

Aus der Universitäts-Frauenklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. C. KAUFMANN)
und dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Drüseneinschlüsse in Beckenlymphknoten der Frau

Von
F. O. HUHN

Mit 13 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Oktober 1961)

Ende des vorigen Jahrhunderts hat E. RIES zuerst über das Vorkommen der Drüseneinschlüsse in Beckenlymphknoten berichtet. Zahlreiche Arbeiten haben seinen Befund bestätigt und sich um die morphologische Bewertung und histogenetische Deutung bemüht. Zu einer einheitlichen und überzeugenden Auffassung ist man aber nicht gekommen; mehrere Möglichkeiten sind diskutiert worden.

RIES und andere Autoren (WÜLFING 1901, KERMAUNER und LAMERIS 1901, BORST 1903, LÜTHY 1924, GEIPEL 1927) hielten die Einschlüsse für eine Dysplasie des Wolffschen Ganges. WERTHEIM (1900 und 1903) dachte zunächst an Carcinomabsiedlungen, konnte er doch die Drüseneinschlüsse in den mitentfernten Lymphknoten radikal operierter Collumcarcinome bei 13 % der Fälle nachweisen. Da diese dann aber bei gutartigen Krankheitsprozessen auch gefunden wurden (R. MEYER 1903, FALKNER 1903, SITZENFREY 1906), hat WERTHEIM (1911) sie schließlich ebenfalls als Reste des Wolffschen Ganges aufgefaßt. R. MEYER (1903) sah in ihnen ortständige Neubildungen. Er dachte an reaktive Veränderungen der Sinusendothelien als Ausdruck eines unspezifischen Reizzustandes. Auch andere Autoren (KROEMER 1904, SCHAUTA 1904, BRUNET 1905, E. KAUFMANN 1907) bewerteten ihre Beobachtungen in diesem Sinne. SCHINDLER (1906) hat dann als erster eine lymphogene Verschleppung von Drüsenepitheliien der Uterusmucosa angenommen. Diese Annahme wurde später von HALBAN (1925) und seinem Schüler MESTITZ (1927) zur Theorie der „Hysteroadenosis metastatica“ ausgebaut. Sie dient seitdem zur Deutung extraperitonealer Endometrioseherde.

Auch heute werden die Drüseneinschlüsse noch unterschiedlich interpretiert, wie das die Veröffentlichungen der letzten Jahre zeigen. JAVERT (1952) hat die heterotopen Drüsenebildungen im Sinne der Verschleppungstheorie HALBANS gedeutet. Er hält die lymphogene Verschleppung auch auf Grund eigener Studien für erwiesen. MEIGS und LIU (1955) sowie BRUNTSCHE (1956) kommen bei ihren Überlegungen zur gleichen Schlußfolgerung. KNIEKAMP (1959) hat in seinen zwei Fällen einmal eine Dysplasie des Wolffschen Ganges und das andere Mal eine lymphogen verschleppte Endometriose angenommen. 1960 berichtete P. LANGE über Beobachtungen an einem größeren Material: Er fand die Drüseneinschlüsse in 34,3 % der Fälle, also in einer bis dahin noch nicht gesehenen Häufigkeit. Nach seiner Meinung sollte man deshalb die Deutung R. MEYERS erneut diskutieren. Da aber die Histogenese letztlich ungeklärt sei, schlug er die neutrale Bezeichnung „Tubuläre Strukturen“ vor.

Es erschien uns bei dieser Sachlage berechtigt und begründet, diese Einschlüsse an einem größeren Material eingehend zu untersuchen.

Material und Methodik

Untersucht wurde das bei 125 Radikaloperationen wegen Plattenepithelkrebses der Cervix uteri gesondert entfernte Lymphknotengewebe. Dieses Material stammt aus unserer Klinik (104 Fälle), aus der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf (12 Fälle)¹ und aus der Landesfrauenklinik in Hannover (9 Fälle).

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. R. ELERT und Herrn Dr. K. HABBE für das überlassene Material.

Die im besonderen Operationsakt gezielt entnommenen „Lymphfelder“, d.h. Lymphknoten mit umgebendem Fettgewebe, haben wir sofort in einer modifizierten Bouinschen Lösung (alkoholische Formol-Eisessig-Pikrinsäure-Lösung nach DUBOSQ-BRAZIL) fixiert. Nach 24 Std wurde das Gewebe in 1–2 mm dicke Scheiben zerlegt. Die Pikrinsäure hatte besonders die Lymphknoten leuchtend gelb gefärbt und sie gegenüber dem Fettgewebe mit scharfen Konturen abgegrenzt. So konnte man die Knoten makroskopisch gut zählen und sie von dem umgebenden Fettballast leicht befreien. Die so herauspräparierten Lymphknoten wurden in 80%igen Alkohol übertragen und in Paraffin eingebettet. Das Material haben wir dann in Stufen von 300 μ Abstand aufgeschnitten. Von jeder Stufe wurde je ein Schnitt gefärbt, ein weiterer blieb ungefärbt in Reserve. In der angegebenen Weise untersuchten wir die makroskopisch ermittelte Zahl von 2494 Lymphknoten. Das ergibt im Durchschnitt 20 Lymphknoten pro Fall. Die geschätzte Zahl mikroskopisch durchmusterter Einzelschnitte beträgt 45000. Gegenüber einer Untersuchungstechnik mit Serienschnitten ist uns sicher einiges entgangen. Andererseits konnten wir mit der angegebenen Methode Befunde erheben, die zeigen, daß sie doch noch recht ergiebig ist.

Ergebnisse

Morphologie. Die Drüseneinschlüsse sind als schlauchförmig geschlängelte Gebilde mit einer wechselnden lichten Weite entwickelt. Sie entsprechen dem Bau einer tubulären Drüse. Durch die Schnittführung bedingt können enge und weite, runde oder mehr länglich ausgezogene Lumina beobachtet werden. Das auskleidende *Epithel* ist nicht uniform (Abb. 1a–d). Das wechselnde Bild könnte sowohl Ausdruck eines unterschiedlichen Differenzierungsgrades wie Folge eines erhöhten Innendruckes bei cystischer Ausweitung sein. Regelmäßig aber ist eine gleichmäßig ruhige, einschichtige Auskleidung mit kubischen bis hochzylindrischen Zellelementen. Bei den höher differenzierten Formen werden Strukturen deutlich, die dem Bild einer Endometriumdrüse aus der Proliferationsphase oder dem Epithel der Tubenschleimhaut nahekommen. Man sieht dann im

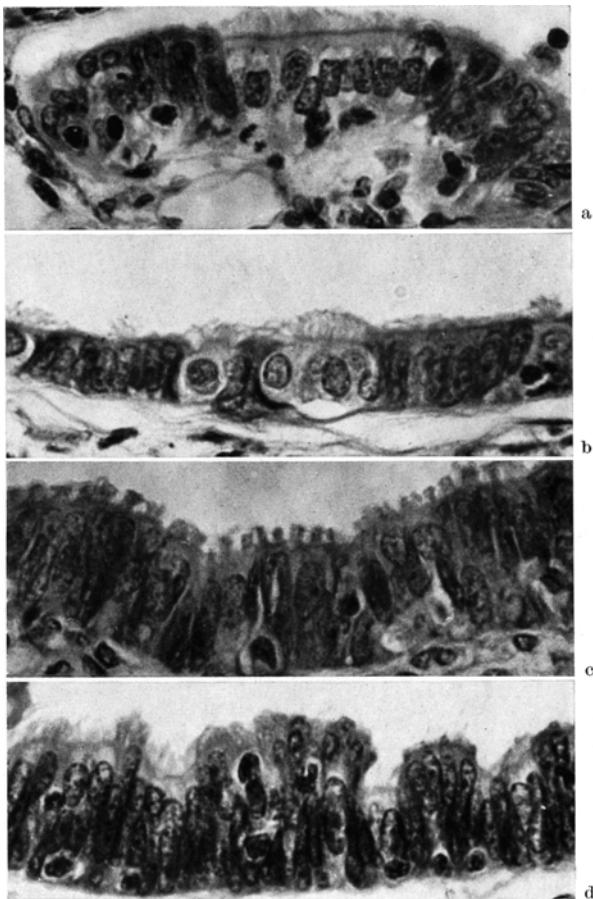


Abb. 1a–d. Beispiele für Epithelformen: a Knospenförmige Epithelleiste mit einer Gruppe Flimmerzellen. b Im Drüsenepithel eingelagerte „Helle Zellen“ mit Flimmerbüschel. c Sezernierende Zellen mit Kuppelsekret. d Mehrreihiges Flimmerepithel mit pseudopapillären Zellgruppen.
Verg. 500 \times

wesentlichen zwei Zelltypen, die auch dort als sezernierende und flimmernde Zellen nebeneinander auftreten. Die einen zeigen hochzylindrische Form mit basal-

ständigen, länglich ovoidem Kern und lumenwärts pfropfartig aufsitzenden feinsten Körnchen oder scholligen Massen (Kuppelsekret). Diese reagieren wie der Lumeninhalt, der teils körnig oder tropfig, teils homogen erscheint, stark PAS-positiv. Die anderen imponieren als „Helle Zellen“. In allen ihren Erscheinungsformen stimmen sie mit den von HAMPERL (1950) für das Endometrium dargelegten überein. Entweder vereinzelt oder in Gruppen auftretend, sind sie mehr oder weniger regelmäßig zwischen die erstgenannten eingelagert. Die becherförmig gestaltete bzw. bauchförmig aufgetriebenen Zellen erscheinen außer ihrem großen runden Kern wie leer. Sie besitzen an ihrem apikalen Ende feine Flimmerbüschel. Es sieht so aus, als würden sie im Verlaufe ihrer Entwicklung die nebenstehenden Zellen

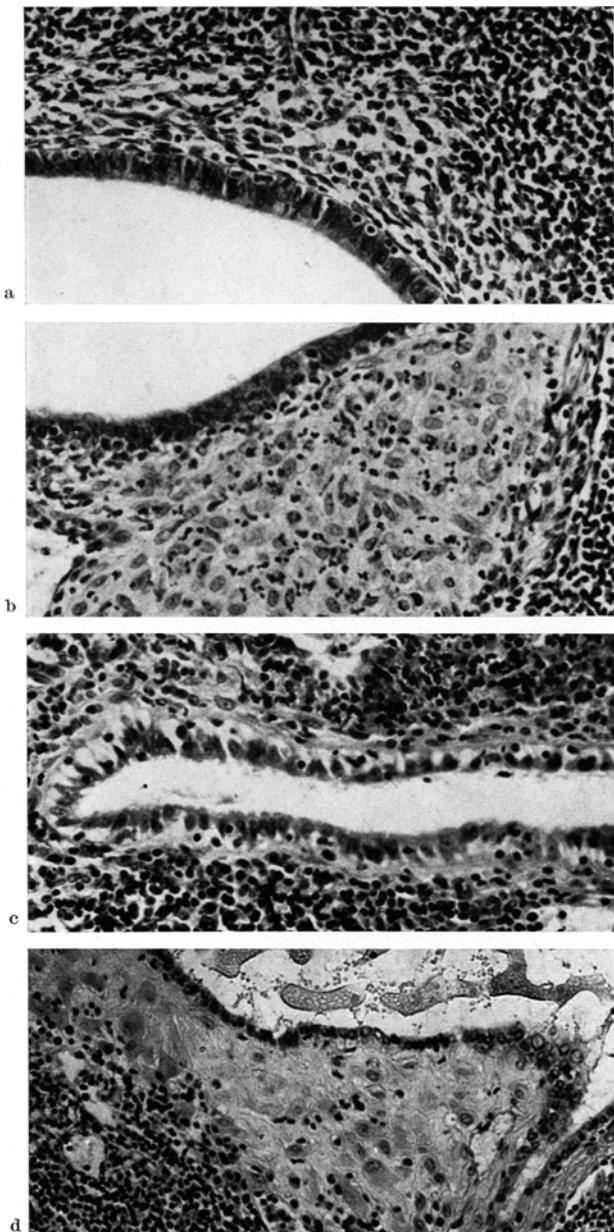


Abb. 2a—d. Beispiele für abgestufte, der Uterusschleimhaut entsprechende Phasen eines Strukturwandels. a Cytogenes Stroma-bild. b Deciduale Stromareaktion. c Auftreten retronuklearer Vacuolen als Zeichen der beginnenden Sekretion. d Hohe Funktion von Drüse und Stroma in der Schwangerschaft. Vergr. 200 ×

beiseite drängen, die dadurch noch schlanker und höher wirken. Betrifft dieser Vorgang ganze Zellgruppen, dann entstehen zum Lumen hin abgestufte Epithelgrenzen. Selten kann das Epithel mehrreihig sein und gelegentlich sogar pseudopapilläre Zellgruppen bilden. Außer den geschilderten Epithelformen finden sich

noch kleinere Zellelemente mit einem intensiv basophilen Kern. Sie liegen verhältnismäßig ungeordnet mit einem lichten Hof zwischen den eigentlichen Epithelzellen eingeschoben. Sie erscheinen als amöboide Wanderzellen und entsprechen in Form und Größe lymphocytären Elementen.

Ein für die Drüseneinschlüsse im Zellcharakter typisches oder eigenständig abgegrenztes *Stroma* kann man zunächst nicht erkennen. Bei kapselnaher Lokalisation sieht man ausgeprägte Formen einer bindegewebigen Umgrenzung. Diese ist bei mehr zentraler Lage selten nachweisbar oder entspricht hier der

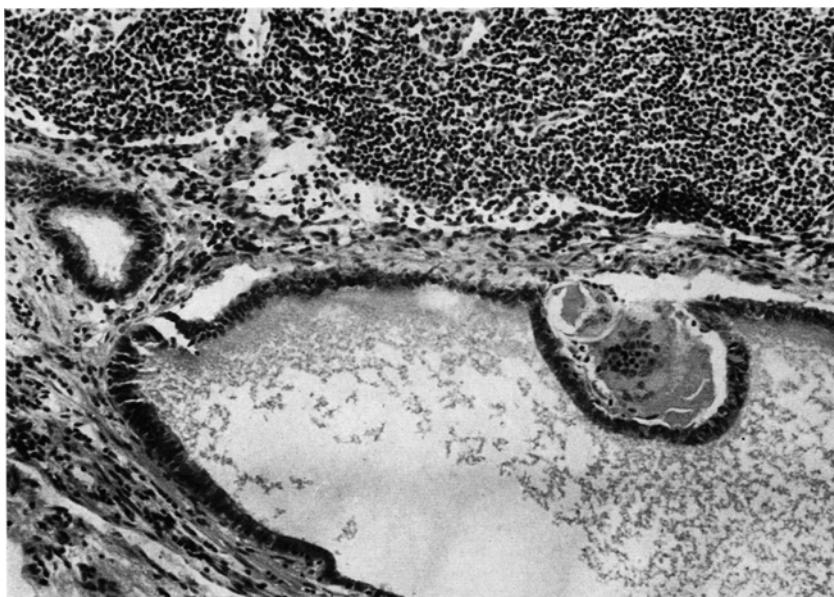


Abb. 3. Vielkernige Riesenzelle als Fremdkörperreaktion an einem Konkrement neben Drüseneinschluß. Vergr. 120 ×

umhüllenden Anordnung eines verstärkten Gitterfasergerüstes. Doch kommt es gelegentlich und unter besonderen Einflüssen zu einem Strukturwandel des umgebenden lymphoreticulären Gewebes. Dann können in der Uterusschleimhaut entsprechende Phasen eines Strukturwandels beobachtet werden (Abb. 2a—d). Diese Reaktion haben wir bei unseren Fällen allerdings nur fünfmal nachweisen können. Wenn diese Reaktion auch selten ist, sie überrascht nicht und entspricht anderen Befunden wie die der decidualen Reaktion am Ovar, an der Serosa und auch in Lymphknoten der Beckenhöhle in der Gravidität (P. GEIPEL 1917).

Den drüsigen Schläuchen sieht man öfter schollige oder sogar geschichtete *Konkremente* eng anliegen, die etwa Psammomkörperchen entsprechen. Gelegentlich kommt es um solche Konkremente auch zu einer Fremdkörperreaktion mit vielkernigen Riesenzellen (Abb. 3).

Die *topographische Anordnung* der Drüseneinschlüsse zeigt Beziehungen zum Lymphfluß. Man findet sie in und dicht unterhalb der Kapsel, im Verlauf des marginalen Sinus und auch in radiärer, fast segmentär anmutender Verteilung entlang der Trabekel oder zwischen den lymphatischen Marksträngen, dem Verlauf der Intermediärsinus entsprechend. Zahlenmäßig überwiegt dabei die

Lokalisation in den kapselnahen Bezirken. Es kann vorkommen, daß Drüsenvärtner ganz vereinzelt in einem Lymphknoten oder sogar nur in einem Schnitt nachweisbar sind (17 Fälle). Meist kann man sie aber in mehreren und regionär verschiedenen Lymphknoten der Beckenhöhle entdecken (34 Fälle). Die rechte wie linke Beckenhälfte ist hiervon gleichermaßen betroffen. Werden sie an einem Schnitt mehrfach beobachtet, dann liegen sie oft in Gruppen beisammen bzw. durchdringen einen größeren Lymphknotenbezirk in allen Richtungen.

Fast regelmäßig zeigen die Lymphknoten, in denen sich solche Drüseneinschlüsse nachweisen lassen, das Bild eines unspezifischen Reizzustandes. Es sind oft schon die makroskopisch vergrößerten Knoten, die mikroskopisch durch eine Reizform der Sinusendothelien, eine folliculäre Hyperplasie und eine mehr oder minder ausgeprägte reticulumzellige Proliferation auffallen.

Tabelle. *Die Häufigkeit histologischer Befunde (Metastasen und Drüseneinschlüsse) zur Zahl der untersuchten Lymphknoten*

	Zahl der untersuchten Lymphknoten pro Fall					Summe	%
	1–4	5–14	15–24	25–34	über 35		
Zahl der untersuchten Fälle	12	31	38	36	8	125	100
Zahl der Fälle mit Metastasen	4	11	14	7	—	36	28,8
Zahl der Fälle mit Drüseneinschlüssen	5	11	21	11	3	51	40,8
Zahl der Fälle mit Metastasen und Drüseneinschlüssen	3	1	5	1	—	10	8

Häufigkeit. In der Tabelle ist die Häufigkeit, mit der Einschlüsse gefunden wurden, übersichtlich zusammengestellt. Der Nachweis drüsiger Strukturen in Beckenlymphknoten bei nahezu 41% unserer Fälle übertrifft alle bisherigen Angaben. Nur P. LANGE hat sie in der vergleichbaren Größenordnung von 34,3% gesehen. Die Zahlenangaben der übrigen Autoren liegen zwischen der von SCHAUTA beobachteten Häufigkeit mit 23,3% (1904) und dem von TACHIBANA ermittelten Wert mit 2,1% (1956). Der extrem niedrige Prozentsatz von TACHIBANA basiert auf der histologischen Untersuchung von 3901 Lymphknoten mit 4169 Schnittpräparaten bezogen auf 416 Fälle. Sein ermittelter Prozentsatz der Lymphknotenmetastasen beim klinischen Carcinom-Stadium I ist mit 12% ebenfalls gering. Demgegenüber kommt P. LANGE zu besonders hohen Zahlen einer Lymphknotenbeteiligung. Unsere Untersuchungen haben gleiches ergeben. Man darf also annehmen, daß die ermittelte Häufigkeit der Drüseneinschlüsse ein guter Maßstab für die angewandte Untersuchungstechnik ist, d. h. Zahl der untersuchten Schnitte pro Lymphknoten und Zahl der untersuchten Lymphknoten pro Fall.

Verhalten zum Carcinom. Die untersuchten Fälle zeigen das histologische Bild eines Plattenepithelcarcinoms. Die Größe des Primärtumors, der Reifegrad und die Lokalisation im Bereich der Cervix uteri (Portio oder Cervixhöhle) sind ohne erkennbaren Einfluß auf die Häufigkeit der Drüseneinschlüsse. Die Fälle aus unserer Klinik wären auf Grund des Palpationsbefundes ganz überwiegend dem klinischen Carcinomstadium I zuzuordnen gewesen. Bei zehn Fällen handelt es sich um ein Mikrocarcinom. Sie entsprechen den Bildern der beginnenden

Stromainvasion, der netzigen und plumpen Infiltration nach HAMPERL (1959). Allein hier finden sich in sieben Fällen Drüseneinschlüsse. Ausgedehnte Nekrosen

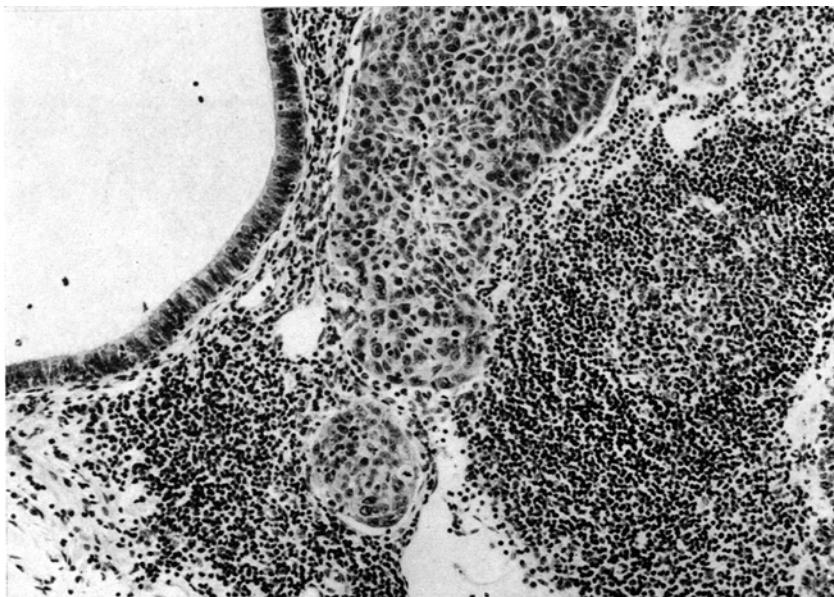


Abb. 4. Drüseneinschluß in naher topographischer Beziehung zu Plattenepithelkrebs. Vergr. 120 ×



Abb. 5. „Epithelknospe“ (A) neben Tumorzellen (B) in einem marginalen Gefäß. Vergr. 200 ×

oder eine besonders starke entzündliche Stromabeteiligung im Bereich des Primärtumors zeigen 30 bzw. 41% der Fälle mit Drüseneinschlüssen gegenüber nur 7 bzw. 16% der Fälle ohne Einschlüsse. Bei der Besprechung unserer Ergebnisse

werden wir auf diesen wichtigen Befund zurückkommen. Der Nachweis drüsiger Strukturen neben Carcinomabsiedlungen in Lymphknoten ist in zehn Fällen ein Ereignis, das nicht nur in einem Lymphknoten, sondern unter Lupenbetrachtung auch im Blickfeld eines Schnittes nachzuweisen ist. Diese auffallende topographische Beziehung führt aber nicht zu einem Bild geweblicher Kontinuität. Immer kann man die drüsigen Strukturen von den Carcinomzellnestern gut abgrenzen und sie als differente Bildungen erkennen (Abb. 4 und 5).

Besprechung

Die Morphologie, die Häufigkeit und das Verhalten der Drüseneinschlüsse kennzeichnen sie als eigenartige benigne Wucherungen. Doch können sie in einem indirekten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Carcinoms auftreten. Fast alle Untersucher stimmen nämlich darin überein, daß die Drüseneinschlüsse in den regionären Lymphknoten bei einem Carcinom der Cervix gehäuft festzustellen sind. Diese Aussage erscheint allerdings nur bedingt gültig, da aus verständlichen Gründen für andere Krankheitsbilder Untersuchungen in vergleichbarer Größenordnung und Technik fehlen. Es gibt aber diesbezüglich doch einige interessante Beobachtungen. Bei einer vergleichenden Untersuchung von 80 Obduktionsfällen ohne Carcinom konnte WERTHEIM (1903) die Drüseneinschlüsse niemals nachweisen. Auch in den regionären Lymphknoten radikal operierter Vulvacarcinome (69 Fälle) wurden sie nicht beobachtet (TAUSSIG 1938, JAVERET 1952). Dagegen fand JAVERET sie bei Korpuscarcinomen in 6% und P. LANGE in 5,5% der 50 bzw. 54 untersuchten Fälle. Letzterer sah sie auch bei 2 von 13 Fällen mit einer Frühveränderung (Carcinoma *in situ*) der Cervix uteri. Mehrere Untersucher haben sie außerdem als Nebenbefund bei gutartigen, meist entzündlichen Prozessen nachweisen können (R. MEYER 1903, FALKNER 1903, SITZENFREY 1906).

Diese Beobachtungen sprechen zumindest dafür, daß die Anwesenheit eines Carcinoms einen Faktor darstellt, der das Erscheinen drüsiger Strukturen in Lymphknoten begünstigt. BRUNTSCH erklärt dies mit den destruierenden Vorgängen beim Geschwulstwachstum. Es soll dem Eindringen von Uterusdrüsenepithelien Vorschub leisten, während das lymphatische Gewebe das Anwachsen der bindegewebigen Stromaanteile nicht zulasse. Daher könnten sich in den Lymphknoten auch nur Drüsenschläuche entwickeln. Nach der Vorstellung von JONES müßte man hier zwischen verschleppten Endometriumanteilen aus der funktionellen und der basalen Schicht unterscheiden. Im ersten Fall seien dann auch eher typische Strukturen einer funktionellen Aktivität zu erwarten. JAVERET bezeichnet die Drüseneinschlüsse ohne cytogenen Stromamantel als „atypische Endometriosen“. Schließlich sieht KNIEKAMP hierin sogar die differential-diagnostische Möglichkeit, zwischen einer Dysplasie des Wolffschen Ganges und der Endometriose zu unterscheiden. Gegen die Endometriose sprächen eine kapselnahe Lokalisation der Drüseneinschlüsse, der Nachweis von Flimmerepithelien und die bindegewebige Abgrenzung. Unsere Beobachtungen zeigen, daß es sich bei den angeblich verschiedenen Bildern doch wohl nur um unterschiedliche Grade einer Entwicklungsreihe handelt.

Die Vorstellung, daß destruierendes Geschwulstwachstum eine lymphogene Verschleppung von Zellen begünstigen könnte, leuchtet ohne weiteres ein. Die

Ergebnisse von P. LANGE und unsere Beobachtungen sprechen aber dagegen. Die endometrioiden Bildungen sind nämlich in den Fällen mit tumorfreien Lymphknoten häufiger gesehen worden als bei Tumorbefall (46:27,7%). Ein ähnliches Verhältnis hat auch P. LANGE ermittelt (36,1:30,4%).

Besonders bedeutsam erscheint uns der relativ niedrige Prozentsatz drüsiger Strukturen bei nachgewiesener Krebsmetastasierung. Auf die in solchen Fällen von uns beobachtete enge topographische Beziehung wurde bereits hingewiesen. Da wir annehmen müssen, daß ein bei der Carcinomentwicklung unspezifischer Faktor die Bildung drüsiger Strukturen anregt, erscheint uns auch das Zusammentreffen beider Ereignisse mit der Möglichkeit einer engen topographischen Beziehung verständlich. Man könnte sich dabei auch gut vorstellen, daß mit der fortschreitenden Größenzunahme der Metastasen und dem gleichzeitigen Schwinden des lymphoreticulären Gewebes vorher entwickelte Drüsenschläuche wieder untergehen. R. MEYER (1903) hat die Häufigkeit der Drüseneinschlüsse bei Col-

lumareinomen mit den hier stärker ausgeprägten Bildern eines Reizzustandes erklärt. Ursächlich dachte er an die Möglichkeit „toxischer Eiweißabbauprodukte“ infolge Tumornekrose und an entzündliche Vorgänge im Tumorstroma, sieht man doch die Einschlüsse auch bei gutartigen entzündlichen Krankheitsprozessen in dem der Cervix uteri zugehörigen Lymphabflußgebiet. Tatsächlich haben wir die Einschlüsse bei den Fällen ohne Tumorausbreitung mit einer Häufigkeit von 46% beobachtet. Die Fälle mit Drüseneinschlüssen zeigen im Bereich des Primärtumors in 30% stärkere Grade einer Tumornekrose und in 41% eine ausgeprägte entzündliche Stromabeteiligung. Dieser Befund ist bei den Fällen ohne Einschlüsse nur in 7 bzw. 11% deutlich.

Zusammengefaßt ergeben sich aus allen diesen Beobachtungen keine überzeugenden Argumente, die für die Annahme einer metastatischen Entstehung der endometrioiden Bildungen sprechen. Auch die von HALBAN (1925) angeführte Lokalisation in Lymphknoten kann man allein nicht als Beweis für ihre ursprünglich lymphogene Verschleppung anerkennen. Ebenso sind die von MESTRITZ (1927) und zuletzt von JAVERT (1952) veröffentlichten Bilder, die zeigen sollen, daß Endometriumanteile frei in uterinen Lymphgefäßen liegen und so in regionäre Lymphknoten verschleppt werden, nicht unbedingt in diesem Sinne zu deuten: Man betrachte die dazu vergleichsweise aufgenommenen Mikrophotogramme, die

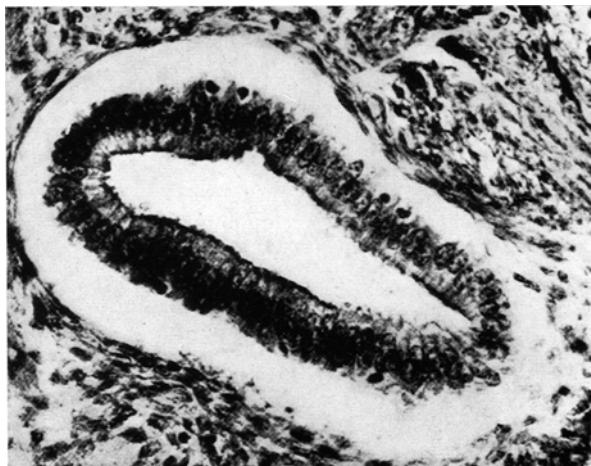


Abb. 6. "Adenomyosis uteri revealing a lymphatic channel involved with a benign endometrial gland, probably en route to the peripheral sinus of a lymph node". Aus C. T. JAVERT: Am. J. Obst. Gynec. 64, 780 (1952), published by the C. V. Mosby Company, St. Louis, Missouri

deutlich machen, wie Schnittebene oder Artefakte als Folge der Organfixierung den speziell interessierten Untersucher irreführen könnten (Abb. 6—8).

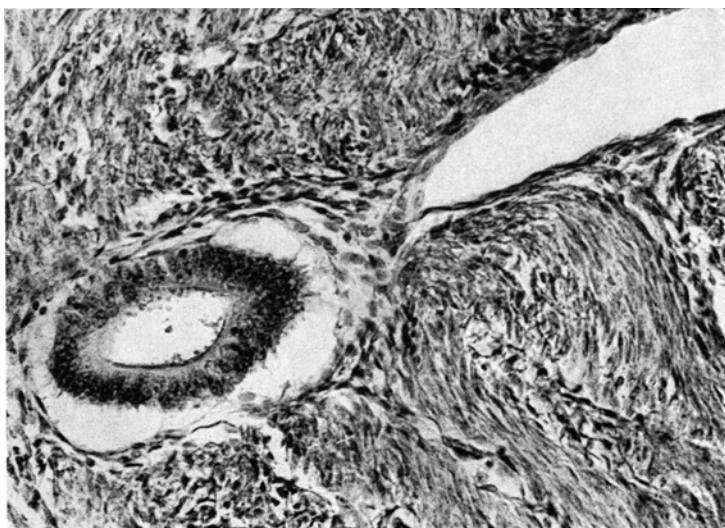


Abb. 7. Artefakt als Folge der Organfixierung bei Adenomyosis uteri: Von der Basalmembran abgelöstes Drüsenepeithel. Keine intravasale Lage! Vergr. 200 ×

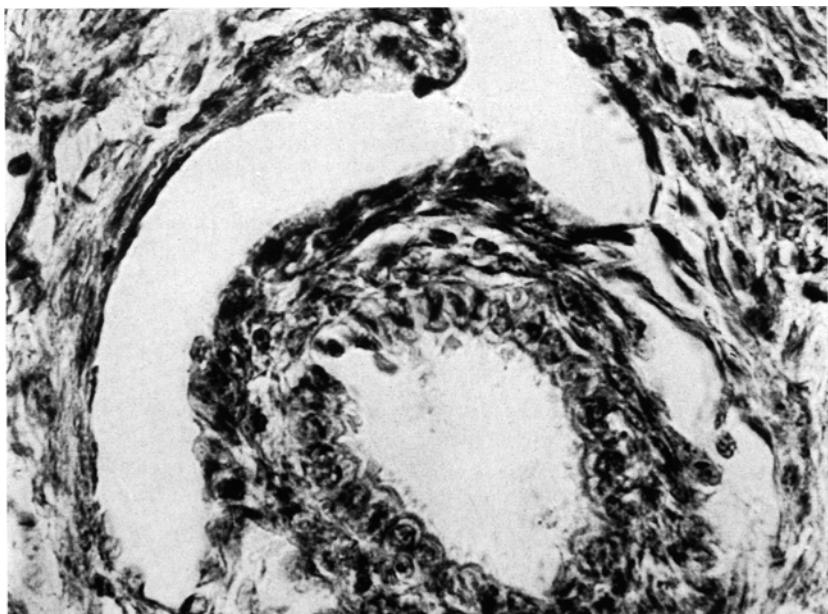


Abb. 8. Adenomyosis uteri. Drüse mit cytogenem Stroma neben Lymphspalt. Eine andere Schnittebene würde intravasale Lage vortäuschen! Vergr. 500 ×

So spricht denn vieles gegen eine lymphogene Verschleppung. Es ist unseres Erachtens bisher auch nicht gelungen, sie in überzeugender Weise zu belegen. Dagegen bietet die Deutung R. MEYERS zunächst den wesentlichen Vorteil, die

Häufigkeit der Strukturen besser erklären zu können. Da sie aber auf der Vorstellung beruht, daß hochdifferenzierte Drüsenepithelien aus Lymphsinusendothelien entstehen, blieb sie immer Anlaß von Kontroversen und hat deswegen auch keine allgemeine Anerkennung finden können. Nun haben aber doch R. MEYER (1903), BRUNET (1905), SITZENFREY (1906) und v. GUTFELD (1913) u. a. frühe Entwicklungsstadien einer solchen Umwandlung beschrieben. Die Autoren nahmen an, daß sich in gestauten Lymphgefäßen und Lymphräumen die Endothelien aufrichten und dadurch als zylindrisch geformte Epithelzellen erscheinen würden. Diese „Übergangsbilder“ einer teils endothelialartigen, teils

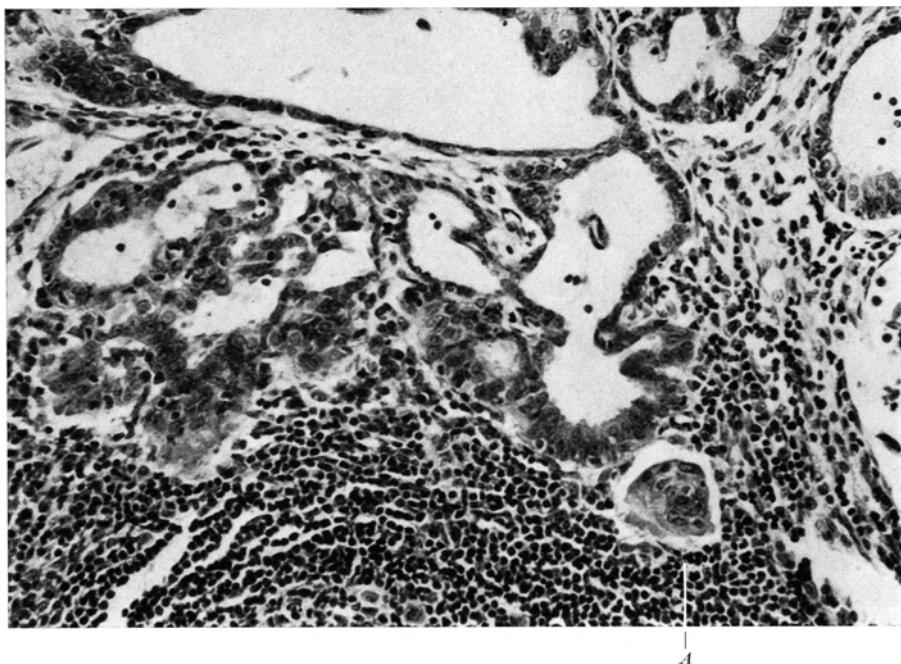


Abb. 9. Randzone einer Gruppe von Drüseneinschlüssen mit undifferenzierten, soliden Knoten bzw. Zellsyncytien (A). Vergr. 200 ×

kubisch-zylindrischen Zellauskleidung von Drüsenumamina sind aber doch eher als sekundäre Veränderungen von einmal gebildeten Drüseneinschlüssen zu deuten, wie sie infolge eines erhöhten Innendruckes und einer cystischen Ausweitung entstehen. So könnten auch Anschnitte der Kuppen erweiterter Drüsenschläuche oder einzelner zwischengeschalteter enger Schläuche mit ihrem kaum wahrnehmbaren Lumen Entwicklungsstadien vortäuschen. Die eigenen Untersuchungen lassen uns nun an eine andere Möglichkeit der Histogenese denken:

In den Randbezirken von Drüseneinschlüssen erkennt man gelegentlich kleine solide Herde wuchernder Zellen, die entweder hochdifferenzierten Drüsenvorstellungen unmittelbar benachbart oder auch mehr isoliert auftreten können (Abb. 9). Wir haben sie z. B. in deutlicher Beziehung zu den Lymphsinusoïden, aber auch im lymphoreticulären Gewebe entdecken können (Abb. 10). Man hat den Eindruck, daß es sich zunächst um Zellknospen handelt, die sich sowohl aus den Endothelien bzw. Reticulumzellen der Lymphsinus als auch

im aufgelockerten Zellgefüge des lymphoreticulären Gewebes entwickeln. Diese soliden Knötchen und Stränge könnten auf den ersten Blick eine Embolie bzw. das Vorliegen eines metastatischen Tumorzellverbandes vortäuschen. Die Zellproliferation zeigt einen ausgeprägt syncytialen Charakter und bereits in diesem Stadium ein eigenartig gerichtetes Verhalten. Gegenüber manchen, bis zu einem gewissen Grade ähnlichen epitheloidzelligen Reaktionen wird hier aber eine eigenartige Zelltransformation deutlich. Sie tritt besonders dort in Erscheinung, wo Aufhellungszenzen bzw. durch Verflüssigung entstandene Löcher und Lücken

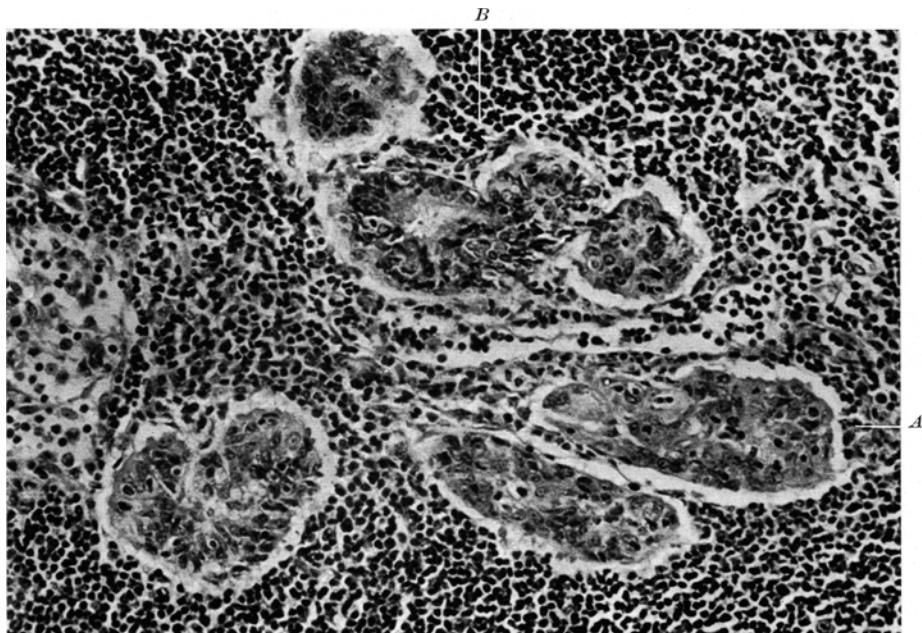


Abb. 10. Gruppe knötchen- und strangförmiger Zellsyncytiien (*A*) neben einer schon erkennbaren Differenzierung zu Drüseneipithel bei aufgelockertem Zellverband bzw. beginnender Lumenbildung (*B*). Vergr. 200 ×

zentral gelegene Lumina bilden. Dann ordnen sich die mehr randständigen Zellkomplexe kranzartig um das Zentrum an, und schließlich wird der Hohlraum von einem kontinuierlichen Zellverband begrenzt. Dieser gestaltliche Differenzierungsvorgang erreicht seinen Höhepunkt mit dem Erscheinen geordneter Drüseneinschlüsse.

Wir dürfen also diese Befunde wohl so deuten, daß die ortsständige Bildung drüsiger Strukturen in Lymphknoten möglich ist. Die Deutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn sie einem Mesoderm zugeschrieben werden kann, dessen vielfältige prospektive Bedeutung auch sonst in Erscheinung tritt. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die hiermit vergleichbaren und ebenso gedeuteten Vorgänge am Ovarium und an der Serosa der Beckenhöhle (IWANOFF, R. MEYER (2), (3), (4), (5), (6), SCHOTTLÄNDER und KERMAUNER, STÜBLER und HAEUBER und v. OETTINGEN). HERTIG und GORE sowie andere Autoren (NOVAK, TEILUM und MADSON) haben sich dieser Metaplasievorstellung angeschlossen und nehmen an, daß z. B. am Ovar die drüsigen Strukturen als Einschlußcysten des Keimepithels

aufzufassen sind. Für die Serosa der Beckenhöhle wurden ähnliche Vorgänge beschrieben. So konnte SCHEIB sie beim Collum-Carcinom in 37% der untersuchten Fälle beobachten. Diese endometrioiden Strukturen sind am Ovar und an der Beckenhöhlenserosa vornehmlich im Bereich von Spalten- und Faltenbildungen nachzuweisen, wie z. B. an der Oberfläche des Ovars (Abb. 11). Aber wir haben ihre Entwicklung auch in Beziehung zu subserös gelegenen Lymphspalten gesehen. Dabei ist es kennzeichnend, daß sie hier in der Regel von einem schmalen Saum lymphoreticulären Gewebes umgeben sind (Abb. 12). Für die

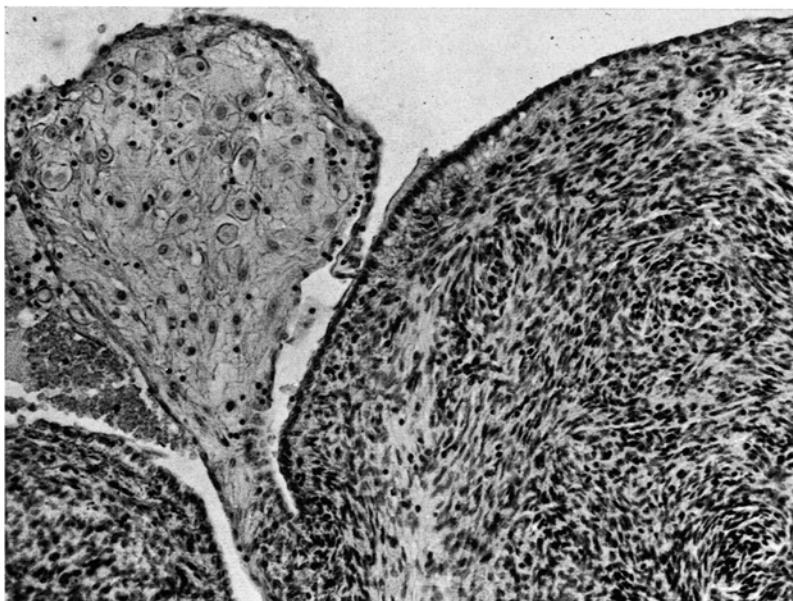


Abb. 11. Deciduaknötchen und Epithelmetaplasie mit retronucleären Vacuolen an der Ovaroberfläche. Die Schleimhaut des Corpus uteri entspricht einem Progesteroneffekt von 8—10 Tagen.
Vergr. 120 ×

genannten Regionen ist es demnach charakteristisch, daß unabhängig von der speziellen Lokalisation überall vergleichbare Bildungen mit endometrioidem Bau auftreten, die auch mit den in Beckenlymphknoten beobachteten übereinstimmen. Ihre Vergleichsmöglichkeit hat schon früher einige Autoren veranlaßt, eine zwar einheitliche, heute aber nicht mehr zu vertretende Histogenese anzunehmen. So haben RIES, LÜTHY und zuletzt auch noch KNIEKAMP (2) die in ihren Fällen jeweils multilocular entwickelten Drüsenvorstellungen als Dysplasie des Wolffschen Gangs aufgefaßt.

Alle oben genannten Befunde stimmen also im wesentlichen mit den Ansichten von ROBERT MEYER überein, daß an verschiedenen Stellen der weiblichen Beckenhöhle die ortsständige Entwicklung endometrioiden Gewebes möglich ist.

Abschließend seien auch die *Drüseneinschlüsse in Lymphknoten anderer Körperregionen* vergleichend betrachtet. In der Regel sind sie als Nebenbefunde in folgenden Körperregionen nachgewiesen worden: im Bereich des Halses (ALBRECHT und ARZT, GLASS, LUBARSCH, STERNBERG, MAZZA und CASSINELLI,

CARERE-COMES), der Achselhöhle (GARRET und ADA), des Leberhilus (CARERE-COMES), der Nebennierenkapsel (SICK), des Pankreas (LUBARSCH) sowie des Ileum, Colon und Rectum (WAELSCH, DAWIDOWSKY, TOBLER, EMSBO).

In Halslymphknoten hat man sie von versprengten Gewebskeimen der Speicheldrüse abgeleitet (ALBRECHT und ARZT, LUBARSCH, STERNBERG). Als strukturell dem Mammagewebe zugehörig wurden sie in Achsellymphknoten bezeichnet (GARRET und ADA). Auch in den mesenterialen Lymphknoten ist ihr Vorkommen auf versprengte Gewebskeime der Bauchspeicheldrüse bezogen worden (LUBARSCH).

Man hat sie bei der terminalen Ileitis des Schweines in 5% der Fälle nachgewiesen und sie hier als metastatische „Lieberkühnsche Drüsen“ beschrieben (EMSBO). Schließlich wurde ihre Entwicklung in den regionären Lymphknoten einer ulcerösen Colitis zunächst auf verschleppte Darmepithelien zurückgeführt (DAWIDOWSKY).

Die Autoren haben also bei diesen Drüseneinschlüssen neben der nahen topographischen Beziehung auch eine je-

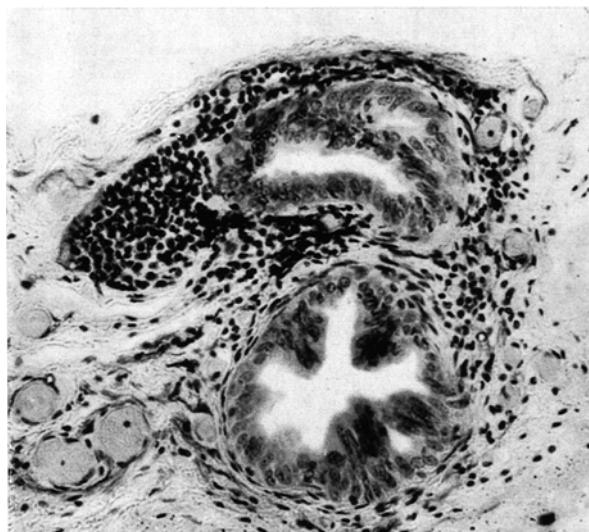


Abb. 12. Drüsusbildung in Beziehung zu subserös gelegenen Lymphgefäßen im Parametrium. Vergr. 200 ×

weils charakteristische organoide Differenzierung feststellen können. Dementsprechend sind die genannten Heterotopien wie bei der „Lymphknotenendometriose“ der weiblichen Beckenhöhle entweder als dysontogenetische oder als lymphogen verschleppte Bildungen aufgefaßt worden. Beide Deutungen haben den Vorteil, die für die verschiedenen Lymphknotenregionen unterschiedliche, in Beziehung zum Lymphfluß eines Organs jeweils typische organoide Differenzierung erklären zu können.

Unseren Beobachtungen können wir entnehmen, daß der organbezogene hohe Differenzierungsgrad nicht zwangsläufig zu der Deutung führen muß, es könne sich hier nur um verschleppte Zellkomplexe des betreffenden Organs handeln. Die von GARRET und ADA veröffentlichten Bilder über einen Fall von Drüseneinschlüssen in axillären Lymphknoten sind für eine vergleichende Betrachtung besonders interessant (Abb. 13). Neben den organoiden Bildern glaubt man auch niedriger differenzierte Strukturen zu erkennen, die mit den von uns beobachteten frühen Entwicklungsstadien in Lymphknoten der weiblichen Beckenhöhle vergleichbar sind. Eine ortsständige Entwicklung, so wie wir sie beschrieben haben, erscheint also auch hier durchaus möglich. Der Versuch, die im Strukturellen gleichartigen Lymphknotenbefunde verschiedener Körperregionen einheitlich zu deuten, entbehrt trotz seines spekulativen Charakters

nicht einer gewissen Verlockung. Wenn man nämlich der grobmechanischen Theorie einer metastatischen Entstehung nicht folgt, so kommt man zu der Annahme einer Art von formativem Einfluß des räumlich benachbarten Drüsengewebes oder einer latenten regional bestimmten Determinierung des pluripotenten Mesenchyms, die durch verschiedene unspezifische Reize realisiert wird.

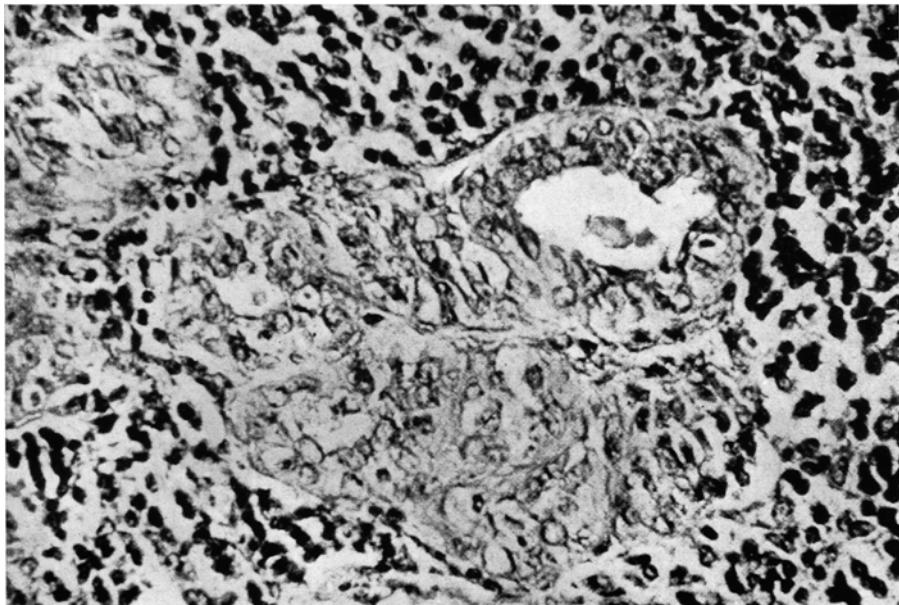


Abb. 13. "Epithelial inclusion cysts (lined with cuboidal cells) in an axillary lymph node".
Aus R. GARRET and A. E. W. ADA: Cancer (Philad.) 10, 173 (1957)

Zusammenfassung

Das Vorkommen der Drüseneinschlüsse in den Beckenlymphknoten der Frau konnte in den mitentfernten Lymphknoten radikal operierter Plattenepithelcarcinome der Cervix uteri bei 51 von 125 Fällen nachgewiesen werden. Die Diskrepanz zu den Zahlenangaben anderer Autoren wird mit der angewandten Untersuchungsmethode, d. h. Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten pro Fall sowie Zahl der ausgewerteten Schnitte pro Lymphknoten, erklärt. Dem entspricht auch der höhere Prozentsatz nachgewiesener Carcinommetastasen in Lymphknoten. Die Drüseneinschlüsse zeigen eine große morphologische und gelegentlich auch funktionelle Ähnlichkeit mit den Drüsen des Endometriums. Vieles spricht dafür, daß das Carcinomwachstum einen unspezifischen Faktor einschließt, der das Entstehen der Drüsenschläuche begünstigt. Sie werden heute noch allgemein als lymphogen verschleppte Bildungen im Sinne HALBANS aufgefaßt. Demgegenüber sprechen eigene Untersuchungen zur Histogenese mehr für die Annahme ROBERT MEYERS, daß es sich um ortsständige Neubildungen handelt.

Summary

Glandular inclusions could be demonstrated in the pelvic lymph nodes obtained in 51 of 125 cases of radically resected squamous cell carcinoma of the uterine

cervix. The discrepancy between these figures and those of other authors is explained by the technic of study used; that is, by the number of lymph nodes examined per case and by the number of histologic sections studied per lymph node. This accounts as well for the higher percentage of proven metastases of carcinoma in the lymph nodes.

The glandular inclusions show a great morphological and occasionally also a functional resemblance to the glands of the endometrium. There is considerable evidence that the growth of the carcinoma includes a non-specific factor which favors the development of glands. Generally they are regarded today as structures spread by the lymphatics, in the sense of HALBAN. In contrast, our studies of their histogenesis support ROBERT MEYER's concept, that these are new formations arising *in situ*.

Literatur

- ALBRECHT, H., u. L. ARZT: Beiträge zur Frage der Gewebsverirrung. I. Papilläre Cystadenome in Lymphdrüsen. Frankfurt. Z. Path. **4**, 47—69 (1910).
- BORST, M.: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1903.
- BRUNET, G.: Über epitheliale Schläuche und Cysten in Lymphdrüsen. Z. Geburtsh. Gynäk. **56**, 88 (1905).
- BRUNTSCH, H.: Klinische und histologische Untersuchungen zum Lymphknotenproblem beim Gebärmutterhalskrebs. Zbl. Gynäk. **146**, 124—162 (1956).
- CARERE-COMES, O.: Sule inclusioni epitheliali nei gangli linfatici. Arch. ital. Anat. Istol. pat. **9**, 87—102 (1938).
- DAWIDOWSKY: Zit. bei W. MESTITZ.
- EMSBO, P.: Terminal or regional ileitis in swine. Nord. Vet.-Med. **3**, 1—28 (1951).
- FALKNER, A.: Zur Frage der epithelialen Hohlräume in Lymphdrüsen. Zbl. Gynäk. **27**, 1496—1498 (1903).
- GARRET, R., and A. E. W. ADA: Epithelial inclusion cysts in an axillary lymph node. Report of a case simulating metastatic adenocarcinoma. Cancer (Philad.) **10**, 173 (1957).
- GEIPEL, P.: Zur Kenntnis des deciduellen Gewebes in den Beckenlymphdrüsen. Arch. Gynäk. **106**, 177 (1917).
- Weiterer Beitrag zur Kenntnis des deciduellen Gewebes. Arch. Gynäk. **131**, 650—699 (1927).
- GLASS, E.: Über ein bronchiogenes papilläres Cystadeno-Lymphom der Regio parotidea. Frankfurt. Z. Path. **9**, 23 (1912).
- GUTFIELD, F. v.: Die regionären Lymphdrüsen bei Carcinoma uteri mit besonderer Berücksichtigung der epithelialen Einschlüsse. Inaug.-Diss. Berlin 1913.
- HALBAN, J.: Hysteroadenosis metastatica. Die lymphogene Genese der sog. Adenofibromatosis heterotopica. Arch. Gynäk. **124**, 456—482 (1925).
- HAMPERL, H.: (1) Über die „hellen Flimmerzellen“ der menschlichen Uterusschleimhaut. Virchows Arch. path. Anat. **319**, 265 (1950/51).
 — (2) Definition and classification of the socalled carcinoma *in situ*. Ciba Foundation Study Group No 3, Cancer of the Cervix. Diagnosis of early forms. London 1959.
- HERTIG, A. T., and H. GORE: Atlas of tumor pathology, Teil 3, Tumors of the ovarian and Fallopian tube. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1961.
- IWANOFF, N. S.: Drüsiges, cystenhaltiges Uterusfibromyom kompliziert durch Sarkom und Carcinom. Mschr. Geburtsh. Gynäk. **7**, 295—300 (1898).
- JAVERT, C. T.: The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note of coexisting vascular involvement. Amer. J. Obstet. Gynec. **64**, 780 (1952).
- JONES, H. O.: Mitteilung bei H. R. RUSSEL.
- KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1907 u. 1922, S. 1309.
- KERMAUNER, F., u. H. LAMERIS: Zur Frage der erweiterten Radikaloperation des Gebärmutterkrebses. Beiträge Geburtsh. u. Gynäk. **5**, 87 (1901).
- KNIEKAMP, G.: (1) Endometriose in Beckenlymphknoten. Geburtsh. u. Frauenheilk. **19**, 145 (1959).

- KNIEKAMP, G.: (2) Lymphknoteneinschlüsse von drüsenaartigen, epithelialen Gebilden des Wolffschen Ganges. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **19**, 151 (1959).
- KROEMER, P.: Die Lymphorgane der weiblichen Genitalien und ihre Veränderung bei malignen Erkrankungen des Uterus. *Arch. Gynäk.* **73**, 57—158 (1904).
- LANGE, P.: Clinical and histological studies on cervical carcinoma. *Acta path. mikrobiol. scand.* **50**, 124 (1960).
- LUBARSCH, O.: Bemerkungen zur Arbeit von F. LÜTHY, Über angeborene Epitheleinschlüsse im Lymphknoten. *Virchows Arch. path. Anat.* **250**, 40 (1924).
- LÜTHY, F.: Über angeborene Epitheleinschlüsse im Lymphknoten. *Virchows Arch. path. Anat.* **250**, 30—40 (1924).
- MAZZA u. CASSINELLI: Zit. bei F. LÜTHY.
- MEIGS, J. V., and W. LIU: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **69**, 1—32 (1955).
- MESTITZ, W.: Ursprung und Ausbreitungsweg des heterotopen Uterusepithels. *Arch. Gynäk.* **130**, 667—726 (1927).
- MEYER, R.: (1) Epitheliale Hohlräume in Lymphdrüsen. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **49**, 554—556 (1903).
— (2) Sitzungsberichte: 1. Adenomyometritis an graviden Uteri von der Schleimhaut und der Serosa ausgehend. 2. Adenomyom von dem Serosa-Epithel ausgehend. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **54**, 191—194 (1905).
— (3) Über Parametritis und Paravaginitis posterior mit heterotoper Epithelwucherung. *Zbl. Gynäk.* **33**, 907—910 (1909).
— (4) Über den Stand der Frage der Adenomyosis und Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyosis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl. Gynäk.* **36**, 745—750 (1919).
— (5) Die Bedeutung der heterotopen Epithelwucherung im Ovarium und am Peritoneum. *Zbl. Gynäk.* **48**, 722 (1924).
— (6) Ältere und neuere Gesichtspunkte über die Adenomyo-Hyperplasia uteri (Adenomyosis) und die extragenitale Fibroadenomatosis. *Zbl. Gynäk.* **49**, 1170—1179 (1925).
- NOVAK, E., and E. R. NOVAK: *Gynecologic and obstetric pathology*, p. 501—506. London 1958.
- OETTINGEN, K. v.: Die Entstehung von Schokoladencysten aus heterotopen Epithelwucherungen des Ovars. *Zbl. Gynäk.* **21**, 1129 (1924).
- RIES, E.: Eine neue Operationsmethode des Uteruscarcinoms. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **37**, 518 (1897).
- RUSSEL, H. R.: Decidual reaction of endometrium ectopic in an abdominal lymph node. *Surg. Gynec. Obstet.* **81**, 218 (1945).
- SCHAUTA, F.: Die Berechtigung der vaginalen Totalexstirpation bei Gebärmutterkrebs. *Mschr. Geburtsh. Gynäk.* **19**, 475 (1904).
- SCHEIB, A.: Klinische und anatomische Beiträge zur operativen Behandlung des Uteruscarcinoms. *Arch. Gynäk.* **87**, 233—284 (1909).
- SCHINDLER, R.: Statistische und anatomische Ergebnisse bei der Freund-Wertheimschen Radikaloperation des Uteruscarcinoms. *Mschr. Geburtsh. Gynäk.* **23**, 502—514 (1906).
- SCHOTTLÄNDER, J., u. F. KERMAUNER: Zur Kenntnis des Uterus-Carcinoms. Berlin 1912.
- SICK, P.: Flimmerepithelzysten in der Nebennierenkapsel und in einer Beckenlymphdrüse. *Virchows Arch. path. Anat.* **172**, 468 (1903).
- SITZENFREY, A.: Über epitheliale Bildungen der Lymphgefäß und Lymphräume in Beckenlymphknoten bei Uteruscarcinom und bei carcinomfreien, entzündlichen Adnexerkrankungen. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **57**, 419—446 (1906).
- STERNBERG, C.: Die Lymphknoten. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von F. HENKE u. O. LUBARSCH*, Bd. I, S. 331—340. Berlin 1926.
- STÜBLER, E., u. A. HAEUBER: Die heterotope und endometroide Epithelwucherung im weiblichen Genitalapparat, insbesondere im Ovarium. *Arch. Gynäk.* **124**, 305—344 (1925).
- TACHIBANA, S.: Lymph node metastasis in cancer of the uterine cervix. *Jap. J. Obstet. Gynec.* **3**, 71 (1956).
- TAUSSIG, F. J.: A study of the lymph glands in cancer of the cervix and cancer of the vulva. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **36**, 819 (1938).

- TEILUM, G., and V. MADSEN: Endometriosis ovarii et peritonei caused by hysterosalpingography (Contribution to the pathogenesis of endometriosis). *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **57**, 10—16 (1950).
- TOBLER, S.: Über tumorartige entzündliche uterindrüsenähnliche Wucherungen des Peritoneal-Epithels am Colon sigmoideum. *Frankfurt. Z. Path.* **29**, 543 (1923).
- WAELSCH, L.: Über die Beziehungen zwischen Rectumstruktur, Elephanthiasis vulvae und Syphilis. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **59**, H. 3.
- WERTHEIM, E.: (1) Zur Frage der Radikaloperation beim Uteruskrebs. *Arch. Gynäk.* **61**, 627—668 (1900).
- (2) Über Lymphdrüsenmetastasen bei Uteruscarcinomen. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **48**, 545 (1903).
- (3) Die erweiterte abdominale Operation bei Carcinoma colli uteri. Berlin 1911.
- WÜLFING, H.: Zur Pathologie der Geschwulstbildung im weiblichen Geschlechtsapparat. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **44**, 1 (1901).

Dr. F. O. HUHN,
Universitäts-Frauenklinik, Köln-Lindenthal, Robert-Koch-Straße 10