

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Wieden und dem Laboratorium der österreichischen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit in Wien. — Vorstand: Professor Dr. Carl Sternberg.)

Über einen Hornkrebs der Gallenblase.

Von

Dr. Tatsuo Awoki (Utsunomya, Japan).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Mai 1925).

Carcinome, die sich aus einer anderen Epithelart aufbauen, als nach ihrem Mutterboden zu erwarten wäre, haben seit langem die Aufmerksamkeit der Untersucher auf sich gelenkt, da die Aufhellung ihrer Histogenese begreiflicherweise große Schwierigkeiten macht und zur Aufrollung der Metaplasiefrage Veranlassung gibt. In erster Linie kommen hier Plattenepithelcarcinome in Betracht, welche auf Schleimhäuten entstehen, die von Cylinderepithel überkleidet sind, also Hornkrebs der Trachea, der Bronchien bzw. in bronchiektatischen Kavernen, des Magen-Darm-Schlauchs, des Corpus uteri, ganz besonders aber der Gallenblase. *Herxheimer* faßt solche Geschwülste unter dem Namen „heterologe Cancroide“ zusammen und will damit zum Ausdruck bringen, daß das Epithel dieser Gewächse einen vom Mutterboden *gänzlich* verschiedenen Charakter besitzt. Die verhältnismäßige Seltenheit derartiger Beobachtungen mag die Mitteilung des folgenden Falles rechtfertigen.

Die durch Operation gewonnene Gallenblase (Abb. 1) hat (nach Härtung in Alkohol) einen Höhendurchmesser von $6\frac{1}{2}$ cm, im Fundus eine Breite von $5\frac{1}{2}$ cm, im Halsteil von 4 cm. Im Cavum der Gallenblase liegen mehrere schön facetierte, milchweiße Konkrementen. Die Wand des Fundus ist durchschnittlich 4 mm breit, ziemlich fibrös, überall von Schleimhaut überkleidet, in welcher kürzere und längere, verzweigte Leisten zu sehen sind. Durch diese werden seichte, grubige Vertiefungen umgrenzt. Gegen den Gallenblasenhals zu wird die Wand ziemlich unvermittelt sehr breit, erlangt stellenweise eine Breite bis zu $1\frac{1}{2}$ cm. In diesen Anteilen besteht sie aus einem derben, weißen Gewebe, das ohne deutliche Grenze in eine trockene, epidermisähnliche, teilweise auch weichere, in das Lumen der Gallenblase verschieden weit vorragende Aftermasse übergeht. Diese füllt in der Gegend des Gallenblasenhalses das Lumen der Blase vollständig aus und verlegt die Abgangsstelle des Ductus cysticus. An einer Stelle oberhalb des Gallenblasenhalses bildet die gleiche bucklige Aftermasse einen haselnußgroßen, tief in die Wand hineinreichenden Knoten, der sich gegen das umgebende fibröse, weiße Gewebe scharf absetzt.

Histologischer Befund: Im Fundus der Gallenblase ist ihre Schleimhaut überall von einer nirgends unterbrochenen, einreihigen Lage hohen Zylinderepithels überkleidet, das glatt ausgespannt ist und sich nirgends in die Tiefe ein-senkt. Nur in weiten Ab-ständen bildet die Schleim-haut schmale, niedrige, gleich-falls von Zylinderepithel über-kleidete Falten, die sich gegen das Lumen zu erheben. Unter dem Epithel finden sich reich-lich dünnwandige, prall mit Blut gefüllte Gefäße, in deren Umgebung sehr reichlich Lymphocyten und Plasma-zellen und zwischen ihnen auch Leukocyten liegen. Die-selben Zellzüge finden sich stellenweise auch zwischen den Bündeln der Muskel-schicht, namentlich aber in diffuser Verteilung innerhalb der stark verbreiterten Tunica fibrosa, wo sie oft größere Anhäufungen bilden. An der Tunica subserosa und Tunica serosa keine wesentliche Ver-änderung.

In der Nähe der Ge-schwulst finden sich im ober-flächlichen Epithelbelag mit-ten zwischen den Zylinder-epithelzellen kleinste Inseln mehrreihigen Plattenepithels. An solchen Stellen ist das unterliegende Stroma kern-arm, fibrös. Diese Zone kallösen Gewebes nimmt gegen den Tumor hin an Breite immer mehr zu und erlangt innerhalb des letzteren eine sehr beträchtliche Mächtig-keit. In der unmittelbaren Umgebung der Geschwulst werden die Zylinderepithelzellen der Schleimhaut immer niedriger, mehr kubisch, um allmählich in typisches Plattenepithel überzugehen (Abb. 2). Das Protoplasma der kubischen Zellen ist teilweise stark vakuolisiert. In den Randteilen der Ge-schwulst findet sich an der Oberfläche ein mehrschichtiges Plattenepithel, das sich

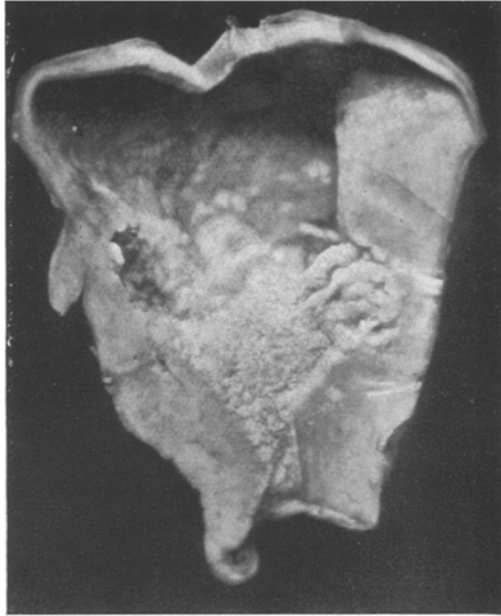


Abb. 1.

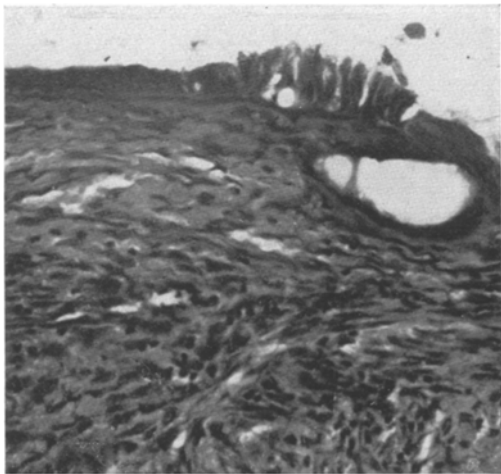


Abb. 2.

in Form sehr verschieden breiter und sehr verschieden langer Zapfen und Stränge in die Tiefe erstreckt. Weiter gegen die Mitte der Geschwulst zu ist ihre Oberfläche in großer Ausdehnung völlig nekrotisch und zerklüftet. Nur stellenweise sind hier kleine Inseln von Plattenepithel erhalten.

Die Geschwulst wird von größeren und kleineren Zapfen und Nestern von Plattenepithel gebildet, die oft zu großen Herden zusammenfließen, alle Schichten der Gallenblasenwand durchsetzen und vielfach bis an die Serosa heranreichen (Abb. 3). Zwischen diesen Epithelnestern liegt ein schwieliges Bindegewebe, in dem sich herdwweise auch größere Anhäufungen von Lymphocyten finden. Innerhalb der in den oberflächlichen Lagen der Geschwulst befindlichen Plattenepithelzapfen zeigen zentral gelegene Zellgruppen oft vollständige Verhornung und stellen kernlose,

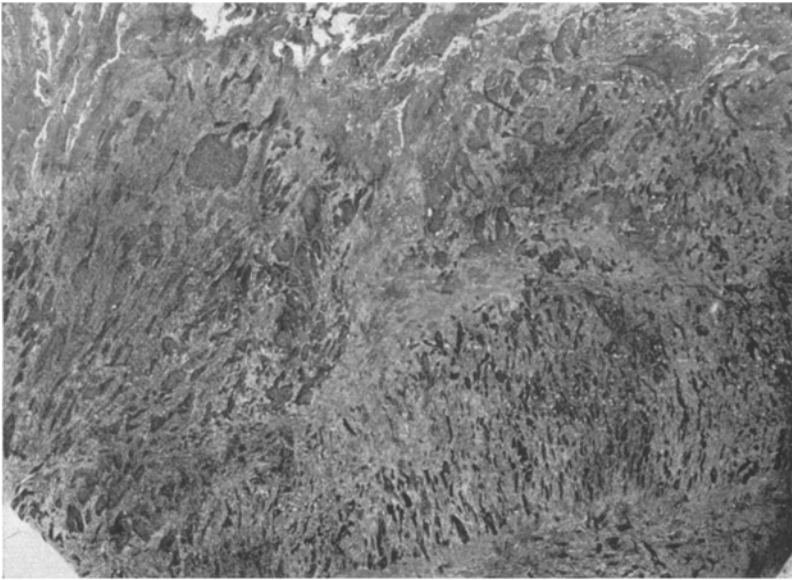


Abb. 3.

mit Eosin stark rot gefärbte, homogene Schollen dar. In manchen Zellzapfen erlangt die Verhornung größere Ausdehnung, einzelne Zapfen sind vollständig verhornt, oft sieht man auch die bekannte konzentrische oder zwiebelschalenähnliche Schichtung der Plattenepithelien (Abb. 4). Die Gallenblasenmuskulatur ist im Bereiche der Geschwulst nahezu vollständig geschwunden und nur mehr da und dort in kleinen Resten erkennbar. Auch elastische Fasern sind im allgemeinen nur in geringer Zahl, meist in Form dünner Fäserchen oder Bruchstücke solcher darstellbar, mehrfach bilden sie konzentrische Ringe in der Umgebung der Krebsnester. An den Zellen letzterer lassen sich mit verschiedenen Färbungen, am schönsten mit der Malloryschen Methode, in einwandfreier Weise Stachelfortsätze nachweisen. Ferner gelang es uns an vielen Stellen der Geschwulst mit Hilfe der Beneke'schen Färbung Epithelfasern darzustellen, während wir den Nachweis von Eleidin mit keiner der verwendeten Methoden einwandfrei zu erbringen vermochten.

Die histologische Untersuchung ergab mithin den typischen Befund eines verhornenden Plattenepithelkrebses, wobei insbesondere auf den

Nachweis von Stachelzellen, Epithelfasern und Verhornung Gewicht gelegt werden soll. Die Schleimhaut in dem geschwulstfreien Anteil war, wie sonst, von Cylinderepithel überkleidet, nur in der Nähe des Tumors fanden sich hier und da kleinste Inseln von Plattenepithel mitten zwischen Cylinderepithelien.

Gleichartige Geschwülste der Gallenblase sind bisher nur in geringer Zahl mitgeteilt worden, obzwar sie nicht so selten sind. *Ceccarelli*

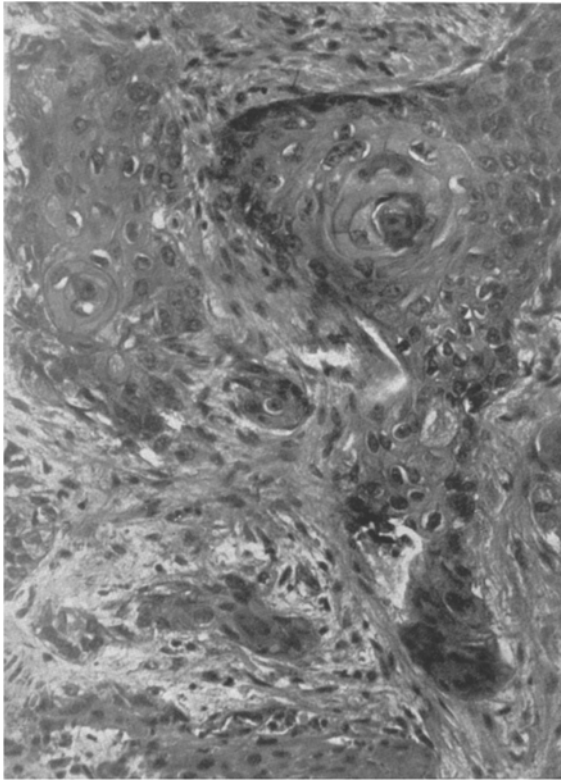


Abb. 4.

konnte bis zum Jahre 1923 nur 25 Fälle aus der Literatur zusammenstellen, welchen er eine eigene Beobachtung hinzufügte*). Er teilt die hier in Betracht kommenden Gewächse der Gallenblase in drei Gruppen ein:

*) Hierbei sind aber nicht mitgerechnet 2 von *Lubarsch* kurz erwähnte und von seinem Assistenten Dr. *Pollack* genauer beschriebene Fälle von Kankroiden der Gallenblase (Arb. a. d. pathol. Inst. Posen 1901, S. 49, 50 und S. 157, 158) und 5 weitere, die *Lubarsch* nur in einer Anmerkung (Ergebnisse Jahrg. X, S. 658) erwähnt.

Zur ersten Gruppe gehören jene Fälle, in welchen sich in einem Cylinderzellenkrebs eine sekundäre, epidermoidale Umwandlung der oberflächlichen Zellagen findet. Eine zweite Gruppe bilden jene Gewächse, die ausschließlich aus Plattenepithel bestehen, Verhornung zeigen und Epithelperlen bilden, während in einer dritten Gruppe ein Plattenepithel- und ein Cylinderepithelkrebs miteinander vereinigt sind. Letztere Geschwulstform wird auch als Doppelcarcinom oder Mischcarcinom beschrieben. In der erstgenannten Gruppe von Tumoren handelt es sich nicht um Umwandlung von Cylinderepithel in echtes Plattenepithel, sondern um eine Abplattung der oberflächlichen Zellagen, also um Formveränderung der Zellen oder Pseudometaplasie nach *Lubarsch*, Allo- oder Dymorphie nach *Orth*, histologische Akkommodation nach *Borst*. Diese Fälle können hier außer Betracht bleiben. Nur die beiden anderen Gruppen umfassen wirkliche Plattenepithelkrebse der Gallenblase.

Der Zusammenstellung von *Ceccarelli* zufolge gehören 6 Fälle in die dritte Gruppe, während alle übrigen reine Plattenepithelkrebse darstellen. Wie ist nun ihre Entstehung zu erklären?

Cancroide auf Schleimhäuten, die normalerweise von Cylinderepithel überkleidet sind, werden, wenn ein Herüberwachsen von Plattenepithel aus der Umgebung ausgeschlossen werden kann, entweder auf versprengte Keime zurückgeführt oder durch Metaplasie erklärt. Eine Verlagerung von Plattenepithelinseln in die Gallenblasenschleimhaut ist, wie übereinstimmend betont wird, schwer vorstellbar, da in dem in Betracht kommenden Gebiete Plattenepithel normalerweise nicht vorkommt; es bleibt mithin nur die Annahme einer Metaplasie übrig. Hier besteht aber die Schwierigkeit darin, daß Umwandlung reifer, vollkommen ausdifferenzierter Cylinderzellen in Plattenepithelien äußerst unwahrscheinlich ist. *Herzheimer* entwickelt daher die Vorstellung, daß in den in Betracht kommenden Fällen eine entwicklungsgeschichtliche Abweichung in der Art vorliege, daß in seltenen Ausnahmefällen einzelne Zellgruppen in der Gallenblasenschleimhaut „auf der ganz frühzeitigen embryonalen Stufe eines durchaus indifferenten Epithels stehenbleiben“.

Dieses indifferente Epithel vermag sich sowohl zu Cylinder- als auch zu Plattenepithel zu differenzieren und würde mithin den Mutterboden für Plattenepithelcarcinome bilden; auch die Entstehung der sogenannten Doppelcarcinome der Gallenblase wäre durch diese Annahme leicht verständlich.

Eine andere Auffassung vertritt *Lubarsch*. Er nimmt an, daß unter dem Einfluß chronisch entzündlicher oder nekrotisierender Prozesse eine Umdifferenzierung an den sich neu bildenden Zellen und Geweben Platz greift. Gehen diese Zellen zugrunde, so können „die sich neu bildenden, im Stadium physiologischer Entdifferenzierung befindlichen

Zellen unter den veränderten Bedingungen eine veränderte Struktur annehmen, die für gewöhnlich diesen Zellen nicht zukommt“.

Lubarsch spricht daher von einer Art atypischer Regeneration oder einer „Wucherung mit Umdifferenzierung“, *Borst* von einer „Regeneration mit Umdifferenzierung“.

Diese Auffassung würde eine wesentliche Stütze erfahren, wenn die „Umdifferenzierung“ nicht nur bei Geschwulstbildung, sondern auch im Verlaufe chronisch-entzündlicher Prozesse vorkäme. Tatsächlich ist dies an manchen Stellen, wie z. B. im Bereiche des Respirationstraktes, nicht so selten der Fall. Anders in der Gallenblase, in welcher einschlägige Befunde anscheinend nur sehr selten erhoben wurden. So hat z. B. *Deetz* in 300 Gallenblasen, von welchen viele entzündlich verändert waren oder Steine enthielten, in gleicher Weise wie früher *Janowsky* oder später *de Paoli*, niemals Plattenepithelinseln gefunden. Andererseits fand aber *Lubarsch* in einem Fall von chronischer Cholecystitis (mit Gallensteinen und Hydrops) in der Nähe der Spitze der Gallenblase eine Insel echten verhornenden Plattenepithels sowie eine Wucherung, die das Bild eines spitzen Condyloms darbot. Hieraus ergibt sich also, daß, wenn auch äußerst selten, eine Epidermisierung der Gallenblasenschleimhaut im Anschluß an chronische Entzündungen vorkommt, daß also eine Umdifferenzierung des Cylinderepithels der Gallenblase (im Sinne von *Lubarsch*) zwar in der Regel nur bei Tumorbildung, vereinzelt aber auch ohne solche auf Grund einer chronischen Entzündung auftritt.

Schridders Erklärung der Metaplasie geht von seinen Untersuchungen über die Entwicklung des Oesophagusepithels aus. Er fand, daß die entodermalen Zellen sich nach zwei Richtungen differenzieren, d. h. einerseits typisches Plattenepithel, andererseits Cylinder- und Drüsenepithel bilden können. Durch diese Befunde läßt sich also seiner Ansicht nach „auf natürliche Weise erklären, wie z. B. in den Bronchien, in der Gallenblase usw. Pflasterepithel oder Pflasterepithelgeschwülste entstehen“. Diese Schlußfolgerung deckt sich also nahezu vollständig mit der oben wiedergegebenen Auffassung *Herxheimers*, welcher daher in den Befunden *Schridders* eine wesentliche Stütze seiner Erklärung erblickt. *Lubarsch* unterstreicht aber nachdrücklich den Unterschied, der zwischen diesen und seinen Anschauungen besteht. In *Schridders* Befunden handelt es sich um embryonale Zellen, die eine ihnen inwohnende, embryonale Entwicklungsfähigkeit postembryonal beibehalten; in diesem Falle liegt keine Metaplasie vor. Nach *Lubarsch* handelt es sich aber um bereits einseitig differenzierte Zellen, die auf dem Umwege über entdifferenzierte Tochterzellen neue Zellen mit neuen Differenzierungen bilden, die ihnen normalerweise nicht zukommen.

Eine sichere Entscheidung zwischen den beiden hier kurz skizzierten Erklärungsmöglichkeiten der Plattenepithelcarcinome in Gallenblasen ist auf Grund der morphologischen Befunde begreiflicherweise nicht möglich. Die Seltenheit dieser Geschwulstform*) im Verhältnis zur verhältnismäßigen Häufigkeit der Gallenblasencarcinome legt den Gedanken nahe, daß in solchen Fällen besondere Verhältnisse des Mutterbodens vorliegen könnten. Daß diese aber darin bestehen, daß hier indifferente Zellen im Sinne *Herxheimers* bzw. Zellen eines früheren, embryonalen Entwicklungsstadiums im Sinne *Schriddes* liegengeblieben sind, ist natürlich weder zu beweisen noch mit Sicherheit zu widerlegen, ist aber eigentlich nicht sehr wahrscheinlich. Kommen nämlich derartige Überbleibsel aus der embryonalen Entwicklung überhaupt vor, so müßte man wohl erwarten, daß sie bei der Häufigkeit auch schwerer Entzündungsprozesse in der Gallenblase nicht so extrem selten in Erscheinung treten, wie dies, wenn man von den Carcinomen absieht, tatsächlich der Fall ist. Andererseits wissen wir aber, daß Krebsentwicklung stets mit Entdifferenzierungen, häufig auch mit sehr beträchtlichen Umdifferenzierungen der Zellen des Mutterbodens einhergeht.

Was *Hansemann* als Anaplasie bösartiger Tumoren bezeichnet, besteht ja neben der Zunahme an selbständiger Existenzfähigkeit im wesentlichen in einem Verlust der spezifischen Differenzierung. Zahllose Erfahrungen zeigen, wie weit die Änderung des Zellcharakters in Carcinomen gehen kann, man denke z. B. an die kleinzelligen, fast lymphosarkomähnlichen Bronchialcarcinome, an die kleinzelligen, infiltrierenden Magencarcinome, die stellenweise so sehr einen chronisch-entzündlichen Prozeß vortäuschen können, daß histologisch der Krebs nur schwer erkennbar ist, an die spindelzellsarkomähnlichen Nierenkrebsen und viele andere. Es ist daher auch sehr wohl vorstellbar — allerdings ebensowenig bewiesen wie die Annahme liegengebliebener, indifferenter Zellen —, daß sich gelegentlich im Verlaufe einer weitgehenden Entdifferenzierung der Zellen an Stelle von Cyliinderepithelien ein Plattenepithel bilden kann. Es ist auch begreiflich, daß dies bei einer krebsigen Wucherung eher der Fall sein wird als unter dem Einfluß einer chronischen Entzündung. Letztere wird nur dann zu einer derartigen Umdifferenzierung führen, wenn sie lange genug andauert und immer wieder zu erneuter Regeneration Veranlassung gibt. Meist wird es sich in solchen Fällen um ein „präcanceröses“ Stadium handeln, wie die Entwicklung von Plattenepithelcarcinomen in bron-

*) *Lubarsch* gibt allerdings an, daß in seinem Material von 22 Gallenblasenkrebsen bis 1906 sich 7 Kankroide und Adenokankroide befanden. Nach persönlicher Mitteilung ist allerdings später bei größerem Material der Anteil der Gallenblasenkankroide geringer geworden, aber sein Vorkommen doch keineswegs eine Seltenheit, kaum seltener als Kankroide der Bronchien und Lungen unter den Krebsen dieser Organe.

chiektatischen, von Plattenepithel ausgekleideten Kavernen oder in epidermisierten Nierenbecken zeigt.

Auch aus dem histologischen Befund unseres Falles läßt sich vielleicht ein Anhaltspunkt dafür gewinnen, daß die Geschwulst tatsächlich aus entdifferenziertem Cylinderepithel und nicht aus präexistierenden, indifferenten Zellen entstanden ist. Wäre letzteres der Fall, so wären eine, allenfalls mehrere, mehr weniger scharf begrenzte Bildungen zu erwarten, die ziemlich unvermittelt an unverändertes Cylinderepithel der Umgebung angrenzen. In unserem Falle konnten wir aber feststellen, daß nur in der Nähe der Geschwulst, mitten in dem einreihigen Cylinderepithelbelag kleine Inseln von typischen Plattenepithelzellen gelegen waren, ohne daß hier Tumorbildung bestand, und daß am Rande der Geschwulst das Cylinderepithel allmählich in Plattenepithel überging, während sich unter demselben ein schwieriges Bindegewebe fand. Diese Befunde scheinen wohl dafür zu sprechen, daß die Plattenepithelinseln unter dem Einfluß der chronischen Entzündung und an der Stelle, wo sie am stärksten einwirkte, im Verlaufe immer wiederholter Regenerationen entstanden und in weiterer Folge in autonome Wucherung geraten sind.

Wir glauben also, daß der verhornende Plattenepithelkrebs in der Gallenblase durch „indirekte Metaplasie“, und zwar durch „atypische Regeneration“ im Sinne von *Lubarsch* oder Wucherung mit Umdifferenzierung zu erklären ist.

Literaturverzeichnis.

Ceccarelli, Arch. ital. di chir. **7**, 405. — *Janowski*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **10**, 448. — *De Paoli*, Contributo allo studio della calcolosi biliare. Perugia 1912. — *Lubarsch*, Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des hygienischen Institutes zu Posen. Wiesbaden 1901, S. 205. — *Lubarsch*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 10. Tagung, S. 198. — *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, 348.
