

PRIRODOSLOVNE RAZPRAVE

KNJIGA 3 (7. ZV.), STR. 161—166

A. KOŠIR

ZUR ENTWICKLUNGSMECHANIK EINIGER
METASTASEN DES MÄUSETEERKREBSSES

CENA DIN 6.—

L J U B L J A N A 1 9 3 7

IZDAJA IN ZALAGA PRIRODOSLOVNO DRUŠTVO V LJUBLJANI

UREDIL: DR. PAVEL GROŠELJ

Zur Entwicklungsmechanik einiger Metastasen des Mäuseteerkrebses

A. Košir.

Mit 1 Skizze im Texte und 2 Tafeln.

Bei den Teermäusen meiner Versuchsreihen konnte ich öfter Metastasen beobachten, die vom entwicklungsmechanischen Standpunkt ein besonderes Interesse darbieten. Und da war vor allem die Lokalität des Metastasenknötens, die der Geschwulstfiliale ein besonderes Gepräge verlieh, andererseits führte die Orientierung des metastasierenden Geschwulstmaterials zu recht verschiedenen histologischen Bildern, die man nur aus den Beziehungen zwischen dem Wachstumsmodus der Metastase und dem umgebenden Gewebe des betroffenen Organs erklären kann.

Die geteernten weißen wie grauen Mäuse reagierten in etwas weniger als der Hälfte der Fälle mit einem Hauttumor, der beinahe immer das histologische Bild eines typischen Kankroids bot. In der Minderheit der Fälle kam es auch zu Metastasen, vor allem in den der geteernten Haut zunächst liegenden axillaren Lymphknoten, seltener in den Halslymphknoten, ausnahmsweise in anderen. Hie und da metastasierte der Hauttumor in den Lungen, einmal sogar unter dem Bilde einer miliaren Lungenkarzinomatose, dreimal gab es Metastasen im Herzen. Sehr interessant sind nun die Herzmetastasen der Vorhofswand und die Lungenmetastasen. Da sie histologisch ein besonderes Bild bieten, will ich sie gesondert beschreiben.

A. *Herzmetastasen.* Die Blastometastasen des Herzens bieten ein zweifaches Bild, entweder sind sie regellos ins Herzmuskelgewebe verlagert, wo die Geschwulstzellen einzeln oder in Gruppen beisammenliegen, oder sind die Krebszellen auf das Epikard gesät worden. Letztere zeigen nun (Abb. 1 und 2) eine typische Anordnung, da sich das Tumorgewebe flächenhaft auf dem Epithel ausbreitet. Das Geschwulstgewebe lieferte an zwei Orten des Vorhofepikards je eine Scheibe von Blastomgewebe, die ziemlich treu eine zirkumskripte Partie eines mehrschichtigen Plattenepithels nachahmt. An der freien Oberfläche zeigen beide Metastasen beginnende Verhornung. Bei einer Metastase ist die darunterliegende Vorhofmuskulatur aufgelockert, bei der anderen aber wird letztere durch ein anscheinend neugebildetes Schleimgewebe vom Epikard

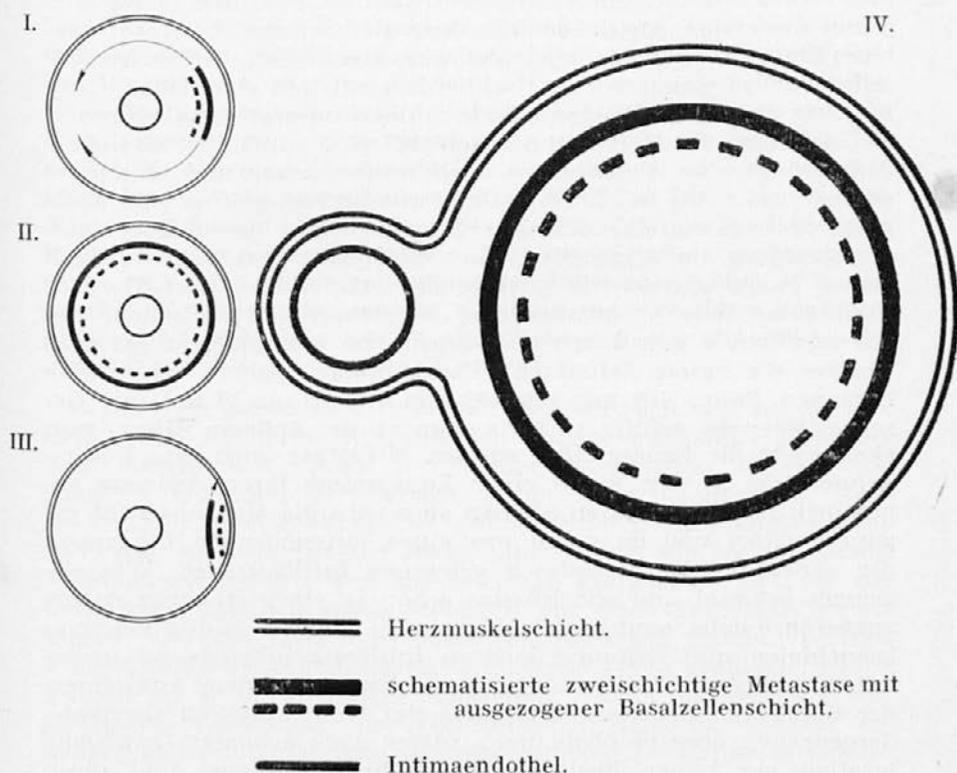
abgedrängt. Einzelne Geschwulstzellen haben sich bereits von der Metastase freigemacht und dringen in das Schleimgewebe vor. Neben der größeren Metastase sind auf dem Epikard auch einzelne Tumorzellen sichtbar. Bei beiden Vorhofmetastasen ist der Grundprozeß der gleiche: das vom Primärblastom abgesonderte Gewebe (einzelne Zelle) lieferte auf einer von niedrigem Epithel bekleideten glatten Fläche eine kleine Geschwulstscheibe, als ob es sich darum handelte, daß das pathologisch entartete Epithel irgendwo eine vom Epithel entblößte Fläche zu decken hätte. So wird eine vom normalen Epithel gedeckte Oberfläche pathologisch nochmals epithelisiert. Der Hautkrebs liefert da ein mehrschichtiges Epithel von einer solchen Höhe, die es in der normalen Mäusehaut nirgend erreicht. Das Verhalten des Krebsgewebes ist da analog, wie in den Fällen von Epithelisierung von Fremdkörpern (Zelloidintröhrchen etc.). Bei beiden Vorhofmetastasen beherrscht die flächenhafte Ausbreitung des metastasierenden Geschwulstgewebes das Bild. Der Verhornungsprozeß ist nicht sehr fortgeschritten. Anders verläuft die Ansiedlung sowie das weitere Wachstum des Blastomgewebes in den Lungen, speziell in den Lungengefäßen.

B. Metastasen in den Lungen. Die Lungenmetastasen kann man in solche des Lungenparenchyms und jene in den Lungengefäßen einteilen. Erstere lassen wenigstens in späteren Stadien zum Großteil keine besonderen Beziehungen zu den Gefäßen erkennen. Damit soll nicht gesagt sein, daß solche Beziehungen niemals bestanden hätten. Wenn eine Lungenmetastase, die von einem Blutgefäß ihren Ausgang genommen hat, eine gewisse Größe erreicht hat, so ist das Gefäß schon so weit verändert, daß man weder die Intima noch die typische Muskulatur mehr erkennen kann. Den größeren, das heißt älteren Metastasen kann man im Spätstadium nicht anerkennen, woher sie ihren Ausgang genommen haben (Lungenparenchym sammt Kapillaren oder größere Gefäße). Einen gewissen Fingerzeig aber geben da die zirkumvaskulären Infiltrate, wenn sie eben vorhanden sind.

Auch die Lungenmetastasen zeigen, wie der primäre Tumor, sehr oft den Bau eines Kankroids, wengleich hie und da Ausnahmen vorkommen. Man beobachtet Einzelknoten und konfluente Metastasen. Einen ganz eigenartigen Bau aber haben die Gefäßmetastasen, deshalb sollen sie näher beschrieben werden.

Wird Geschwulstgewebe des Primärtumors in eine Gefäßwand verschleppt, so kann es sich hier eventuell festsetzen und zu einer Metastase auswachsen. Ich will hier nicht auf die Frage eingehen, ob alle verschleppten Blastomzellen zu Metastasen führen müssen. Nehmen wir an, etwas Tumorgewebe hätte sich in der Gefäßwand festgesetzt. Beinahe ausnahmslos sah ich in größeren Gefäßen die Metastasen zwischen Intima und Media, selten in der Adventitia. Das weitere Wachstum sowie die endgültige Form der Metastase

ist jetzt durch die Anordnung der Gefäßwände und die Wachstumsrichtung des Geschwulstgewebes bedingt. Die meisten Metastasen zeigen eine ausgesprochene Neigung zu Zystenbildung (Epithel-, Hornzystenperlen). Die Geschwulstzellen suchen einen Hohlraum zu umwachsen und da ist es nun von ausschlaggebender Bedeutung, in welcher Richtung zur Gefäßwand das junge Epithel der



Schematische Skizze, die den Entstehungsmodus der Gefäßwandmetastasen erklären soll. Die Blastometastase, dargestellt durch die doppelte (dickausgezogene und gestrichelte) Linie ist nur zweischichtig dargestellt, wobei die basale Schicht ausgezogen ist. Ist wie bei I die obere Schichte dem Gefäßlumen zugekehrt, so kommt es zum Umwachsen der Lichtung und geschlossenem röhrenförmigen Blastomantel zwischen Intima und Muskelschicht (II). Ist aber die auswachsende Metastase anders orientiert, z. B. so wie unter III, dann liegt die so entstandene Hornperle (Kankroidmetastase) exzentrisch außerhalb der Lichtung (IV). Aus den Skizzen ergeben sich zwanglos die besprochenen Verhältnisse zwischen Endothel und oberster, bzw. Basalschicht der Metastase. Die Figur IV stellt eine im Verhältnis zum Gefäßlumen recht beträchtliche Metastase dar.

späteren Zyste orientiert ist. Ich versuche diese Verhältnisse an Hand der beigegebenen Skizze zu erklären. Wächst das Geschwulstgewebe so aus, daß aus ihm ein Epithel mit außen gelegener basaler Schicht angelegt wird, so folgt die Metastase im weiteren Wachstum treu der Richtung des kleinsten Widerstandes zwischen Innen- und Mittelhaut, die obersten Zellschichten sind schließlich nur vom dünnen Endothel bedeckt (Abb. 4), eventuell zeigen sich schon die ersten Anzeichen künftiger Verhornung. In einem späteren Stadium wird der Gefäßblastommantel dicker, die Geschwulstzellen rücken weiter vor und schließlich entsteht eine neue Wandanschicht: die solide Blastomschichte. Dabei nimmt die Gefäßwand an Dicke zu, die (Herz-)muskelschicht wird allmählich auseinandergedrängt, das Gefäßlumen wird immer enger und obliteriert endlich ganz. Die wachsende Gefäßwandmetastase hat das Blutgefäß vollkommen thrombosiert. Setzt sich nun eine solche Metastase zufällig am Abgangsort eines Gefäßastes fest, so wird auch dessen Wand gleichzeitig mitthrombosiert (Abb. 5 und 6). Das Endresultat derartig entstandener Metastasen ist ein solider Geschwulstknoten zylindrischer Form, in dem man außen mehr oder weniger die basale Zellschicht dieses pathologischen »Epithels« erkennen kann. Ist nun einmal das Gefäß zur Gänze mit Geschwulstgewebe erfüllt, so kann man an der äußeren (Herz-)muskelschicht die Genese einer solchen Metastase noch ganz gut erkennen, die in der Wand einer Lungenvene ihren Ausgang genommen hat. In späteren Stadien aber wird die Muskelschicht ev. ganz zerstört und da geben uns einen hinreichenden Fingerzeig die außerhalb der Metastasen gelegenen Infiltratzellen. Wie allgemein bekannt und wie ich das schon in einer früheren Arbeit ausgeführt habe, sind in der Mäuselunge ziemlich häufig die peribronchialen und zirkumvaskulären Infiltrate inkonstanter qualitativer und quantitativer Zusammensetzung. Mit dem Anwachsen der Gefäßwandmetastase wird auch der Infiltrathaufen auseinandergedrängt, aber er bleibt auch später nach erfolgter Gefäßobliteration ein treuer Begleiter des Geschwulstknotens. Und diese Infiltratzellen sind es, die uns später den Entstehungsmodus eines solchen Knotens erklären helfen. Kommt es in einer solchen Metastase zu ausgedehnter Verhornung, also zu einem typischen Kankroidknoten, so verschwinden ev. noch die letzten Spuren des früheren Herzmuskelgewebes und des Infiltrates. Dann ist es sehr schwer, ja sogar unmöglich, nachträglich festzustellen, ob dieser Blastomknoten aus dem Lungenparenchym oder aus einer Gefäßwand seinen Ausgang genommen hat.

Anders verhalten sich die Metastasen, in denen das auswachsende Geschwulstgewebe so orientiert war, daß es nicht die Intima rings umwachsen konnte, vielmehr zwischen Innen- und Muskelhaut eine Hornzyste produzierte, die sich an Ort und Stelle

immer mehr vergrößerte und dabei die Muskelschicht vor sich herdrängte. Laut beigegebener Skizze und Erklärung kommt es hiebei zu folgendem Verhalten: Die früher oder später entstehende Zyste drängt die genannten Schichten immer mehr auseinander. Während im ersten Fall der Blastomknoten seine Basalschicht stets der Muskulatur zuwandte und die oberen Zellschichten wenigstens eine Zeit lang an das Gefäßendothel grenzten, kann hier letzteres nur an die Basalschicht herankommen. Und das scheint mir bei diesen Gefäßwandmetastasen das entscheidende differentialdiagnostische Merkmal zu sein. Findet man in der nächsten Nähe der Basalzellschicht Gefäßendothel, so handelt es sich um eine Metastase nach dem zweiten Typus, überdeckt aber das Endothel die oberen niedrigen Zellen, die eventuell schon Anzeichen einer Verhornung zeigen, so ist diese Metastase nach dem ersten Typus entstanden. Bei beiden Typen aber komplizieren sich die Verhältnisse mit zunehmendem Alter der Metastase immer mehr, es kommt zu sekundärer und weiterer Faltenbildung, zu ausgedehnten Verhornungsprozessen, zu ganz unregelmäßiger Spaltenbildung, Verwachsung usw., so daß bei größeren Metastasen der ganze Überblick verloren geht.

Die eben beschriebenen Verhältnisse beziehen sich auf größere Gefäße, bei kleineren läßt sich der Entstehungsmodus nicht so leicht überblicken. Nimmt der Tochterknoten seinen Ausgang von einer in eine Kapillare verschleppten Zelle (Zellhaufen, Zelltrümmer?), so entsteht an Ort und Stelle der Blastomknoten, ohne daß es zu so komplizierten Beziehungen käme, wie bei den Gefäßwandmetastasen. Die Vorliebe mancher Teerkrebsmetastasen zur Gefäßwand habe ich schon seinerzeit mit einer Angiotaxis zu erklären versucht. Ich habe dabei den Eindruck gehabt, daß das Tumorgewebe in der solideren Gefäßwand einen größeren Schutz genießt als sonst wo in den Kapillaren. Ob in den letzteren der gesteigerte Gaswechsel der benachbarten Alveolen, speziell die höhere Sauerstoffspannung der eingeatmeten Luft, eine Metastase schwerer aufkommen läßt, wogegen die solidere dickere Gefäßwand den Blastomzellen einen größeren Schutz bietet, soll vorderhand nicht näher erörtert werden.

I z v l e č e k.

Pisec opisuje svojevrstne metastaze katranskega raka, specialno kankroida pri miški. Kjer se naseli zanesek na serozi (srčnem epikardu), epitelizira površino, kakor da bi šlo za to, da se prevleče z epitelom neka rana, ki je izgubila svojo povrhnico. V pljučnih žilah pa se pojavljajo metastaze dvojnega tipa: bazalnere se razraščajo v neki ploščat epitel v več skladih, ki z bazalnim skladom zunaj polagoma utesnujejo lumen, dokler ga popolnoma

ne zamaše. Take stare zaneske spoznaš po preostankih srčne muskulature ali po infiltratih, ki se tako pogosto zbirajo okrog krvnih žil. Pri drugem tipu pa nastaja kankroidni biser med intimo in srednjo plastjo žilne stene. Za razpoznavanje tipa so merodajni odnošaji med žilnim endotelom in plastjo, ki meji nanj: endotel nad ploščatimi zgornjimi ali celo poroženelimi stanicami govori za prvi tip, endotel v neposredni bližini bazalnega sklada pa za drugi.

LITERATUR.

Benda C. Venen in Henke-Lubarsch' Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. II. 1924.

Korschelt E. Regeneration und Transplantation, 1927.

Košir A. Die Infiltrate in den Organen der Maus und die Geschwulstimmunität. Zeitschr. f. Krebsf., 1933.

— Pljučni tumorji pri katranskih miškah. Zdravniški Vestnik, 1934 (mit deutscher Zusammenfassung).



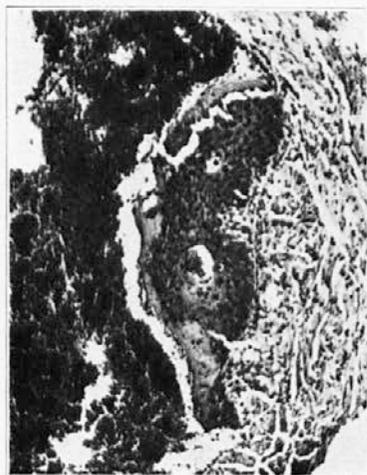
2



4

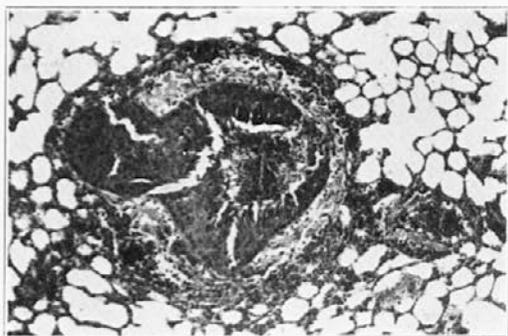


1



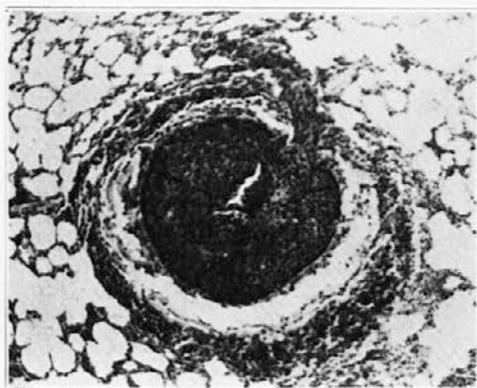
3

- Abb. 1. 2017. Vorhofmetastase. Die Metastase liegt schildförmig der Vorhofswand auf. Die Vorhofsmuskulatur ist aufgelockert und etwas abgehoben. Vergr. 44-fach.
- Abb. 2. 2017. Die andere Vorhofmetastase. Von der Basis rechts dringen die Geschwulstzellen in die Tiefe vor. In beiden Fällen ist ein vielschichtiges Plattenepithel nachgeahmt mit basaler, der Vorhofswand zugekehrter Schicht. Vergr. 44-fach.
- Abb. 3. 2017. Gefäßmetastase knapp unter dem Endothel, die basale Schichte ist nach außen gekehrt. Vergr. 77-fach.
- Abb. 4. 2017. Kleinere Partie aus der früheren Metastase. Man sieht die der Metastase flach aufliegenden Kerne des Endothels. Vergr. 435-fach.



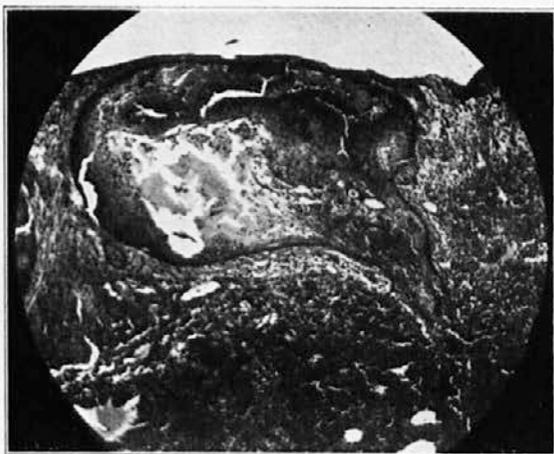
5

Abb. 5. 349. Lungenvene mit zum Teil noch erhaltenem Lumen, das etwas nach rechts verlagert ist. Links ist das Blastomgewebe eines durch Geschwulstmassen schon ganz obliterierten Astes mit den Tumorzellen des größeren Gefäßes schon zusammengeschmolzen. Außerhalb der Geschwulstzellen das so übliche zirkumvaskuläre Infiltrat. Vergr. 77-fach.



6

Abb. 6. 349. Dasselbe Gefäß in einiger Entfernung, fast zur Gänze von Geschwulstzellen thrombosiert, die in einen Ast hineinreichen. Endphase der Geschwulstthrombosierung. Vergr. 77-fach.



7

Abb. 7. 2185. Größere Gefäßmetastase, die zu einer großen Zyste zwischen Intima und Muskelschicht ausgewachsen ist. Dabei wurde die Muskelschicht des befallenen Gefäßes (rechts unten) mitgenommen und enorm erweitert. Vergr. 41-fach.

NATISNILA UCITELJSKA TISKARNA V LJUBLJANI
(PREDSTAVNIK FRANCE STRUKELJ)