

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Köln [Prof. Dr. A. Dietrich].)

Lymphoepitheliales Carcinom des Rachens mit Metastasen.

Von

Dr. Paula Derigs.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Februar 1923.)

Die Tumoren des Nasenrachenraumes haben stets allgemeines Interesse erregt, was die ausgedehnte Literatur, die darüber entstanden ist, zeigt. Auch bei diesen Tumoren unterscheidet man hauptsächlich solche von epithelialer Herkunft von denen, die ihren Ursprung vom Bindegewebe nehmen. Aber es gibt Neubildungen, deren Einreihung von jeher Schwierigkeiten gemacht hat, und deren Deutung daher eine sehr widerspruchsvolle ist. Die Benennung „Endotheliom“ ist meist nichts als eine Verlegenheitsdiagnose, die diese Schwierigkeiten überbrücken soll. Eine besondere Art dieser Tumoren beschreibt Schmincke und nennt sie „lympho-epitheliale Tumoren“. Mit dieser Benennung knüpft er an die Untersuchungen Molliers an, nach denen die Tonsillen als lympho-epitheliale Organe bezeichnet werden.

Mollier erklärt die bekannte Durchsetzung des Epithels in den Lymphfollikeln der Tonsillen und der anderen Teile des lymphatischen Rachenringes nicht, wie bisher, mit einer Durchwanderung der Lymphocyten, sondern er nimmt ein Zusammenwirken von Epithel und lymphoiden Zellen an, indem das syncytial angelegte Epithel Spalträume und interprotoplasmatische Vakuolen bildet, in die sich Lymphocyten einlagern. Da darin eine wesentliche Eigentümlichkeit zum Ausdruck kommt, die ein besonderes funktionelles Zusammenwirken anzeigt, sprach er von lymphoepithelialen Organen.

Genau dieselbe Entstehung und denselben histologischen Aufbau fand Schmincke bei seinen Tumoren und sah sie deshalb als eine besondere Art von Geschwülsten an. Seine Ansicht stützt er auf die Ergebnisse, die er durch histologische Untersuchungen von Probeexcisionen von 5 solcher Tumoren gewonnen hat.

Es waren dies Tumoren, die von der Gaumentonsille oder der Rachenwand ausgingen und sich klinisch insofern günstig verhielten, als sie durch Radiumbestrahlung schnell zum Rückgang, zum Teil zur völligen Ab-

heilung gebracht wurden. Histologisch fand er in allen 5 Fällen eine großzellige, diffus infiltrierend wachsende Geschwulst von reticulär-synectialem Bau, innig durchsetzt von Lymphocyten, so daß Epithel und lymphatisches Gewebe am Aufbau der Geschwulst gleichmäßig Anteil zu haben schienen.

Es fehlt bei *Schmincke* die Feststellung, ob diese Tumoren metastasieren; denn diese Metastasen wären für die Auffassung ausschlaggebend, wie sich die beiden aufbauenden Gewebselemente zueinander verhalten. Sie könnten in den Metastasen jede für sich selbständig auftreten oder auch die Vereinigung beibehalten. In ersterem Falle würde damit die selbständige Geschwulstnatur jedes Anteils erwiesen sein, also die primäre Neubildung als Misch tumor zu deuten sein. Im 2. Falle wäre das ja wohl auch möglich, aber es wäre weiter zu prüfen, ob nicht nur der epitheliale Teil die Fähigkeit der Retikulierung und Aufnahme der Lymphocyten behalten hat.

Das zu untersuchen hatte ich nun Gelegenheit, da ein Tumor der Tonsille mit ausgebreiteter Metastasenbildung im Pathologischen Institut der Universität Köln (Professor Dr. *A. Dietrich*) zur Beobachtung kam. Nach dem von der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenleiden (Professor Dr. *Preysing*) mir freundlichst zur Verfügung gestellten Krankenbericht war der 15jährige Patient vor einem Jahre mit Ohrenschmerzen, allmählicher Ertaubung und erschwelter Nasenatmung erkrankt. Mehrmalige Polypenexstirpation besserten den Zustand des Patienten für kurze Zeit; aber bald stellten sich die früheren Beschwerden in erhöhtem Maße ein. Bei der Aufnahme in die Klinik fand man am linken Kieferwinkel einen taubeneigroßen, nicht druckempfindlichen Tumor, einen etwas größeren am linken Scapulawinkel. Die Untersuchung des Nasenrachenraumes zeigte einen harten Tumor, der von der hinteren Rachenwand ausging, den weichen Gaumen ziemlich stark vorbuchtete und die Choanen, besonders die rechte, fast ganz verlegte. Der Nasenbefund ergab beiderseits hyperplastische untere Muscheln.

Die histologische Untersuchung des Scapulatumors zeigte eine infiltrierend wachsende Geschwulst aus großen, syncytial zusammenhängenden, plattenepithelähnlichen Zellen mit reichlichen Mitosen.

Bei der Untersuchung einer Probeexcision aus dem Halstumor fand man eine infiltrierend wachsende, epitheliale, von Lymphocyten durchsetzte Geschwulst, und es lag die Vermutung nahe, daß es sich hier um einen lymphoepithelialen Tumor handele.

Hals- und Scapulatumor wurden mit Radium behandelt, bildeten sich aber nicht zurück. 4 Wochen nach Aufnahme in die Klinik kam Patient ad exitum.

Die Sektion (Professor Dr. *Dietrich*) ergab folgenden Befund: An der rechten Halsseite sind Gefäße und Nerven in eine schwielige Masse

eingelagert, so daß sie sich nicht lösen lassen. Nach Herausnahme der Rachenorgane erkennt man, daß weiche, an der Oberfläche fetzig zerfallene Geschwulstmassen den ganzen oberen Rachenraum erfüllen. Sie gehen teilweise auf die Schädelbasis über, vor allem dringen sie am rechten Foramen lacerum hinein bis an das Ganglion Gasseri. Vielfach ist der Knochen an der Unterfläche der Schädelbasis rau. Die Geschwulstmassen erfüllen auch die Keilbeinhöhle und umgreifen die Choanen, die ganz von zerfallenen Massen ausgefüllt sind. Der hintere Teil des Vomer ist vollständig zerstört. Rechts fehlt die untere Muschel, links sind die untere und mittlere Muschel teilweise von der Neubildung ergriffen. Hinten reicht die Geschwulst als ein dickes knolliges Polster an der Rachenwand herunter bis an den Übergang in den Sinus piriformis. Sie greift jedoch nicht auf diesen selbst über. Seitlich reicht sie bis an das Gaumensegel, greift nicht auf dieses über, auch nicht auf die Gaumenbögen. Die Tonsillen sind klein, mit deutlichen Krypten. Zu beiden Seiten des Rachens und des Halses finden sich vergrößerte Lymphdrüsen, die von weichem Geschwulstgewebe eingenommen sind. Der Kehlkopf ist frei.

An der hinteren Kante der linken Lunge finden sich kleine Knötchen, die über die Pleura herausragen.

Die Leber ist wenig vergrößert, auf dem Durchschnitt gelb, deutliche Läppchenzeichnung. Im Gewebe eine weißliche Einlagerung.

Rechts von der Aorta, fest mit der Wirbelsäule (1. und 2. Lendenwirbel) verwachsen ein Geschwulstknoten, ebenso an der Halswirbelsäule (2. Halswirbel).

Auch in den Wirbelkörpern sieht man einzelne weiße, unscharfe Herde in der Spongiosa.

Beim Abziehen der Kopfschwarte sieht man aus dem Knochen hervorragen eine Neubildung von weicher Beschaffenheit, die mit dem Knochen verwachsen ist und etwa Pfennigstückgröße hat. Sie setzt sich nach innen fort, macht auf der harten Hirnhaut einen Eindruck, ist mit ihr verwachsen.

Die Annahme, daß es sich hier um einen lymphoepithelialen Tumor mit Metastasen in die verschiedenen Organe handelt, wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt, deren Ergebnisse zunächst folgen sollen.

Die Geschwulst selbst ist aus zwei Elementen zusammengesetzt. Man sieht Zellhaufen, deren Kerne blasig groß und im ganzen chromatinarm erscheinen. Das Protoplasma dieser Zellen geht an vielen Stellen ohne erkennbare Grenzen ineinander über. An anderen Stellen treten zwischen diesen Zellverbänden rundliche Lücken auf, in denen typische Lymphocyten liegen. An Stellen, an denen diese Lücken größer sind, lassen sich bei genauerem Studium protoplasmatische Verbindungen

zwischen den einzelnen Zellen nachweisen. Andere Abschnitte des Präparates lassen eine stärker ausgesprochene Retikulierung der großen epithelialen Zellen erkennen. Die Zellen nehmen sternförmige Figuren an, deren Ausläufer sich mit den ausgezogenen Fortsätzen der benachbarten Zellen verbinden und auf diese Weise Lücken zwischen sich lassen. Diese Lücken, die wir zweifellos als erweiterte Spalträume aufzufassen haben, sind zum Teil leer, größtenteils jedoch mit Lymphocyten ausgefüllt (Abb. 1). An vielen Stellen besteht die Epithelverbindung nicht mehr; vielmehr erscheinen die Zellen aus dem Verbande losgelöst zu

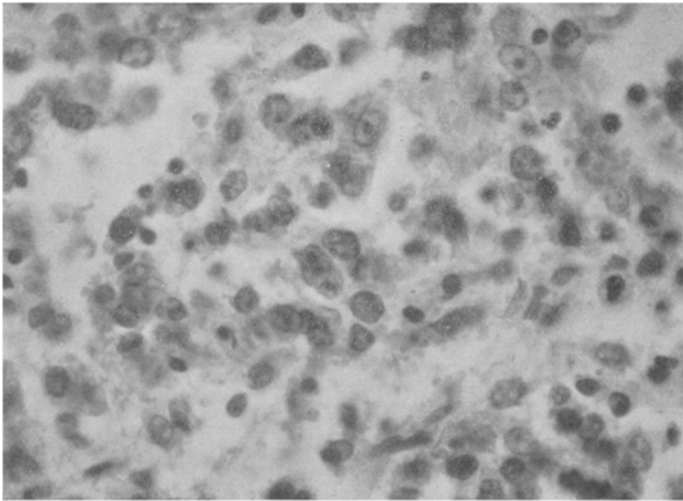


Abb. 1. Tumor des Rachens. Epithelzellen in lockerem Verband mit Lücken und eingelagerten Lymphocyten.

liegen mit sehr regellosen Lücken. Ein Vergleich mit besser erhaltenen Stellen zeigt aber, daß diese Auflösung der Verbindung durch beginnenden Zerfall hervorgerufen ist. Mitosen sind in spärlicher Anzahl vorhanden. Diese Zellformationen sind von zarten Strängen von Bindegewebe durchzogen, das wenig längliche Kerne zeigt und zartwandige Gefäße enthält. In den Gefäßen fällt ein erheblicher Reichtum an weißen Blutkörperchen, Lympho- und Leukocyten, auf. Besonders auffallende perivaskuläre Lymphocytenansammlungen lassen sich nicht feststellen.

An der Grenze des Tumors gegen das umgebende Bindegewebe findet ein ausgesprochen infiltrierendes Wachstum statt, indem sich einzelne Geschwulstzellennester zwischen die Bindegewebsfasern drängen, die hier recht reichlich mit kleinen runden Zellen infiltriert sind. Zum Teil dringen derartige Züge auch in endothelbekleidete Hohlräume, offenbar Lymphwege, ein. In den vorgeschobenen Stellen, gerade da, wo die

epithelialen Zellen im Bindegewebe liegen, erkennt man sehr schön die protoplasmatischen Verbindungen der Epithelien und die Lückenbildung zwischen ihnen, in denen dann Lymphocyten eingenistet liegen. Der Lymphocytenreichtum der Geschwulst in der Mitte und an der Grenze ist ungefähr derselbe. Die Gefäße in der Umgebung des Tumors sind zum Teil thrombosiert.

Der Bau der Metastasen entspricht in den Grundzügen durchaus dem des Primärtumors.

In der vor der Lendenwirbelsäule befindlichen Metastase läßt sich der Aufbau aus zusammenhängenden epithelialen Zellen und dazwischen gelagerten Lymphocyten noch deutlicher erkennen. Als Besonderheit fällt in diesem Präparat eine erhebliche Anzahl großer Zellen auf, die einen großen chromatinreichen Kern besitzen, Gebilde, die im Primärtumor nur in verschwindender Zahl vorhanden sind. Es handelt sich hier offenbar um Zellen, die sich, wie *Schmincke* angibt, bei der mitotischen Teilung aus dem syncytialen Verband gelöst haben. Mitosen sind auch in diesem Präparat spärlich zu sehen. Das Geschwulstgewebe reicht am Knochen bis an die ersten Bälkchen heran. Ein tieferes Eindringen in den Knochen läßt sich nicht feststellen.

Der Tumor vor der Halswirbelsäule bietet dasselbe Bild, nur ist das Geschwulstgewebe von breiteren Bindegewebszügen durchzogen, so daß größere Geschwulstzellennester und -züge entstehen. In diesen beherrschen wieder die großen epithelialen Zellformen das Gesichtsfeld, zwischen denen allenthalben, wie schon vorher beschrieben, Lymphocyten eingestreut liegen.

Auch in den Metastasen in den Wirbelkörpern sieht man wieder die großen epithelialen Zellen, deren Protoplasmafortsätze miteinander in Verbindung stehen und die Lymphocyten einschließen.

In der Lungenmetastase ist das zur retikulären Auflösung neigende Epithel mit eingelagerten Lymphocyten sehr deutlich sichtbar (Abb. 2). Sie zeigt große Alveolen, die fast ganz von Geschwulstzellnestern ausgefüllt sind, die durch benachbarte Alveolarwände hindurch miteinander in Verbindung stehen. Man sieht zahlreiche bindegewebige Stränge, die Gefäße enthalten. Auch hier zeigen die Gefäße wieder vermehrte ein- und mehrkernige weiße Blutkörperchen. Mitosen in den epithelialen Zellen sind in diesem Präparat sehr zahlreich vorhanden.

Die Lebermetastase, deren Bau durchaus an den der Lunge erinnert, zeigt in ihrem Vordringen gegen das Lebergewebe ein bemerkenswertes Verhalten. Zwischen der Metastase und dem übrigen Lebergewebe liegt eine bindegewebige Zone, in die der Tumor in Form von kleinen Nestern und kleinen Zügen vordringt. Das Bindegewebe ist selbst infiltrierte. Auch die kleinsten Nester von 6—8 Zellen zeigen schon die typische Zusammensetzung aus Epithelien und Lymphocyten. An manchen Stellen ist die

bindegewebige Kapsel durchbrochen und das Geschwulstgewebe dringt in das Lebergewebe ein.

Die Durametastase zeigt ein buntes Bild, indem im Geschwulstgewebe Stellen mit reichlichem Lymphocytengehalt mit anderen wechseln, in denen der epitheliale Verband deutlicher hervortritt. An diesen Stellen ist besonders schön die Retikulierung des Epithels zu erkennen. Im allgemeinen jedoch ist die Analyse des Tumors dadurch erschwert, daß eine reichliche Infiltration mit gelapptkernigen Leukocyten sich bemerkbar macht.

Die Beschreibung der Präparate zeigt, daß sowohl der Primärtumor, als auch die Metastasen mit den von *Schmincke* beschriebenen Tumoren

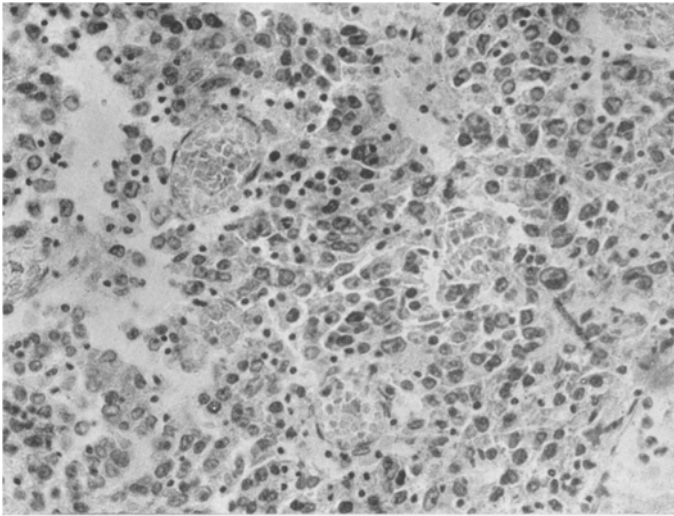


Abb. 2. Lungenmetastase.

übereinstimmen. Wir finden überall die bald mehr, bald weniger deutliche Neigung des Epithels zur Retikulierung und die Einlagerung der Lymphocyten in seine Spalträume. Die Frage nun, ob sich Epithel und Lymphocyten in gleicher Weise an der Geschwulstbildung beteiligen, läßt sich aus dem Aufbau und der Entwicklung der Metastasen beantworten. Denn wir finden diese in Organen, in denen normalerweise eine solch innige Beziehung zwischen Epithel und Lymphocyten nicht vorkommt. Alle diese Metastasen zeigen ein mehr oder minder starkes Vorherrschen des Epithels. Besonders schön ist dies in der jüngsten, der Lungenmetastase zu sehen. Hier überwiegt der epitheliale Charakter bei weitem gegenüber dem lymphocytären. Reine Lymphocytenansammlungen findet man an keiner Stelle, auch keine Mitosen derartiger Lym-

phoider Zellen, was man bei geschwulstmäßigem Wachstum der Lymphocyten wohl annehmen könnte. Es scheint deshalb, daß das Epithel einen besonderen Einfluß auf die Lymphocyten ausübt und sie zum Einwandern veranlaßt, daß also die Anwesenheit der Lymphocyten abhängig ist von der des Epithels. Daher ist es wohl berechtigt, diese Tumoren als epitheliale, carcinomatöse aufzufassen und sie nicht als eine besondere Art von Mischgeschwülsten anzusehen, wie es nach der Darstellung von *Schminke* scheinen könnte. Man müßte also von lymphoepithelialen Carcinomen sprechen in dem Sinne, daß eine atypische epitheliale Neubildung die Eigentümlichkeit der Retikulierung besitzt und die Einlagerung von Lymphocyten durch besondere Chemotaxis bewirkt.

Fasse ich das Resultat meiner Arbeit noch einmal kurz zusammen, so handelt es sich um einen infiltrierend wachsenden Tumor des Nasenrachenraumes, der in den verschiedenen Organen Metastasen gebildet hat. Histologisch setzt er sich zusammen aus Epithel und Lymphocyten, und dieser Charakter wird in allen Metastasen gewahrt. Aus der Entwicklung der Metastasen läßt sich erkennen, daß die ursprünglich epitheliale Anlage zur Retikulierung neigt und auf das lymphoide Gewebe chemotaktisch wirkt, so daß es zu einer innigen Durchmischung von Epithel und Lymphocyten kommt.

Literaturverzeichnis.

Dietrich, A., Rachen und Tonsillen, Handb. d. Pathol. Anat., herausgeg. von Lubarsch und Henke 4 (im Druck). — *Mollier, I.*, Die lymphoepithelialen Organe, Sitzungsber. der Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München 29. 1913. — *Schminke, A.*, Über lymphoepitheliale Geschwülste, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 68. 1920.