

## Über das infiltrierende (invasive) Tumorwachstum (Untersuchungen am Carcinom und am sog. Carcinoma in situ)

H. HAMPERL

Pathologisches Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Eingegangen am 7. Oktober 1965

Das Wachstum der Tumoren kann man durch gegensätzliche Eigenschaftspaare charakterisieren wie: kontinuierlich — diskontinuierlich und expansiv — infiltrierend (s. HAMPERL, 1956). Das infiltrierende Wachstum hat stets deswegen besonders interessiert, da es ja so gut wie allen bösartigen Tumoren zukommt. Denkbar ist sowohl ein diskontinuierlich wie ein kontinuierlich infiltrierendes Wachstum.

Beim *diskontinuierlich-infiltrierenden* Wachstum müßte man sich vorstellen, daß eine Zelle oder eine Zellgruppe aus einem Tumorzellverband sich löst und zwischen normale Strukturelemente eindringt. Das ist sicherlich der Fall bei passiver Verschleppung mit dem Saftstrom und durch die Lymphe. Daneben ist wohl auch mit einem aktiven Eindringen der aus dem Verband gelösten Zellen infolge einer amoeboiden Beweglichkeit zu rechnen; BARSKI und BELEHRADEK (1965) haben einen solchen Vorgang in der Gewebekultur eindrucksvoll nachweisen können. Da die infiltrierte Kultur aber bloß aus Zellen ohne Faserwerk und Membranen besteht, lassen sich diese Befunde nicht ohne weiteres auf das infiltrierende Wachstum am lebenden Gewebe übertragen, ganz abgesehen davon, daß ja keineswegs die Zellen aller infiltrierend wachsenden Tumoren einen verringerten gegenseitigen Zusammenhang und eine erhöhte amoeboide Beweglichkeit aufweisen. Außerdem wäre ein solches diskontinuierlich-infiltrierendes Wachstum an lebendem Gewebe durch direkte Beobachtung derzeit kaum nachweisbar; aus den histologischen Bildern ist es jedenfalls nicht zu erschließen.

Auch das *kontinuierlich-infiltrierende* Wachstum wurde in der Gewebekultur nachgeahmt (LEIGHTON u. Mitarb., 1959), indem man normales menschliches Gewebe mit HeLa-Zellen zusammenbrachte; es war aber auch beim Zusammenstoß von zwei verschiedenen „normalen“ Zelllinien zu beobachten. Im übrigen eignet sich das kontinuierlich-infiltrierende Wachstum auch zu einer Erfassung mit den klassischen Methoden der histologischen Schnittuntersuchung. Allerdings ist das Vorwachsen mesenchymalen Geschwulstgewebes gegen andere mesenchymale Gewebe schwer zu beurteilen, da vordringende Zellen von den ortsständigen — von einigen Ausnahmen abgesehen — nicht leicht zu unterscheiden sind. Um infiltrierendes Wachstum bequem zu studieren, wird man deshalb das Vordringen von Epithelgewebe gegen das mesenchymale Stroma heranziehen, von dem es sich deutlich absetzt. Lassen sich doch kollagene und retikuläre Fasern ebenso wie die Grundsubstanz, in die sie eingelagert sind, im Lichtmikroskop durch Anilinfarbstoffe, Silberimprägnation und PAS-Reaktion sehr gut darstellen, so daß sie von den diese Reaktionen nicht gebenden Epithelzellen leicht zu unterscheiden sind.

Im folgenden sollen zunächst die am ausgebildeten Carcinom zu erhebenden Befunde besprochen werden (I), dann die Befunde am Beginn des krebsigen Wachstums anhand von Untersuchungen am sog. Carcinoma in situ der Portio (II).

### I. Das infiltrierende Wachstum des ausgebildeten Carcinoms

Den folgenden Ausführungen liegen über 80 teils verhornte, teils nicht verhornte Plattenepithelcarcinome sowie Adenocarcinome der verschiedenen Lokalisationen aus dem laufenden Einsendungsgut zugrunde, die mit Methoden zur Darstellung der kollagenen und Gitterfasern behandelt wurden.

#### *Ergebnisse*

Hinsichtlich der Basalmembran, wie sie schon normalerweise etwa unter dem Plattenepithel der Portio oder der Lippen zu finden ist, erscheint folgende *Vorbemerkung* notwendig, um Irrtümern vorzubeugen. Normalerweise findet der Elektronenmikroskopiker unmittelbar unter dem Plattenepithel ein etwa 300—400 Å breites Band, das der Kontur der basalen Epithelzellen eng anliegend folgt und sogar ihre Wurzelfüßchen überkleidet. Diese Struktur kommt dem Lichtmikroskopiker überhaupt nicht zu Gesicht. Sie wird als „dermal membrane“ (SELBY, 1955), „basement membrane“ (ODLAND, 1958; DOUGHERTY und LOW, 1958), „elektronenoptische Basalmembran“ (GLATTHAAR und VOGEL, 1961), „lame basale“ (CARTIER, 1959) bezeichnet. Um jede Verwechslung mit der lichtmikroskopisch darstellbaren Basalmembran („membrane basale réticulée — CARTIER, 1959) auszuschließen, hat ZWILLENBERG (1959) vorgeschlagen, sie „Trägermembran“ zu nennen. Unter dieser Trägermembran liegt eine lockere, bis 5000 Å breite Faserschicht, welche ohne scharfe Grenze in das eigentliche, darunterliegende Bindegewebe übergeht. Diese lockere Schicht imponiert bei lichtmikroskopischer Betrachtung zum Teil als schmaler, heller Saum. In ihren tieferen Partien und in den an sie angrenzenden bindegewebigen Strukturen sind jene Fasern gelegen, die die lichtmikroskopische Basalmembran ausmachen. Sie besteht, wenn wir Flachschnitte betrachten, aus einem Netz von Fasern, dessen enge Lücken von einer dünnen, nur leicht geschwärzten Membran ausgefüllt sind. In sie strahlen auch die Fasern der Umgebung ein und verankern sie so mit dem unterliegenden Stroma. Andere Färbungen, wie die mit PAS- und Anilinblau oder Lichtgrün, lassen hier nur einen dünnen Streifen erkennen, nicht aber jene netzartige Zeichnung, die sich bei der Gitterfaserdarstellung darbietet. PAHLKE (1954) hat aber nachgewiesen, daß es sich um grundsätzlich dieselbe Struktur handelt. Nicht eingegangen sei hier auf die gewiß sehr interessante Unterscheidung verschiedener Basalmembranformen im Carcinom durch OGATA [Acta Pathologica Japonica 8, 601—613 (1958)]: Er unterscheidet zwischen einem membranösen und membranoiden Typ und unterteilt den letzteren noch in Form mit vorgebildeter und später neugebildeter Basalmembran.

Grundsätzlich kann man zwei Verhaltensweisen des vordringenden Epithels gegen die Strukturen des ortsständigen Bindegewebes nachweisen:

1. *Komprimierendes Wachstum.* Alle krebsigen Epithelfelder, seien es nun Krebsalveolen oder Krebsstränge, sind von einer durchlaufenden Basalmembran umgeben, die ebenso scharf gezeichnet erscheint, wie diejenige normaler Epithelien (Abb. 1). Auch dort, wo in der Peripherie des Tumors kleinste Zellverbände der jüngsten Entwicklung des Tumorstadiums entsprechen, ist immer bereits eine mit Silberimprägnation gut darstellbare Basalmembran nachzuweisen. Dabei ist nicht zu entscheiden, inwieweit es sich hier um neugebildete Strukturen handelt oder ob nicht auch durch Verdrängung und Zusammendrückung ortsständige Reticulinfasern (Gitterfasern) in die Basalmembran einbezogen wurden. An dem Zusammenschieben des Gitterfasernetzes um solche Epithelfelder ist jedenfalls der Wachstumsdruck abzulesen, den sie auf ihre Umgebung ausüben (Abb. 1). Hier geht das infiltrierende Wachstum also mit einer gewissen Schonung für das ortsständige Gewebe vor sich: Dieses wird zwar auseinandergedrängt,

komprimiert, bleibt aber doch noch — zunächst wenigstens — erhalten, ja, es wird sogar als Umhüllung des eindringenden Krebsgewebes verwendet. Man könnte diese Form des infiltrierenden Wachstums als die *komprimierende* bezeichnen.

Im weiteren Verlauf wird einerseits die Zerschichtung des Mesenchyms immer weitergehen, andererseits auch kollagenes Fasergewebe um und zwischen den Epithelfeldern neu gebildet werden. Dabei kann eine Scheidewand zwischen zwei vordringenden, von einer Basalmembran umgebenden Epithelzapfen oder eine in ein Epithelfeld hineinragende Papille so stark von dem wuchernden Epithel

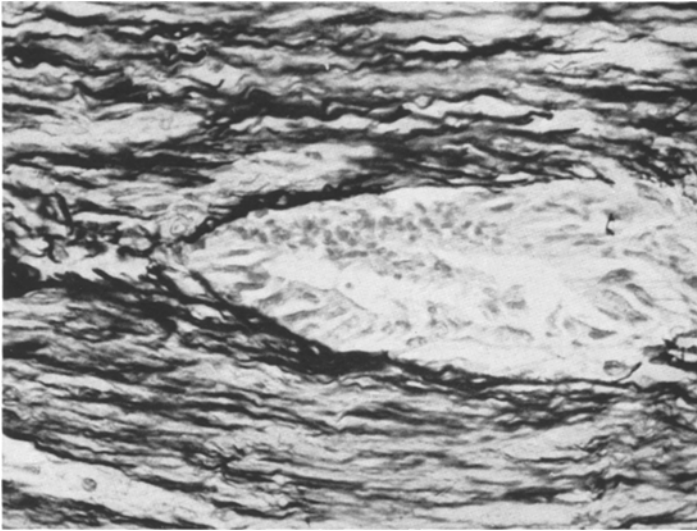


Abb. 1. Adenocarcinom des Uterus (Nr. 8849/65); Gomori; 380fach. Die Faserstrukturen, werden durch einen von rechts her vorwuchernden Krebszapfen weggedrängt und zusammengedrückt

zusammengepreßt werden, daß die Capillaren ihre Lichtungen verlieren und schließlich ein kollagener Strang von den Epithelien wie erdrückt erscheint.

Ein derartiges komprimierend-infiltrierendes Wachstum kann man bei allen Adenocarcinomen und auf weite Strecken auch bei Plattenepithelcarcinomen finden. Zahlreiche Verfasser haben auf diese Form des Wachstums hingewiesen, wie z.B. FASSKE (1956). Jüngst hat FETTIG (1964) die Rolle der durch den Druck ausgedehnten Basalmembran mit einem Expander-Mechanismus verglichen.

*2. Interstitielles Wachstum.* Die Zapfen des Tumorepithels finden sich in den Lücken des von dem Reticulum und kollagenen Fasern gebildeten Netzes; es fehlt ihnen eine gut ausgebildete Basalmembran, so daß auch die ortsständigen Strukturen nicht in sie eingebaut werden können. Kollagene und Gitterfasern werden vielmehr in die Epithelmasse eingeschlossen und aufgenommen (Abb. 2), die etwa vergleichbar ist der vordringenden Lava oder dem Wasser bei einer Überschwemmung; dabei werden auch zunächst die widerstandsfähigen Strukturen, wie Bäume, umflossen und eingeschlossen, bis sie dann zugrunde gehen oder mitgerissen werden. Man könnte diese Form des infiltrierenden Wachstums auch als die *interstitielle* Form bezeichnen.

Dabei kann es geschehen, daß die eingeschlossenen Gitterfasern in den Randabschnitten eines größeren Epithelfeldes noch ihre ursprüngliche Anordnung erkennen lassen, wie z. B. in einem Lymphknoten (Abb. 3): die retikulären Fasern sind dann außerhalb des Krebses genauso angeordnet wie die vom Krebs epithel umschlossenen. Da das kollagene und retikuläre Gewebe wenig stoffwechselaktiv ist, kann es offenbar lange in der unphysiologischen Situation überleben. Tatsächlich erhalten sich kollagene Fasern in Plattenepithelcarcinomen manchmal so lange, daß sie auch noch in einzelnen Hornperlen nachweisbar sind. Auf Querschnitten erscheinen die Fasern als mehr oder minder rundliche Gebilde, die wie

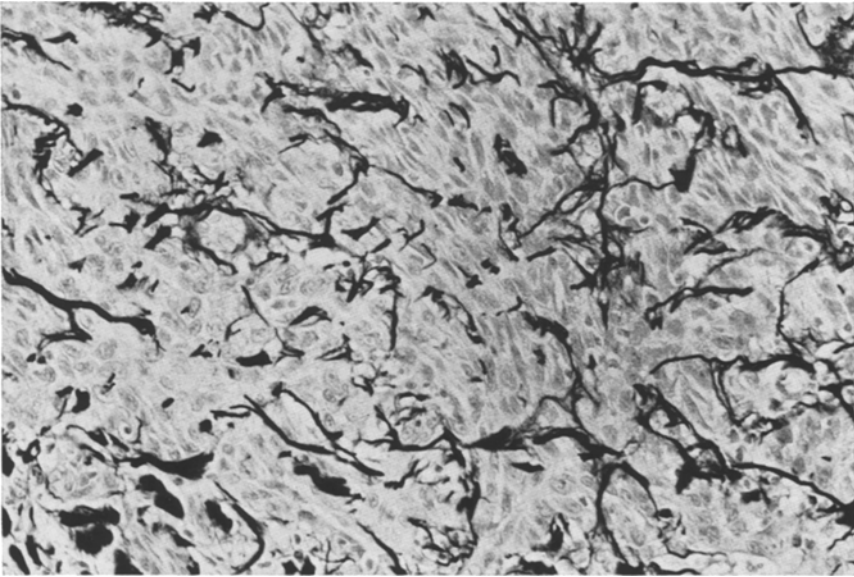


Abb. 2. Hautkrebs (Nr. 10162/65); Gomori; 190fach. Reichliche Faserstrukturen zwischen die epithelialen Tumorzellen eingeschlossen

Einschlüsse imponieren. Um sie in ihrer Gesamtheit richtig darzustellen, eignet sich am besten die Färbung nach VAN GIESON und die Silberimprägnation. Wenn man von ihrer Anwesenheit in einem Präparat oder einem Krebsareal weiß, kann man zumindest einige von ihnen auch im Hämatoxylin-Eosinschnitt oder bei der Trichomfärbung nach MASSON erkennen. Man ist aber überrascht von der viel größeren Zahl, die erst bei der Silberimprägnation sichtbar wird. Bemerkenswert ist bloß, daß diese Fasern, je tiefer sie in das Epithel verlagert werden, um so mehr ihre feine Struktur verlieren. Sie werden plump, stärker mit Silber imprägnierbar, was besonders deutlich an solchen Fasern ist, die sich vom Stroma in das Epithel hinein fortsetzen bzw. verfolgen lassen. Schließlich mögen sie sich auflösen und gänzlich verschwinden; andererseits könnte es zur Anlagerung neueren Kollagens und Hyalins kommen, so daß die eingeschlossenen Faserstrukturen dann unter Umständen bei nachlassendem Epithelwachstum sozusagen die Oberhand bekommen und aus eingeschlossenen zu einschließenden werden.

Ein besonderer Befund war in einem *Basaliom* zu erheben: Im Zentrum größerer Epithelfelder war zwischen den Epithelzellen eine silberimprägnierbare netzartige Faserstruktur zu erkennen, die in Zusammenhang mit den Reticulin- und Kollagenfasern des umgebenden

Stromas stand. Da dieses aber keine derartigen Netzstrukturen aufwies, muß es sich wohl um im Epithelfeld neu entstandene Strukturen handeln. Es wäre ja denkbar, daß nicht bloß die basalen Epithelzellen, sondern auch die weiter im Inneren eines Feldes liegenden Elemente die Fähigkeit hätten, eine grundsobstanzähnliche Masse abzuscheiden.

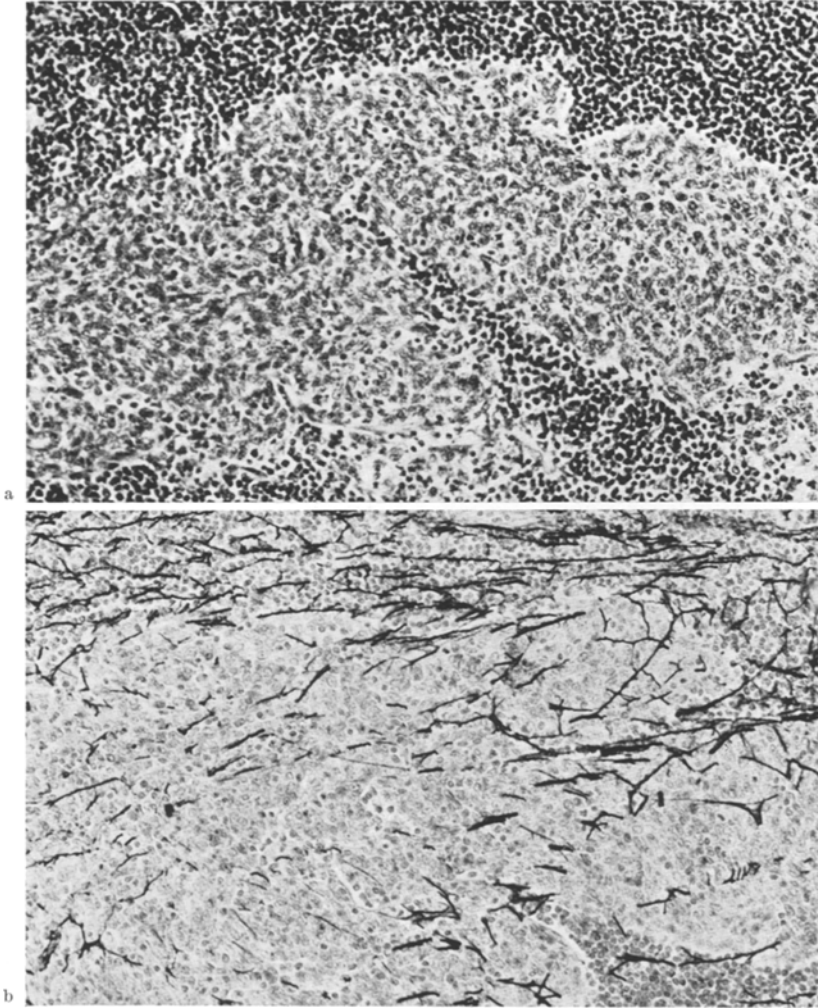


Abb. 3a u. b. Lymphdrüsenmetastasen eines nicht verhornenden Plattenepithelcarcinoms (Nr. 12462/64). a Hämatoxylin-Eosin; b Gomori; 150fach. Die Gitterfaserstruktur des Lymphknotens setzt sich in das solide Epithelfeld fort: die Gitterfasern sind zwischen den Epithelzellen eingeschlossen

Bei der Feststellung der Lage von Bindegewebsfasern im Epithel kann man leicht zwei *Täuschungsmöglichkeiten* zum Opfer fallen. Einmal ist es möglich, daß auf Flachschnitten durch den Rand eines Krebsareals Reticulinfasern innerhalb des Epithels zu liegen scheinen, während sie in Wirklichkeit infolge der Schnitführung entweder unter oder über dem Epithel liegen. Eine zweite Täuschungsmöglichkeit besteht darin, daß durch das Messer beim Anfertigen der histologischen Schnitte kollagene und Reticulinfäserchen aus dem Zusammenhang gerissen und über ein Epithelareal verstreut werden (Abb. 4). Diejenigen, die noch einen

Zusammenhang mit den Fasern der Epithelbindegewebsgrenze bewahrt haben, fallen aber dadurch auf, daß sie alle nach einer Richtung — eben der Richtung, in der das Messer geführt wurde — weisen, während sie am entgegengesetzten Rand des Epithelfeldes fehlen. Diejenigen, die den Zusammenhang verloren haben, sind eigentümlich aufgeknäult. In beiden Fällen kann man durch Gebrauch der Mikrometerschraube leicht feststellen, daß die Fasern auf oder unter dem Schnitt liegen. Außerdem lassen sie sich an Parallelschnitten, die gleich oder anders gefärbt sind, nicht mehr auffinden.

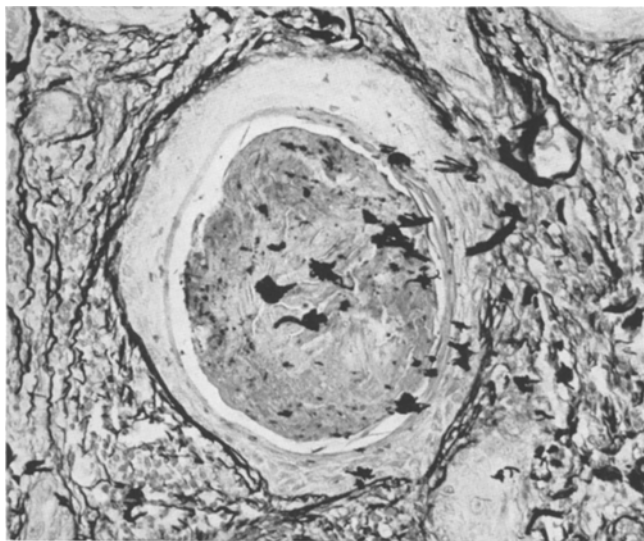


Abb. 4. Plattenepithelcarcinom der Haut (Nr. 7362/65); Gomori; 150fach. Durch das Mikrotommesser wurden silberimprägnierbare Fasern aus dem Stroma herausgerissen und von rechts her über den Krebszapfen mit seiner zentralen Hornperle verschmiert. Die linke Grenze des Krebszapfens dementsprechend platt

Im Epithel eingeschlossene kollagene Fasern waren praktisch in allen Plattenepithelcarcinomen zu finden, nur kamen sie manchmal reichlicher, manchmal spärlicher vor.

3. *Übergänge zwischen den Wachstumsformen.* Die Tatsache, daß man in ein und demselben Tumor sowohl das komprimierende — wie das interstitiell-infiltrierende Wachstum nachweisen kann, zeigt, daß Übergänge von der einen zur anderen Wachstumsform stattfinden.

a) *Übergang vom komprimierend-infiltrierenden zum interstitiell-infiltrierenden Wachstum.* Die Frage, wie die Krebszellen aus der Umhüllung durch die zu einer Basalmembran verdichteten Gitterfaserstrukturen herausgelangen, hat seit langem die Forscher beschäftigt, wobei auf die besonders eingehenden Untersuchungen von SCHMIDT-MATTHIESEN (1958) verwiesen sei. Hier mag es genügen, die in Betracht gezogenen Möglichkeiten mit den eigenen Erfahrungen zu vergleichen, wobei die Frage unberücksichtigt bleiben kann, ob die Veränderungen an den Fasern oder, wie SCHMIDT-MATTHIESEN (1958) meint, an der Grundsubstanz beginnen, in der ja die hier in Betracht kommenden Membranen und Faserstrukturen eingebettet sind.

Einmal wird ein rein *mechanisches Einreißen* der Faserstrukturen durch den starken Innendruck des wuchernden Epithels ins Auge gefaßt (FREI, 1962; FETTIG, 1964). Diese Möglichkeit ist auch an manchen Stellen der hier untersuchten Präparate nicht auszuschließen.

Viele Verfasser denken an eine *chemische Auflösung* der Basalmembran und der mit ihr verbundenen Faserstrukturen durch verschiedene Einflüsse.

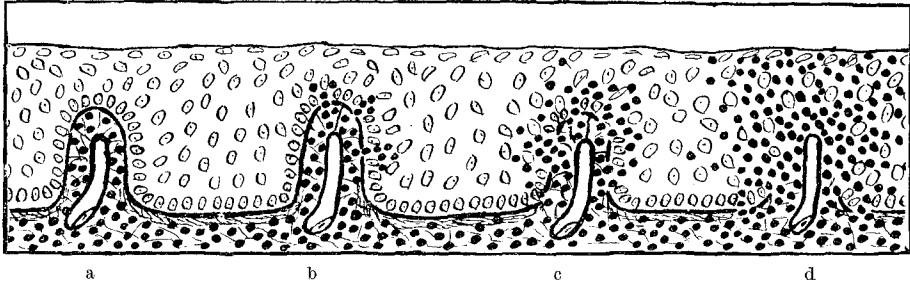


Abb. 5a—d. Schematische Darstellung des Auflösungsprozesses der Basalmembran unter dem Epithel der Tonsille im Bereich einer Papille. a Basalmembran erhalten; b Basalmembran an einzelnen Stellen gesprengt, die ersten Lymphocyten gelangen in das Epithel; c weitergehende Auflösung der Basalmembran; am oberen Pol der Papille ein T-artiges Gitterfaserbruchstück; d so gut wie völlige Auflösung der Gitterfaserstrukturen und Basalmembranen in der Papille („Retikulierung“ des Epithels) (nach BÖNNINGHAUS, 1955)

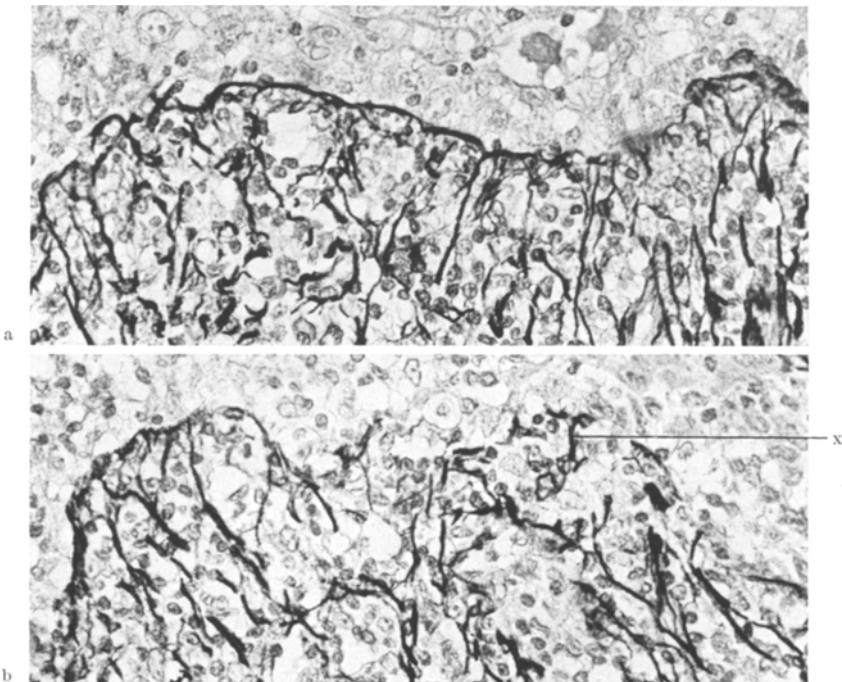


Abb. 6a u. b. Lippenkrebs (Nr. 6511/61); Gomori; 100fach. Ein Krebszapfen (a) mit deutlicher Basalmembran, bei dem anderen (b) fehlt sie im Bereich von lymphocytären Infiltraten und Lymphocytenwanderung. Bei x T-förmige Reste der Basalmembran, s. Abb. 5 c

Sehr leicht nachzuweisen ist der Schwund dieser Membranstrukturen im Bereich von lymphocytären Infiltraten, d.h. dort, wo *Lymphocyten* in das Epithel ein- oder durch das Epithel durchwandern. Diese Tatsache, die schon normalerweise am Plattenepithel, z.B. der Tonsillen, sich nachweisen läßt (Abb. 5) (BOENNINGHAUS, 1955), wiederholt sich also im krebsigen Epithel in verschiedenem Ausmaße (Abb. 6). Wie die Lymphocyten es zuwege bringen, Strukturen aufzulösen, wissen wir nicht; man kann nur vermuten, daß sie es mittels

lytischer Fermente bewirken. SYLVÉN (1961) hat an eine lytische Einwirkung von Proteinasen in der *interstitiellen Flüssigkeit* bzw. eines *Exsudates* gedacht. Fermente von hyaluronidase-artiger Wirkung sollen zur Auflösung der Grundsubstanz führen (PROBST, 1956, 1957).

Am häufigsten wird eine direkte fermentative *Einwirkung der epithelialen Tumorzellen* auf das Stroma in Betracht gezogen (GERSH und CATCHPOLE, 1950; LAX, 1955; SYLVÉN, 1949). Man spricht in diesem Zusammenhang von einer desmoziden, matriziden oder lytischen Fähigkeit der Tumorzellen (RÖSSLE, 1950), die sich sozusagen dank dieser besonderen Eigenschaft den Weg in das Stroma in Form von Destruktionsknospen (LAX) bahnen sollen. Sehr vorsichtig äußern sich zu dieser Möglichkeit BIRBECK und WHEATLEY (1965); FASSKE u. Mitarb. (1960) bezeichnen sie als denkbar, aber unbewiesen (FASSKE und THEMANN, 1960).

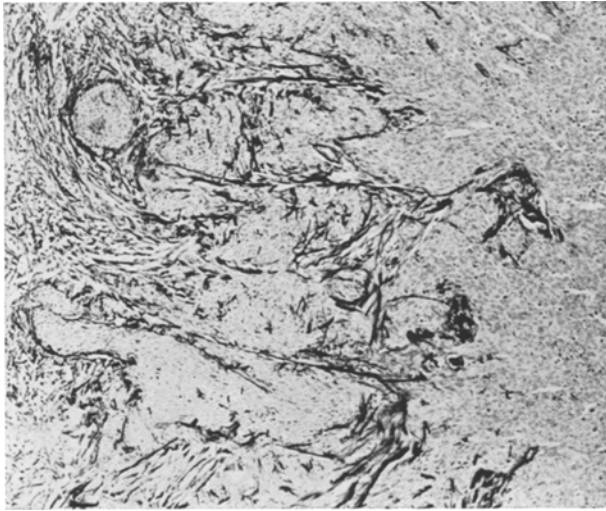


Abb. 7. Peniscarcinom (Nr. 7928/61); Gomori; 60fach. Im Bereich des von rechts her vordringenden Carcinoms sind zahlreiche Gitterfasern von den wuchernden Epithelzellen umschlossen, während die weiter rückwärts (rechts im Bilde) liegenden Bezirke frei von Gitterfasern sind

Für eine enzymatisch-lytische Wirkung, die von den epithelialen Tumorzellen auf die Fasern ausgeübt würde, war mit den einem Lichtmikroskopiker zur Verfügung stehenden Methoden an unseren Präparaten nichts zu erkennen. Im Gegenteil: Das Erhaltenbleiben von kollagenen und Reticulinfasern mitten zwischen Epithelzellen zeigt, daß beide sich sehr wohl vertragen, was auch ZWILLENBERG (1959) betont. Wenn dann doch Verklumpungen und Auflösungserscheinungen an den eingeschlossenen Fasern auftreten, so dürften sie mehr der unphysiologischen Umgebung, dem Abschluß vom interstitiellen Saftstrom zuzuschreiben sein als einer von den Epithelzellen ausgehenden enzymatischen Einwirkung.

Übrigens hat sich auch dort, wo krebsige Epithelzellen an normale Epithelzellen anstoßen oder in Muskelschläuche einwachsen, keine andere Einwirkung als die des von den sich vermehrenden Tumorzellen ausgehenden Druckes nachweisen lassen.

Ob nun die Faserstrukturen durch den Druck einreißen oder durch lytische Fermente der Lymphocyten oder der interstitiellen Flüssigkeit aufgelöst werden, auf jeden Fall ist so der Weg zu einem interstitiellen infiltrierenden Wachstum geöffnet, der allerdings im Falle des Adenocarcinoms kaum beschritten zu werden scheint.



b) *Übergang vom interstitiell-infiltrierenden zum komprimierend-infiltrierenden Wachstum.* Man findet manchmal in größeren Epithelfeldern des Plattenepithelcarcinoms, die von einer deutlichen Basalmembran umschlossen sind und Zeichen des komprimierenden Wachstums zeigen, noch einzelne Reticulinfasern, die aus dem Stroma in das Feld hineinreichen. Sie stammen offenbar aus einer Zeit, als das Epithel noch interstitiell vordrang und so imstande war, kollagene und Reticulinfasern einzuschließen. Besonders deutlich läßt sich diese Aufeinanderfolge der Wachstumsformen dann feststellen, wenn in einem Tumorknoten in der vordringenden Peripherie das interstitiell infiltrierende Wachstum vorherrscht, während im Zentrum in seinen älteren Partien dann die einzelnen Epithelfelder von einer silberimprägnierenden Basalmembran umgeben sind (Abb. 7).

### *Besprechung*

Man kann also grundsätzlich zwei verschiedene Verhaltensweisen des Epithels gegenüber dem Bindegewebe, insbesondere gegenüber den gewissermaßen die Grenzlinie bildenden Strukturen feststellen: Das eine Mal werden sie weggeschoben, zusammengepreßt und sozusagen der Basalmembran einverleibt, das andere Mal werden die Faserstrukturen umflossen und im Epithel eingeschlossen. MUTO (1937) hat in etwa ähnlichem Sinne von einer selbständigen Epithelwucherung (ohne Bindegewebswucherung) und einer dem Epithelwachstum angepaßten Bindegewebswucherung gesprochen, wobei es sich entweder um eine echte Neubildung oder eher um eine räumliche Umlagerung vorhandener Fasern handeln konnte. Unsere Befunde erlauben es, zu einigen immer wieder diskutierten Fragen der Geschwulstpathologie Stellung zu nehmen.

Zunächst ist festzustellen, daß ein ausgemachtes Carcinom wachsen kann, indem es wie normales Epithel sich mit einer Basalmembran umgibt und die bindegewebigen Strukturen zusammendrängt, also — zumindest im kleinen — so *expansiv* wachsen kann wie ein gutartiger Tumor. Das Stroma mit allen Gefäßen wird dabei ebenso neu gebildet wie bei einem Organ während der Embryogenese oder der Regeneration. Ein solches Wachstum kann natürlich durchaus infiltrierend sein, indem aus kleineren Zapfen größere Areale werden oder sich solche Zapfen weiter verzweigen und an der Spitze die Neubildung der Basalmembran eingeleitet wird, während an den weiter zurückliegenden die Situation sich gewissermaßen konsolidiert. Infiltrierendes Wachstum ist also auch im Falle eines Carcinoms keineswegs gleichbedeutend mit einer Zerstörung der Basalmembran oder anderer Strukturen, sondern kann sich sehr weitgehend dem friedlichen Modell der Organogenese angleichen.

Es war naheliegend (s. LAX, 1953), die beschriebenen Formen des infiltrierenden Wachstums in *Beziehung* zu setzen mit der *Wachstumsschnelligkeit* eines Tumors oder besser seiner Bösartigkeit. Beides ist wohl nicht angängig, da einmal im selben Tumor beide Formen des infiltrierenden Wachstums vorkommen können und auch das vorwiegend komprimierend-infiltrierend wachsende Adenocarcinom keineswegs weniger bösartig ist als ein verhornendes Plattenepithelcarcinom, eher im Gegenteil.

Man wird die geschilderten Tatsachen auch im Auge behalten müssen, wenn man das Verhalten von Reticulinfasern zu den Tumorzellen hinsichtlich der Zuordnung eines gegebenen Tumors zu den Carcinomen oder Sarkomen *diagnostisch*

*verwerten* will. Die scharfe Umgrenzung von Epithel durch kollagene und Reticulinfasern stellt gewissermaßen einen Idealfall eines Carcinoms dar. Die Anwesenheit von solchen Fasern inmitten eines Tumorzellkomplexes ist aber durchaus noch vereinbar mit seiner epithelialen Herkunft, also keineswegs beweisend für das Vorliegen eines mesenchymalen Tumors (Sarkom).

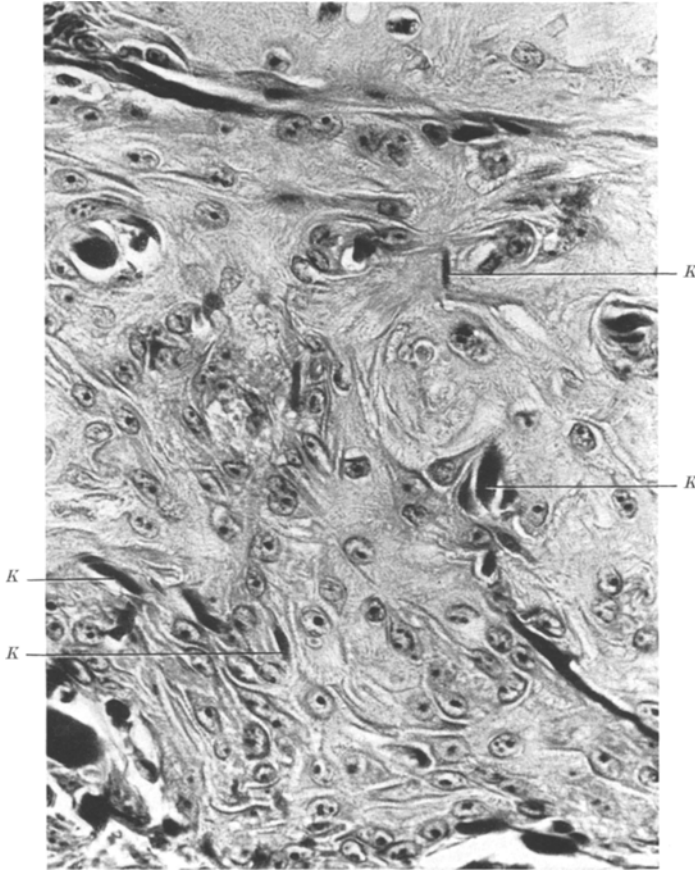


Abb. 8. Keratoakanthom (Nr. 196/65); van Gieson; 300fach. Inmitten der Epithelmassen mit Fuchsin gut färbare kollagene Fasern (K); die gleichfalls eingeschlossenen Gitterfasern (s. Abb. 9) sind kaum zu erkennen

Es ist nicht einmal möglich, das interstitiell infiltrierende Wachstum als kennzeichnend für Geschwülste anzusehen, da es auch, und zwar besonders eindrucksvoll im *Keratoakanthom* (*Molluscum pseudocarcinomatousum*), zu sehen ist, das ja höchstwahrscheinlich eine virusbedingte Wucherung darstellt.

Es fehlte in keinem der zehn daraufhin untersuchten Keratoakanthome unseres Materials und war am deutlichsten ausgesprochen in der Peripherie des vorrückenden Epithels, das nicht nur Gitterfasern, sondern auch die groben kollagenen Faserbündel der Cutis umschloß und einschloß (Abb. 8); diese ließen dann noch inmitten der Epithelmassen ihre ursprüngliche Faserrichtung erkennen. Reticulin- und kollagene Faserbündel bleiben dann zwischen den Epithelzellen erhalten, ja es scheint, als ob die sie umgebenden Epithelzellen besonders zur Verhornung neigten; jedenfalls sind kollagene und Reticulinfasern in den Hornmassen des Keratoakanthoms noch deutlich und reichlich nachweisbar (Abb. 9).

Fragen wir uns schließlich, was sich aus den hier geschilderten und kritisch durchleuchteten Befunden über das infiltrierende Wachstum von Tumoren hinsichtlich der *Kräfte* ablesen läßt, *die es verursachen und unterhalten*: Welche Einflüsse bewirken, daß Carcinomzellen infiltrierend in das Fasergefüge eines Organs eindringen? Unmittelbar aus dem histologischen Bild abzulesen ist eigentlich



Abb. 9. Keratoakanthom (Nr. 196/65); Gomori; 150fach. Zwischen die Epithelzellen eingeschlossene Gitterfaserstrukturen reichen bis in die Hornmassen hinein

nur der durch die Epithelmassen ausgelöste Druck (s. auch GLATTHAAR und VOGEL, 1961), der zur Kompression, eventuell bis zur Zerreißen der Faserstrukturen, führt. Derselbe Druck steht aber offenbar auch hinter dem Vordringen von Epithel in die Lücken des Fasersystems, das von dem einwachsenden Krebs ebenso überflutet wird wie ein Land von Wassermassen, hinter denen ja auch der Druck der nachkommenden Fluten wirksam ist. Ebenso wie diese den Weg des geringsten Widerstandes folgen, so breitet sich wohl auch das Carcinom dann, wenn ihm der Weg offensteht, in den Lücken zwischen den resistenteren Fasern aus. Wir sollten uns also freimachen von der Ansicht, daß die Krebszelle gewissermaßen aktiv ihren Weg sucht, wie das vielleicht einer mit dem Wort „Infiltration“ verbundenen unbewußten Vorstellung entspricht. Alles spricht vielmehr dafür, daß die *Krebszelle auch beim infiltrierenden Wachstum passiv nach der Richtung des geringsten Widerstandes durch den inneren Wachstumsdruck vorge-*

*schoben wird.* Um es überspitzt zu formulieren: Die Tumorzellen infiltrieren nicht, sondern sie werden infiltriert ebenso wie eine unter Druck injizierte Lösung.

Schöpft dieser zugegebenermaßen mechanistische Vergleich des infiltrierenden Wachstums mit dem Vordringen so lebloser Massen wie des Wassers oder der Lava wirklich alle Möglichkeiten eines biologischen Geschehens aus? COMAN (1965) hat jüngst darauf hingewiesen, daß verklumpte Leukocyten in Gewebe auseinanderstreben, und nimmt als wahrscheinlich an, daß sie einen Stoff ausscheiden, der eine negative *Chemotaxis* besitzt, während die Umgebung gewissermaßen positiv chemotaktisch wirken würde. Vielleicht ist — so meint COMAN — ein ähnliches Phänomen verantwortlich für die Wanderung der Tumorzellen weg vom Primärtumor. Offenbar ist hier das diskontinuierlich-infiltrierende Tumorzellwachstum gemeint, bei dem die sich ablösenden Zellen eine gerichtete amoeboide Bewegung ausführen. Man könnte ähnliche Gedankengänge aber auch auf das kontinuierlich-infiltrierende Wachstum anzuwenden versuchen. Die Zellen eines Epithelfeldes oder eines aus mehreren Feldern zusammengesetzten Knotens würden sich in dem von negativ chemotaktisch wirkenden Stoffwechselprodukten erfüllten Zentrum hinweg nach der Peripherie hin entwickeln, d.h. daß die gerade hier liegenden Zellen sich vermehren, ähnlich wie in einer Gewebekultur diejenigen Zellen, die bessere Ernährungsbedingungen vorfinden, sich schneller teilen als andere. So spielt denn auch bei diesen Überlegungen, selbst wenn man eine Art positiver *Chemotaxis* eines Gewebes auf den vordringenden Tumor annimmt, wiederum seine Teilungsrate, d.h. sein innerer Wachstumsdruck, für die eingeschlagene Richtung des Vordringens die Hauptrolle.

## II. Das infiltrierende Wachstum beim sog. Carcinoma in situ der Portio vaginalis uteri

Es war verlockend, festzustellen, wie sich das Epithel zu den Stromafasern und der Basalmembran am Beginn des krebsigen Wachstums verhält, um möglicherweise zu diagnostischen Feststellungen hinsichtlich eines bereits oder noch nicht vorliegenden krebsigen Wachstums zu gelangen. Aus mehreren Gründen erscheint die Portio vaginalis ein günstiges Objekt für derartige Untersuchungen am menschlichen Material zu sein:

Einmal kennt man hier eine Reihe von histologischen Bildern, die von der einfachen Atypie des Plattenepithels über das gesteigert atypische hyperplastische Epithel (sog. Carcinoma in situ) und die Frühinfiltration des Stromas bis zur netzigen Infiltration des Mikrocarcinoms hinüberleiten (s. Abb. 10). Es stand also zur Beantwortung der oben gestellten Frage aus unserem großen Material jenes Stadium der Frühinfiltration des Stromas zur Verfügung.

Dann käme der Feststellung eines bestimmten Wachstumsverhaltens möglicherweise eine praktische Bedeutung hinsichtlich der Beurteilung dieses Stadiums als Krebs oder Präcancerose zu. Die Literatur zu dieser vor allem die Gynäkologen beschäftigenden Frage ist außerordentlich umfangreich, doch lassen sich zwei Hauptgesichtspunkte herauschälen:

Von einer Gruppe von Forschern wird für den Beginn des krebsigen Wachstums ein „Durchbruch durch die Basalmembran“ als kennzeichnend angesehen [MAJEWSKI (1952), HELD (1953)]. Besonders HINSELMANN (1951) hat diesen so einleuchtenden Gedanken verfochten. Für CLAUS und BERG (1958) sind „eindeutige Zeichen der Destruktion und des

Durchbruches durch die Basalmembran“ geradezu kennzeichnend für das kleinste Carcinom; auch FIDLER und BOYES (1959) beschreiben eine Art Mikroinvasion bzw. Frühinfiltration des Stromas durch Vorschieben verstreuter Zungen durch die Grenzmembranen. Dabei soll die Basalmembran entweder durch die desmoziden, materiziden Eigenschaften des krebsigen Epithels allein (CLAUSS und BERIC, 1958; LAX, 1953) oder im Zusammenwirken mit der durch den Wachstumsdruck ausgeübten Dehnung (FETTING, 1964) oder durch die begleitende Entzündung zerstört werden.

Auf der anderen Seite betonen GLATTHAAR und VOGEL (1961), daß die Ansicht vom „Durchbruch der Basalmembran als Charakteristikum des destrukturierenden Wachstums beim

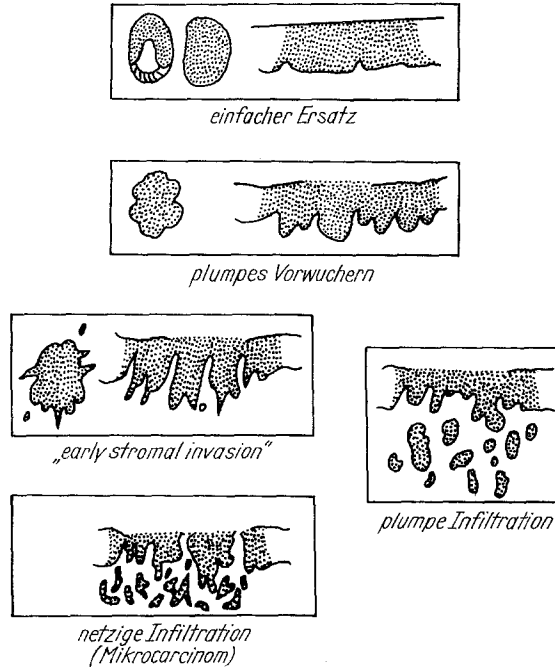


Abb. 10. Schematische Übersicht über einige Formen des sog. Carcinoma in situ [nach HAMPERL (1959)]

Carcinom einer Revision bedarf“. Für FASSKE und THEMANN (1960) ist bis jetzt durch nichts bewiesen, „daß eine Epithelzelle, die sich zu invasivem Wachstum anschickt, die argyrophile Faserplatte zur Auflösung bringt und ihr Cytoplasma amoeboïd in das Bindegewebe eindringen läßt“. Sie betonen, daß die Basalmembran beim invasiven Carcinom ebenso ausgebildet ist wie beim normalen Epithel. ZWILLENBERG und BERGER (1957) sagen ausdrücklich, daß sie, abgesehen von einer einzigen Ausnahme, nie das Fehlen silberimprägnierbarer Fasern an Krebszapfen gesehen hätten. Wenn also je eine Zerspaltung der Basalmembran mit ihren Fasern vorgekommen sein sollte, so müßte danach eine sofortige Neubildung erfolgt sein.

Es ist daher bei so gegensätzlichen Meinungen nicht verwunderlich, daß für ULM (1954) „die Basalmembran ihre überragende Bedeutung als strenge Grenzlinie in der histologischen Diagnose des Portiocarcinoms weitgehend eingebüßt“ hat.

Man hat mehrfach versucht, die durch die Lichtmikroskopie aufgeworfenen Fragen bezüglich einer Basalmembran und ihre Durchbrechung durch Heranziehung des Elektronenmikroskops zu klären (FASSKE und THEMANN, 1960; DAVID und MANGAKIS, 1963; SCHRODT und FOREMAN, 1965; ROIG und BURGOS, 1964; LUTBEL u. Mitarb., 1960). Die dabei erhobenen Befunde betreffen in erster Linie die Trägermembran, welche den Epithelzellen unmittelbar anliegt, aber nicht die mit Silber imprägnierbare Basalmembran, um die es hier geht. Jedenfalls meinen GLATTHAAR und VOGEL (1961), daß es bis jetzt noch nicht geglückt sei, den Beginn des invasiven Wachstums elektronenmikroskopisch zu erfassen.

*Eigene Untersuchungen*

Die an unserem Material durchgeführten Untersuchungen der Faserstrukturen im Stadium der Frühinfiltration haben folgende, in der schematischen Zeichnung (Abb. 11) zusammengefaßte Befunde ergeben:

1. Einmal kann man alle Stadien eines *komprimierend-infiltrierenden Wachstums* erkennen, das von der Basis des hochgradig atypischen Plattenepithels

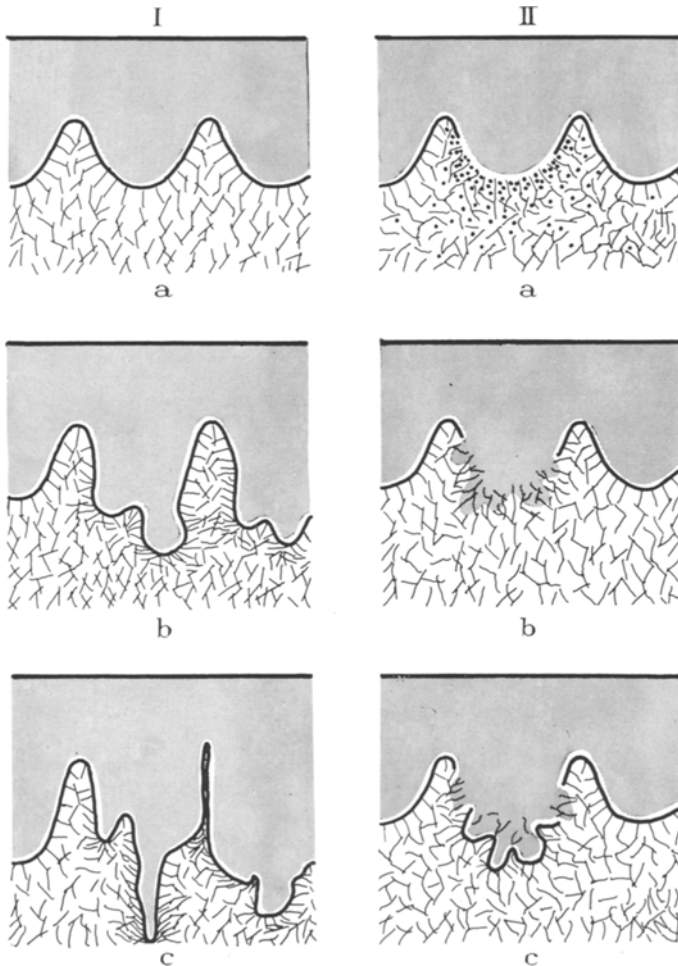


Abb. 11a—c. Schematische Darstellung des Verhaltens der Basalmembran und des Gitterfasergerüsts im sog. Carcinoma in situ. I. Komprimierendes Wachstum. a Basalmembran intakt; b vordringende rundliche Zapfen sind von einer Basalmembran umgeben (s. Abb. 12); c die Basalmembran umgibt auch zungenförmige, in das Stroma ziehende Epithelwucherungen, um die das Gitterfasergerüst etwas verdichtet ist (s. Abb. 13). II. Interstitielles Wachstum. a Die Basalmembran im Bereich einer lymphocytären Infiltration verschwunden (s. Abb. 15); b Vordringen des Epithels in abgerundeten Zapfen und Zungen zwischen die stehengebliebenen Gitterfasern, welche in das Epithel eingeschlossen werden (s. Abb. 16); c Neubildung einer Basalmembran um einige der Zapfen; im Epithel bleiben noch Gitterfaserreste stehen

(Carcinoma in situ) ausgeht. Von kleinsten rundlichen oder spitzen Fortsätzen in das Stroma (Abb. 11, I b, 12) bis zu langen Epithelzungen (Abb. 11, I c, 13) lassen sich alle Zwischenstufen nachweisen. Immer sind sie von einer Basalmembran umgeben, die dieselbe Beschaffenheit zeigt wie die unter dem Oberflächenepithel.

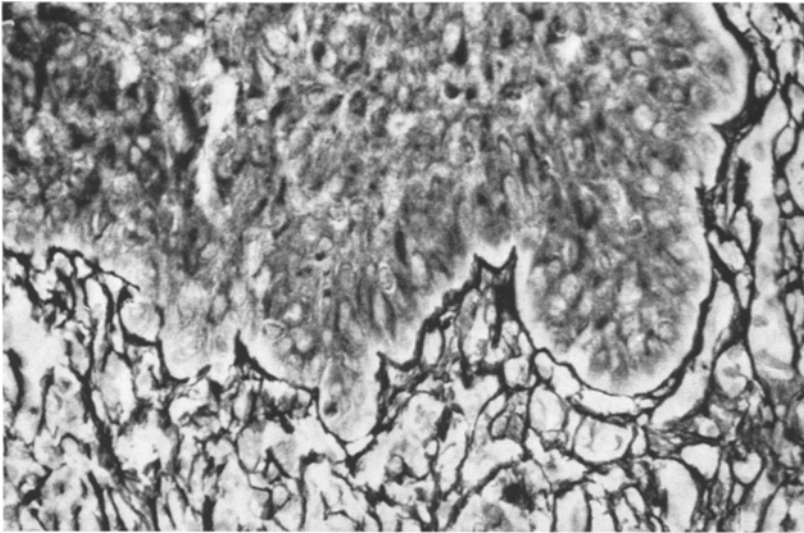
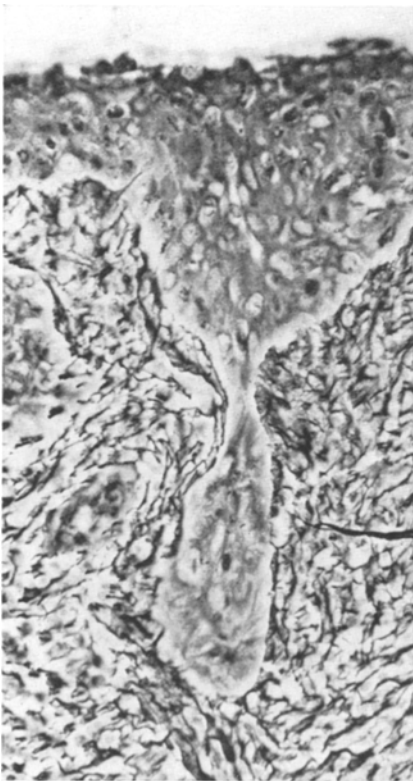
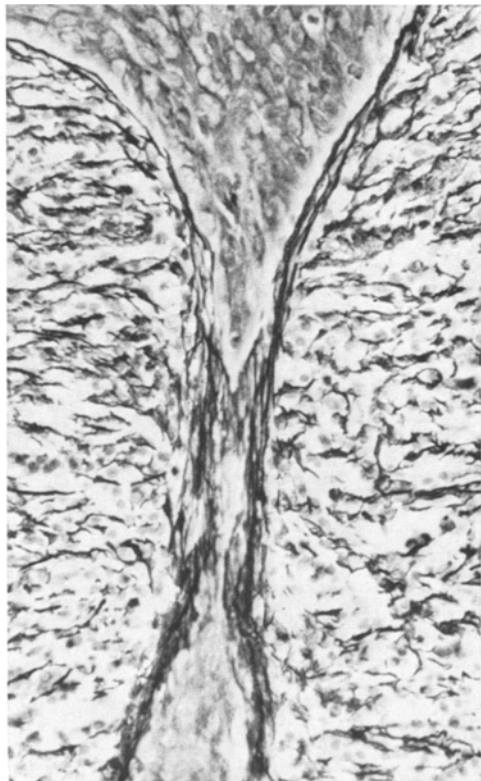


Abb. 12. Sog. Carcinoma in situ. Stadium der Frühinvasion des Stromas (Frauenklinik Köln Nr. 236/61); Foot; 300fach. Rundliche Vorwucherungen des Epithels gegen das Stroma zu, die von der zugleich vorgebuchteten Basalmembran umgeben sind; die Gitterfasern der Nachbarschaft zusammengedrückt (s. Abb. 11, Ib)



a



b

Abb. 13. Sog. Carcinoma in situ mit Frühinvasion des Stromas (Frauenklinik Köln Nr. 1356/59); Foot; 300fach. a In das Stroma vordringender Epithelzapfen, der allseits von der Basalmembran umgeben ist; b Teilweiser Flachschnitt durch eine in das Stroma hineinziehende Epithelzunge, der den gitterförmigen Bau der Basalmembran zeigt. Dieser setzt sich sowohl unter das Oberflächenepithel wie auf die tieferen Abschnitte des Zapfens fort (s. Abb. 11, Ic)

Es wäre wirklich gezwungen, wenn man hier ein mit einer Zerstörung der Basalmembran einhergehendes Zwischenstadium einschalten wollte, das so schnell abläuft, daß man es überhaupt nicht nachweisen kann. Die Befunde entsprechen

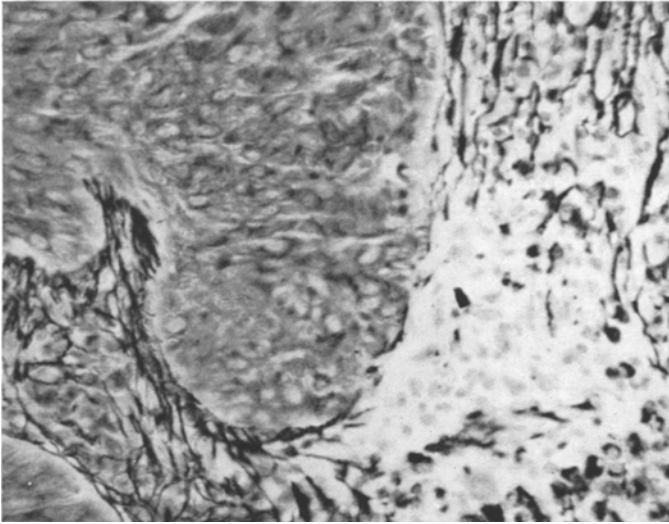


Abb. 14. Wie Abb. 13. Fehlen der Basalmembran im Bereich eines lymphocytären Infiltrates, jedoch ohne Vorwuchern des Epithels in diese Lücke (s. Abb. 11, IIa)

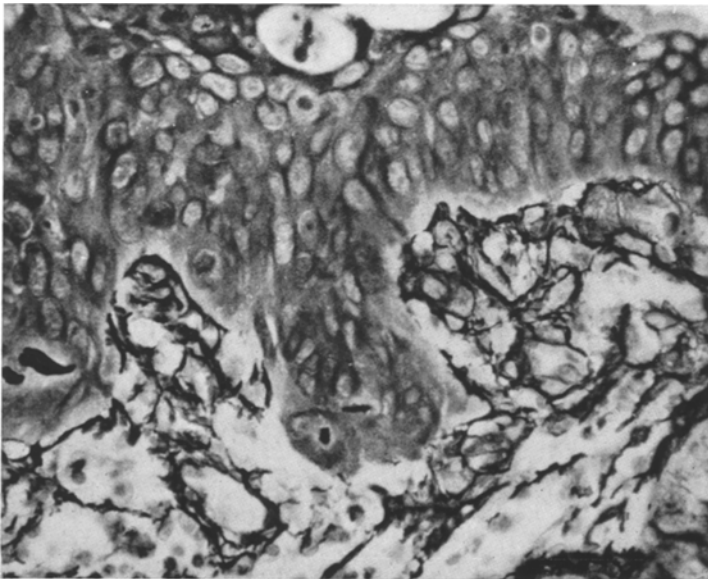


Abb. 15. Wie Abb. 13. In eine Lücke der Basalmembran vorgewucherter Epithelzapfen

vielmehr ganz denen, die man beim komprimierend-infiltrierenden Wachstum eines ausgebildeten Krebses sieht.

2. Man findet aber auch Stellen, in deren Bereich die Basalmembran fehlt, wie z. B. über dem lymphocytären Infiltrat auf Abb. 11, IIa, 14. Die basale Kontur des Epithels bleibt dabei entweder erhalten, oder es hat sich zapfenförmig durch



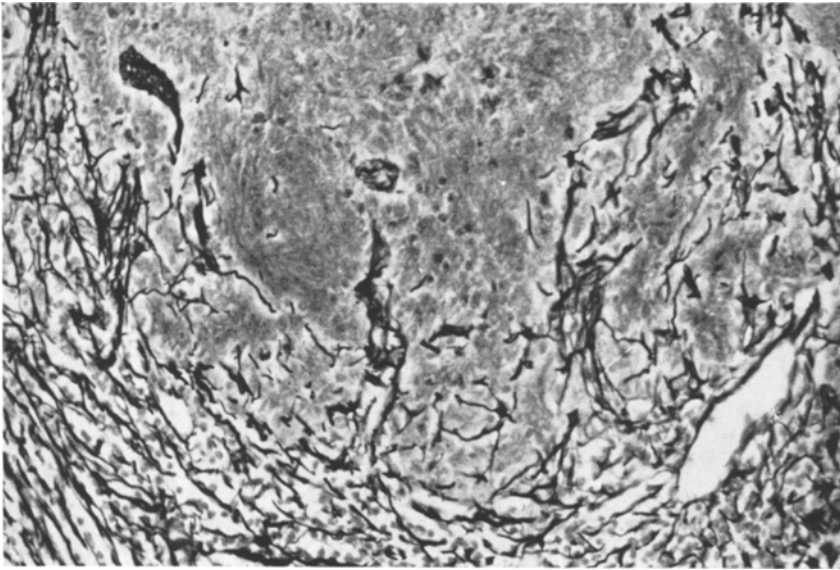


Abb. 16. Sog. Carcinoma in situ (Frauenklinik Köln Nr. 1458/62); Foot; 190fach. In das Stroma vorgewucherter Epithelzapfen mit zahlreichen eingeschlossenen Gitterfaserresten (s. Abb. 11, II b)

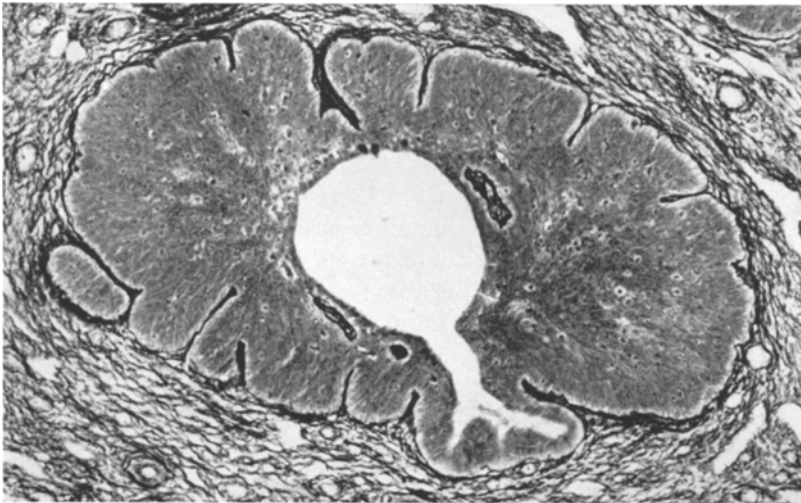


Abb. 17. Sog. Carcinoma in situ (Frauenklinik Köln Nr. 138/62); Foot; 75fach. Die vorwuchernden Epithelzapfen haben die Gitterfaserstrukturen zusammengedrückt und in einigen langgezogenen Papillen fast abgeschnürt

diese Lücke vorgeschoben (Abb. 15). Bei weiterem Wachstum mag das Epithel dann Reticulinfasern umschließen und einschließen (Abb. 11, II b, 16), ein Vorkommnis, welches auch auf der Abb. 23 von MAJEWSKI (1962) erkennbar ist. Auch Verklumpung der in das unphysiologische Milieu verlagerten Fasern ist an ihrer starken Imprägnierbarkeit zu erkennen, wenn man zufällig ein und dieselbe Faser vom Stroma bis in das Epithel hinein verfolgen kann. Dieses Wachstum des Epithels entspricht also bis in alle Einzelheiten der *interstitiell-infiltrierenden Wachstumsform* des typischen Carcinoms. Zweifellos sind es solche Bilder, die als

Durchbruch durch die Basalmembran oder Zerspaltung der Faserstruktur gedeutet werden (z. B. Abb. 11 bei STOLL und RIEHM, 1953; BAJARDI und BURGHARDT, 1957). Durch Vordringen des Epithels gegen das Stroma, wie es schon im Stadium des plumpen Vorwucherns zu erkennen ist, können ebenso wie im ausgebildeten Carcinom Stromapapillen zusammengedrückt und abgeschnürt werden, so daß dann fast nur aus Fasermaterial bestehende Züge in das Epithelgebiet hineinziehen (Abb. 17).

3. Schließlich lassen sich auch *Übergänge* von dieser Wachstumsform in die komprimierend-infiltrierende nachweisen (Abb. 11, II c). Manche Felder sind von einer offenbar neuen Basalmembran umgeben, doch ragen noch immer einzelne Gitterfasern in den sonst scharf abgegrenzten Epithelbezirk hinein.

### *Besprechung*

Man kann also im Stadium der Frühinvasion des sog. Carcinoma in situ die beiden Wachstumsformen und deren Übergänge finden, die man auch im ausgebildeten Carcinom antrifft. Wie so häufig, löst sich daher das oben in den zwei in der Literatur vertretenen Hauptgesichtspunkten angedeutete „Entweder—Oder“ in ein „Sowohl—Als auch“ auf. Es ist wohl auch nicht berechtigt, eine der beiden Wachstumsformen beim sog. Carcinoma in situ, wie etwa die interstitiell-infiltrierende, von vornherein als bedenklicher anzusehen als die komprimierend-infiltrierende, da ja beide in gleicher Weise auch den ausgesprochenen Carcinomen eigen sind.

Die Tatsache, daß das Stadium der Frühinvasion in seinem Wachstumsverhalten alle Besonderheiten des echten Carcinoms zeigt, paßt gut zu zahlreichen anderen Feststellungen, die ebensolche Parallelen auch für andere Eigenschaften aufgezeigt haben, wie histochemisches Verhalten, Kerngröße usw. Trotzdem kann man gerade das Wachstumsverhalten nicht als vollgültigen Beweis für die krebsige Natur dieses Stadiums ansehen, da ja auch sicher nichtkrebsige Epithelwucherungen, wie die Adenoakanthome (s. oben), dasselbe Verhalten gegenüber den Basalmembranen und Gitterfaserstrukturen aufweisen.

Ebenso wie beim ausgebildeten Carcinom hat man auch hier verschiedene Ursachen in Betracht gezogen, die zum Verschwinden der Basalmembran besonders beim interstitiell-infiltrierenden Wachstum führen könnten. Eine unmittelbare desmoyde Eigenschaft der Epithelien ist schon wegen der engen Anlagerung an die Basalmembran und noch viel mehr im Hinblick auf die unversehrte Aufnahme der Reticulinfasern in dem Epithelbereich ebenso wie beim ausgebildeten Carcinom abzulehnen. Dagegen läßt sich leicht auch hier ein Schwinden der Basalmembran im Bereich der gerade unter einem Carcinoma in situ so häufigen chronischen entzündlichen lymphocytären Infiltration nachweisen (Abb. 8), worauf auch im besonderen LIMBURG hingewiesen hat.

Offenbar bildet sich, falls die Lymphocyten-Durchwanderung aufhört, die Basalmembran bald wieder neu etwa in der Art, wie man das beim Durchtritt von Leukocyten durch die Gefäßwand beobachtet hat. Beim sog. Carcinoma in situ scheint aber doch unter Umständen mit dem vielleicht auch nur zeitweisen Verschwinden der Basalmembran eine Tür geöffnet zu sein, durch die der Innendruck des wuchernden Epithels Zellmassen vorpreßt. Das Epithel durchbricht also auch hier nicht die Basalmembran, indem es sie — sei es durch fermen-

tative Wirkung oder durch den physikalischen Wachstumsdruck — auflöst, sondern die *Basalmembran* ist in diesen Stellen *primär geschwunden*, das Epithel nützt nur die Gelegenheit aus, durch diese Lücken vorzudringen. Voraussetzung dafür ist allerdings der für das Tumorwachstum so kennzeichnende, verstärkte innere Wachstumsdruck. Ebenso wie das normale Epithel nützt auch das Epithel des sog. Carcinoma in situ diese Gelegenheit, gegen das Stroma vorzudringen, keineswegs immer aus. Es muß also doch eine örtlich besonders erhöhte Wachstumstendenz des Epithels vorliegen.

Jedenfalls scheinen diese beiden Umstände: erhöhter Innendruck und Schwund der Basalmembran, zu genügen, um ein erstes Eindringen von Epithelien in das Interstitium zu ermöglichen, wo sie dann weiter wuchern mögen.

Man könnte fragen, warum der erhöhte Innendruck in der Epithellage sich nicht gegen die Oberfläche zu bemerkbar macht. Einerseits nimmt ja tatsächlich die Dicke des Epithels stark zu, andererseits bildet aber gerade die oberflächliche Epithelschicht durch die gut ausgeprägten intercellulären Verbindungen ein so kompaktes Widerlager, daß der geringere Widerstand für die Zellvermehrung eben doch in der Richtung des aufgelockerten Stromas liegt.

### Zusammenfassung

I. Das infiltrierende (invasive) Wachstum kann beim *Carcinom* in zwei Formen vor sich gehen: Einmal werden die ortsständigen Faserstrukturen zur Seite gedrängt und mit in die das Epithelfeld umgebende Basalmembran einbezogen (komprimierend-infiltrierendes Wachstum); das andere Mal wachsen die Epithelzellen ohne Bildung einer deutlichen Basalmembran zwischen die kollagenen und Reticulinfasern vor und schließen sie zwischen sich ein (interstitiell-infiltrierendes Wachstum); beide Formen des infiltrierenden Wachstums können ineinander übergehen. Das Erhaltenbleiben von Faserstrukturen zwischen Epithelzellen, das sich übrigens auch in Keratoakanthomen nachweisen läßt, spricht gegen eine enzymatisch-lytische Wirksamkeit der Epithelzellen. Als wesentlich für das Vordringen des Krebses wird für beide Wachstumsarten der durch die häufigere Zellteilung hervorgerufene innere Druck im Zellverband angesehen.

II. Im sog. *Carcinoma in situ der Portio* finden sich im Stadium der Frühinvasion des Stromas dieselben Wachstumsformen wie beim ausgebildeten Carcinom (I): Es wächst teils komprimierend unter Erhaltung der Basalmembran, teils interstitiell unter Verlust der Basalmembran. Ihre Zerstörung dürfte hier wie dort auf entzündlich-lymphocytäre Infiltrate zurückgehen.

### The Infiltrative (Invasive) Growth of Tumors (as seen in carcinomas and so-called carcinomas in situ)

#### Summary

I. The invasive growth may occur in two forms: 1. The local fibrillar structures are pushed aside and incorporated into the basement membrane surrounding the epithelial pegs (compressing-invasive growth); 2. the epithelial cells grow, without forming a distinct basement membrane, amidst the collagenous and reticulin fibers which finally are included between the epithelial cells (interstitial invasive growth); both forms of invasive growth may change into one another. The preservation of fibrous structures between the epithelial cells, also easily

demonstrated in keratoacanthomas, is strong evidence against an enzymatic (lytic) activity of the epithelial cells on fibers and basement membranes. The increased internal pressure within the tumor caused by the frequent cell multiplication seems to be the essential force behind the invasive advance of the tumor cells.

II. The same forms of invasive growth can be observed in the so-called carcinoma in situ of the uterine cervix during the "early stromal invasion", as in the established carcinoma. The carcinoma in situ in part invades with compression but with preservation of the basement membrane, and in part by interstitial invasive growth with loss of the basement membrane. The disappearance of the basement membrane occurs at the site of lymphocytic infiltrations.

### Literatur

- BAJARDI, F., u. E. BURGHARDT: Ergebnisse von histologischen Serienschnittuntersuchungen beim Carcinoma colli O. Arch. Gynäk. **189**, 392—403 (1956).
- BARSKI, G., et J. BELEHRADEK jr.: Etude microcinématographique du m'écanisme d'invasion cancéreuse en cultures de tissu normal associé aux cellules malignes. Exp. Cell Res. **37**, 464—480 (1965).
- BIEBECK, M. S. C., and D. N. WHEATLEY: An electron microscopic study of the invasion of ascites tumor cells into the abdominal wall. Cancer Res. **25**, 490—497 (1965).
- BOENNINGHAUS, H.: Über den Retikulierungsvorgang am Epithel der Tonsille und die dabei auftretenden Veränderungen der Gitterfaserstruktur. Z. Laryng. Rhinol. **34**, 289—302 (1955).
- CARTIER, R.: Recherches sur les ultrastructures des épithélioma intraépithéliaux pavimenteux cervicaux (Reconstitution topographique). Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. franç. **11**, 463 (1959).
- CLAUSS, J., u. B. BERIC: Über das Mikrokarzinom am Collum uteri. Oncologia (Basel) **11**, Nr 1, 23—41 (1958).
- COMAN, D. R.: Directional movement of cells as affected by aggregation and dispersal. Cancer Res. **25**, 870—875 (1965).
- DAVID, H., u. N. MANGAKIS: Zur Frage des invasiv-infiltrativen Wachstums von Krebszellen. Arch. Geschwulstforsch. **22**, 92—105 (1963).
- DOUGHERTY, C. M., and F. M. LOW: The fine structure of the basement membrane of the uterine cervical epithelia. Amer. J. Obstet. Gynec. **76**, 839 (1958).
- FASSKE, E.: Das Verhalten der sog. Zona limitans bei Plattenepithelcarcinomen. Z. Krebsforsch. **61**, 240—254 (1956).
- K. MORGENROTH, H. THEMANN, u. A. VERHAGEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen menschlicher Collumcarcinome und ihres Stromas. Arch. Gynäk. **192**, 571—590 (1960).
- , u. H. THEMANN: Die elektronenmikroskopische Struktur menschlicher Carcinome. Beitr. path. Anat. **122**, 313—344 (1960).
- FETTING, O.: Zur morphologischen und klinischen Problematik des Mikrocarcinoms (Collumcarcinom Stadium Ia). Arch. Gynäk. **199**, 571—608 (1964).
- FIDLER, H. K., and D. A. BOYES: Patterns of early invasion from intraepithelial carcinoma of the cervix. Cancer (Philad.) **12**, 673—680 (1959).
- FREL, J. V.: The fine structure of the basement membrane in epidermal tumours. J. Cell Biol. **15**, 335—342 (1962).
- GERSH, I., and H. R. CATCHOPLE: Organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. Amer. J. Anat. **85**, 457—521 (1950).
- GLATTHAAR, E., u. A. VOGEL: Zur Ultrastruktur des Plattenepithelcarcinoms der Portio. Gynaecologia (Basel) **151**, 212—226 (1961).
- HAMPERL, H.: Die Morphologie der Tumoren. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/3, S. 18—106. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

- HAMPERL, H.: Definition and classification of the so-called carcinoma in situ. Ciba Foundation Study Group No. 3, Cancer of the cervix, diagnosis of early forms, p. 1—19. London: J. & A. Churchill Ltd. 1959.
- HELD, E.: Das Oberflächencarcinom. Arch. Gynäk. **183**, 322—364 (1953).
- HINSELMANN, H.: Leiden und Sterben ist beim Kollumkarzinom vermeidbar. Z. ärztl. Fortbild. H. 7/8 (1951).
- LAX, H.: Das Oberflächencarcinom — Eine Stellungnahme zu NINSELMANNs 32 Thesen und MESTWERDTs Atlas der Kolposkopie. Z. Geburtsh. Gynäk. **138**, 105 (1953).
- Über Unterschiede in der Histogenese des Collumcarcinoms und daraus erkennbare Grade der Malignität. Arch. Gynäk. **185**, 415—440 (1955).
- LIMBURG, H.: Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- LEIGHTON, J., R. L. KALLA, I. KLINE, and M. BELKIN: Pathogenesis of tumor invasion. I. Interaction between normal tissues and „transformed” cells in tissue culture. Cancer Res. **19**, 23—27 (1959).
- LUBEL, F. J., E. SANDERS, and C. T. ASHWORTH: An electron microscopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix uteri. Cancer Res. **20**, 357—361 (1960).
- MAJEWSKI, A.: Über den Nachweis von Malignitätsunterschieden bei atypischem Epithel und Mikrokarzinom. Arch. Geschwulstforsch. **4**, 1—24 (1959).
- MUTO, K.: Zur Kenntnis der Basalmembran. Virchows Archiv path. Anat. **300**, 652—669 (1937).
- ODLAND, G. F.: The fine structure of the interrelationship of cells in the human epidermis. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 529 (1958).
- PAHLKE, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Interzellularsubstanz des menschlichen Sehnngewebes. Z. Zellforsch. **39**, 421—430 (1954).
- PROBST, A.: Über Stromaveränderungen in Hautgeschwülsten. Verh. dtsch. Ges. Path. **40**, 338—341 (1956).
- Zur Pathologie der Fasern und der Grundsubstanz des Bindegewebes. Wien. klin. Wschr. **69**, 787—791 (1957).
- ROESSLE, R.: Versuch einer natürlichen Ordnung der Geschwülste. Dtsch. med. Wschr. **75**, Nr 1, 7—11 (1950).
- ROIG DE VARGAS-LINARES, C. E., and M. H. BURGOS: Contribution of the study of leucocyte migrations. Quart. J. exp. Physiol. **49**, 129—133 (1964).
- SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Das Kollumkarzinom und sein Bindegewebe. Z. Geburtsh. Gynäk. **151**, 155—192 (1958).
- SCHRODT, G. R., and D. FOREMAN: Methylcholanthrene-induced carcinoma of the mouse cervix: An electron-microscopy study. Cancer Res. **25**, 802—811 (1965).
- SELBY, C. C.: An electron microscope study of the epidermis of mammalian skin in thin sections. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 429 (1955).
- STOLL, P., u. H. RIEHM: Histologische Besonderheiten beim Kollumkarzinom in der Gestationsperiode. Z. Geburtsh. Gynäk. **138**, 190—207 (1953).
- SYLVÉN, B.: Ester sulphuric acids in stroma connective tissue. Acta radiol. (Stockh.) **32**, 11—16 (1949).
- On the biological mechanisms underlying the destructive capacity of malignant cells. Biochim. biol. experiment. **1**, 8—20 (1961).
- ULM, R.: In: T. ANTOINE, Klinische Fortschritte „Gynäkologie“. Wien u. Innsbruck: Urban & Schwarzenberg 1954.
- ZWILLENBERG, L. O.: Beiträge zur Kenntnis des geschichteten Plattenepithels. Basel u. New York: S. Karger 1959.
- , u. J. BERGER: Einige morphologische Beobachtungen am normalen und pathologischen Pflasterepithel der Portio vaginalis uteri. Oncologia (Basel) **10**, 1—10 (1957).