gewöhnlich annimmt; namentlich in Karzinomen des Fundus uteri sind solche Befunde verhältnismäßig recht häufig; aber

auch im Magen und Prostata habe ich neuerdings wieder solche Fälle gefunden.

Herr Mönckeberg: Die demonstrierten Präparate, die als beginnende Metaplasie bezeichnet worden sind, scheinen mir keinen Beweis zu liefern. Es handelt sich dabei um gequollene Zylinderepithelzellen, die man auch in einfachen Adenokarzinomen häufig antrifft.

Herr Meyer: Ich möchte Herrn Lubarsch darin beistimmen, daß in Adenokarzinomen des Uterus die Umwandlung in verhornendes Plattenepithel etwas sehr häufiges ist; aber diesen Vorgang würde ich mit Schridde als Prosoplasie bezeichnen, weil das Uterusepithel von einem Epithel stammt, welches in einem Teile Plattenepithel liefert (Vagina). Dagegen würde ich die Plattenepithelbildung und Verhornung in Ovarialtumoren aus Ovarialgeweben im Gegensatz zu Herrn Orsós nicht ohne weiteres als Prosoplasie sondern als Metaplasie anerkennen, wenn sie wirklich in Primärtumoren vorkommen sollte, was ich vorläufig bezweifle. Es ist zwar ein Kankroid des Ovariums (v. Hansemann) bekannt, aber das wird wohl teratomatöser Herkunft sein.

Sofern etwa die Ovarialtumoren nicht aus Ovarialgeweben selber hervorgehen, sondern aus Teilen des Wolffschen Körpers, wäre ebenfalls eine Prosoplasie anzunehmen. Jedenfalls ist in Adenokarzinomen des Ovarium die Plattenepithelbildung, besonders auch die Verhornung, wenn sie vorkommt, sicher etwas sehr seltenes, so daß ich vorläufig bezweifeln möchte, ob es sich hier um einen Primärtumor handelt. In den anderen Präparaten von Ovarialtumoren, welche vorliegen, kann man von Metaplasie nicht sprechen, wie schon Herr Mönckeberg sagte, es handelt sich da nur um Quellung einzelner im Absterben begriffener Zellen.

Herr Orsós: Bezüglich der Worte des Herrn Professor Lubarsch erlaube ich mir zu bemerken, daß mir die Häufigkeit des Befundes von Plattenepithel in zylinderzelligen Geschwülsten verschiedener Lokalisation natürlich wohl bekannt ist. Diese Fälle lassen sich aber, wie ich Eingangs erwähnt habe, und wie es aus der Literatur hervorgeht in verschiedener Weise deuten. Die wenigen Fälle aber, in welchen Übergänge der beiden Zellarten beschrieben worden und die auch sonst als echte Metaplasie gedeutet werden konnten, sind bisher im allgemeinen nicht gewürdigt worden. In den Fällen, die ich diesmal zur Demonstration aus meinem Materiale herausgegriffen habe, läßt sich der kontinuierliche Übergang der Geschwulstzellen ineinander auf Schritt und Tritt aufs deutlichste verfolgen.

Der Einwand des Herrn Professor Mönckeberg stammt daher, daß er nicht sämtliche aufgestellten Präparate besichtigen konnte und ich meine Begründung nur auszugsweise vorgetragen habe. Die von ihm erwähnten „gequollenen“ eingestrenten Zellen sind eben die Anfänge der Metaplasie und das ausschlaggebende Moment der ganzen Frage. In den aufgestellten Präparaten ist die weitere Differenzierung, die Anhäufung und zweifellose Verhornung dieser anfangs nur blasser und größer erscheinenden Zellen ersichtlich.

In Betreff der Bemerkung des Herrn Professor Meyer verweise ich auf mein Manuskript, und bemerke nur, daß ich die echte Epithelmetaplasie in Ovarialgeschwülsten auch nicht behauptet habe, sondern den Beweis einer solchen überhaupt beabsichtigte. Die demonstrierten Ovariumgeschwülste werden auch ausführlicher mitgeteilt.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIX.

Fig. 1 (s. Text).

Fig. 2. p Plattenepithelzelle von verdrängten Zylinderzellen umgeben. Zeiss Apochr. 1,5 mm, Komp. Ok. VI.

Fig. 3. Polypartiger Plattenepithelhaufen. h Verhornte Zelle von einer unverhornten umfaßt; d Übergangsform. Schnittdicke 2μ . Reichert Obj. 8, Ok. IV.

Fig. 4. Schnittdicke 2μ . Zeiss Apochr. 1,5 mm, Komp. Ok. VI.

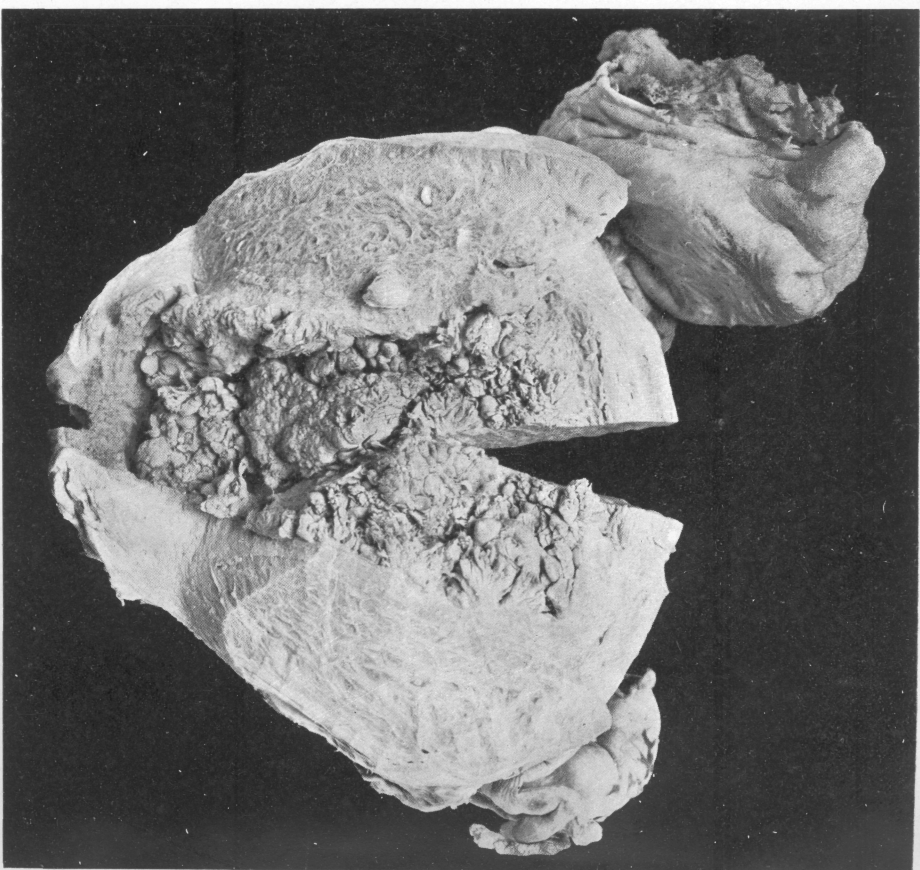


Fig. 1.

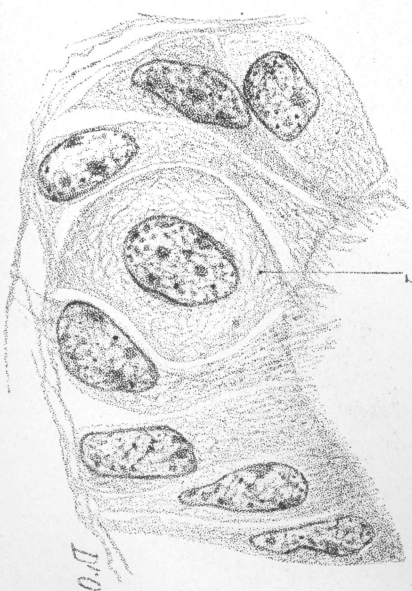


Fig. 2.

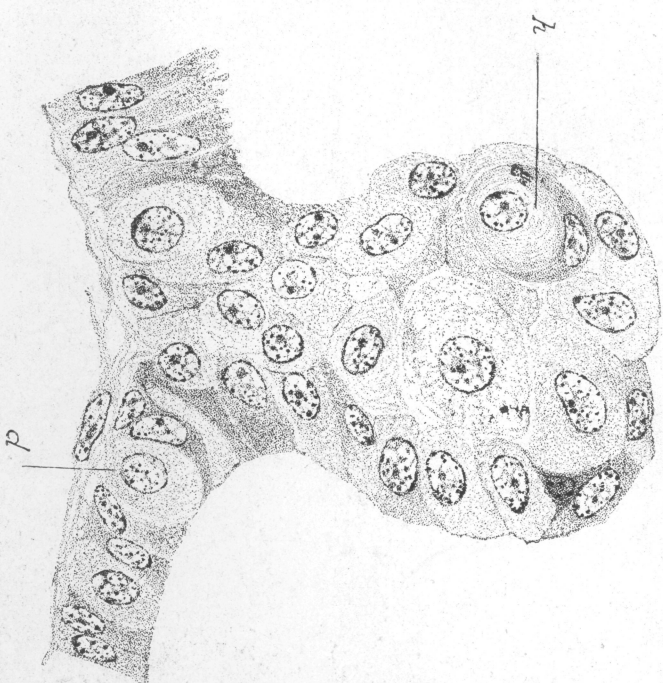


Fig. 3.

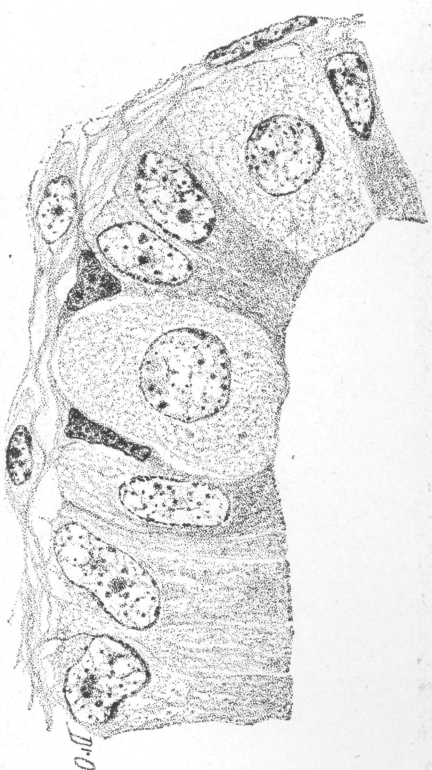


Fig. 4.