

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing.
Vorstand: Prof. Dr. Oberndorfer.)

Über ein eigenartiges Schleimdrüsencarcinom des Zungengrundes.

Von

Dr. Paul Kamprath,
Volontärassistent am Institut.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juli 1926.)

Vor einiger Zeit kam im Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing ein Zungengewächs zur Untersuchung, das wegen seiner Eigenart eine eingehende Betrachtung verdient. Es handelt sich um ein merkwürdiges Adenocarcinom der Zungengrundgegend. (Einkauf Nr. 272/25.)

Bei Durchsicht der Literatur fand sich eine ganze Reihe von seltenen Zungengewächsen, jedoch kaum eins, das eine große Ähnlichkeit mit dem unsrigen aufwies. Bei der immer noch großen Unsicherheit, welcher Gattung jede einzelne dieser eigentümlichen Geschwülste einzureihen sei, ist wohl jeder neue Befund der Beachtung wert.

Zuvor ist zu bemerken, daß die 68jährige Patientin in das Krankenhaus des III. Ordens, München-Nymphenburg (Vorstand Geheimrat Schindler, Krankengeschichte Nr. 546/25) kam mit folgendem Lokalbefund: In der rechten Zungenhälfte, unweit der Papillae vallatae, eine doppelt bohnen große grauweiße Geschwulst, mit intakter Oberfläche. Die Patientin bemerkte das Gewächs seit $\frac{1}{2}$ Jahr. Es wurde mittels Kocherschen Wangenschnittes herausgeschnitten.

Mikroskopischer Bericht:

Oberfläche: Das Oberflächenplattenepithel ist größtenteils erhalten, stellenweise etwas verdickt, an 2 Stellen kleine Ulcerationen. An den ulcerierten Stellen findet sich ein starker Wall eines chronisch-entzündlichen Infiltrates, neben Lymphocyten, vorwiegend aus Plasmazellen bestehend. Dazwischen kleine, perivaskuläre Blutaustritte.

Stroma: Bei Lupenvergrößerung läßt die Geschwulst eine ausgeprägte Läppchenzeichnung erkennen. Starkes, rein fibröses, ziemlich kernreiches Stroma durchzieht in unregelmäßigen, miteinander anastomosierenden Strängen den Tumor. An keiner Stelle finden sich hyaline Einlagerungen oder sonstige Zeichen einer Entartung. Dagegen sieht man um die vielen kleinen Gefäße des Stromas zahlreiche Anhäufungen von Lymphocyten und Plasmazellen, die manchmal in Form eines

langen Saumes längs angeschnittene Capillaren begleiten. Auch sonst findet sich noch einmal oberflächlich unter unversehrten Plattenepithel ein dem eingangs erwähnten ähnliches, großes entzündliches Infiltrat.

Epithelialer Anteil: Er reicht bis dicht unter das Oberflächenepithel und läßt deutlich eine zweifache Gliederung erkennen. Den Hauptbestandteil macht ein vorwiegend drüsig gebautes Gewebe aus, das sinnfällig an die Zungenschleimdrüsen erinnert; der andere Teil, im Schnitt etwa $\frac{1}{5}$ der Geschwulst ausmachend, wird von Plattenepithelien aufgebaut.

Der drüsige Anteil (Abb. 1) besteht größtenteils aus deutlichen zylindrischen Zellen. Sie sind alveolär angeordnet, umgeben schmale, verschieden gestaltete Lichtungen und sind meist ziemlich hoch, stellenweise etwas breit. Die Kerne

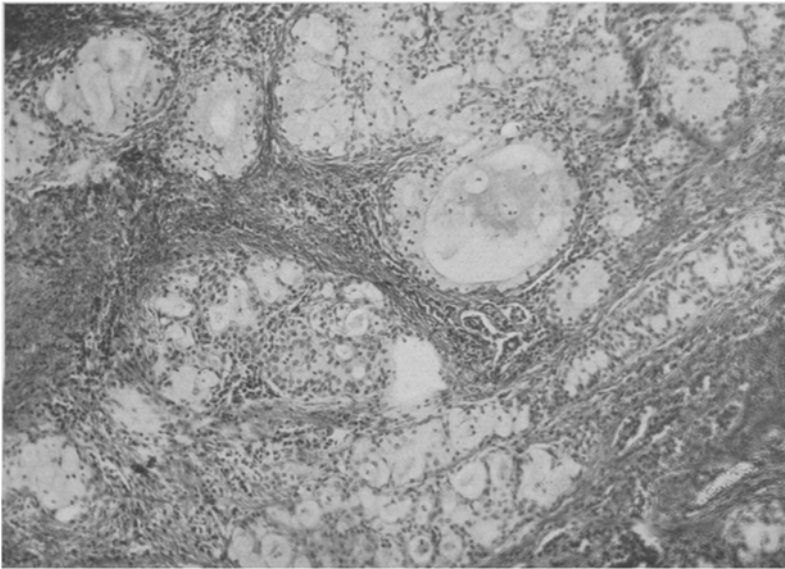


Abb. 1. Verschleimendes Adenocarcinom. Kleine Cyste mit deutlichen Zylinderzellen. (van Giesonfärbung.) Vergr.: Balg 45, Obj. 16. Apochrom. (Zeiss), Periplan Oc. 8 ×.

sind basal gelegen, rundlich bis oval, oft blaß gefärbt, mit zentralen kleinen Nucleolen. Mitosen sind nur spärlich zu sehen. Die Zellen zeigen ausgedehnte Verschleimung. Was die Größe der Drüsenlumina betrifft, so finden sich alle Verschiedenheiten von eben erkennbarem Lumen bis zu stärkeren cystischen Erweiterungen. Letztere sind manchmal mehr länglich, zeigen Ausbuchtungen und Vorsprünge. Anscheinend sind derartig geformte Drüsenräume durch Vereinigung mehrerer kleiner, benachbarter, drüsenartiger Wucherungen entstanden, und zwar an solchen Stellen, wo das faserige Gerüst ganz zurücktritt. Der Inhalt ist allerorten rein schleimig, er färbt sich mit Hämatoxylin blau; nirgends finden sich hyaline Zylinder und Kolben, wie sie oft beschrieben wurden. Teilweise fehlt ein Lumen, die verschleimenden Zylinderzellen bilden dann solide Stränge. Vorwiegend an diesen Stellen findet sich aber auch neben Zylinderzellen ein vollständig anders geartetes Epithelgewebe, bei dem man zweifeln kann, ob es Zylinder- oder Plattenepithel darstellt (Abb. 2). Es ist von polygonalen, helleren Zellen aufgebaut, ohne Lumenbildung,

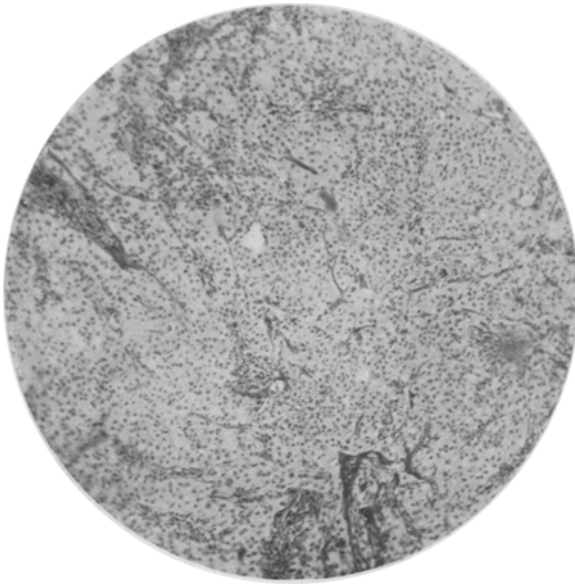


Abb. 2. Indifferente Zellen. (van Giesonfärbung.) Vergr.: Balg 45, Apochrom. (Zeiss), Obj. 16, Periplan Oc. 8 ×.

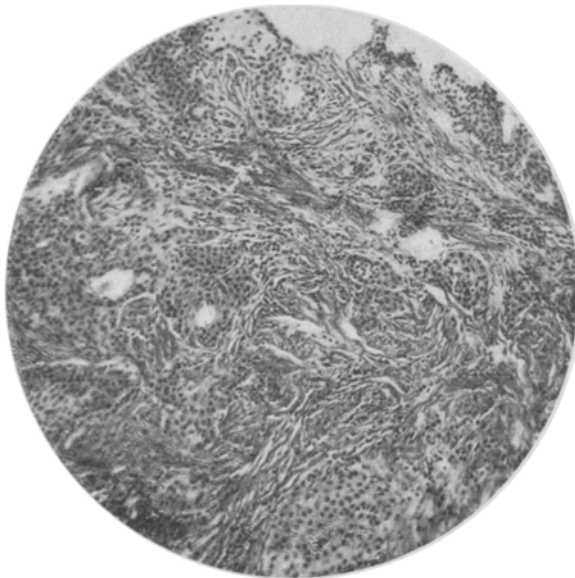


Abb. 3. Plattenepithelnester in dem Adenocarcinom. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung.) Vergr.: Balg 45, Apochrom. Obj. 16, Periplan Oc. 8 ×.

ohne Protoplasmabrücken. Die Zellen sind größer, fast leberzellähnlich, und die Zellkerne stehen weiter voneinander. Protoplasma und Kerne sind etwas dunkler als bei den Zylinderzellen, aber bedeutend heller als bei den später zu beschreibenden Plattenepithelien. Es sind nicht immer die Grenzen dieser Zellen von denen solid wuchernder Zylinderepithelien scharf zu trennen.

In der Nähe des obenerwähnten Abschnittes, wo an Stelle des fehlenden Oberflächenepithels sich ein großes Rundzelleninfiltrat befindet, breitet sich, eingebettet in ein mächtiges fibröses Stroma, eine Wucherung von Plattenepithelien aus (Abb. 3). Ob dieser Tumoranteil direkt mit dem Oberflächenepithel zusammenhängt, kann aus den Schnitten nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da das vorliegende Stückchen gerade an dieser Stelle aufhört. Das Pflasterepithel verbreitet sich in Form von unregelmäßigen soliden Strängen, die manchmal mehr

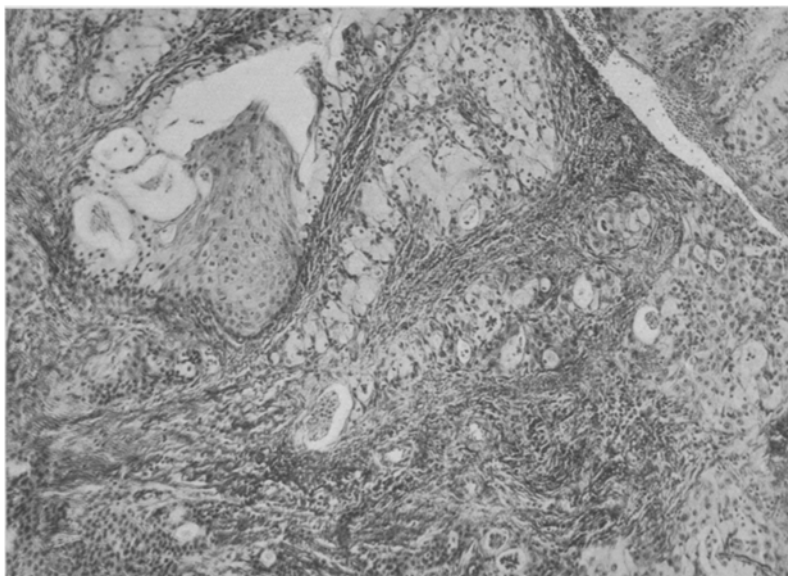


Abb. 4. Plattenepithelzapfen, in eine Cyste hineinragend. (van Giesonfärbung.)
Vergr.: Balg 45, Apochrom, Obj. 16, Periplan Oc. 8 ×.

kolbig, manchmal ziemlich schmal sind und sich in der Tiefe nach der drüsigen Partie zu verlieren. Hornperlen sind nirgends zu sehen. Ab und zu sind die Stränge durch kleinste Lumina unterbrochen, die wohl präcapilläre Gefäßchen darstellen, man sieht zuweilen Blutkörperchen darin, in einigen Lumina von ihnen bemerkt man jedoch auch schleimigen Inhalt. An einer Stelle sieht man beim Verfolgen eines Plattenepithelzapfens in die Tiefe, wie in der Nähe einer cystisch erweiterten Drüse das Plattenepithel plötzlich von Zylinderepithel abgelöst wird. An einer anderen Stelle ragt in eine größere, mit verschleimenden Zellen ausgekleidete Cyste ein das halbe Lumen ausfüllender Plattenepithelzapfen hinein (Abb. 4).

Ich muß nun erwähnen, daß das übersandte Tumorstückchen später verloren ging, so daß die in Betracht kommenden histologischen Untersuchungsarten nicht erschöpfend ausgeführt werden konnten. Jedoch konnte dieser Nachteil wieder ausgeglichen werden, weil die Patientin nach ca. 10 Monaten ein Rezidiv bekam.

Das Gewächs saß diesmal auch auf der rechten Seite des Zungengrundes, aber etwas näher der Medianlinie und dem Epiglottisansatz.

Das bei der 2. Operation gewonnene Zungenstück (E. 188/26) hatte folgendes Aussehen: Länge $4\frac{1}{2}$ cm, Breite $1\frac{1}{2}$ cm. Nach der Oberfläche beurteilt, handelt es sich offenbar um ein Stück aus der Gegend der Papillae vallatae. Etwas exzentrisch liegend, wölbt sich in Pfennigstückgröße ein wallartig umgrenzter Knoten vor, der ein wenig derber ist als seine Umgebung. In der Mitte des Knotens ist eine kleinerbsengroße, leicht durchscheinende Cyste zu erkennen. Das Präparat wurde in Paraffin eingebettet und in ganzer Ausdehnung durchuntersucht. Ich schildere die Untersuchung des Rezidivtumors in der Reihenfolge, wie die Untersuchungen angestellt wurden. Da sich im großen und ganzen dasselbe Bild wie bei dem Primärtumor findet, so beschränke ich mich im folgenden auf das Wichtigste.

Zuerst erkennt man ein gänzlich unverändertes Zungengewebe, das Oberflächenepithel ist unverändert und weist Papillae vallatae und filiformes auf. Normale Schleim- und Eiweißdrüsen finden sich in großer Zahl. Es ist keine Veränderung an ihnen wahrzunehmen. Allmählich gelangt man in die Gegend, in der sich die Zungenbälge befinden. Hier sind die serösen Drüsen an Zahl zurückgetreten, man sieht fast nur Schleimdrüsen. Das ist zugleich jener Teil, wo schon Geschwulst mitangeschnitten ist. Man sieht, wie in der Tiefe — vom Oberflächenepithel aus betrachtet — ein Drüsenläppchen in den Schnitt fällt, das zwar noch eine deutliche Ähnlichkeit mit den darumliegenden Schleimdrüsen erkennen läßt, jedoch sich von ihnen dadurch unterscheidet, daß die Drüsenlumina bedeutend größer sind und das durch Hämatoxylin stark blau gefärbte Sekret sich in ihnen zusammenballt. Ferner sind hier die Tubuli bedeutend unregelmäßiger, das Drüsenepithel meist mehrreihig und die einzelnen Zellen nicht deutlich voneinander zu trennen. Bei den folgenden Schnitten werden diese Veränderungen immer deutlicher. Der Tumor ist in größerer Ausdehnung getroffen, und das Bild wird mehr und mehr dem bei dem Primärgewächs geschilderten ähnlich. Die Schleimdrüsen und die serösen Drüsen nehmen weiter ab, sie werden scheinbar durch die vordringende Geschwulst verdrängt. Die normalen Schleimdrüsen grenzen sich meist sehr deutlich von dem Tumorgewebe ab, nur an wenigen Stellen ist ein Einwuchern von Geschwulstzügen in ein Drüsenläppchen zu erkennen. Normale und Geschwulstepithelien sind immer scharf voneinander zu trennen.

Auffallend ist hier, daß an einer bestimmten Stelle in der Mitte des Gewächses sich wieder Plattenepithelformationen befinden (Abb. 5), die sich durch eine Serie von Schnitten hindurch fortsetzen, um schließlich später ganz zu verschwinden. Sie haben wieder die Form von Kugeln, Keulen und Strängen und zeigen keine Verhornung. Das Stroma zwischen ihnen ist mächtig entwickelt. Stellenweise findet man wieder kleinste, mit Schleim gefüllte Hohlräume in den Epithelzapfen. Auf mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten ist das Plattenepithel an einigen Stellen dunkelblau, genau wie das Oberflächenepithel, größtenteils hat es aber eine mehr violettrote Farbe. Zur Sicherung der Diagnose „Plattenepithel“ färbte ich einige Schnitte nach der Unnaschen Wasserblau-Orcein-Eosin-Methode, um Zellgrenzen und Protoplasmafaser darzustellen. Man fand dabei die betreffenden Zellen regelmäßig mosaikartig aneinandergereiht, jedoch waren nirgends Interzellularbrücken nachzuweisen. Immerhin ist nicht daran zu zweifeln, daß es sich hier um ein Plattenepithel handelt, zumal es in beiden Neubildungen angetroffen wurde und das Aussehen unbedingt charakteristisch ist, wie auch aus den Abbildungen hervorgeht.

Die makroskopisch sichtbare cystenartige Vorbuchtung wird außen von stark verdünntem Plattenepithel bedeckt, das sich seitwärts in das normale Oberflächenepithel fortsetzt, darauf folgt eine ebenso starke Schicht von Bindegewebe; der

übrige Teil besteht aus demselben Gewebe wie das übrige Gewächs, nur sind die Drüsenräume kleincystisch, und es findet sich dazwischen nur spärliches Bindegewebe. Anscheinend ist die Cyste auf die Art entstanden, daß der schnell wachsende Tumor das Oberflächenepithel an dieser Stelle vorgetrieben und zu einem dünnen Streifen ausgezogen hat, so daß der größtenteils aus Schleimgewebe bestehende Inhalt durchschien und als größere Cyste imponierte. Nach der Tiefe zu geht das Cystengewebe ununterbrochen in das übrige Gewächsgewebe über. Die epithelialen Wucherungen bilden an dieser Stelle große, in dichtem Bindegewebe liegende Rosetten und langgestreckte breite Schläuche, meistens ist in der Mitte ein größeres rundliches bzw. längliches Lumen vorhanden. Bei der oben erwähnten Unnaschen Wasserblau-Orcein-Eosin-Methode kann man an diesen Stellen besonders schön die dunkelblau gefärbten Grenzen der verschleimenden Epithelien erkennen

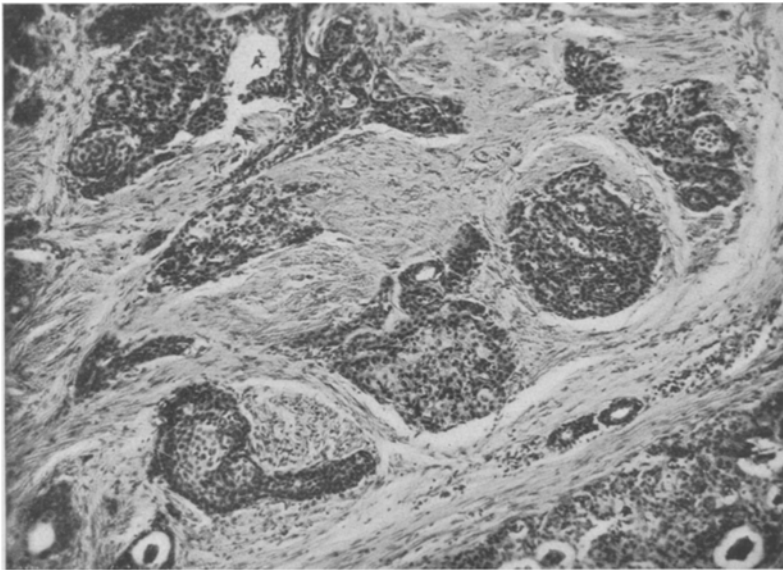


Abb. 5. Plattenepithelnester im *Rezidiv* des Adenocarcinoms. (Unnasche Wasserblau-Orcein-Eosinfärbung.) Vergr.: Balg 63, Apochrom. (Zeiss). Obj. 16, Periplan Oc. 4 ×.

(Abb. 6). Sie sind hochzylindrisch, meistens einreihig, manchmal mehrreihig, immer gut abgrenzbar; der Kern liegt basal. An anderen Stellen wuchern die Epithelien in langgestreckten schmalen, soliden Schläuchen. An wieder anderen Stellen ist überhaupt keine bestimmte Anordnung sichtbar, die Zellen wuchern ganz diffus, von mehr oder weniger bindegewebigem Stroma getrennt; dazwischen sind viele kleine, mit Schleim gefüllte Lumina erkennbar. Das Sekret in den Drüsenräumen wurde einwandfrei als Schleim erkannt, es färbt sich mit Mucicarmin hellrot, mit Thionin violett, mit Safranin dunkelrot und mit Hämatoxylin stark blau. Besonders schön ist bei diesen Färbungsmethoden auch die hochgradige Verschleimung der Zylinderepithelien selbst zu erkennen. Das bindegewebige Stroma weicht nicht von dem früher beschriebenen ab, nur wächst es stellenweise zu dicken Strängen an, besonders in der Gegend der Plattenepithelien und an den Stellen, an denen die Gewächszellen sich zu großen epithelialen Verbänden in Form von Schläuchen und Rosetten anordnen (Abb. 5 und 6).

Wollen wir nun auf die Herkunft dieses Gewächses eingehen, so könnten von vornherein Zweifel entstehen, welcher Geschwulstklasse es überhaupt einzureihen wäre. Ist das ein Adenocarcinom oder ein verschleimendes Plattenepithelcarcinom oder eine Mischform von beiden?

Aus der ganzen Beschreibung geht nun hervor, daß man es bei dem Hauptteil der Geschwulst zweifellos mit einem Adenocarcinom zu tun hat. Das Gewächs zeigt größtenteils eine ausgesprochen drüsige Struktur, die Drüsenräume sind mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet und mit Schleimmassen gefüllt. Abb. 1 und 6 zeigen dies zur Genüge. Zwar sind die Zylinderzellen nicht in allen Drüsenlumina so deutlich, doch

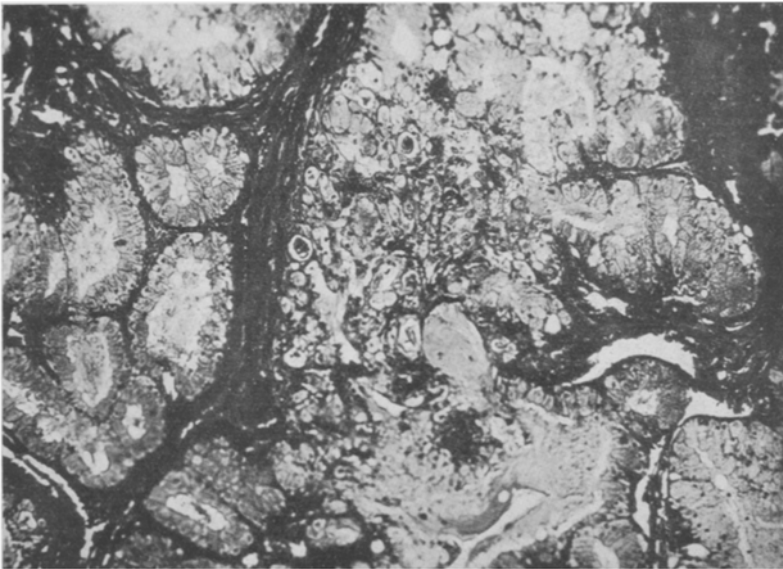


Abb. 6. Größere Drüsenräume, mit deutlichen Zylinderzellen. Teilweise diffuse Wucherung der Zylinderepithelien mit Verschleimung (*Rezidiv*). (Unna'sche Wasserblau-Orcein-Eosinfärbung.) Vergr.: Balg 63 cm, Apochrom. (Zeiss). Obj. 16, Periplan Oc. 4 ×.

glaube ich nicht fehl zu gehen, wenn ich diese Undeutlichkeit mit der starken Verschleimung und Abschuppung in Zusammenhang bringe. Ich erwähnte bei Beschreibung des Rezidivs, wie sehr die große Ähnlichkeit zwischen Schleimdrüsen und Neubildung ins Auge fiel. Die Geschwulst saß in der Gegend der Papillae vallatae, wo sich Schleimdrüsen in großer Zahl befinden. Es liegt also außerordentlich nahe, als Ausgangspunkt für das Adenocarcinom die Zungenschleimdrüsen anzunehmen. Auf den Schnitten des Primärgewächses wurden keine von ihnen angetroffen; vielleicht hätte man bei einer leider nicht möglichen vollständigen Untersuchung Übergänge von Schleimdrüsen in Tumor gefunden. Im

Rezidiv war, wie erwähnt, keine nennenswerte Veränderung an ihnen wahrzunehmen.

Die Literatur über derartige Zungengewächse ist spärlich. Ich fand 11 Fälle von Zungengeschwülsten seit dem Jahre 1866, die keine typischen Plattenepithelkrebse sind (die Zungenstrumen, Zungengliome und Zungencysten sind nicht berücksichtigt). Darunter befinden sich 6, die nach dem Urteil der betreffenden Untersucher von den Zungenschleimdrüsen ausgehen sollen. Einen solchen Fall beschreibt *Steiner*: „Man sieht, eingebettet in ein sehr zellreiches, mehr oder weniger mächtiges Stroma, Komplexe von Zylinderzellschläuchen, die auch zuweilen an ursprünglich mehr acinösen Bau erinnern, bald mehr, bald weniger stark gewunden, das Lumen von sehr wechselnder Weite, aber fast überall vorhanden. Der erste Eindruck ist ein solcher, daß man eher glaubt, es mit einem Carcinom oder Adenocarcinom des Darmes zu tun zu haben.“ *Sachs* berichtet über einen Zungentumor, von dem leider nur angegeben ist, daß er keine Plattenepithelien aufweist. Er wird ebenfalls für ein von den Schleimdrüsen ausgehendes Zylinderzellen-carcinom gehalten. *Quénu* teilt nach *v. Kryger* einen ähnlichen Fall mit. *Esmarch* diagnostizierte bei einer wie ein Carcinom aussehenden Geschwulst der Zungenspitze ein Adenom der Zungendrüsen. Neuerdings sind von *Preuß* 2 Gewächse beschrieben worden, die von den Schleimdrüsen herrühren sollen, jedoch in die vielumstrittene Kategorie der Zylindrome eingereiht werden. Die Fälle sind für uns insofern von Interesse, als auch in beiden zylindrische Epithelien mit Lumenbildung gefunden wurden, jedoch mit hyalinem Inhalt. Wie schon erwähnt, war in unserer Geschwulst nirgends Hyalin zu erblicken. Die anderen Tumoren gehen mehr oder weniger unter der Diagnose: „Endotheliom“ oder „Zylindrom“. Über solche Fälle berichten *Ewald*, *Barth*, *Lücke*, *Santesson* und *v. Kryger*. Darunter lehnen *v. Kryger*, *Ewald* und *Barth* die Schleimdrüsen als Ausgangspunkt ab, trotz einer gewissen Ähnlichkeit der Geschwülste mit einem Adenocarcinom. Sie entscheiden sich bezüglich der Genese für die Lymphgefäßendothelien. Es muß jedoch bemerkt werden, daß man früher — es handelt sich hier um ältere Veröffentlichungen — mit der Diagnose „Endotheliom“ sehr freigebig gewesen ist, und daß man heute allgemein die Ansicht vertritt, daß die Bezeichnung „Endotheliom“ keinen Sammelbegriff für alle möglichen Geschwülste darstellen soll. Ähnlich verhält es sich mit den Zylindromen. Nach heutigen Begriffen stellt das Zylindrom keine einheitliche Geschwulstgattung dar. Der von *Billroth* für gewisse Geschwülste der Orbita geprägte Ausdruck hatte eine solche Verallgemeinerung erfahren, daß um die Wende des vergangenen Jahrhunderts die verschiedensten Gewächse darin zusammengefaßt wurden. Hat man sich früher gestritten, ob der Ausgangspunkt Endothel, Perithel oder Epithel sei, so hat doch

nun die Statistik gelehrt, daß man zylindromähnliche Befunde in eindeutigen Angiomen, Endotheliomen, Adenomen, Papillomen, Sarkomen und Carcinomen erkennen kann. Der einfache morphologische Befund hyaliner oder hyalin schleimiger Zylinder, Kolben, Kugeln und Keulen reicht also nicht aus, so verschiedenartige Geschwülste zusammenzufassen. *Borst* rät deshalb auch in seiner neuesten Geschwulstabhandlung, diese Gewächse doch besser nach ihrer Histogenese zu benennen und sie allenfalls mit dem Beiwort „zylindromatosum“ zu versehen.

Das typische Zylindrom der Nasenhöhle und der Orbita mag unangetastet bleiben, doch hat *Herzog* neuerdings ein sog. Zylindrom der Nasenhöhle beschrieben, das er von den Schleimdrüsen der Siebbeinzellen ableitet.

Vergleicht man nun unser Zungencarcinom mit den Literaturfällen, so wird man nicht leicht eine besondere Ähnlichkeit mit ihnen feststellen können. Leider ist der histologische Bericht auch in der Mehrzahl der Fälle zu kurz gehalten, als daß man ins einzelne gehende Vergleiche mit dem beschriebenen anstellen könnte.

Unser Fall bietet nun dadurch noch eine Besonderheit, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Geschwulst ein typisches Plattenepithelkarzinom darstellt. Ehe ich den Rezidivtumor zu sehen bekam, erwog ich den Gedanken, ob die Faserepithelanteile nicht nur eine reaktive Oberflächenepithelwucherung darstellen könnten, wie man sie oft unter dem Reiz einer Entzündung an epithel-bedeckten Stellen des Körpers und besonders auch in der Zunge findet. Noch weniger konnte man diese Möglichkeit von vornherein ausschließen, weil in den betreffenden Schnitten die Plattenepithelwucherungen gerade dort lagen, wo der Schnitt aufhörte; andere Präparate standen aus den erwähnten Gründen nicht zur Verfügung, so daß man den Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel nicht ohne weiteres ablehnen konnte. Aber nach dem mikroskopischen Befunde, von dem Abb. 3 nur einen kleinen Teil wiedergibt, stand der carcinomatöse Charakter der Plattenepithelformationen außer Zweifel. Die Tiefenwucherung und die Zelltypen gehen weit über das hinaus, was man bei derartigen reaktiven Wucherungen zu sehen gewohnt ist. Der Befund wurde nun dadurch erhärtet, daß in dem Rezidiv wiederum ähnliche Bezirke wiederkehrten (Abb. 5), und zwar ständig an derselben Stelle durch viele Schnitte hindurch. Hier konnte man auch den Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel ausschließen; denn es zieht unverändert darüber hinweg, und der Plattenepithelbezirk liegt fast in der Mitte der Geschwulst. Allerdings könnte man den plattenepithelialen Charakter dieser Zellkomplexe überhaupt in Zweifel ziehen; denn ein Hauptcharakteristicum, die Interzellularbrücken, war wenigstens im Rezidiv nicht nachzuweisen. Dazu ist zu bemerken, daß das Plattenepithel, wie wir später sehen werden, aus jungen, indifferenten Zellen hervorgegangen sein muß, und daß das

Fehlen der Intercellularbrücken damit in Zusammenhang stehen kann. Wie man sich diese Erscheinung vorstellen soll, werde ich später erörtern. Vorerst sei nur erwähnt, daß bekanntlich in Geschwülsten zuweilen die feinere Differenzierung des Plattenepithels (die Fähigkeit zu verhornen und Protoplasmabrücken zu bilden) verloren gehen kann, so daß von den Merkmalen des vollwertigen Plattenepithels nur noch die Mehrschichtigkeit vorhanden ist.

Bei Betrachtung jener Stellen, an denen die drüsige Struktur nicht so ausgesprochen ist, könnte man auf den Gedanken kommen, man habe es überhaupt nicht mit einem Drüsencarcinom zu tun, sondern mit einem hochgradig verschleimenden Plattenepithelcarcinom. Dafür spricht besonders der öfters wiederkehrende Befund von kleinen, mit Schleim gefüllten Lichtungen in einwandfreien Plattenepithelschläuchen, ferner der auf Abb. 4 wiedergegebene Plattenepithelzapfen in einem cystisch erweiterten Hohlraum, schließlich auch viele Stellen, wo keine deutliche Zylinderzellstruktur anzutreffen ist. Man könnte sich sehr gut vorstellen, daß all diese den Eindruck von Drüsenlumina machenden Hohlräume durch schleimige Erweichung von Plattenepithelkomplexen hervorgerufen sein könnten. So kommen z. B. in Parotismischgeschwülsten Plattenepithelcarcinombilder mit zahlreichen Schleimzelleneinlagerungen vor; die Bilder haben stellenweise große Ähnlichkeit mit vorliegendem. Jedoch muß man diese Meinung verwerfen, da an anderen Stellen des Primärgewächses die Zylinderzellstruktur sehr deutlich und die Ähnlichkeit mit Zungenschleimdrüsen unbestreitbar ist. Sicher gestellt wurde die Diagnose durch die Untersuchung des Rezidivs, wo die Drüsenstruktur völlig vorherrscht und die Zylinderzellen durch die Färbung der Zellgrenzen besonders deutlich gemacht werden konnten. Auf die erwähnten merkwürdigen Befunde komme ich noch zurück.

Wie soll man sich nun zu diesem merkwürdigen Nebeneinander von Drüsen- und Plattenepithelkrebs stellen? Gewiß ist schon die Annahme eines Schleimdrüsencarcinoms in der Zunge praktisch eine große Seltenheit, nun findet sich hier auch noch eine Mischform von Plattenepithel- und Adenocarcinom. Immerhin sind eine ganze Anzahl derartiger Geschwülste in anderen Organen beschrieben.

Zuallererst ist man vor die Frage gestellt: Handelt es sich hier um 2 verschiedene Carcinome, welche dicht nebeneinander gelegen sind und sich sogar vermischen, oder hängen beide Carcinome zusammen und bilden *ein* Carcinom mit verschiedenen Zellformen? *Herzheimer* hat sich mit der Frage des Doppelcarcinoms am eingehendsten beschäftigt. Er beschreibt eine Anzahl solcher Neubildungen und faßt jeden Fall als ein einheitliches Carcinom mit vollständig verschiedenen Zellformen auf. Er ist z. B. bei der Beschreibung eines sog. Adenocancroids des Magens der Meinung, daß das Entstehen zweier Carcinome nebeneinander,

von denen noch dazu das eine eine extreme Seltenheit darstellt, etwas Außergewöhnliches und schwer Vorstellbares wäre. *Herxheimers* Geschwülste und auch unser Zungencarcinom stellen makroskopisch unbedingt einen einheitlichen Tumor dar, und im mikroskopischen Bilde vermischen sich die Bilder so, daß nicht immer eine reine Scheidung möglich ist. *Kaufmann* und *Emanuel* schließen sich seiner Meinung auf Grund eigener Beobachtung an. *Mönckeberg* bleibt allerdings auf seiner Annahme zweier verschiedener Carcinome bei der Erklärung eines eigenen Falles bestehen. Bezüglich des vorliegenden Carcinoms glaube ich, mich an *Herxheimers* Ansicht anschließen zu sollen, und ein einheitliches Carcinom der Zunge, bestehend aus Cylinder- und Plattenepithelien, annehmen zu dürfen.

Welche Erklärungsmöglichkeiten stehen uns nun hierfür zur Verfügung? Es ist bekannt, daß an vielen Stellen des menschlichen Körpers, die normaliter Zylinderepithel tragen, zuweilen Plattenepithel gefunden wird. Auch der umgekehrte Fall kommt vor, wenn auch weit seltener. *Schridde* hat diese Frage in 2 Arbeiten gründlichst behandelt. Je nach den Umständen erfordert jeder Fall seine eigene Erklärung. Im einzelnen darauf einzugehen, würde zu weit führen. Ohnehin stellen nach *Schridde* in dieser Frage die Geschwülste ein eigenes Kapitel dar; sie richten sich nicht nach den allgemein aufgestellten Regeln. „Ortsfremdes Faser- und Zylinderepithel kann fast überall in Erscheinung treten.“ Jedoch handelt es sich hier nicht um ein einfaches Plattenepithelcarcinom an einer Stelle, wo sonst nur Zylinderepithel gefunden wird, oder umgekehrt um ein ortsfremdes Zylinderepithelcarcinom, sondern um ein Doppelcarcinom, Zylinder- und Plattenepithelien nebeneinander. Im Gegensatz zu den meisten Fällen *Herxheimers* wo ortsfremdes Plattenepithel gefunden wurde und in der Umgebung normalerweise diese Epithelart nicht anzutreffen ist, haben wir bei unserer Geschwulst die Wahl, ob wir als Ausgangspunkt das typische Plattenepithel der Zunge annehmen wollen, dann wäre das ortsfremde Zylinderepithel zu erklären, oder ob wir ein Carcinom der Schleimdrüsen in Betracht ziehen wollen, dann verlangt die Herkunft des Plattenepithels eine Antwort. Ich habe oben schon angeführt, aus welchen Gründen ein primäres Schleimdrüsenkarcinom anzunehmen ist, obwohl dieses in der Literatur kaum vorkommt. Wenn auch eine Plattenepithelbeteiligung außer Frage steht, so ist sie doch sehr gering im Vergleich zum übrigen Tumor. Die Adenocarcinombilder stehen derart im Vordergrund, daß diese Diagnose wohl gerechtfertigt erscheint. Das Vorhandensein von Plattenepithelien wäre dann nach *Herxheimer* folgendermaßen zu erklären: Eine fertig ausgebildete Drüsenzelle kann sich auf keinen Fall in eine Plattenepithelzelle umwandeln. Es muß sich immer um indifferente Zellen handeln. Die Ursache dieses Gewächses ginge also ins embryonale Leben zurück. Auf

embryonal-indifferenter Stufe stehengebliebene, aus ihrem Verbande gelockerte Zellkomplexe haben die Fähigkeit, sich nach verschiedenen Richtungen auszudifferenzieren. *Ribbert* betont, daß solche Ausschaltung aus dem embryonalen Verbande leicht zu Carcinomen führen und schließlich beide Zellarten liefern kann. *Schridde* ist ebenfalls der Meinung, daß indifferente Zellen für das Vorkommen beider Epithelarten in solchen Geschwülsten verantwortlich gemacht werden müssen, und wies auch solche nach. Bezüglich der Herkunft dieser Zellen ist er anderer Meinung. Sie stammen nach *Schridde* nicht aus dem embryonalen Leben, sondern sind aus sich schnell vermehrenden, differenzierten Zellen durch „Rückdifferenzierung“ entstanden. *Schridde* führt auch ein Präparat von *Herzheimer* als Beweis für die Herkunft der ortsfremden Epithelien von indifferenten Zellen an. Neben typischen Zylinder- und Plattenepithelien in einem Adenocarcinoid des Magens finden sich Zellen, die bald von kubischer, bald von etwas polygonaler Gestalt sind und keiner der beiden Zellsorten gleichen, ähnlich wie in unserer Abb. 2. Diese Zellen spricht er als indifferente Zellen an, aus denen beide Epithelsorten entstehen. Im Gegensatz zu *Schridde* bestreitet *R. Meyer* die auf Rückdifferenzierung basierende indirekte Metaplasie *Schriddes*. Letzterer hat sich in der Metaplasiefrage dadurch große Verdienste erworben, daß er den Vorgang der Prosoplasie von der Metaplasie abgetrennt hat. Unter Prosoplasie versteht er eine über das ortsgehörige Merkmal der Epithelzelle hinausgehende Differenzierung, z. B. die Verhornung von Plattenepithel an solchen Stellen, wo sie normalerweise nicht gefunden wird. Da *Schridde* nun an solchen verhornenden Plattenepithelien auch schon prosoplastische Veränderungen in den tieferen Zellschichten bis zu den basalen Zellen (Protoplasmafasern) nachweist, so meint *R. Meyer*, sei nicht einzusehen, weshalb er nicht auch die heterotope Plattenepithelbildung an sich prosoplastisch auffasse. „Wenn also die Verhornung des Faserepithels nicht ohne Veränderung in den basalen Zellreihen vor sich geht, ist sie dann wesentlich verschieden von der Umwandlung des einschichtigen Zylinderepithels in Faserepithel.“ *R. Meyer* hält die indirekte Metaplasie nicht eher für annehmbar, als man nicht indifferent gebliebene Zellen (Proliferationszentren) gänzlich ausschalten kann. Den Kern der Metaplasiefrage sieht er darin, daß wirklich nachgewiesen wird: Es liegt nicht Prosoplasie differenzierter oder auch indifferenter Reservezellen vor, sondern wirkliche Umkehr der Entwicklung auf normale frühere Stadien und Umdifferenzierung in anderer Richtung.

So viel über die Ansicht maßgebender Forscher über die äußerst schwierige Frage der Metaplasie. Es kann nicht im Rahmen dieser Arbeit liegen, noch weiter auf dieses Gebiet einzugehen, sondern ich führte die Ansicht der betreffenden Autoren nur an, um zu sehen, welche Er-

klärungsmöglichkeiten für die eigenartigen Befunde in dem beschriebenen Gewächs zur Verfügung stehen. Darin sind die Autoren also annähernd einig, daß in solchen Fällen das ortsfremde Plattenepithel von indifferenten Zellen seinen Ausgang nehmen muß, soweit man nicht prosoplastische Veränderungen annehmen will. Ich möchte das Auftreten von Plattenepithel in dem Schleimdrüsenkarzinom nach diesen Theorien auch von indifferenten Zellen herleiten. Zwar kann ich solche nicht unmittelbar nachweisen, doch möchte ich die in Abb. 2 wiedergegebenen und im Bericht beschriebenen Zellen als indifferente Zellen ansehen, da sie den von *Herxheimer* geschilderten sehr ähnlich sind. Ob die indifferenten Zellen durch Rückdifferenzierung entstanden sind, oder ob sie embryonal liegen gebliebene Zellen darstellen, ob nun Metaplasie oder Prosoplasie nach *R. Meyer* vorliegt, darüber kann ich nicht entscheiden. Daß die Plattenepithelien keine Verhornung und keine Interzellularbrücken aufweisen, kann man sich demnach so vorstellen, daß in der schnell wachsenden Neubildung die Differenzierung noch nicht so weit fortgeschritten ist und so die Zellen noch nicht alle vollwertigen Merkmale besitzen. Dafür spricht auch die etwas abweichende Färbung mit Hämatoxylin. Das paßt sowohl für die Prosoplasie als auch für die indirekte Metaplasie. Betreffs der geringen Schleimzelleneinlagerungen muß man wohl Persistenz ortsgewöhnlicher Zylinderzellen annehmen und nicht sekundäre Verschleimung. Genau so kann man die in Abb. 4 wiedergegebene Plattenepithelinsel in einem großen Drüsenlumen und den in der Beschreibung des Ursprungsgewächses erwähnten Befund deuten, wo in einer Drüse das Plattenepithel plötzlich von Zylinderepithel abgelöst wird. Jedoch kann ich, was den Befund in Abb. 4 anbetrifft, die Annahme nicht ganz zurückweisen, daß aus der Nachbarschaft ein Plattenepithelzapfen in die Drüse hineinragt, da der Primärtumor nicht in Serien untersucht wurde.

Kurz erwähnt sei noch eine letzte Erklärungsmöglichkeit für die Geschwulst. Ihre Lage in der Nähe des Foramen coecum und das Vorkommen von Pflaster- und Zylinderepithel könnte noch auf den Gedanken bringen, ob dieser nicht von den Epithelresten des Ductus thyreoglossus ausgegangen sein könnte. Es ist bekannt, daß dieser im Anfang seiner Entwicklung mit beiden Epithelsorten ausgekleidet ist. Nach *König* befindet sich im oberen Teil Platten-, im unteren Zylinderepithel, nach *S. Erdheim* hat jedoch eine solche reinliche Scheidung nicht statt, sondern es wechseln regellos pflasterepithelbekleidete Stellen mit solchen ab, die mit Zylinderepithel besetzt sind. Nun sind eine Anzahl von Cysten, Fisteln und Gewächsen beschrieben, die nahe zukonstant beide Epithelsorten aufweisen. *S. Erdheim* beschrieb Cysten und Fisteln am Hals und auch eine Zungenzyste, *M. B. Schmidt* mehrere Flimmercysten an der Zungenwurzel, dann sind noch viele sog. Zungenstrumen

beschrieben. Jedoch haben alle diese Gebilde des Ductus thyreoglossus Merkmale, die unser Gewächs vermissen läßt. Mit einer Zungenstruma hat er auf keinen Fall etwas zu tun. Das ist schon aus dem mikroskopischen Bilde ohne weiteres zu ersehen. Auch die mit Mucicarmin usw. nachgewiesene Verschleimung spricht dagegen. Die Zungenspitzenzysten *S. Erdheims*, von denen eine mit Flimmer- und Pflasterepithel, die andere nur mit Pflasterepithel bekleidet ist, und die von den Anhangsgebilden des Ductus thyreoglossus, den Bochdalekschen Schläuchen, abstammen sollen, ebenso *M. B. Schmidts* Zungenwurzelzysten sehen unserer mehr soliden Geschwulst gar nicht ähnlich. Bei den Gebilden des Ductus thyreoglossus ist der Befund einer Cyste oder einer Fistel fast in allen Fällen das Wesentliche. Unser Gewächs hat mit einer Cyste nichts zu tun. *J. Erdheims* kleine cystische Tumoren in der Gegend des Foramen coecum, die auch größere Cysten aufweisen und bei Schilddrüsenaplasie gefunden wurden, kommen aus denselben Gründen nicht in Betracht. Daraus, daß etwas dem beschriebenen Zungencarcinom Ähnliches unter diesen Gebilden nicht vorkommt, folgere ich, daß Epithelreste des Ductus thyreoglossus als Ausgangspunkt für dieses nicht in Betracht kommen.

Nach meiner Meinung handelt es sich also im vorliegenden Falle um eine Mischform von verschleimendem Adenocarcinom und Plattenepithelcarcinom der Zunge im Sinne *Herxheimers*, ausgehend von den Schleimdrüsen des Zungengrundes. Für den Plattenepithelbefund wären indifferentere Zellen hafter zu machen. Ob man die Herkunft dieser Zellen auf embryonales Stehenbleiben nach *Ribbert* und *Herxheimer* oder durch postembryonale Rückdifferenzierung analog der indirekten Metaplasie im Sinne *Schriddes* erklären will, möge unentschieden bleiben. Auch eine prosoplastische Entstehung der Plattenepithelien nach *R. Meyer* wäre für diesen Fall annehmbar.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Barth*, Ein Fall von Lymphangiosarkom des Mundbodens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **19**, Heft 3, S. 462. — ²⁾ *Borst*, Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. — ³⁾ *Erdheim, J.*, Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**, 367. 1904. — ⁴⁾ *Erdheim, S.*, Über Cysten und Fisteln des Ductus thyreoglossus. Arch. f. klin. Chir. **85**, Heft 1, S. 212. — ⁵⁾ *Emanuel*, zit. nach *Herxheimer*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **46**, 1901. — ⁶⁾ *Ewald*, Zylindrom der Zunge. Wien. klin. Wochenschr. 1897 S. 332. — ⁷⁾ *Esmarch*, Über die Ätiologie und die Diagnose der bösartigen Geschwülste, insbesondere derjenigen der Zunge und der Lippen. Arch. f. klin. Chir. **39**, Heft 2, S. 335. 1889. — ⁸⁾ *Herxheimer*, Über heterologe Canceroide. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, Heft 2, S. 348. 1907. — ⁹⁾ *Herzog*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Festschr. f. *Bostroem* **69**, 1921. — ¹⁰⁾ *Kaufmann*, zit. nach *Herxheimer*, Korresp.-Blatt f. schweiz. Ärzte Nr. 7. 1900. — ¹¹⁾ *König*, Über die Flimmerzysten der Zungenwurzel und der drüsigen Anhänge des Ductus

thyreoglossus. Festschr. f. *Benno Schmidt*. Jena 1896. — ¹²⁾ *Kryger, M. v.*, Eine seltene Geschwulstbildung in der Zunge. Festschr. d. Univers. Erlangen (med. Fak.). Erlangen 1901. — ¹³⁾ *Löwenbach*, Beitrag zur Kenntnis der Geschwülste der Submaxillar-Speicheldrüsen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. **150**, Heft 1, S. 73. — ¹⁴⁾ *Lücke*, Über Geschwülste mit hyaliner Degeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **35**, Heft 4, S. 524. — ¹⁵⁾ *Mönckeberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **169**. 1902. — ¹⁶⁾ *Meyer, R.*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. **151**, 580. 1911. — ¹⁷⁾ *Peters*, Zur Statistik des Zungenca. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **154**, Heft 5—6, S. 1. — ¹⁸⁾ *Preuße, O.*, Über das Zylindrom der Zunge. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **122**, Heft 2, S. 361. 1921. — ¹⁹⁾ *Ribbert*, zit. nach *Herzheimer*. — ²⁰⁾ *Sachs, W.*, 69 Fälle von Zungenca. Arch. f. klin. Chir. **45**, Heft 4, S. 774. 1893. — ²¹⁾ *Santesson*, zit. nach *Ewald*. — ²²⁾ *Schmidt, M. B.*, zit. nach *König*. — ²³⁾ *Steiner*, Die Zungenkarzinome der Heidelberger Klinik. Beitr. z. klin. Chir. **6**, 3. Heft. 1896. — ²⁴⁾ *Quénu*, zit. nach *v. Kryger*.
