

(Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Kiel. — Direktor: Prof. Dr. Robert Schröder.)

Zur Klassifizierung des Collumcarcinoms.

Von

Dr. Rudolf Cordua,
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 6. November 1924.)

Eine genaue Abgrenzung der einzelnen Carcinome des menschlichen Körpers ist sicher nicht nur aus Gründen pathologisch-anatomischer Systematik notwendig. Aber nicht nur die großen Einteilungen der einzelnen Carcinomformen, von denen weiter unten die bekanntesten genannt sind, sind wichtig, sondern auch die Versuche, feinere Unterschiede in den Wachstumsformen ausfindig zu machen und als Differenzierungsmerkmale zu nehmen. Gerade das Collumcarcinom in seinen mannigfachen Formen und Ausbreitungswegen reizt zu einem Versuche dieser Art, der auch rein klinisch, um über die Wirksamkeit therapeutischer Eingriffe ein Urteil zu gewinnen, von Bedeutung sein kann.

Die Zusammenfassung der Portio- und Cervixcarcinome unter dem gemeinsamen Namen der Collumcarcinome ist wohl heute von den meisten modernen Autoren angenommen worden, da sich sonst bei dem Suchen nach dem Ausgangspunkt in jedem einzelnen Falle von Carcinom im Halsteile der Gebärmutter unüberwindliche Schwierigkeiten einstellen würden.

Wenn wir nun weiter auf die Frage der Nomenklatur bzw. der Beschreibung der einzelnen Typen der Collumcarcinome einzugehen haben, so muß selbstverständlich als Grundlage dazu die große Einteilung, die die Pathologen überhaupt bei der Carcinomklassifizierung vorgenommen haben, dienen. Es soll allerdings hier nun nicht ein Überblick über sämtliche Arten der Einteilung gegeben werden, sondern nur über diejenigen kurz gesprochen werden, die heute die wesentliche Grundlage speziell auch bzgl. des Uteruscarcinoms bilden.

Diejenigen, die als Grundlage der Einteilung nur das Mengenverhältnis zwischen Krebsparenchym und Bindegewebe oder nur das Mengenverhältnis der einzelnen Krebszellnester berücksichtigt haben, können wohl übergegangen werden. Trotzdem sehen wir aber auch dann noch weitgehende Unterschiede in der Einteilung sowohl als auch in der Namensgebung der einzelnen Carcinomtypen, selbst wenn derselbe gemeint

ist. Bei der großen Einteilung der Carcinome sind heute wohl zwei Richtungen maßgebend, für die hier kurz als Beispiele einige Hauptvertreter genannt seien. Die eine Richtung ist die, die auf histogenetischer Basis ihre Einteilung aufbaut, für die als Vertreter hier *Borst* genannt sei, der sie bekanntlich nach ihrer Abstammung vom Drüsenvor- bzw. Deckepithel einteilt, da er trotz aller Schwierigkeiten, im einzelnen Falle darüber eine sichere Entscheidung zu treffen, diese Art der Klassifizierung als wissenschaftliche Grundlage für eine Carcinomeinteilung ansieht. Natürlich sind bei den weiteren Ausführungen die morphologischen Unterschiede entsprechend berücksichtigt.

Ein großer Teil der anderen Autoren stellt jedoch die Morphologie der Carcinomzellen für die Gruppierung mehr in den Vordergrund. So hält z. B. v. *Hansemann* die Morphologie für die einzige Grundlage zur Geschwulstbenennung, ein Standpunkt, der nach *Krompecher* auch auf der Pariser internationalen Krebskonferenz 1910 der vorherrschende gewesen sei. So teilt auch *Orth* die Carcinome in die 3 Unterarten: Cancroid, Adenom (am besten mit dem Zusatz maligne) und Cancer ein, wo beim Cancroid und Adenom die Zellen noch eine regelmäßige den physiologischen Vorbildern entsprechende Lagerung zeigen, während die Zellen der dritten Gruppe regellos, völlig atypisch gelagert sind. Auch im *Schnausschen* Lehrbuch und bei *Ziegler* ist diese Einteilung beibehalten, nur daß dort die Gruppe III Carcinoma simplex genannt wird. Letztere Gruppe erscheint allerdings ja überhaupt unter verschiedenen Namen, wie z. B. Rundzellenkrebs, Medullarkrebs usw. Eine kompliziertere Einteilung finden wir dann bei *Ribbert*, der 1. verhorndes Plattenepithelcarcinom, 2. hornfreies adenogenes Hautcarcinom, 3. Zylinderzellenkrebs und 4. Drüsenepithelecarcinom unterscheidet. Auch *Schwalbe* macht in seinem Lehrbuch eine eingehendere Unterteilung, da ihm die *Orthsche* nicht genügt, in 1. zelluläre Epitheliome (Plattenepithelkrebs) mit den Unterabteilungen a) verhornder Plattenepithelkrebs (Cancroid), b) nicht verhornder zelluläres Epitheliom oder Retezellencarcinom und 2. adenogene Carcinome mit den Unterabteilungen a) Adenocarcinom, b) Cancer Orths (gleich infiltrierendes Carcinom mit groß und klein alveolarer sowie infiltrierender Form) dann 3. Gallertcarcinom. Aus diesen wenigen Beispielen sieht man, daß in der Frage der Carcinomklassifizierung sehr viel verschiedene Ansichten bei den führenden Pathologen herrschen, die das ganze Gebiet sehr unübersichtlich machen, besonders wenn die einzelnen Forscher noch gegenseitig an den von ihnen gewählten Namen Kritik üben.

In den Lehrbüchern der speziellen pathologischen Anatomie und in den Lehr- bzw. Handbüchern der Gynäkologie sind vielfach nur cursorisch die Hauptvertreter der am Collum vorkommenden Carcinome genannt und auch dort finden wir wie in der allgemeinen Pathologie keine

einheitliche Namensgebung. Um die verbreitesten Lehrbücher zu nennen, so finden wir von *Aschoff* in dem betreffenden Kapitel erwähnt, daß beim Cervixcarcinom mikroskopisch der Basalzellenkrebs vorherrscht, während die Portiocarcinome mehr den Charakter verhornernder Plattenepithelkrebse mit allen Übergängen zu den nicht verhornten Formen wie in der Cervix haben. *Kaufmann* findet bei den Portiocarcinomen solche, die sich ganz wie die Plattenepithelkrebse der Haut verhalten, andere mehr mit dem Charakter der Basalzellenkrebs und solche vom Typus des Adenocarcinoms bzw. des Zylinderzellenkrebses. Die Cervixcarcinome seien in der Regel Adenocarcinome, selten Plattenepithelkrebse. Soweit in den gynäkologischen Lehr- bzw. Handbüchern eine genauere histologische Einteilung gemacht ist, sei hier *Winter* genannt, der die Carcinome des Uterus in die Gruppen der Platten- und Zylinderzellenkrebs teilt und die Zwischenformen nicht genauer bezeichnet, sondern nur auf die verschiedenen Zellen hinweist, die nach den Studien von *Hansemann* den verschiedenen Stadien der Anaplasie des ursprünglichen Ausgangsepithels entsprächen. Diejenigen, die sich mit am ausgedehntesten mit dem Uteruscacinom und damit auch mit der Morphologie sowie der Einteilung der verschiedenen Formen beschäftigt haben, sind ohne Zweifel *Schottländer* und *Kermauner*. Auch sie nehmen zum Ausgangspunkt ihrer Einteilung die Morphologie und ihrem System folgen andere bei ihren Veröffentlichungen, wie z. B. *Obata*, *Liegner*. Auch *Frankl* nimmt in dem *Liepmannschen* Handbuch der gesamten Frauenheilkunde dieselbe Einteilung vor. Nach einer eingehenden Kritik und Erwähnung der üblichen, auch hier großenteils genannten Gruppierungen trennen *Schottländer* und *Kermauner* die Uteruskrebse in 1. solide, 2. primär drüsige, z. T. sekundär solide Krebse. Für Ausnahmefälle wird noch: eine Kombination primär solider und primär drüsiger Krebsbildung genannt. Sie verzichten ausdrücklich dabei auf den Namen Plattenepithelkrebs, weil derselbe genetisch nicht immer zutrifft und andererseits auch ein großer Teil der gewöhnlich so bezeichneten Krebsformen die formalen Charaktere desselben nicht besäße. Zur weiteren Differenzierung werden dann die soliden Formen noch in reife, mittelreife und unreife geschieden. Diese Einteilung gilt dann auch für die sekundär soliden Formen der primär drüsigen Krebse.

Es wird also bei einem Krebs, der aus primär drüsigem Aufbau mit sekundär soliden Partien besteht, etwas über die Reife seiner soliden Partien ausgesagt, ohne daß dieses Urteil auch für die drüsigen Teile gilt. Auf diese dann sehr verwickelt werdende Einteilung und Namensgebung weist auch *Krompecher* mit Recht hin gleichzeitig jedoch unter Anerkennung dieses Versuches der beiden Verfasser, eine Einteilung zu schaffen, in der die Abstammung, das zelluläre Verhalten sowie das morphologische Merkmal mit enthalten ist. Auch auf die Schwierigkeit

immer die Abstammung vom Oberflächenepithel (primär solide) oder Drüseneipithel (primär drüsig) zu erkennen, macht *Krompecher* aufmerksam. Außerdem ist nicht recht einzusehen warum nicht schon lange als Begriffe eingeführte Namen wie z. B. Cancroid oder verhornernder Plattenepithelkrebs weiter gebraucht werden sollen, besonders da man es doch nicht umgehen kann, dieselben des Verständnisses halber immer wieder anzuführen. Dagegen üben *Schottländer* und *Kermauner* eine ziemlich scharfe Kritik an dem Basalzellenkrebs *Krompechers*, auf dessen eingehende Einteilung der Uteruscarcinome wir weiterhin noch zu sprechen kommen müssen. Der Name Basalzellenkrebs — das Endotheliom *Borsts*, das Coriumcarcinom *Borrmanns*, das hornfreie adenogene Hautcarcinom *Ribberts*, das nicht verhorrende zelluläre Epitheliom *Schwälbes* — ist ja verschiedentlich angegriffen worden, vgl. z. B. *Schwalbe*, hat sich aber doch wohl heute seinen Platz in der Nomenklatur erobert wie auch aus der oben erwähnten Ansicht *Aschoffs* über die Collumcarcinome hervorgeht.

Krompecher unterscheidet bei der Klassifikation der Uteruskrebse 1. differenziertzellige Krebse, a) Plattenepithelkrebs (verhornernder gleich Cancroid, nicht verhornernder), b) Zylinderepithelkrebs und 2. nicht differenziertzellige Krebse gleich Basalzellenkrebs. Bei der Tabelle seines Materials macht er bzgl. der Collumcarcinome, die hier besonders interessieren, noch die weitere Unterscheidung in 1. Basalzellenkrebs von solidem Typus, 2. solche vom Parakeratosotypus, 3. solche mit teilweiser Differenzierung zu Plattenepithelkrebsen und 4. solche, welche von den Carvix- bzw. von den Erosionsdrüsen ausgegangen sind.

Bezüglich des Namens wehrt er sich in der Arbeit noch einmal gegen die von *Schottländer* und *Kermauner* u. a. wegen der aus dem Namen evtl. herauszulesenden histogenetischen Bedeutung und will ihn nur rein morphologisch aufgefaßt wissen. Er versteht unter diesen Krebsen solche, die aus wenig oder gar nicht differenziertem embryonalem Epithel zusammengesetzt sind. Und zwar sollen diese Basalzellenkrebsen nicht nur aus dem Plattenepithel ihren Ausgang nehmen, sondern auch adenogen entstehen können, d. h. denjenigen kleinen, rundlichen undifferenzierten Zellen entsprechen, aus denen sich das Zylinder- und Drüseneipithel regeneriert.

Von *Schröder* ist schon in seinem Vortrage auf der Nordwd. Ges. f. Gynäkologie 1922 bzgl. der Einteilungsversuche der Collumcarcinomformen gerade auf die Bedeutung der Müllerschen Epithelzelle in diesem Zusammenhang hingewiesen, da sie die Fähigkeit besitzt, sich sowohl nach der Seite des Platten- wie des Zylinderepithels entwickeln zu können. Dieses an sich normale Differenzierungsvermögen bildet eine gute Grundlage für die Klassifizierung der entarteten, an sich auch von ihr ab-

stammenden Zellkomplexe, je nachdem die Zellen noch einen ganz un-differenzierten Charakter an sich und in ihren Wuchsverbänden zeigen oder ob sie sich nach der Seite der hochentwickelten Zylinderzelle bzw. des geschichteten Plattenepithels entwickelt haben. Daß gerade auch bei letzteren ein Hinausschießen über die physiologische Form vor-kommt, ist ja bei diesen Carcinomen ein häufiges Vorkommnis, daß auf die ungehemmte Wachstumsenergie dieser, keiner normalen Regelung mehr unterliegenden Zellen hinweist. In seinem Lehrbuch hat dann *Schröder* seine Einteilung auf diesem Gedanken aufgebaut, wobei er darauf hin-weist, daß es sich nicht um ganz scharf voneinander abgegrenzte Formen handelt, sondern daß dieselben nebeneinander bestehen können, oder auch Grenzfälle zwischen zwei Formen erscheinen, eine Tatsache, die bei einer Klassifizierung biologischer Formen natürlich ist.

Es werden folgende 6 Gruppen geschieden: 1. das nichtdifferenzierte, unreife Carcinom, 2. Carcinome mit der Neigung zur drüsigen Differen-zierung, 3. deutliche Adenocarcinome, 4. mittelreife Carcinome mit ge-ringer Neigung zur Plattenepithelformation, 5. Carcinome mit deutlicher Neigung zur Plattenepitheldifferenzierung und 6. verhorrende Platten-epithelcarcinome.

Ich habe nun das Material der hiesigen Klinik an Collumcarcinomen aus der Zeit vom 1. X. 1922 bis zum 1. VIII. 1924 noch einmal durch-gesehen und möchte an der Hand dieses 112 Fälle umfassenden Materials die einzelnen von *Schröder* aufgestellten Typen noch einmal kurz be-schreiben, da uns diese Einteilung als die übersichtlichste und gleich-zeitig den Wuchsverhältnissen und -lichtungen der Carcinome am besten zu entsprechen scheint.

Die Gruppe 1 enthält die völlig regellos wuchernden, keinerlei An-zeichen einer Differenzierung zeigenden Formen. Sie wachsen breit infiltrierend, in kleinen Zügen, teilweise auch in einzelnen Gruppen in das Gewebe ein, vielfach nehmen sie die Form des sonst unter dem Namen Scirrhous bekannten Krebses an, deren Vertreter wohl alle zu dieser unreifsten Form gerechnet werden müssen. Die Zellen selbst sind teilweise mehr gleichmäßig oval, meistens herrscht aber starke Vielgestal tigkeit vor: alle Zellformen sind vertreten, teils mit chromatinarmen, teils mit chromatinreichem Kern. Vielfach kommen Syncytien, zusammen-gesinterte Zellkomplexe oder richtige Riesenzellen mit reichlichen Mitosen vor. Kurz gesagt handelt es sich um ganz regellose Wuchsformen mit starker Polymorphie der Zellen; gerade die Wuchsform der Carcinome sagt ja oft am meisten über ihren Charakter aus, während die Form der einzelnen Zellen in allen Reifezuständen wechseln kann. Unter den durchgesehenen Präparaten waren 9 hierher zu rechnen (also ca. 8 %).

Die zweite Gruppe bildet den Übergang zu den mehr drüsigen For-men; vielfach findet man auch Übergänge zu der weiterhin zu schildern-

den Gruppe 4, d. h. es finden sich gemischt mit kompakten Zellhaufen unregelmäßig gestaltete Hohlräume mit mehreren übereinander geschichteten meist kubischen, aber auch zylindrischen Zellen mit radiärer Anordnung, die auch an den schon ganz ausgefüllten Hohlräumen noch zu erkennen ist. Weiterhin sieht man auch mehr netzartige Bilder, die jedoch keine Zerfallserscheinungen darstellen, sondern unvollkommen einen drüsigen Aufbau nachahmen. Die Zellen selbst zeigen z. T. vielgestaltigen Charakter, z. T. aber auch mehr gleichmäßige Gestalt mit mehr hellerem Protoplasma auch in den Abschnitten, wo es sich schon um kompakte Schläuche handelt. An einem Mucikarmpräparat war sehr schön auch die schleimbildende Fähigkeit zu sehen, die auf die Abstammung vom Zylinderepithel hinwies, trotzdem es sich schon teilweise um kompakte Partien handelte. Von diesen Formen fand ich 4 (ca. 3,5%) unter dem Material.

Zur Gruppe 3 gehören die sonst unter dem Namen Adenocarcinome gehenden Formen, die am Collum auch verhältnismäßig selten vorkommen. Sie bilden die vollkommendste Form der nach der Seite der Zylinderzelle sich differenzierenden Carcinome. Sie bilden bekanntlich schlauchförmige, z. T. bizarre mit Einstülpungen versehene Hohlräume, die durch ziemlich schmale Bindegewebsbündel voneinander getrennt sind. Sie bilden deutlich Schleim und zeigen oft eine übermäßige Vakuolenbildung in den mehrreihig in und übereinander geschichteten Zellen. Unter den Fällen befanden sich 3 (ca. 2,5%) von dieser reinen Form.

Die bei weitem größte Gruppe umfaßt Nr. 4. Es sind die sog. soliden Formen, die meist in breiten Schläuchen und Zellhaufen gut abgegrenzt im Gewebe liegen. Vielfach erscheinen sie auch girlandenförmig, wenn, was häufig ist, zentraler Zerfall eintritt. Es liegen viele Reihen Zellen übereinander, die sich anscheinend vom Rande entgegen wachsen. Sie zeigen in ihren reinen Formen noch keine Differenzierung nach der Mitte zu. Die Zellen sind plasmaarm mit chromatinreichem Kern und von meist ovaler, aber auch länglicher sogar spindeliger Form. In sehr vielen Fällen besteht am Rande schon ein mehr oder weniger deutlicher Saum, der eine Andeutung von Epithelaufbau zeigt und an die untersten Zelllagen des Stratum germinativum des geschichteten Epithels erinnert. Es sind dies die Reihen von radiär oder pallisadenartig über- und ineinander in allerdings unvollkommener Nachahmung des Vorbildes geschichteten Zellen kubischer oder angedeutet zylindrischer Art. Letztere Anordnung vermißt Krompecher bei seinen als Basalzellen bezeichneten Formen, unter welche Gruppierung bei seiner Einteilung u. a. diese Gruppe 4 zu rechnen wäre. Daß auch Formen der Gruppe 1 mit den eben geschilderten wechseln können, ist weiter nicht verwunderlich. Schwierigkeiten macht es schon öfters, eine Abgrenzung gegen die nächst-

folgende Gruppe zu finden, da öfter mal in den soliden Zellkomplexen sich Schichtungskugeln finden oder auch plötzlich an die Vorstadien der Verhornung erinnernde Bilder auftreten können. Unter diese Gruppe habe ich 58 (ca. 52%) Fälle einreihen müssen.

Es folgt die Gruppe 5, zu der die eben genannten Fälle zwanglos überleiten, wenn die Andeutung zum geschichteten Plattenepithel deutlicher werden. Es muß der Name eben dann gegeben werden, wenn überwiegend Andeutungen oder wenigstens vermehrt zum Plattenepithelaufbau vorhanden sind, was u. U. von dem einzelnen Betrachter verschieden beurteilt werden kann. Der grob histologische Aufbau in kompakte Zellkomplexe ist ähnlich der 4. Gruppe, jedoch schichten sich die Zellen mehr nach dem Plattenepithelcharakter, wenn auch häufig nicht durchgehend, sondern mehr fleckweise. In ausgesprochenen Fällen lagern sich auf die aus kubischen oder mehr zylindrischen Zellen bestehenden Randsäume Gruppen von Riffzellen, denen dann sich immer mehr abplattende Zellen anschließen, die dann in eine mehr homogene Masse zusammenfließen mit dahineingelagerten Kernen. In anderen Fällen ist dieses Bild nicht so ausgesprochen, sondern zeigt an einzelnen Stellen eingestreut öfters unter Übergehen der Riffelzellage die der obersten Lage entsprechenden hellen, schon nahe vor der Verhornung stehenden Zellagen. Ebenso findet man verschieden im Grade der Ausdehnung eingelagert in Kugelform geschichtete Zwiebelform nachahmende in der Mitte der Kugel platte Zellen mit noch vorhandenem Kern, die sozusagen Vorstadien der richtigen Hornperlen sind. Alle diese sozusagen karikaturartig verzerrten Formen von Plattenepithelaufbau müssen in diese Gruppe gerechnet werden. Solche Formen waren 30 im Material vorhanden (ca. 27%).

Dem Grade ihrer Differenzierung entsprechend zeigen den aufgeprägtesten Charakter die Formen der letzten Gruppe 6, die verhornenden Plattenepithelcarcinome, von denen ich 8 Fälle unter dem Material gefunden habe (ca. 7%). Grob histologisch weisen sie einen Aufbau in Zapfen, Bändern usw. auf mit allen Charakteristis eines verhornenden geschichteten Plattenepithels. Es folgen den untersten Zellagen wieder, diesmal noch ausgeprägter, die Lage der Riffelzellen mit den sich darauf aufbauenden platten Zellen mit der scharfen Konturierung, die dann schließlich nach oben hin verhoren und abschilfieren. Vielfach bilden sich auch die bekannten Hornkugeln, deren Schichtung weiter oben in ihren Vorstadien schon beschrieben wurden, nur daß die innersten Zellen eine homogene Hornmasse bilden unter Verlust ihrer Kerne. Zu allem diesem kommt noch, daß gerade diese Formen besonders reich sind an Mitosen, Riesenzellbildung und Polymorphie der Zellen.

Es sollte mit der kurzen Beschreibung der einzelnen Typen der an unserer Klinik gebräuchlichen Einteilung noch einmal an einem neuen

Material auf sie hingewiesen werden, da sie u. E. am besten die fließenden Übergänge der einzelnen Carcinomformen des Collumcarcinoms darstellt, andererseits aber auch die Richtung weist, in der diese pathologischen Wucherungsformen sich vom am wenigsten differenzierten Ausgangstyp aus bewegen. Ob eine Möglichkeit besteht, von solchen Erwägungen aus über die mehr oder weniger bösartigen Formen rein morphologisch ein Urteil zu fällen und in diesem Sinne auch über den Wert der eingeschlagenen Therapie, z. B. der Strahlentherapie, zu urteilen, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Die notwendige Voraussetzung dazu ist aber eine den morphologischen Eigenheiten des Carcinoms entsprechende Einteilung.

Literaturverzeichnis.

- v. Hansemann*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **13**, 1. 1913. — *Krompecher, E.*, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1913, S. 373. — *Orth, J.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1908, Nr. 11, S. 445. — *Obata, J.*, Arch. f. Gynäkol. **99**, 474. 1913. — *Liegner, B.*, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **18**, 329. 1913. — *Krompecher, E.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **81**, 299. 1919. — *Schröder, R.*, Nordwestdt. Ges. f. Gynäkol., Sitzg. v. 13. V. 1922; s. Ref. Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 37.