

Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

unter Mitwirkung von

W. BRUNNER, A.U. DÄNIKER, R. EDER, H. FISCHER, A. FREY-WYSSLING, H. GUTERSOHN,
P. KARRER, P. NIGGLI, P. SCHERRER, A. SPEISER, FR. STÜSSI UND K. ULRICH

herausgegeben von

HANS STEINER, ZÜRICH 7

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG., Zürich

Nachdruck auch auszugsweise nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrgang 88

HEFT 4

31. Dezember 1943

Abhandlungen

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich. Direktion: Prof. Dr. H. v. MEYENBURG

Moderne histologische Krebsdiagnostik

Von

A. v. ALBERTINI (Zürich)

Mit 9 Abbildungen im Text

Vortrag, gehalten am 7. November 1942 in der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

Die histologische Krebsdiagnostik ist eine der bedeutungsvollsten und zugleich auch verantwortungsvollsten Aufgaben des Fachpathologen, denn es wird von ihm ein letzter und sicherer Entscheid über die lebenswichtige Frage gefordert, ob bei einem Patienten ein Krebs vorliege oder nicht. Der Pathologe übernimmt damit eine sehr grosse Verantwortung, weil der Kliniker, insbesondere der Chirurg, seine weiteren therapeutischen Massnahmen von diesem Entscheid abhängig macht. Sie können sich davon ein Bild machen, wenn Sie sich überlegen, was es für den Patienten bedeuten würde, wenn ihm der Chirurg auf Grund einer falschen pathologisch-anatomischen Diagnose in der Annahme, es handle sich um eine bösartige Geschwulst, das Bein amputiert, oder umgekehrt, wenn auf Grund einer fehlerhaften Diagnose eine solche Geschwulst nicht erkannt würde, so dass der lebensrettende Eingriff nicht oder vielleicht nicht frühzeitig genug erfolgen könnte. Diese zwei Beispiele führen Ihnen die primitivsten Anforderungen an die histologische Geschwulstdiagnostik vor Augen. Im Interesse des Kranken ist es eine *conditio sine qua non*, dass der Pathologe bei seinen Entscheiden sozusagen unfehlbar ist. Dies ist um so erstaunlicher, als wir zugeben müssen, dass die Histopathologie *keine exakte Wissenschaft* ist und es wahrscheinlich auch nie werden wird. Wenigstens sind die meisten Versuche, die in der Absicht einer mathematisch exakten Erfassung von histo-pathologischen Bildern ge-

macht worden sind, gescheitert. Und so sind wir auch heute noch bei unserer Tätigkeit zu einer gewissen Willkür bei der Beurteilung histologischer Bilder verurteilt. Bevor wir aber dieses Problem weiter verfolgen, möchte ich versuchen, Sie so weit in unsere Arbeitsweise einzuführen, dass Sie sich selbst ein Urteil bilden können. Legen wir uns deshalb zuerst die beiden Fragen vor:

1. Wie und von wem wird ein Krebs diagnostiziert? und
2. Was ist ein Krebs?

Wir leben in einer Zeitperiode intensivster Krebsforschung und reger Betätigung auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung. In bezug auf die Krebsbekämpfung dürfen wir sagen, dass trotz der scheinbaren Trostlosigkeit dieses therapeutischen Gebietes gerade in den letzten Jahren sehr viel Positives geleistet worden ist. Der Kampf gegen diese entsetzliche Krankheit ist in erster Linie von Ärzten und Gelehrten geführt worden. Es sind neue Methoden erfunden und ausgearbeitet, alte verbessert worden, so dass die Resultate dieses Kampfes heute schon wesentlich besser aussehen als noch vor 20 Jahren. Zwar muss heute noch in einem grossen Teil der Fälle auf die Absicht einer totalen und dauernden Heilung verzichtet werden, weil das Leiden auch heute noch sehr oft zu spät erkannt wird, während wir Ärzte gelernt haben, dass die Chancen einer erfolgreichen Behandlung um so grösser sind, je früher die Krankheit erkannt wird. So hat sich das Streben nach der Frühdiagnose ergeben, das aber nicht allein in der Macht des Arztes liegt. Der Kranke muss diese Frühdiagnose ermöglichen, indem er so früh wie möglich den Arzt aufsucht, sobald er irgendwelche Symptome wahrnimmt, die auf das Aufkeimen der gefürchteten Krankheit hindeuten könnten. Es ist deshalb, trotz aller Einwände, welche gegen die Popularisierung des Kampfes gegen den Krebs gemacht werden, doch richtig und von ausschlaggebender Bedeutung für das Gelingen unseres Kampfes, dass ein intelligentes Volk im richtigen Mass aufgeklärt und angewiesen wird, wie sich der einzelne kontrollieren soll, welche Symptome auf die Möglichkeit der gefürchteten Krankheit hinweisen. Denn eines ist leider (im Sinne der ärztlichen Diagnostik gesprochen) fatal, das ist die Tatsache, dass im Anfangsstadium der meisten Krebse ein wichtiges Symptom fehlt, das sonst den Patienten veranlasst, ärztliche Hilfe aufzusuchen, es ist dies der Schmerz. Auch andere Symptome der Dringlichkeit sind gewöhnlich nicht vorhanden, so dass der Kranke die Hilfe des Arztes hinauschiebt, bis es vielleicht zu spät ist. Hier setzt nun das Streben der Ärzteschaft ein, indem immer wieder versucht wird, den Laien aufzuklären und ihn mit den Frühsymptomen der Krankheit bekanntzumachen. Die Aufklärungstätigkeit, wie sie z. B. von der Schweiz. Liga zur Krebsbekämpfung durchgeführt wird, ist bestimmt ein vorzügliches Mittel zur Verbesserung der Chancen mancher Kranken, selbst mit dem Risiko, bei gewissen Leuten Krebsangst zu erzeugen.

Die Krebsdiagnose ist also in erster Linie Sache des behandelnden Arztes. Von der klinischen Diagnostik will ich nur das erwähnen, was als Vorbereitung für die Tätigkeit des Pathologen geschieht. Da der Kliniker bis heute noch kein absolut sicheres,

objektives klinisches Mittel zur Krebsdiagnose hat, veranlasst er in all jenen Fällen, wo die Entscheidung allein klinisch nicht getroffen werden kann, eine pathologisch-anatomische Untersuchung, indem er aus der verdächtigen Stelle Material entnimmt. Dies kann auf verschiedene Weise geschehen, entweder mit der Herausnahme des ganzen Geschwulstknotens (Exstription), mit Entnahme eines kleinen Stückes, der Probeexzision, mit Auskratzung oder Abkratzung verdächtiger Stellen oder auch mit Probepunktion. Die letztere wurde bis vor kurzem nur für die Entnahme von Flüssigkeit aus Ergüssen angewendet, in denen man Geschwulstzellen vermutet. Seit einiger Zeit wird diese Methode auch an festen Geweben ausgeführt, so vor allem zur Materialentnahme aus dem Knochenmark (Sternalpunktion) oder aus Lymphknoten, und neustens werden auch massive Geschwulstknoten mit einer Kanüle angebohrt und durch Aspiration wird aus dem Tumor Material zur histologischen Untersuchung gewonnen. Zu diesen verschiedenen Methoden ist zu sagen, dass jeweilen derjenigen der Vorzug zu geben ist, die für den Patienten möglichst schonend ist und gleichzeitig dem Histopathologen möglichst viel und möglichst gut erhaltenes Gewebe zur Untersuchung verschafft. Die Wahl der verschiedenen Methoden hängt auch weitgehend vom Sitz der Geschwulst ab. Solche operative Eingriffe, so klein sie auch sein mögen, sollten nur von geübter Hand ausgeführt werden, vor allem auch wegen der Wahl des Entnahmeortes. Denn das Ergebnis einer histologischen Untersuchung steht und fällt mit der Erfüllung der wichtigsten Vorbedingung, das ist die Notwendigkeit, dass der Operateur bei der Entnahme auch wirklich Tumorgewebe erwischt, er muss also wissen, welche Stellen verdächtig sind.

Wenn die klinische Untersuchung allein den Fall abzuklären in der Lage ist, wird in vielen Fällen sofort die entsprechende Therapie eingeleitet. Aber selbst in anscheinend klaren Fällen ziehen es gewisse Therapeuten vor, sich durch eine vorgängige histologische Untersuchung objektive Gewissheit über die vorliegende Geschwulst zu verschaffen. Dieses Vorgehen wird vor allem von den Strahlentherapeuten angewendet, weil in den günstig verlaufenden Fällen nach der Bestrahlung kein Tumor mehr vorhanden ist, während bei der Entfernung einer Geschwulst mit dem Messer nachher die Kontrollmöglichkeit durch den Pathologen gegeben ist. Und diese Kontrolle ist nicht ganz bedeutungslos, besonders in Hinsicht auf den weiteren Verlauf der Krankheit. Denn die Aufgabe des Pathologen erschöpft sich bei solchen Kontrolluntersuchungen nicht mit der einfachen Bestätigung, ob Krebs oder nicht, sondern es wird heute eine Differentialdiagnose gefordert, mit der wir die histologischen Eigentümlichkeiten der einzelnen Geschwülste und damit die mutmassliche Prognose des Falles schon weitgehend erfassen können. Die pathologisch-histologische Geschwulstforschung hat gerade auf diesem Gebiet in den letzten Jahren unbestreitbare Fortschritte gemacht, auf die ich später noch zu sprechen komme.

Bevor ich auf die histologische Geschwulstdiagnostik eingehen kann, schulde ich den anwesenden Nichtmedizinern eine kurze Einführung in die allgemeine Geschwulstlehre. Ich behandle hier nur das Gebiet der sog. bösartigen Geschwülste, für die wir die Bezeichnung Krebs anwenden.

Für viele Laien bedeutet das Wort Krebs ein Todesurteil. Das ist durchaus verständlich, da doch der Krebs in der Reihe der tödlichen Krankheiten an erster Stelle steht. Und doch ist diese Einstellung falsch, denn erstens gelingt es heute den Krebstherapeuten in einem erstaunlich grossen Prozentsatz der Fälle, Krebse zu heilen, die noch vor relativ kurzer Zeit als unheilbar

galten, und andererseits haben wir die Erkenntnis gewonnen, dass die verschiedenen Krebsformen an sich ganz verschiedene Grade der Bösartigkeit aufweisen können. Mit anderen Worten ist es so, dass lange nicht jeder «Krebs» eine tödliche Krankheit zu sein braucht. Diese wichtige biologische Tatsache ist eng verbunden mit der Morphologie der Geschwülste, und durch den Ausbau der Histologie der Krebse sind wir heute schon weitgehend in der Lage, aus dem histologischen Bild den Krebstypus zu bestimmen. Bevor ich Ihnen zeigen kann, wie man dabei vorgeht, muss ich eine kurze Betrachtung einfügen über die allgemeine Pathologie des Krebses.

Die bösartige Geschwulst lässt sich umschreiben als eine Gewebsneubildung, die, meist ohne feststellbare Ursache, in irgendeinem Gewebe entstehen kann, aus sich selbst heraus wächst, sich auf Kosten des übrigen Organismus vergrössert und diesen durch rücksichtsloses Wachstum lokal und schliesslich auch als Ganzes zerstören kann. Eine kurze wissenschaftliche Definition der echten Geschwulst hat BORST gegeben, sie heisst: *eine echte Geschwulst ist ein Wachstumsexzess von autonomem Charakter.*

Im Nachfolgenden möchte ich versuchen, an Hand eines Beispiels diese Theorie zu veranschaulichen. Ich wähle dazu ein menschliches Gewebe, das sozusagen einen physiologischen Wachstumsexzess darstellt, das ist die *Plazenta*. Dieses embryonale Organ, das die Verbindung für die Lebensgemeinschaft zwischen Mutter und Kind darstellt, bildet einen wichtigen Bestandteil der Eihüllen. Ihm kommt eine doppelte Aufgabe zu, einmal besorgt es das Haften der Eihüllen an der Innenfläche der Gebärmutter, andererseits den Stoffwechselfaustausch zwischen Mutter und Kind. Und zwar sind es die sog. Chorionzotten, welche diese Funktion erfüllen. Um das Haften zu ermöglichen, müssen die Chorionzotten ins mütterliche Gewebe eindringen. Die normale Chorionzotte besitzt also schon die Fähigkeit des infiltrativen Wachstums. Sie ist von einer sehr proliferationsfähigen zweireihigen Epithelschicht überzogen. Besonders die syncytiale Deckzellenschicht ist proliferationsfähig, sie zeigt auch in der ersten Schwangerschaftszeit oft knospenartige Wucherungen, die besonders befähigt sind, tief ins mütterliche Gewebe einzudringen. Aber — bei diesem Vorgang handelt es sich um einen *physiologischen Wachstumsexzess*, sein Zweck ist das Haften der wachsenden Plazenta in der Gebärmutter Schleimhaut. Das Vordringen chorialer Zellen wird aber von der mütterlichen Schleimhaut aufgehalten, indem diese die eingedrungenen Zellen mit Faserstoff umgibt und sie auf diese Weise festhält (Abb. 1). Wir erkennen darin einen *zielgerichteten Vorgang*, durch welchen einerseits das weitere Vordringen von fötalen Zellen verhindert, andererseits das feste Haften der Zotten ermöglicht wird. — In Fällen, wo die mütterliche Schleimhaut der erwähnten Abwehr nicht fähig ist, kommt es zum hemmungslosen Einwachsen chorialer Zellen bis tief in die Gebärmutterwand, zur *chorialen Invasion*. Ja es ist sogar möglich, dass die chorialen Zellen in mütterliche Blutgefässe eindringen (Abb. 2). Von hier aus können sie mit dem Blutstrom verschleppt werden und embolisch in die Lunge gelangen. Es

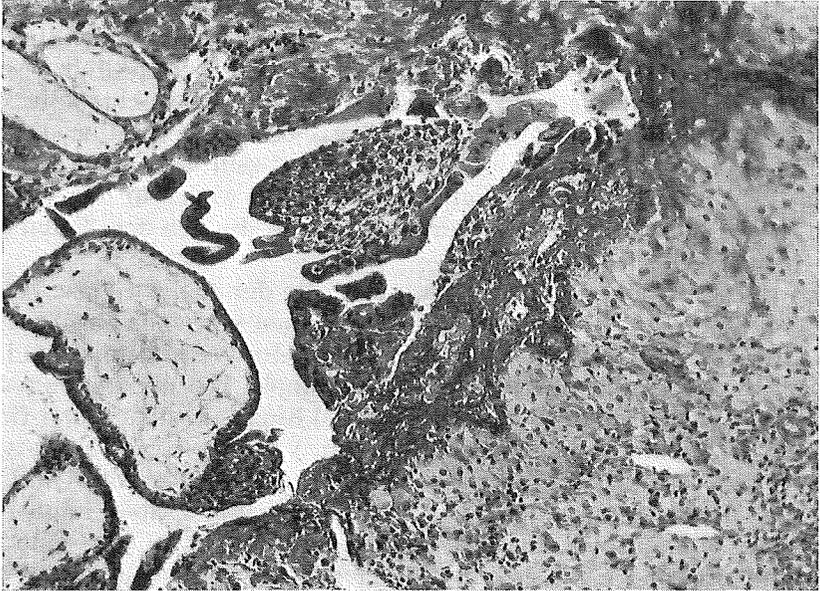


Abb. 1

Junge Schwangerschaft. Haftung der Plazenta. Der breite (dunkle) Fibrinstreifen verhindert das Eindringen in die (grosszellige) Decidua. Vergr. 120:1.

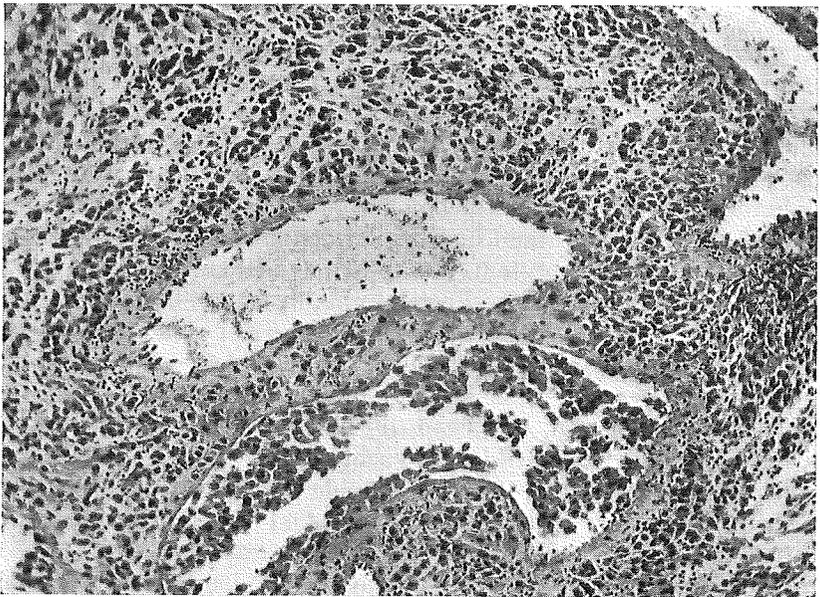


Abb. 2

Choriale Invasion in Decidua-Venen bei Abort. Vergr. 90:1.

sind damit alle Vorbedingungen gegeben, die beiden bösartigen Geschwülsten zur Verbreitung im Körper führen, zur sog. Metastasenbildung. Und doch kommt es nicht dazu, weil eben die eingedrungenen Chorionzellen «Normalzellen» sind, es fehlt ihnen die für die Geschwulstzellen charakteristische Eigenschaft der unbeschränkten Fähigkeit zur Bildung neuer Zellen, die *proliferative Potenz*. Die choriale Zelle teilt sich nicht mehr, sie bleibt was sie ist, wohin sie auch gelangt. Es bilden sich weder in der Wand der Gebärmutter noch in der Lunge Geschwulstknoten, das von den Zellen durchsetzte Gewebe geht nicht zu Grunde.

Schon anders liegen die Verhältnisse im Falle der sog. *destruierenden Blasenmole*. Als Blasenmole bezeichnen wir einen Degenerationszustand der Plazenta mit schleimiger Entartung des Zottenstromas und mehr oder weniger starker Wucherung des Deckepithels. Die zur Blasenmole degenerierte Plazenta bleibt über den Fruchttod hinaus bestehen und führt in der Uterushöhle ein saprophytäres Eigenleben. Von diesem geschwulstartigen Zustand bis zur echten bösartigen Geschwulst der Plazenta gibt es alle Übergänge. So kann die Blasenmole in Wucherung geraten, aber immer unter Wahrung ihrer ursprünglichen Zottenstruktur. Jedoch setzt jetzt eine intensive Proliferation des Epithels ein, die keineswegs mehr einer funktionellen Notwendigkeit entspricht (Abb. 3). Jetzt erkennen wir aus dem histologischen Bild, dass der gefährliche Zustand der destruierenden Blasenmole vorliegt. Die Zerstörungstendenz äussert sich darin, dass die wuchernden Zotten hemmungslos in die Wand der Gebärmutter einbrechen. Sie können, wie im vorliegenden Fall (Abb. 4), innerhalb der Muskulatur grosse *geschwulstartige Knoten* bilden. Die Muskulatur kann dabei zerstört werden. Was liegt jetzt für ein Zustand vor? Diese Frage ist schwierig zu beantworten, denn einerseits haben die chorialen Zellen jetzt den Charakter von Geschwulstzellen angenommen, andererseits hat das Gewebe noch seine ursprüngliche Struktur beibehalten. Es ist also schwer zu entscheiden, ob es sich schon um eine echte Geschwulst handelt oder noch nicht, und erfahrungsgemäss kommt es auch nur in seltenen Fällen vor, dass eine echte bösartige Geschwulst aus diesem Zustand hervorgeht, jedenfalls aber muss zugegeben werden, dass diese Gefahr besteht. Wesentlich neu ist am Verhalten der Zellen solcher degenerierter Zotten die Feststellung, dass sie eine gesteigerte Zellneubildungspotenz haben. Sie besitzen eine *Proliferationspotenz*, die den normalen Chorionzellen nicht innewohnt, und die Zellproliferation ist jetzt *autonom* geworden, sie ist den Regulationsvorgängen des Organismus nicht mehr unterstellt. Während die normale Plazenta aus der Gebärmutter ausgestossen wird, sobald die Frucht geboren oder abgestorben ist, so sehen wir, dass die destruierende Blasenmole für sich weiter wuchert. Aus ihren *Arbeitszellen* sind jetzt *vegetative Zellen* geworden, die ein unabhängiges Eigenleben führen.

Die dritte und letzte Stufe der begonnenen Reihe ist das *Chorionepitheliom*, die eigentliche bösartige Geschwulst der Plazenta, d. h. des Epithels der Chorionzotten. In diesem Zustand verliert die Plazenta ihre Zotten-



Abb. 3

Chorionzotte bei destruierender Blasenmole. Starke Wucherung der chorialen Zellen an der Oberfläche der Zotte. Vergr. 180:1.

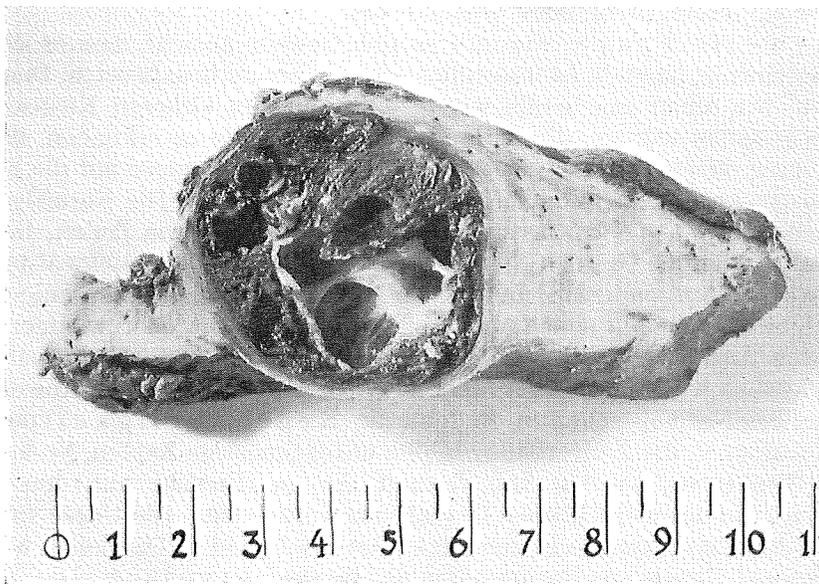


Abb. 4

Destruierende Blasenmole, in die Wand des Uterus eingewachsen, bildet einen geschwulstartigen Knoten.

struktur, das veränderte Epithel, versehen mit unbegrenzten Wachstums-
potenzen, gerät in selbständige, wilde Wucherung. Wo solche Zellen hinkommen,
zerstören sie das Gewebe und statt unterzugehen, wie bei der chorialen Inva-
sion, vermehren sich die Zellen ungehemmt, sie bilden kleine und grosse Ge-
schwulstknoten. Wenn diese Zellen in die Blutgefässe gelangen und mit dem
Blute verschleppt werden, so entstehen an Ort ihrer sekundären Ansiedelung
Tochtergeschwülste, sog. Metastasen. Das Chorionepitheliom ist eine der bö-
sartigsten Geschwülste, die wir kennen. — Sie sehen, es ist eine grundlegende
Änderung im Wesen der Zelle eingetreten, sie untersteht nicht mehr der
Kontrolle und den Regulationsvorrichtungen des Organismus, sie ist eben
a u t o n o m geworden. Sie führt ihr eigenes, jetzt parasitäres Dasein, lebt
auf Kosten ihres Wirtes, den sie aussaugt und zu Grunde richtet. Wir haben
also einen geweblichen, autonomen, destruktiven, unbegrenzten Wachstums-
exzess vor uns, d. h. den Krebs der Plazenta.

Für die D i a g n o s t i k interessiert uns jetzt vor allem die Frage, ob und
wie man es den erkrankten Geweben ansehen kann, dass sie eine solche Um-
wandlung erfahren haben. Die erste Frage können wir bejahen, sofern es sich
um die vollausgebildete Geschwulst handelt, indem sowohl der gesamte Ge-
websverband als auch die einzelnen Zellen Merkmale aufweisen, die es uns
ohne weiteres erlauben, eine Geschwulst zu diagnostizieren. Um Ihnen dies
verständlich zu machen, muss ich vorausschicken, dass alle Geschwülste aus
vorbestehenden Geweben hervorgehen, sie sind also k ö r p e r e i g e n e Ge-
websneubildungen, und sie behalten auch als Geschwulst die Struktur des
Ausgangsgewebes mehr oder weniger bei.

Die z w e i t e F r a g e, wie man es dem Gewebe ansieht, dass es sich um
eine Geschwulst handelt, ist wesentlich schwieriger zu beantworten. Denn wir
besitzen, wie schon angedeutet wurde, keine absolut sicheren Kennzeichen,
welche gestatten würden, die Zelle als Geschwulstzelle zu erkennen. Bei der
Beurteilung stellen wir denn auch im grossen ganzen weniger auf die Einzel-
zelle als mehr auf eine V i e l h e i t v o n Z e l l e n ab. Die Normalgewebe
bestehen ja auch aus einer zusammenhängenden Vielheit von Zellen, die Zell-
verbände bilden die Gewebe. Genau so ist es eben bei den Geschwülsten, die
Geschwulstzellen sind meist in Verbänden angeordnet, die denjenigen der
Normalgewebe ähnlich sind (Abb. 5). Neben der mehr oder weniger weit-
gehenden Ähnlichkeit der Krebsstränge mit entsprechenden Normalgewe-
ben, erkennen wir im histologischen Bild eines Krebses vor allem Abweichun-
gen von den Normalstrukturen. Es fehlt die R e g e l m ä s s i g k e i t des nor-
malen Aufbaues, die Zellverbände bilden unregelmässige Zapfen, Nester oder
Netze, Strukturen, wie sie Abb. 5 zeigt, die in Hinsicht auf den funk-
tionellen Plan des menschlichen Organismus wertlos sind. Die Unregelmässig-
keit des Aufbaus äussert sich noch stärker im Z e l l b i l d. Die Zellen weichen
in Form und Grösse von Normalzellen ab, sie sind a t y p i s c h. Die Z e l l -
a t y p i e äussert sich sowohl am Kern als auch am Protoplasma. Die Kerne
der Krebszellen sind im allgemeinen grösser als Normalzellkerne. Im Ver-
gleich zur Masse des Protoplasmas besteht eine Verschiebung der Relation



Abb. 5

Dickdarmkarzinom. — Übergang der normalen Schleimhaut (rechts) in das wuchernde Geschwulstgewebe (links), das, die Schleimhautstruktur nachahmend, nach oben und in die Tiefe gewachsen ist.

zugunsten des Kerns. Die **Kerne** sind oft sehr unregelmässig geformt, sie zeigen vermehrtes Chromatin in regelloser Anordnung. Auch die Kernkörperchen sind oft vermehrt. Auch das **Protoplasma** ist in starkem Masse an der Atypie beteiligt, auch hier ist die Form sehr variabel, die Inkonstanz kann bis zur Formlosigkeit gesteigert sein, es fehlt dann der jungen Geschwulstzelle eine membranöse Begrenzung (Abb. 6). Das Protoplasma neigt zur Basophilie (sog. **Plastinreaktion v. Lipschütz**), eine Eigenschaft, die im allgemeinen für junge Zellen charakteristisch ist. Besonders kennzeichnend für die Krebszellen sind **vermehrte Teilungsfiguren**, vor allem atypische Mitosen mit ungleicher Aufteilung des Chromatins (Abb. 7). Daraus gehen ungleiche Tochterzellen hervor, so entsteht das wichtige morphologische Symptom der **Polymorphie** der Geschwulstzellen. Die Polymorphie wird noch dadurch gesteigert, dass die Geschwulstzellen im allgemeinen leicht lädierbar sind und schon spontan Degenerationserscheinungen zeigen, die zum Zelluntergang führen. Die degenerative Polymorphie ist kennzeichnend für Krebsgewebe, sie ist ein Ausdruck der Minderwertigkeit und Hinfälligkeit dieses Gewebes. Sie steht in schroffem Gegensatz zu der Grundeigenschaft des Krebsgewebes, der Fähigkeit unbegrenzter Zellneubildung.

Ein weiteres, sehr wertvolles Kriterium für die histologische Krebsdiagnose bietet uns die Feststellung von Geschwulstzellenverbänden an Stellen, wo sie beim normalen Gewebsaufbau nicht gefunden werden, eine Verlagerung, die

man als *Heterotopie* bezeichnet. Diese Verlagerung ist die Folge der aktiven Gewebsproliferation, d. h. die Geschwulstzellstränge wachsen aus ihrem Ursprungsmilieu hinaus. Das Durchdringen anderer Gewebsezonen bezeichnen wir als *infiltratives Wachstum*, und dieses ist pathognomonisch für die Wucherungsart bösartiger Geschwülste. Im Sinne von *BORST* ist es der Ausdruck der Autodestruktion des Körpers durch die Krebszellen. So sehen wir z. B. bei *Krebsen*, die vom Epithel ausgehen (den sog. *Karzinomen*) eine Durchsetzung der Muskulatur als sicheres Kriterium bösartigen Wachstums an (Beispiel: *Ca-Stränge* in der Muskulatur), ebenso auch das Eindringen von *Sarkomgewebe* (einer Geschwulst, die aus dem Bindegewebe hervorgegangen ist) in die Wand einer Vene, welchen Vorgang wir nach *HEDINGER* als *Intimasarkomatose* bezeichnen. Man kann also unter Umständen schon aus grob-histologischen Feststellungen weitgehende Schlüsse ziehen, hingegen gestatten sie noch keine exakte Bestimmung des Geschwulsttypus. Aus den grob-strukturellen Verhältnissen können wir erst eine Gruppendiagnose stellen, wir bestimmen damit die *Geschwulstart* (*Karzinom, Sarkom*). Zur *exakten Bestimmung* müssen wir aber weitergehen können, wir teilen die Arten in Untergruppen auf, das ergibt uns die *Geschwulsttypen* (*Typisierung*). Meist können wir die Analyse noch weiter führen, auf Grund gewisser histologischer Besonderheiten gelangen wir zu verschiedenen *Varianten*. Auf diese Weise können wir, analog dem Vorgehen des Botanikers, an Hand bestimmter Richtlinien die Geschwülste

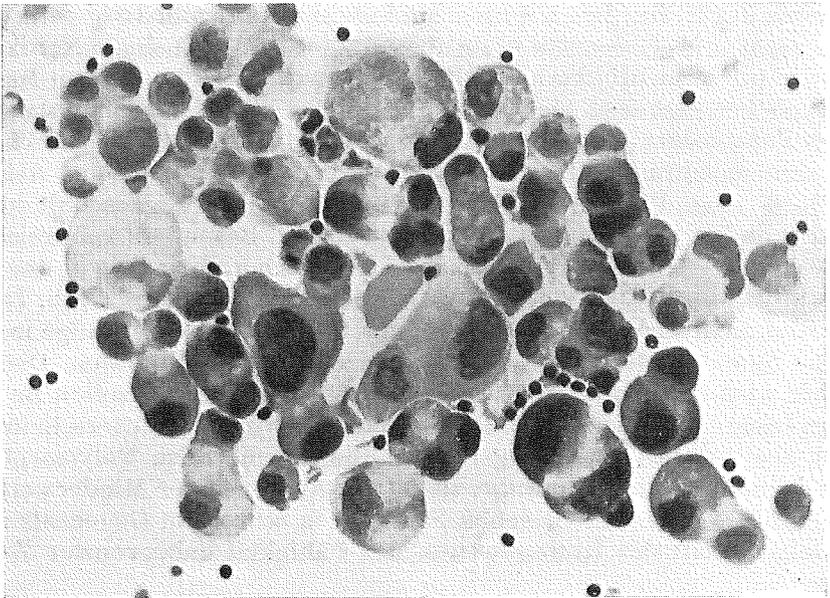


Abb. 6

Krebszellen aus einem Punktat der Brusthöhle. Die grossen Zellen sind Krebszellen, gekennzeichnet durch Atypie und Polymorphie. Die kleinen Zellen sind Lymphozyten.
Vergr. 420 : 1.

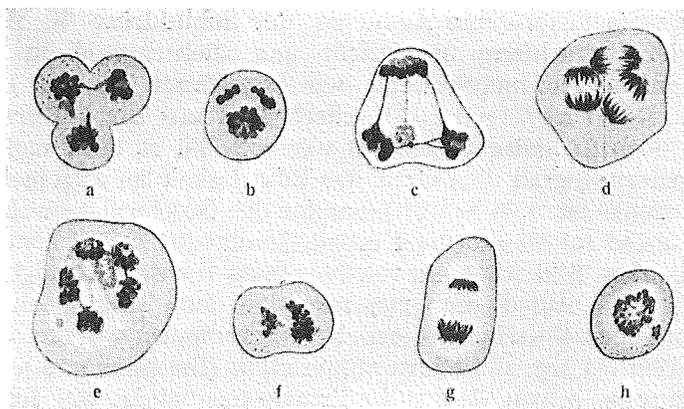


Abb. 7

Mitosen aus bösartigen Geschwülsten (a—h entstammen einem Oberkieferkrebs). (Vergr. 570:1) a Tripolare Mitose; Protoplasma schon eingeschnürt; b tripolare Mitose: ein Stern von oben, zwei von der Seite gesehen; c vierteilige Mitose, die Tochtersterne durch lange chromatische Fäden verbunden, die ganze Teilungsfigur in der Form eines Tetraeders angeordnet; d sechsteilige Mitose; e Mitose mit sechs Tochtersternen, die durch chromatische Fäden verbunden sind, keine Protoplasteileilung; f, g asymmetrische Mitose; h Monaster, einige Chromosomen ausserhalb des Teilungsraumes versprengt.

Aus Borst im ASCHOFF'schen Lehrbuch der Patholog. Anat. 8. Aufl.

bestimmen. Dazu möchte ich nur bemerken, dass es sich dabei nicht um eine Spielerei handelt, sondern dass die exakte Bestimmung der Geschwülste durch den Pathologen eine zwingende Notwendigkeit geworden ist. Die Mannigfaltigkeit der modernen Geschwulsttherapie zwingt uns immer mehr dazu, möglichst weitgehende Analyse zu treiben, weil es sich gezeigt hat, dass es möglich ist, auf morphologischem Weg auch die biologischen Eigentümlichkeiten der Geschwülste weitgehend zu erfassen. Wir benötigen eine feststehende Systematik der Geschwülste, mit der sich Pathologe und Kliniker verständigen können. Leider existiert sie aber bis heute noch nicht, wenigstens nicht in dem gewünschten notwendigen Ausmass. BORST fordert sogar eine einheitliche internationale Geschwulstnomenklatur. Als wichtigstes Mittel für die Typisierung der Krebse verwenden wir das Prinzip der Gewebisdifferenzierung. Die Ähnlichkeit mit den körpereigenen Geweben äussert sich in vielen Geschwülsten in der Fähigkeit der geweblichen Differenzierung. Bei bösartigen Geschwülsten gibt es alle Grade der Ähnlichkeit mit dem Muttergewebe, von den primitivsten Anklängen an normale Strukturbilder bis zur hochgetriebenen Imitation normaler Gewebisdifferenzierung. Nur selten treffen wir Geschwülste, die überhaupt keine strukturelle Differenzierung erkennen lassen, sondern nach der Art frühembryonaler Gewebsstufen als ungeordnete Zellhaufen vorliegen. In diesen Fällen ist die Bestimmung besonders schwierig. Auf der andern Seite gibt es auch Fälle von metastasierenden Geschwülsten, bei denen die gewebliche Differenzierung so hochgradig ist, dass man histologisch keinen Krebs annehmen kann. Diese Ausnahme kommt praktisch

nur für die metastasierenden Adenome der Schilddrüse in Betracht. — Diese Art der Betrachtung ermöglicht uns Rückschlüsse in bezug auf das mutmassliche Ausgangsgewebe, wir bezeichnen sie als histogenetische Betrachtung. Praktisch sind uns die Differenzierungsphänomene noch in anderer Hinsicht wertvoll. Ist es doch meist so, dass der Differenzierungsgrad dem Grad der Bösartigkeit im allgemeinen umgekehrt proportional ist, d. h. je weitgehender das Geschwulstgewebe ausdifferenziert ist, um so relativ gutartiger ist die Geschwulst. Damit können wir aus dem histologischen Bild schon ein relatives Mass für die Bösartigkeit der Geschwulst gewinnen. Auf dieser Grundlage sind denn auch schon, besonders von amerikanischen Forschern, Versuche unternommen worden, für gewisse Geschwulstarten ein sog. «Grading» aufzustellen (BRODERS u. a.). Die Ergebnisse von BRODERS zeigen, dass es im Prinzip möglich ist, aus dem Differenzierungsgrad die relative Bösartigkeit abzulesen.

- 1. Grad: diff. Gewebe 100—75 %; undiff. Gewebe 0— 25 %
- 2. Grad: diff. Gewebe 75—50 %; undiff. Gewebe 25— 50 %
- 3. Grad: diff. Gewebe 50—25 %; undiff. Gewebe 50— 75 %
- 4. Grad: diff. Gewebe 25— 0 %; undiff. Gewebe 75—100 %

Dieses Einteilungsschema wendet er an, um 880 Fälle von Pflasterzell-Karzinomen der Lippen zu beurteilen und kommt zu folgenden Ergebnissen, wobei inoperable Fälle und solche, bei denen die Operation einen tödlichen Ausgang nahm, nicht berücksichtigt wurden:

- Grad 1: ein gutes Resultat in 90,20 %
- Grad 2: ein gutes Resultat in 62,16 %
- Grad 3: ein gutes Resultat in 24,82 %
- Grad 4: ein gutes Resultat in 10,19 %

«Grading» nach BRODERS, aus Amer. med. Ass. 74, 656, 1920.

An unserem Institut hat LOEWENBERG ein ähnliches Grading für die Dickdarmkrebse aufgestellt.

Statistische Zusammenstellung

	Ca. adenomatousum cylindrocellulare	Ca. adenomatoides
Fälle	30	20
Männer	22	12
Frauen	8	8
Durchschnittliches Alter	58,6 J.	54,8 J.
Recidivfrei geblieben	7 (24 %)	2 (10 %)
Recidivfrei, aber an interkurrenter Krankheit gestorben	8 (26 %)	3 (15 %)
An Recidiv innerhalb von 2 Jahren gestorben	7 (24 %)	11 (55 %)
An Spätrecidiv nach mehr als 2 Jahren gestorben	8 (26 %)	4 (20 %)
Total der an Recidiv Verstorbenen	15 (50 %)	15 (75 %)
Mittleres recidivfreies Intervall	31,5 Mon.	15,5 Mon.

«Grading» der Dickdarmkrebse nach LOEWENBERG (Inaug.-Diss. Zürich 1942).

Die Untersuchung LOEWENBERG's hat ergeben, dass das regelmässiger gebaute Ca. ad. cyl. eine relativ bessere Prognose hat als das Ca. adenomatoides mit seiner hochgradigen Strukturtypie.

Für die Typisierung stehen uns noch andere Mittel zur Verfügung, so z. B. der Nachweis etwaiger funktioneller Leistungen seitens der Geschwulstzellen. Trotzdem die Unfähigkeit für funktionelle Leistungen gerade ein bezeichnendes Merkmal der malignen Geschwülste ist, gibt es unter den Krebsen solche, bei denen derartige Leistungen feststellbar sind. Mit aller Vorsicht betrachtet, können sie als Ausdruck einer gewissen Gewebsreife gewertet werden und sind eventuell mit ein Kriterium zur Bestimmung des Malignitätsgrades, vor allem aber ein wertvolles Mittel zur histogenetischen Bestimmung einer Geschwulst (Beispiele: melaninbildende Zellen, Schleimbildung in Siegelringzellen).

Bei der Durchführung der Geschwulstbestimmung stehen uns mannigfache technische Möglichkeiten zur Verfügung, auf die ich aber hier nicht eingehen kann. Nur prinzipiell will ich darauf hinweisen, dass wir darnach trachten müssen, die Gewebe durch die Präparation zum histologischen Schnitt möglichst wenig zu verändern, und das ist die heikelste Seite des technischen Problems, die Fixation der Gewebe. Sie sollte im allgemeinen möglichst frühzeitig erfolgen, jedoch sind wir darin weitgehend vom Operateur abhängig. Auch die Wahl des Fixationsmittels ist eine schwierige Angelegenheit, indem sich die einzelnen Mittel nicht für alle Gewebsarten, aber auch nicht für alle Untersuchungsmethoden eignen.

Für die nachfolgenden Ausführungen legen wir uns die Frage vor, was die histologische Diagnostik der Geschwülste zu leisten vermag.

Die histologische Untersuchung ist nur ein Teil der path.-anat. Untersuchung. Ihr geht, wenn immer möglich, eine makroskopische Beurteilung voraus. Wir müssen ja in der Lage sein, krankhafte Prozesse schon mit blossem Auge zu beurteilen. Auf dem Gebiet der Geschwulstdiagnostik ist die makroskopische Beurteilung ein sehr wichtiges Hilfsmittel für die Beurteilung am Operationstisch, für die Schnell-diagnose. Für gewisse Gebiete darf sich der geübte Pathologe ein solches Urteil erlauben, dies gilt vor allem für die Beurteilung der Geschwülste der Brustdrüse. In Zürich hat sich auf unsere Veranlassung hin bei vielen Chirurgen die Gepflogenheit eingebürgert, dass zu den Operationen von klinisch nicht sicher beurteilbaren Geschwulstbildungen der Brustdrüse der Pathologe zur Operation eingeladen wird, um während der Operation eine Schnell-diagnose zu stellen. Dabei handelt es sich vor allem um die Abgrenzung einer bösartigen Geschwulst gegen eine gutartige oder gegen eine geschwulstähnliche Erkrankung mit Bildung von Cysten (Reclusche Krankheit) oder schliesslich auch gegen gewisse Entzündungszustände, vor allem Tuberkulose der Brustdrüse. In den allermeisten Fällen ist die makroskopische Schnell-diagnose möglich, ein Krebs der Brustdrüse ist von blossem Auge und mit dem Tastgefühl leicht zu erkennen. Wenn wir den Geschwulstknoten, der sich meist hart anfühlt, durchschneiden, zeigt schon die Schnittfläche durch das Tumorgewebe gewisse Eigentümlichkeiten, vor allem aber erkennt man den Krebscharakter aus den Beziehungen der Geschwulst zu ihrer Umgebung, dem Fettgewebe. Hier haben wir die Möglichkeit, das infiltrative Wachstum der Geschwulstzellstränge ins Fettgewebe schon makroskopisch festzustellen, denn da, wo das Fettgewebe von solchen Strängen durch-

setzt ist, wird es dunkelgelb. Meist findet man den ganzen Geschwulstknoten von einem dunkelgelben Saum umgeben. Ist die makroskopische Entscheidung nicht möglich, so wird die histologische Schnelldiagnose angeschlossen. Das zu untersuchende Tumorgewebsstück wird zu diesem Zweck sofort in warmes Formalin eingelegt, bis wir ins Institut zurückgekehrt sind (d. h. in einigen Minuten), kann ein Schnittpräparat angefertigt werden, das sich dann meist ohne Mühe beurteilen lässt. Die ganze Untersuchung nimmt meist nur wenige Minuten in Anspruch, so dass der Operateur innert nützlicher Frist auch auf diese Weise den definitiven Befund zur Kenntnis erhält und sein weiteres operatives Vorgehen darnach richten kann, ohne überhaupt Zeit zu verlieren. Das ist m. E. ein Prozedere von sehr grossem Wert, indem es sich gezeigt hat, dass rote Blutkörperchen aus der Operationshöhle der Brustdrüse schon in ca. 20 Minuten in den Achsellymphknoten nachgewiesen werden können und somit die gleiche Möglichkeit auch für Geschwulstzellen besteht. — Ausserdem aber bedeutet die Übernahme der Verantwortung durch den Pathologen dem Chirurgen sicher eine grosse Erleichterung bei seiner sehr anspannenden Tätigkeit. Ich bin auch überzeugt, dass die Operationsstatistik auf dem Gebiet gewisser Geschwülste durch unsere Mitarbeit wesentlich verbessert werden kann.

Die Bedeutung der Typisierung habe ich schon mit einigen allgemeinen Bemerkungen angedeutet. Es ist schon allerhand gewonnen, wenn wir in der Lage sind, aus dem histologischen Bild den mutmasslichen Verlauf der Krankheit herauszulesen. Die Typisierung ermöglicht ausserdem in vielen Fällen das Auffinden der Primärgeschwulst, wenn als erstes klinisches Symptom an irgendeiner Stelle des Körpers eine Tochtergeschwulst auftritt. Solche Fälle kommen häufig vor und können besonders eindrucksvoll sein, wie die beiden nachfolgenden Erlebnisse aus meiner Tätigkeit zeigen:

1. Ein vierzigjähriger Patient wird wegen einer Gehirngeschwulst operiert. Während der Operation wird uns ein kleines Stück der Geschwulst zur Schnelldiagnose geschickt. Unsere Schnelldiagnose lautet, dass es sich um eine Metastase eines Krebses im Magen-Darmtraktus handle. Diese Annahme wird von klinischer Seite angezweifelt, da alle klinischen Untersuchungen in dieser Hinsicht negativ geblieben waren. Einen Monat später stirbt der Patient, die Sektion ergibt ein grosses Magen-Karzinom.

2. Es wird uns ohne jegliche Angaben im histologischen Schnitt eine Geschwulst in der Stirnhaut vorgelegt. Unsere Antwort lautet, dass es sich um eine Metastase eines Krebses im Gebärmutterhals handle. Es bestätigt sich, dass der Patient weiblichen Geschlechtes ist und dass bei der 46jährigen Frau ein Jahr vorher die Gebärmutter wegen eines Krebses entfernt worden ist. Der histologische Schnitt der Primärgeschwulst ist identisch mit dem der vorgelegten Metastase.

Mit diesen Beispielen, die sich beliebig vermehren liessen, möchte ich nur zeigen, dass es in gewissen Fällen gelingt, mit dem Strukturbild topographische Diagnostik zu treiben. Selbstverständlich gibt es auch Versager. Wichtig erscheint mir aber die Erkenntnis, dass es prinzipiell weitgehend möglich ist, topographische Diagnostik zu treiben, und zwar deshalb, weil Krebse bestimmter Lokalisation ein bestimmtes Gesicht haben, das der geübte Histologe routinemässig erkennt. Dabei handelt es sich vielfach um morphologische Besonderheiten, die man überhaupt nicht objektiv erfassen kann,

sondern nur eindrucksmässig, genau so, wie man zwei menschliche Gesichter unterscheiden kann, trotzdem sie den gleichen anatomischen Aufbau haben. BORST sagt dazu, es sei zu bedenken, dass jede Gegend des Organismus ihr eigenes onkologisches Gesicht habe. Diesen Genius loci könne man nur aus grosser Erfahrung kennenlernen. Deshalb sollten histologische Geschwulstdiagnosen nur denjenigen übertragen werden, welche die nötige Erfahrung besitzen, diese lasse sich nicht in wenigen Jahren gewinnen.

Es kommt noch weiter hinzu, dass zahlreiche Krebse gewisser Organe eine organotypische Struktur aufweisen. Wir kennen fast in allen Organen solche *Spezialgeschwülste*, die auch vielfach mit besonderen Namen belegt werden, so dass wir in der Lage sind, mit einem Eigennamen die Geschwulst allgemein verständlich zu kennzeichnen. In einigen Spezialdisziplinen der Medizin wird diese Art der Typisierung besonders stark betrieben, sie mag für die Studenten besonders unangenehm sein, im ganzen liegt sie aber in der Richtung unseres Strebens einer möglichst weitgehenden Typisierung. Die histologische Erfassung der Spezialgeschwülste hat besonders in therapeutischer Hinsicht ihren besonderen Wert, denn die therapeutischen Massnahmen richten sich weitgehend darnach. Zur Behandlung der Krebse stehen uns heute nur zwei brauchbare Methoden zur Verfügung, nämlich die chirurgische Entfernung und die Bestrahlung der Geschwulst. In vielen Fällen können beide Methoden angewandt werden, oft auch in Kombination, d. h. Operation mit Vor- oder Nachbestrahlung. In gewissen Fällen kommt aber nur die eine der beiden Methoden in Frage, so z. B. die chirurgische in Fällen, wo von der Bestrahlung nichts erhofft werden kann, weil es sich um strahlenunempfindliche Krebse handelt. Ganz besonders wichtig ist der Entscheid in Fällen von *strahlensensiblen Geschwülsten*, wo es geradezu falsch wäre, chirurgisch einzugreifen, wenn man mit der schonenderen Behandlung der Bestrahlung besser zum Ziel kommt. Bei diesen wichtigen Entscheidungen wird in erster Linie auf die Typisierung abgestellt. Die histologische Untersuchung ermöglicht uns neben dem qualitativen Entscheid, ob die Geschwulst sensibel sei oder nicht, in gewissen Fällen sogar ein *quantitatives Mass der Strahlenempfindlichkeit*. So wissen wir heute, dass Sarkome des lymphatischen Gewebes ganz besonders strahlensensibel sind, ferner ein bestimmter Spezialkrebs des Hodens, das sog. *Seminom*. Seit einigen Jahren ist uns ferner bekannt, dass ein gewisses *Spezialsarkom*, das *zergzellenreiche Rundzellensarkom*, noch viel empfindlicher ist, wahrscheinlich die empfindlichste Geschwulst überhaupt (Abb. 8). Seine grosse Strahlenempfindlichkeit äussert sich im histologischen Bild in Form einer spontanen Hinfälligkeit der Zellen, die wir als Ausdruck grosser Verwundbarkeit auffassen müssen.

Nun noch einige Bemerkungen zur Frage der zytologischen Geschwulstdiagnostik. Vor diese Frage werden wir in jenen Fällen gestellt, wo man uns Körperflüssigkeiten vorlegt mit der Frage, ob sie Krebszellen enthalten. Dies kann dann der Fall sein, wenn sich ein Krebs in einer serösen Haut (Brustfell, Bauchfell usw.) ausbreitet und zur Bildung eines Exsudates führt, wobei Geschwulstzellen in die Flüssigkeit übertreten können. Es ist nun in der Tat nicht möglich, eine Einzelzelle mit Sicherheit

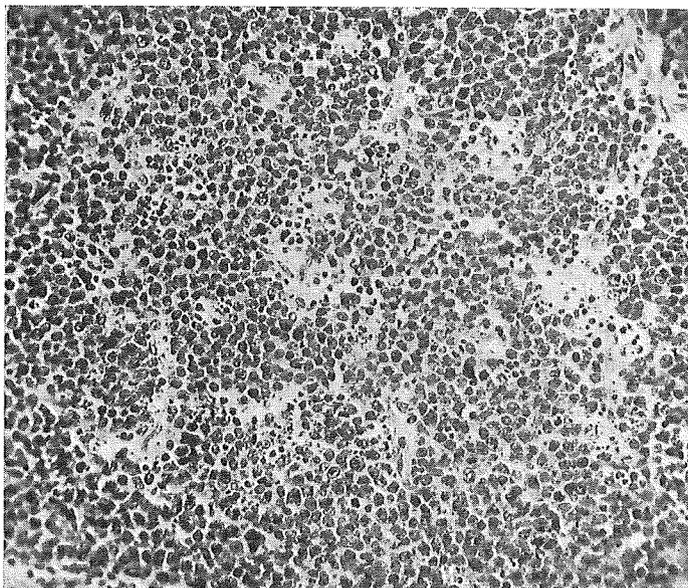


Abb. 8

Hochgradig strahlensensibles Sarkom. Die kleinen Häufchen aus sog. Zwergzellen, die ins Geschwulstgewebe eingestreut sind, sind der morphologische Ausdruck der Strahlenempfindlichkeit dieser Geschwulst. Vergr. 220 : 1.

als Krebszelle zu erkennen, weil es kein spezifisches morphologisches Kriterium gibt, darüber sind sich die meisten Forscher klar, wie dies auch aus der jüngst erschienenen Arbeit von ELSE KNACKE hervorgeht. Hingegen sind wir auch hier in der Lage, aus einer Vielheit von Zellen, die wir vergleichend untersuchen können, vor allem, wenn sie in zusammenhängenden Verbänden angeordnet sind, ein Urteil zu fällen, vergl. Abb. 6. So können wir gelegentlich einen Lungenkrebs aus dem Sputum diagnostizieren, oder wir können auch im Zentrifugat eines Pleuraergusses die Krebsdiagnose mit Sicherheit stellen, sofern unsere Kriterien erfüllt sind (Zellverbände, abnorm grosse Zellen mit sehr ausgesprochener Polymorphie, relativ grosse und wechselnd chromatinreiche Kerne, Degenerationserscheinungen im Protoplasma. Mitosen sind ganz selten zu finden. Es ist aber, wie gesagt, nicht die Einzelercheinung, sondern die Summe derselben, d. h. das Gesamtbild, das erst eine Beurteilung möglich macht).

Zum Schlusse habe ich noch einige Worte zu sagen über die Leistungen der histologischen Diagnostik für die Frühdiagnose der Krebse. Wenn die Krebstherapeuten so grosses Gewicht auf die frühzeitige Erfassung der Krebse legen, so müssen sie bei ihrem Bestreben vom Histologen unterstützt werden. Bei der Frühdiagnose geht es nicht nur darum, den Krebs im Anfangsstadium zu erfassen, sondern unser ganzes Streben ist darauf gerichtet, Vorstadien des Krebses zu ermitteln, es sind dies die sogenannten Praecancerosen. Sie stellen ein wichtiges, zugleich aber auch sehr schwieriges Problem in der histologischen Krebsdiagnostik und Krebsforschung dar. Es gibt Pathologen, die den Begriff der Praecancerose deshalb ablehnen, weil er eine Aussage enthalte, über deren Eintreffen wir ja gerade nichts

wissen (BORST). Andere wollen den Begriff allein auf solche Veränderungen beschränken, die erfahrungsgemäss immer und zwangsläufig zum Krebs führen. Wir müssen uns also zuerst über den Begriff der Praecancerose klar werden. Ich möchte an dieser Stelle diese Frage nicht literarisch behandeln, sondern nur in Hinsicht auf eine zweckmässige Verwendung des Begriffes mein eigenes Urteil abgeben.

Es ist ganz sicher, dass es eine grosse Zahl von an sich harmlosen Affektionen gibt, aus denen ein Krebs hervorgehen kann. Vor allem sind den Dermatologen zahlreiche Hautaffektionen bekannt, die mit mehr oder weniger grosser Wahrscheinlichkeit in Krebs ausgehen. So kommt es, worauf OBERNDORFER kürzlich hingewiesen hat, verhältnismässig häufig zu Karzinombildung auf dem Boden von Hyperkeratosen der Haut, während bösartige Melanome, die ja oft aus Muttermälern hervorgehen, im Vergleich zur Häufigkeit der letztern doch sehr selten sind. Mit Recht wird deshalb darauf hingewiesen, dass man das Muttermal nicht als Praecancerose bezeichnen darf. Aber wann darf man dann den Begriff anwenden? Offenbar erst dann, wenn erfahrungsgemäss eine gewisse Wahrscheinlichkeit vorliegt. In diesem Sinne ist also Praecancerose ein rein klinischer Begriff. Der Kliniker kann auf Grund seiner Erfahrung angeben, wie gross für die einzelnen praecancerösen Affektionen die Wahrscheinlichkeit der krebsigen Umwandlung ist. Er kann vielleicht sogar unterscheiden zwischen fakultativen und obligaten Praecancerosen. Für die histologische Diagnostik gibt es also zwei Wege, um praecanceröse Zustände zu erfassen, der eine, einfachere Weg kommt dann in Frage, wenn es sich darum handelt, Fälle von «klinischen Praecancerosen» histologisch zu erfassen, der zweite, schwierigere Weg wäre die direkte histologische Erfassung praecanceröser Zustände. Das ist aber nach BORST nicht möglich, denn «wir kennen», wie BORST sagt, «keinen Praecancer, welcher histologisch sicher zu erfassen wäre». Leider ist uns, trotz der wertvollen Ergebnisse der experimentellen Geschwulstforschung, der exakte Ablauf der Umwandlungsprozesse, die sich in der kanzerisierten Zelle abspielen, nicht bekannt. Es wird aber auf diesem Gebiete sehr intensiv gearbeitet. Vielleicht bringen uns die hochinteressanten Studien über Mitosestörungen, wie sie hier in Zürich Herr Prof. v. MÖLLENDORFF durchführt, in dieser Hinsicht einen Schritt weiter. Vorläufig müssen wir uns aber offensichtlich damit begnügen, dass wir wenigstens in der Lage sind, in den meisten Fällen zu entscheiden, ob Krebs vorliegt oder nicht (BORST). In Zweifelsfällen sei es uns aber nicht erlaubt, eine Praecancerose zu postulieren, sondern es ist nach BORST nur zulässig, in dieser Situation den Verdacht auf Krebs auszusprechen. Weitere Fortschritte auf dem Gebiet der klinischen Praecancerosen sind in letzter Zeit von den Gynäkologen erzielt worden.

In der Gynäkologie spielt die Frage der Praecancerose eine sehr wichtige Rolle zur Erfassung der Frühstadien von Krebsen der Portio vaginalis uteri. Herr Kollege ANDERES hat kürzlich über die Ergebnisse der kolposkopischen Frühdiagnostik, wie sie an der kantonalen Frauenklinik betrieben wird, referiert.

Der Gynäkologe verfügt über ausgezeichnete moderne Methoden zur Erfassung von Frühstadien des Portio-Krebses. Zum Aufsuchen verdächtiger Stellen bedient er sich

der SCHILLER'schen Jodprobe, bei der durch Betupfen mit Jodlösung die normale Schleimhaut tief braun gefärbt wird, während die veränderten Stellen ungefärbt bleiben. Ein weiterer Fortschritt wurde erzielt durch die sog. kolposkopische Untersuchung nach HINSELMANN, eine makroskopische Methode, bei der zur direkten Beobachtung der verdächtigen Partien eine zehnfache Lupenvergrößerung angewendet wird. Diese Methode hat zu sehr erfreulichen Resultaten geführt, jedoch darf nicht verschwiegen werden, dass sie vorläufig nur von besonders geschulten Spezialisten ausgeführt werden kann und noch nicht Allgemeingut des Gynäkologen ist. Und wenn schliesslich diese makroskopische Differentialdiagnostik nicht zum Ziel führt, wird die SCHILLER'sche Probeabschabung angeschlossen zur Gewinnung von Material für eine histologische Untersuchung. Auf diese Weise gelingt es, eine Abklärung abnormer Zustände herbeizuführen, die für das therapeutische Handeln von ausschlaggebender Bedeutung ist. Solche verdächtige Stellen zeigen alle möglichen Bilder aus der Entwicklungsreihe von der harmlosen «einfach atypischen» Umwandlung des Epithels über die verschiedenen Grade des «gesteigert atypischen» Epithels bis zum manifesten Karzinom. HINSELMANN hat für die Vorstadien, ohne sie definitiv deuten zu wollen, einfach nummerierte Rubriken I—IV eingesetzt, ein Weg, den auch ANDERES und WESPI einschlagen, um die Karzinomentstehung an dieser Stelle unpräjudiziert verfolgen zu können. — Trotz aller Vorsicht, die für die Beurteilung histologischer Bilder verlangt werden muss, steht für uns doch immer die eine Frage im Vordergrund, die heisst: in welchem Stadium müssen wir die krebssige Umwandlung mit Sicherheit annehmen? Dabei dreht sich die Diskussion nur um die Rubrik III. Nach ANDERES und WESPI wird zwar das gesteigerte atypische Epithel von den meisten führenden Gynäkologen und Pathologen als karzinomatös angesehen, WESPI macht allerdings die Einschränkung, dass diese Annahme nicht unumschränkt richtig sei, da sich gesteigert atypisches Epithel wieder zurückbilden könne, also nicht unbedingt in ein manifestes Karzinom übergehen müsse. Die beiden



Abb. 9

Portio mit atypisch gesteigertem Epithel und beginnendem Tiefenwachstum. Eindringen in die Cervixdrüsen (Hinselmann 4c). Vergr. 45 : 1.

Autoren schlagen deshalb vor, das gesteigert atypische Epithel als «praecancerösen Zustand» zu bezeichnen. Neuerdings hat ANDERES in einem Praecancerose-Referat den Standpunkt etwas verändert, indem er in Hinsicht auf die praktisch-therapeutischen Konsequenzen den offenbar verschwindend seltenen Ausnahmen nicht mehr Rechnung trägt und das gesteigert atypische Epithel für die praktischen Konsequenzen als Karzinom auffasst. Dies scheint mir der richtige Weg für eine erfolgreiche Therapie des Portio-Krebses zu sein. Die Veränderungen des gesteigert atypischen Epithels als Ausdruck einer ersten Phase des karzinomatösen Wachstums (ANDERES und WESPI postulieren die zweiphasige Entwicklung des Portio-Karzinoms) manifestieren sich also in einer ausschliesslichen Wandlung des Zellcharakters, die als hochgradig karzinomverdächtig angesehen werden muss. Der Histopathologe kann die Veränderung als Praecancerose oder als präinvasives Stadium des Karzinoms (SCHILLER) bezeichnen, praktisch kommt dies wohl auf das gleiche heraus, theoretisch aber nicht, da wir uns doch stets bemühen, möglichst exakt zu bleiben.

Wir können die Erfahrungen der Kolposkopie nur im einen Sinne auf analoge Erscheinungen in anderen Körpergebieten übertragen, nämlich in dem Sinne, dass «atypisch gesteigertes» Epithel ohne destruktives Tiefenwachstum einen praecancerösen Zustand darstellt, aus dem mit grosser Wahrscheinlichkeit ein manifester Krebs hervorgehen wird. Für die einzelnen Gebiete, in denen sich diese Frage stellt, sollte auf Grund exakter klinischer Beobachtungen und Statistiken ein Wahrscheinlichkeitskoeffizient aufgestellt werden können. Damit wäre eine alte Forderung der Histopathologie der Geschwülste beinahe erfüllt. Wir wären in der Lage, bei solchen praecancerösen Zuständen mit sehr grosser, eventuell sogar mit zahlenmässig bestimmter Wahrscheinlichkeit ein b e g i n n e n d e s K a r z i n o m zu erfassen, d. h. also jenes gesuchte Frühstadium, in welchem die kanzerisierten Zellen noch in ihrem ursprünglichen Epithelverband stehen, wo die Verlagerung, das Zeichen der Autodestruktion (BORST), noch nicht eingetreten ist, d. h. jenes Zeichen, das nach BORST das einzig zuverlässige Kriterium für die Bösartigkeit einer Geschwulst darstellt.

Wir verfügen aber ausserdem über gewisse Indizienbeweise, die zu einer solchen Annahme berechtigen. Einmal können wir häufig beobachten, dass neben manifesten Krebsknoten, unabhängig von diesen, an andern Stellen isolierte Herde mit krebsiger Umwandlung des Epithels vorliegen, die als neue selbständige Krebsherde aufgefasst werden müssen. Dann treffen wir auch in den Randpartien von manifesten Krebsen, im sog. Randbelag, wie dies die Gynäkologen nennen, häufig gleichartige Bilder, sie werden hier als kontinuierliche flächenhafte Ausbreitung des Krebses innerhalb der oberflächlichen Epithelschicht aufgefasst, während man früher, vielleicht mit Recht, angenommen hat, es handle sich um ein Fortschreiten der krebsigen Umwandlung. Und endlich ist noch darauf hinzuweisen, dass bei gewissen Krebsen ein primär polytopes Auftreten ausser Zweifel steht (Beispiele: Basaliome, Röntgenhautkarzinome). – Die Möglichkeit, auf diese Weise Frühstadien zu erfassen, ist keineswegs nur auf den Fall des Portio-Karzinoms beschränkt, sondern sie findet auch für zahlreiche andere Gebiete wie Mundhöhle, Schlund, Speiseröhre, Kehlkopf, Magen, Dickdarm und andere mehr ihre Anwendung.

Zum Schluss muss ich noch die Frage stellen, ob die Forderungen meines vielleicht etwas anspruchsvollen Titels durch meine Ausführungen erfüllt sind. Im Prinzip kann die Frage bejaht werden, zwar nicht in dem Sinne, dass unsere Wissenschaft durch sensationelle Neuerungen bereichert worden wäre, aber doch so, dass in den letzten 20 Jahren auf unserem Gebiet, wie auch in anderen morphologischen Wissenschaften, eine grundlegende Änderung eingetreten ist. Früher wollte die Histopathologie nur beschreibend sein, ihr Ziel war eine möglichst exakte objektive Erfassung von Zustandsbildern. Das Auswerten wurde andern überlassen. Diese bewusste und gewollte Einstellung hat in der Pathologie zu einer gewissen Erstarrung geführt. Physiologen und Kliniker lehnten unseren Standpunkt einer solchen «Morphologie als Selbstzweck» mit Recht ab. Es ist uns aber gelungen, diese Krise zu überwinden, auch wir haben gelernt, funktionell zu denken, und haben damit den Kontakt mit dem Kliniker wieder hergestellt. Es ist aber selbstverständlich, dass wir uns dabei in erster Linie auf die objektive Morphologie stützen müssen.

Ich habe versucht, zu zeigen, dass wir trotz der an sich ungünstigen Situation in bezug auf Exaktheit unserer Untersuchungsbedingungen doch in der Lage sind, eine weitgehende histologische Diagnostik der Krebse zu betreiben. Wir sind uns darüber klar, dass wir nicht in allen Fällen zum Ziel gelangen, weil uns in gewissen Fällen die Mittel versagen. Den Ärzten gegenüber müssen wir dies immer wieder betonen. Mit Recht sagt BORST, der erfahrenste Geschwulsthistologe: «Der Arzt muss diese Grenzen der morphologischen Untersuchungsmethoden kennen, dann wird er dem Morphologen Gerechtigkeit widerfahren lassen», und «man soll von dem Histologen nicht mehr verlangen, als er beim besten Willen und Wissen geben kann». Diese begründete Resignation darf uns aber nicht zum Pessimismus verleiten; solange wir davon überzeugt sind, dass wir durch intensive Vertiefung und vor allem durch eine fruchtbare Zusammenarbeit mit den Klinikern immer noch weiterkommen können, solange können wir getrost in die Zukunft blicken, in der Überzeugung, bei der Bekämpfung des Krebses der Menschheit und der medizinischen Wissenschaft wertvolle Dienste zu leisten.

Literaturverzeichnis

- ANDERES, E. und WESPI, H. J.: Geburtshilfe und Frauenheilkunde. H. 6, 248, 1941.
BORST, M.: Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 40, H. 1, S. 3, 1933.
BROEDERS, A. G.: J. Am. med. Assoc. 74, 656, 1920.
DEELMAN, H. T.: Z. Krebsforschg. 37, 383, 1932.
KNACKE, E.: Z. f. Krebsforschg. 52, 1941—42.
LIPSCHÜTZ, B.: Z. Krebsforschg. 29, 155 u. 440, 1929.
LOEWENBERG, D.: Inaug.-Diss. Zürich 1942.
OBERNDORFER: Schweiz. med. Wo. 43, 1187, 1942.