

## Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom der Frau

W. BUSCH

Pathologisches Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit

(Dirig. Arzt: Prof. Dr. K. KLOOS)

und II. Anatomisches Institut der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. W. SCHWARZ)

Eingegangen am 26. Juli 1968

### *Electron Microscopic Studies of the Junction of Tumor and Connective Tissue in Breast Carcinoma of Women*

**Summary.** An electron microscopic study was made of the Tumor-connective tissue junction of 36 breast carcinomas, of 1 fibroadenoma, and of 1 proliferating mastopathy.

The basement membranes were seen in the fibroadenoma and the proliferating mastopathy but normally were lacking in the mammary gland carcinomas.

The malignant epithel cells adjoined the contiguous connective tissue by either smooth or irregular cell membranes. The irregularity of the cell membranes is interpreted as the sub-microscopic equivalent of two different biological processes at the junction of tumor and connective tissue: 1) the phagocytosis of fibrin and red blood cells; 2) the reaction between antigen and antibody. The connective tissue surrounding the tumor showed increased activity of fibroblasts. Collagen fibres appear newly formed. Muscle cells with increased metabolism were found. In two cases the peritumorous tissue showed an excessive abundance of lymphocytes suggesting a local immunological reaction of the organism against neoplastic tissue.

In one case mast cells were found increased in the connective tissue. A reaction of heparin against hyaluronidasis is discussed.

The prognosis of a malignant tumor is the sum of many complex, temporarily different biological factors.

**Zusammenfassung.** 1. Die Epithel-Bindegewebsgrenze wurde bei 36 Mammacarcinomen, einem Fibroadenom der Mamma und einer proliferierenden Mastopathie systematisch elektronenmikroskopisch untersucht.

2. Während das Epithel bei Fibroadenom und Mastopathie überall durch eine geschlossene, elektronenmikroskopisch eindeutig darstellbare Basalmembran vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt wird, fehlt eine Basalmembran in der Regel beim Mammacarcinom.

3. Die Carcinomzellen liegen dem umgebenden Bindegewebe entweder mit glatter oder unregelmäßiger Zellmembran an. Die Zerklüftung der Zelloberfläche stellt sich als sub-mikroskopisches Äquivalent von zwei verschiedenen biologischen Vorgängen an der Tumor-Stroma-Grenze dar: 1. einer Phagocytose von Fibrin und Erythrocyten und 2. einer Antigen-Antikörperreaktion.

4. Das peritumorale Bindegewebe zeigt ausnahmslos eine hochgradige Aktivitätssteigerung der Fibroblasten mit vermehrter Kollagensynthese. Außerdem treten aktivierte Muskelzellen auf. Elastische Elemente gehen zugrunde.

5. Bei einem Ductuscarcinom einer 38jährigen Frau war eine peritumorale Mastozytose nachweisbar; der wachstumshemmende Effekt des Heparins wird diskutiert.

6. Der (in 2 Fällen beobachtete) exzessive Lymphozytenreichtum des parablastomatösen Stromas spricht für eine lokale immunologische Tumorabwehrreaktion.

7. Dem nach Entdifferenzierung der Zelle und Basalmembranverlust des Parenchyms wirksam werdenden Wachstumsdruck des Tumorgewebes mit Phagocytoseleistung als Ausdruck der Aggressivität des Malignoms begegnet das Stroma mit Stoffwechselaktivierung, Phagocytose, Faserneubildung, Antihyaluronidase-Effekt und Antikörperbildung. Die Prognose eines Tumors ist das Ergebnis komplexer, temporär differenter biologischer Faktoren.

Bei der Betrachtung des peritumoralem Stroma kann man grundsätzlich 3 Befunde erwarten: 1. Areaktives Verhalten, 2. Destruktion und 3. Reaktion. LANGER et al. (1968), LINDNER et al. (1966), MOHR (1967) und SCHMIDT-MATTHIESSEN (1959) haben die enzymatische Auflösung von Bindegewebsgrundsubstanz durch Tumor gezeigt. WESSEL (1965) konnte am Adenocarcinom des Corpus uteri und SCHMIDT und GOLDENBERG (1967) an intracerebral implantierten Tumoren bei Goldhamstern eine starke Aktivierung von Bindegewebzellen nachweisen. Die Bindegewebsreaktion war Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen. Die Angehrate eines übertragenen Tumors ist wesentlich von immunologischen Vorgängen des Empfängers abhängig. Außer der Zerstörung der Malignomzellen durch humorale Antikörper (Lit. bei STÜCK, 1967) wird auch die Möglichkeit der lokalen Tumorbegrenzung durch Proliferation mesenchymalen Gewebes diskutiert.

### Material und Methode

36 Probeexcisionen von Mammacarcinomen sowie von einem Fibroadenom der Mamma und einer proliferierenden Mastopathie wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Dabei wurden stets nur von der Tumorperipherie Gewebsstücke entnommen. 5 Mammacarcinome waren mit Co<sup>60</sup> vorbestrahlten; dabei handelte es sich um 3 Lobuluscarcinome, 1 Ductus-Lobuluscarcinom und 1 Carcinoma medullare mit lymphoidem Stroma; 3 Carcinoma mit Malignitätsgrad III, 2 mit Malignitätsgrad II; desgl. 3 Carcinome mit Regressionsgrad III, 2 mit Regressionsgrad II. Ein 10 Jahre nach Operation und Vorbestrahlung auftretendes Rezidiv war histologisch ein Carcinoma dissolutum scirrhosum, Malignitätsgrad III. Die 30 nichtvorbestrahlten Mammacarcinome stellen dasselbe Untersuchungsmaterial dar wie das einer vorangegangenen elektronenmikroskopischen Studie (BUSCH und MERKER, 1968). Fixierung in 2% igem gepufferten Glutaraldehyd (Michaelispuffer, pH 7,2) und folgend in 1% iger OsO<sub>4</sub>-Lösung; Entwässerung in der Acetonreihe; Einbettung in Vestopal. Schnitte: Servall- und LKB-Mikrotome. Nachkontrastierung: Uranylacetat und Bleicitrat. Aufnahmen: Siemens Elmiskop I (Strahlspannung 80 kV, Blenden 200/50 µ).

Für die Anfertigung der Abbildungen danken wir herzlich Herrn Priv.-Doz. Dr. H.-J. MERKER und der technischen Assistentin Frl. ULRIKE KRÜGER.

### Befunde

*1. Basalmembran.* Bei der proliferierenden Mastopathie und dem Fibroadenom der Mamma war das gewucherte Epithel deutlich durch eine kontinuierliche etwa 300—600 Å dicke Basalmembran vom subepithelialen Bindegewebe abgegrenzt. Unmittelbar an diese Membran schloß sich eine 1—2 µ breite Zone an, die vorwiegend einzeln verlaufende Fibrillen (ca. 200 Å) ohne geordnete Bündelung enthielt. Beide zusammen, die elektronendichte Membran und die lockere Fibrillenschicht, stellen das elektronenmikroskopische Substrat der lichtmikroskopisch sichtbaren Basalmembran dar. Unterhalb der Basalmembran liegt derbes Bindegewebe aus organellarmen Fibrocyten und dicht verflochtenen kollagenen Fasern. Nie wurden Fibrocyten oder kollagene Fibrillen direkt den Epitheliien angrenzend beobachtet (Abb. 1).

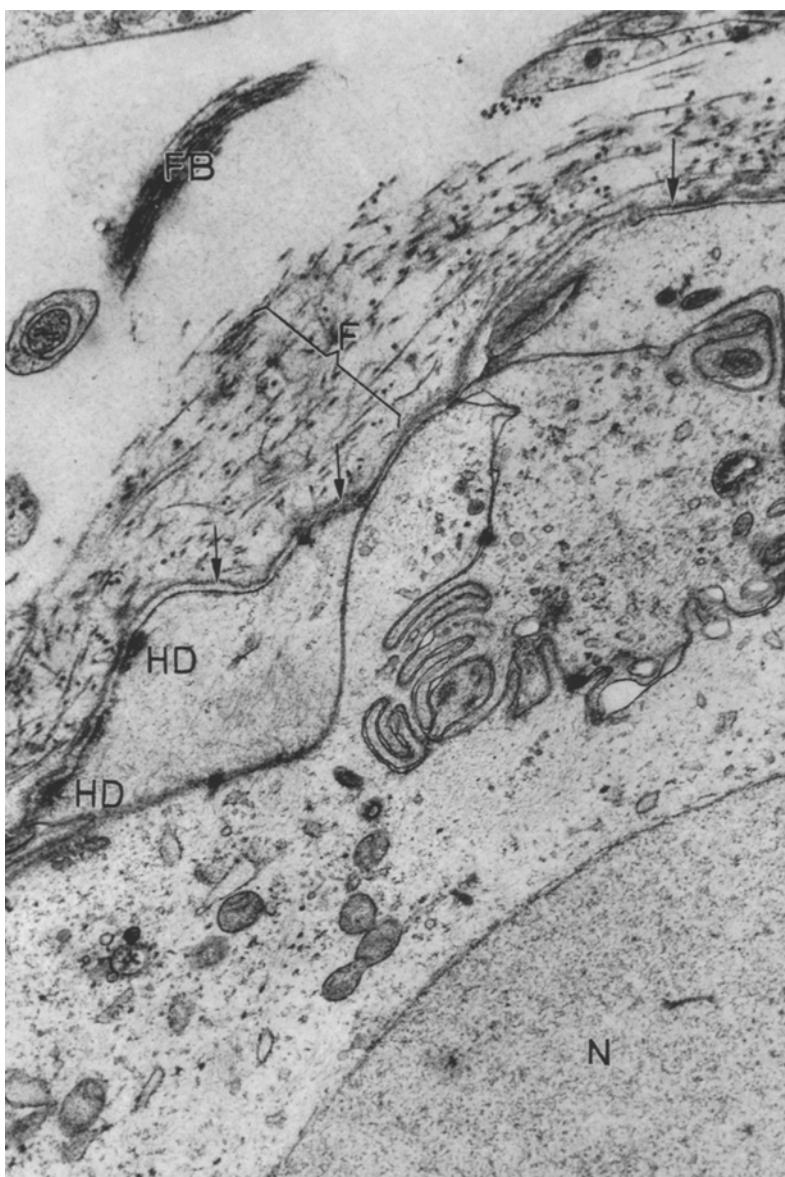


Abb. 1. Epithel-Bindegewebsgrenze bei einer proliferierenden Mastopathie. Kontinuierliche Basalmembran (↓). Fibrillenzone (F). N Epithelkern. FB epithelfreie Fibrillenbündel. HD Hemidesmosom. Vergr. 1:25000

Unter den Carcinomen wurde lediglich bei einem mit  $\text{Co}^{60}$  vorbestrahlten Carcinoma medullare mit lymphoidem Stroma einer 58jährigen Frau eine basalmembranähnliche zweischichtige 0,5—2  $\mu$  dicke Grenzschicht beobachtet. Die innere, den Carcinomzellen direkt anliegende Schicht bestand aus einem elektronenmikroskopisch weitgehend homogenen Material von 1  $\mu$  Dicke, in der, allen

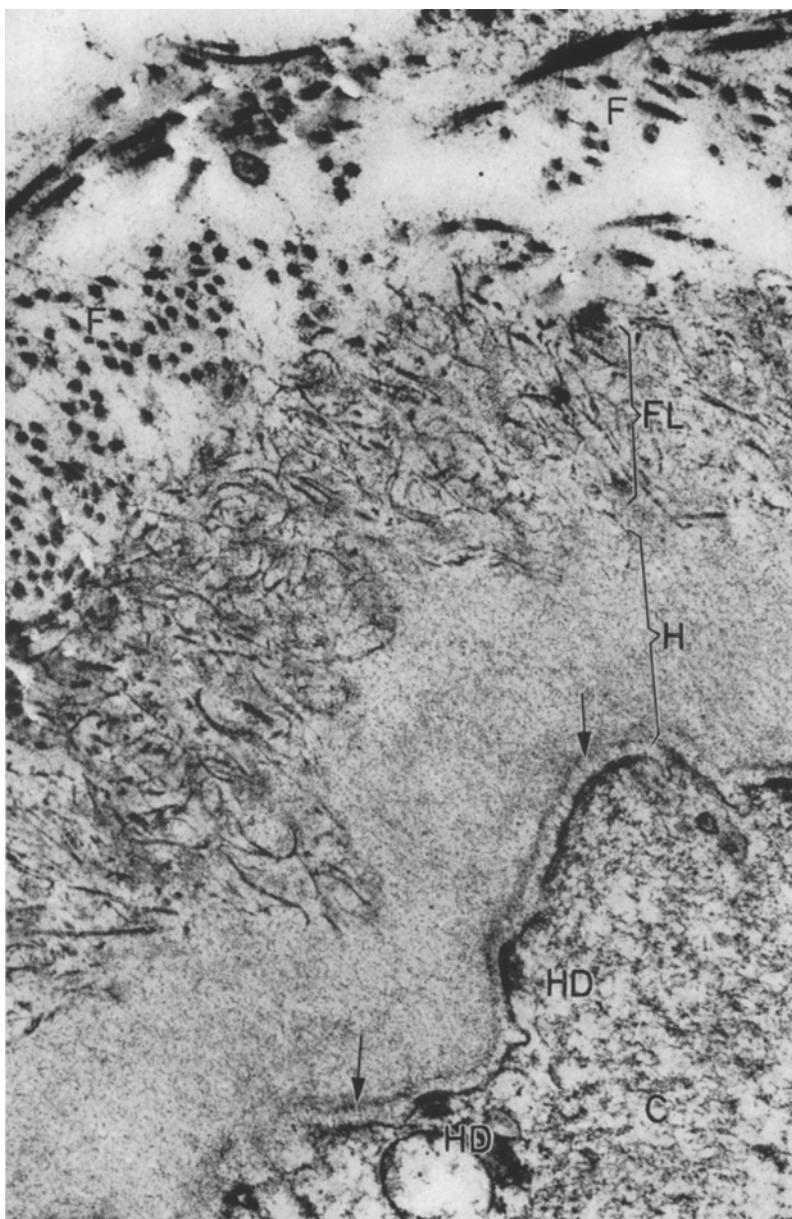


Abb. 2. Epithel-Bindegewebsgrenze bei einem Mammacarcinom mit angedeuteter Basalmembran ( $\downarrow$ ) und Anlagerung einer homogenen Zone (H) und Filamenten (FL). F kollagene Fibrillen. C Carcinomzelle. HD Hemidesmosom. Vergr. 1:42000

Konturen der Carcinomzellen folgend, eine basalmembranähnliche Membran von geringer Elektronendichte erkennbar war. Nach außen schloß sich eine etwa gleich dicke Zone aus unregelmäßig verlaufenden dünnen Filamenten von ca. 100 Å Dicke an (Ab. 2).

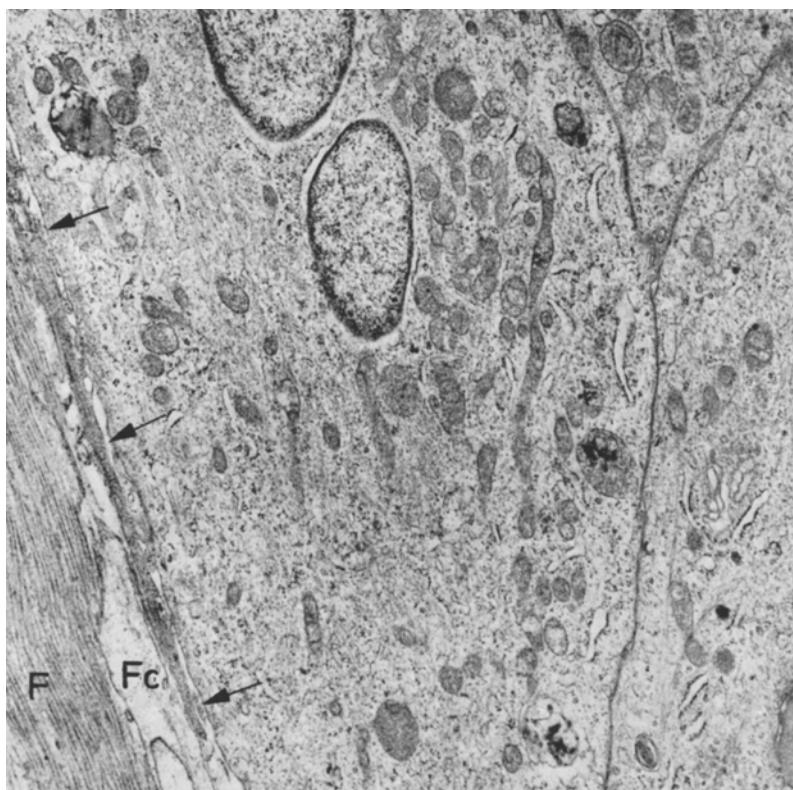


Abb. 3. Epithel-Bindegewebsgrenze bei einem Mammacarcinom. Fehlende Basalmembran. Glatter Verlauf der Tumorzellmembran (↓) parallel zu einem Bündel kollagener Fibrillen (F).  
Fc Fibrocytenfortsatz. Vergr. 1:15000

Bei allen übrigen Carcinomen konnte keine Basalmembran gefunden werden (Abb. 3 und 4).

*2. Oberflächenkontur der Carcinomzellen.* In den meisten der untersuchten Fälle lagen die Carcinomzellen den angrenzenden Bindegewebsfasern oder Fibroblasten glatt an. In 3 Fällen fanden wir dagegen auffallend unregelmäßige Zelloberflächen. Dies war nur bei organellenreichen Carcinomzellen der Fall, histologisch handelte es sich ausschließlich um lobuläre Carcinome. Zahlreiche unterschiedlich große, teils fingerförmig lange, teils kugelige „Pseudopodien“ ragten in den elektronenmikroskopisch leeren Spalt zwischen Tumor und Bindegewebe hinein. Je nach der Schnittrichtung zeigten unsere Bilder diese Ausstülpungen in Verbindung mit den Carcinomzellen oder isoliert als membranbegrenzte meist rundliche Gebilde, mehr oder weniger weit von diesen entfernt. Andererseits ließen die „Pseudopodien“ häufig eine unterschiedlich starke Verschmälerung an ihrer Basis erkennen. An einigen Stellen schienen solche kolbigen Auftreibungen von der Zelloberfläche nahezu abgeschnürt. Innerhalb der Zellausstülpungen fanden wir meist endoplasmatisches Reticulum, nie jedoch Mitochondrien oder Lysosomen (Abb. 4).

*3. Fibrin.* Bei einem nicht vorbestrahlten gemischten Ductus-Lobuluscarcinom ohne Sexchromatin der Zellkerne und einem Malignitätsgrad IIIa fanden wir

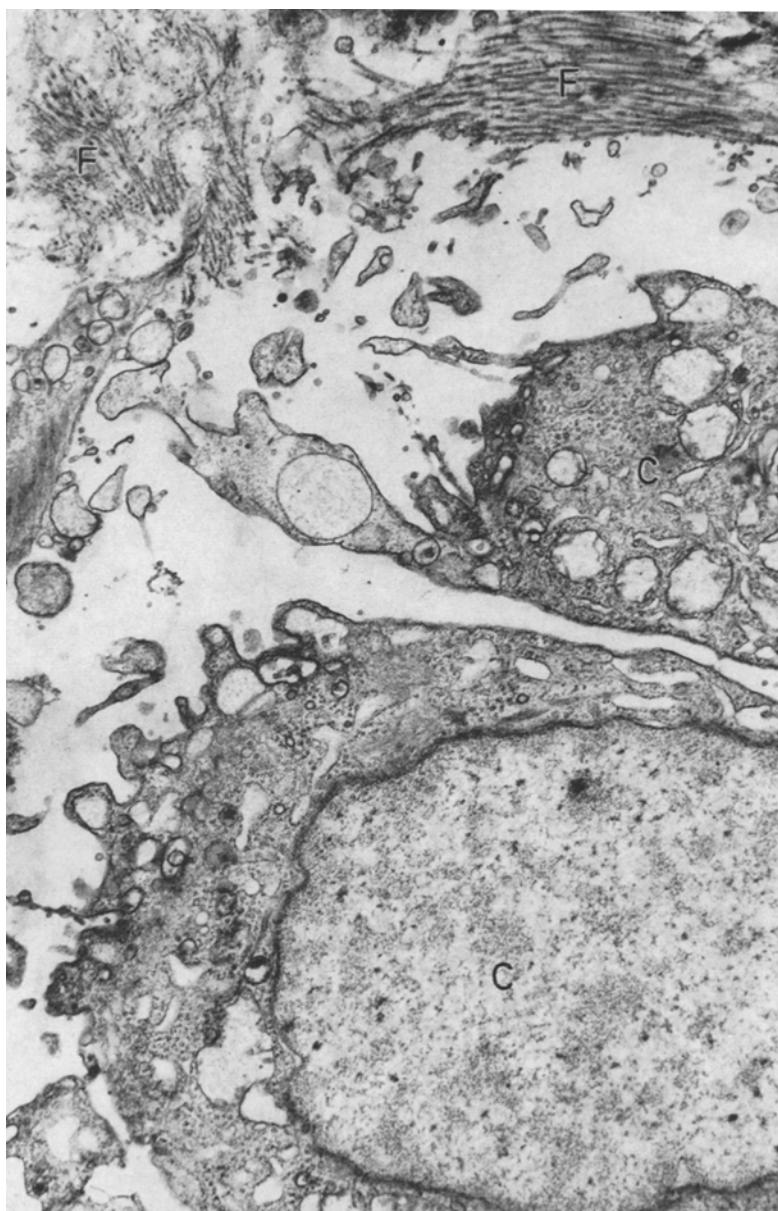


Abb. 4. Mammaprecancerosiszellen mit stark unregelmäßigem Verlauf der Zellmembran.  
C Carcinomzellen. F Fibrillenbündel. Vergr. 1:15000

ausgedehnte Fibrinniederschläge. Das stark osmiophile Substrat bildete ein dichtes Netz aus bizarr geformten, unterschiedlich dicken Strängen, in dessen Maschen kollagene Faserbündel und Fibroblasten eingeschlossen waren. An zahlreichen Stellen bestand ein direkter Kontakt zu Carcinomzellen. Dabei fiel auf, daß die Schlieren häufig von Ausläufern einer Carcinomzelle „umflossen“ waren.

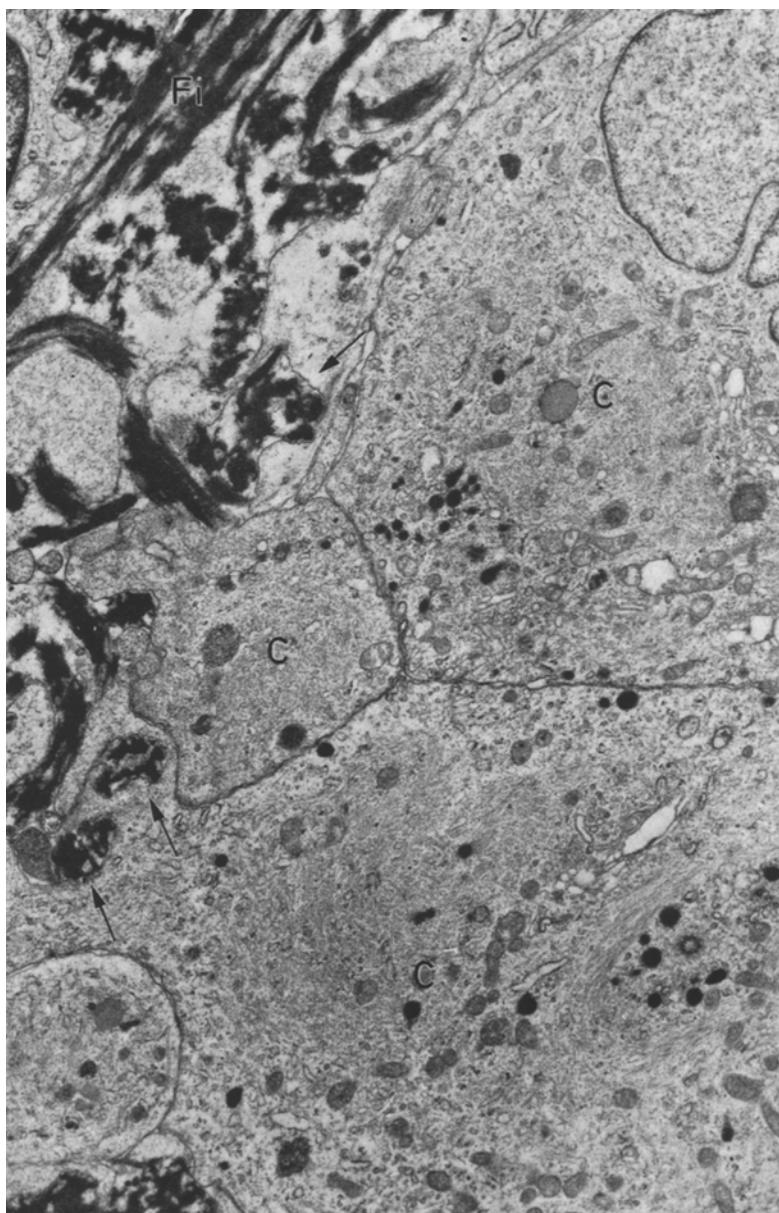


Abb. 5. Fibrin (*Fi*) im Randbereich eines Mammacarcinoms (*C*). Beginnende Fibrinphagozytose (↑). Vergr. 1:12000

Auch der völlige phagocytotische Einschluß von Fibrin konnte beobachtet werden. Unterschiedlich weit abgebaute Fibrinsubstanz war, von einer einfachen Membran begrenzt, in Phagolysosomen des Cytoplasmas der Carcinomzellen nachweisbar (Abb. 5).

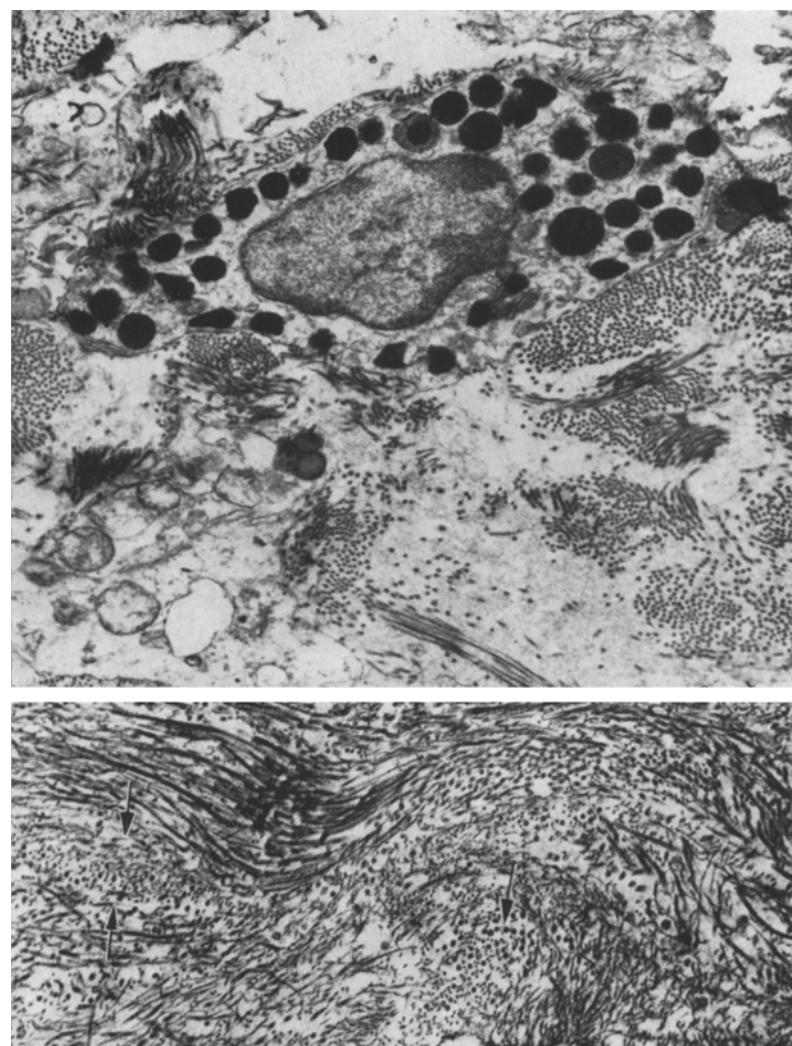


Abb. 6. A Mastzelle im peritumoralen Bindegewebe. Vergr. 1:11500. B Kollagene Fibrillen mit unterschiedlichem Durchmesser im peritumoralen Bindegewebe (↓). Vergr. 1:18000

*4. Kollagene Fasern.* Direkt neben den Carcinomzellen zeigten kollagene Fibrillen die gleiche typische Querstreifung und den gleichen, annähernd konstanten Durchmesser von 400 Å wie in tumorfernen Gewebsabschnitten. Abbauvorgänge konnten am peritumoralen Fasergewebe nicht beobachtet werden, desgleichen keine Fibrillenverquellung oder Faseraufsplitterung. Vielmehr hatte man auf allen Aufnahmen den Eindruck, daß die Carcinomzellen allein dissoziierend invasiv, also durch Auseinanderdrängen der Faserbündel vorgewachsen waren.

In der Regel bestanden die kollagenen Fasern der Mamma aus Fibrillen mit annähernd gleichem Durchmesser von 400 Å. Gelegentlich kamen jedoch Fibrillen



Abb. 7. Fibroblast mit stark ausgeprägtem rauhen endoplasmatischen Reticulum (eR) im peritumoralen Bindegewebe. G Golgi-Apparat. Vergr. 1:48000

mit einem wechselnden Durchmesser zwischen 150 und 700 Å zu Gesicht. Diese lagen den Carcinomzellen direkt an (Abb. 6B).

5. *Elastische Fasern*. Diese waren von sehr unterschiedlicher Dicke und lagen in das kollagene Fasergeflecht regellos eingestreut. Sie besaßen eine typische Struktur, eine homogene Matrix mit dichtfilamentärer Peripherie. Durch eine

Sequestrierung der elastischen Fasern als Ausdruck einer Faserschädigung traten bizarre Konturen auf.

*6. Bindegewebszellen.* Diese zeigten im Bereich der Carcinom-Bindegewebsgrenze im elektronenmikroskopischen Bild ausnahmslos eine stark gesteigerte Aktivität. Ihre Zelloberfläche war bisweilen bizarre zerklüftet, das Cytoplasma mit rauhem endoplasmatischen Reticulum, Mitochondrien und dichten Einschlüssen angefüllt (Abb. 7). Relativ häufig, insbesondere im Bereich von Nekrosen und Gewebsblutungen, fanden wir phagocytierende Zellen. Sie enthielten, eingeschlossen in Vakuolen, Detritus oder Erythrocyten mit unterschiedlich weit vorangegangenem Abbau. Dagegen konnte nie eine Phagocytose intakter Carcinomzellen beobachtet werden.

Bei zwei nichtvorbestrahlten Mammacarcinomen, einem stark entdifferenzierten Ductus-Lobuluscarcinom ohne Barrkörper der Kerne und einem Malignitätsgrad IIIc sowie einem Lobuluscarcinom mit positivem Barrkörperbestand und einem Malignitätsgrad IIIa, fanden wir im Carcinomstroma auch glatte Muskelzellen. Sie wiesen perinuclear reichlich rauhes endoplasmatisches Reticulum auf. Hierdurch wurden die Myofilamente, zu mehreren Bündeln dicht gepackt, gleichsam an die Zellperipherie gedrängt.

Bei einem Falle (Ductuscarcinom bei stark proliferierender Mastopathie, Malignitätsgrad Ia, stark positiver Barrkörperbestand der Kerne, keine Vorbestrahlung) fiel der Reichtum des Stroma an Mastzellen auf (Abb. 6A).

*7. Lymphocyten.* Sie waren in der Regel nur selten nachweisbar. Eine Ausnahme stellte ein nicht vorbestrahltes Carcinoma medullare mit lymphoidem Stroma, Malignitätsgrad Ia, dar. Es fanden sich zahlreiche kleine Lymphocyten mit spärlichen Cytoplasmaorganellen eingebettet in ein bindegewebiges Stroma aus regelrechten Fibroblasten und kollagenen Fibrillen. Die Carcinomzellen ließen keine strukturellen Besonderheiten erkennen; sie gehörten zu den organellreichen Zelltypen (vgl. BUSCH und MERKER, 1968).

### Diskussion

Die elektronenmikroskopisch definierte Basalmembran (BM) stellt eine je nach Alter und Organspezifität unterschiedlich dicke kontinuierliche Membran dar (VOLLRATH, 1968). Sie dient einmal als Haftfläche, zum anderen als Filterbarriere und hat schließlich eine induktive Wirkung auf das gerichtete Wachstum der Epithelien im Sinne einer polaren Ausrichtung. Die BM kann grundsätzlich sowohl vom Stroma her, z. B. durch Lymphocyten, durchbrochen werden als auch vom Epithel her, nämlich bei carcinomatöser Entartung (ASHWORTH et al., 1961; BERGER, 1961; FREI, 1962). Wir konnten bei fast allen untersuchten Mammacarcinomen mit Hilfe des Elektronenmikroskopes das Fehlen der BM nachweisen. Für dieses Fehlen der BM sind 3 Möglichkeiten zu diskutieren: 1. Die mechanische Penetration des Carcinomes, 2. ihre Auflösung durch Enzyme der Carcinomzellen und 3. eine mangelhafte Neubildung.

Es ist bekannt, daß die BM bei gutartigen Tumoren nicht durchbrochen wird, obwohl auch diese Tumoren einen erheblichen Wachstumsdruck auf das umgebende Bindegewebe ausüben. Auch bei dem von uns untersuchten Fibroadenom der Mamma bestand an allen untersuchten Stellen eine geschlossene BM. Ein rein mechanisches „Auseinanderbrechen“ der BM durch die Wachstumskraft des

Carcinoms ist daher nicht sehr wahrscheinlich. Dagegen wäre es denkbar, daß bestehende Lücken der BM durch nachdrängende Carcinomzellen weiter gesprengt werden. Nach LANGER et al. (1968), LINDNER et al. (1967), MOHR (1967) und SCHMIDT-MATTHIESEN (1959) wird eine Bindegewebsgrundsubstanz von Enzymen der Malignomzellen depolymerisiert. Für die BM ist dies nicht erwiesen, wird jedoch von BERGER (1961) vermutet. Wird die BM traumatisch durchtrennt, so bildet sich im Rahmen der Heilung u. a. eine neue BM. Bei der Durchbrechung der BM durch das Carcinom geschieht dies in der Regel nicht. Nach Ansicht einiger Autoren (ASHWORTH et al., 1961; BERGER, 1961; FASSKE u. THEMANN, 1959; THOENES, 1967) ist die BM sowohl ein Produkt des Stroma als auch der Epithelzellen. ASHWORTH et al. vermuten, daß das Bindegewebe an der Peripherie des Malignomes die Fähigkeit verloren hat, eine Membran als Abgrenzung gegen das entartete Epithel zu bilden. Kommt andererseits den Epithelzellen bei der Bildung der BM eine induktive Wirkung zu, wie es unter anderen von BERGER (1961) sowie von FASSKE et al. (1960) angenommen wird, so wäre es durchaus verständlich, daß die Prägung einer BM ausbleibt, obwohl das Substrat von den Fibroblasten bereitgestellt wird.

Das Fehlen der BM an der gesamten Carcinomperipherie und zu jedem Zeitpunkt des Carcinomwachstums ist keine conditio sine qua non. ASHWORTH et al. (1961) beschreiben einzelne Carcinomzellnester eines Carcinomes der Cervix uteri, die von einer BM umgeben waren. Auch wir sahen — einmal unter 36 Carcinomen — bei einem kirschgroßen, mit Co<sup>60</sup> vorbestrahlten Mamma carcinoma einer 58jährigen Frau eine basalmembranähnliche Abgrenzung der Carcinomzellen gegen das umgebende Bindegewebe. Histologisch handelte es sich um ein Carcinoma medullare mit lymphoidem Stroma ohne Barrkörper der Kerne sowie einem Malignitätsgrad IIa und einem Regressionsgrad II nach KLOOS und KALBFLEISCH (1965). Die abweichende Struktur der beobachteten Membran spricht ganz offensichtlich für eine Neubildung.

Das morphologische Verhalten der Carcinomzellmembran an der Grenze zum Bindegewebe war nicht einheitlicher Natur. Meistens lagen Carcinomzellen den kollagenen Fasern oder Fibroblasten mit glatter Zellmembran an. Die von uns gelegentlich jedoch beobachteten pseudopodienartigen Cytoplasmaausläufer wurden auch von FASSKE et al. (1960) sowie von FREI (1962) u. a. beschrieben. DAVID und MANGAKIS (1963) deuten diese Zellausläufer als Ausdruck eines amöboiden Vordringens des Cytoplasma gegen das Bindegewebe im Sinne des invasiven Wachstums und meinen, in solchen peripheren Tumorzellen auch vermehrt myofilamentäre Strukturen gesehen zu haben. Wir sahen derartige Formationen nicht. Dagegen konnten wir das Umfließen extravasal gelegenen Fibrins durch Carcinomzellen und seine Aufnahme in Phagolysosomen beobachten. Auch Erythrocyten und Zelldetritus werden durch Carcinomzellen phagocytiert (BUSCH und MERKER, 1968). Eine Aufnahme von kollagenen Fibrillen oder lebenden Bindegewebsszellen konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Interessant sind die Hinweise aus anderen Studien, daß derartige pseudopodienartige Membranstrukturen an besonders organellreichen Zellen wie hier bei immunologischen Reaktionen beobachtet worden sind (CAREY and PETTENGILL, 1967; FELTON und POMERAT, 1962; LETTERER, 1962). Daher können solche Zellbilder auch hinweisend sein auf die Etablierung einer Antigen-Antikörperreaktion an der Carcinom-Bindegewebsgrenze.

Die Analyse der Ultrastruktur ermöglicht grundsätzlich keine Entscheidung darüber, ob eine Fibrillenneubildung am Tumorrand, womöglich als Ausdruck einer bindegewebigen Abkapselung, stattgefunden hat. Doch sprechen andere Beobachtungen hierfür: 1. die unterschiedliche Dicke von kollagenen Fibrillen an der Tumor-Bindegewebsgrenze, 2. die hochgradig gesteigerte Aktivität der Fibroblasten. Man kann zwar nicht entscheiden, ob die Zunahme des Fibrillendurchmessers in einzelnen Fasern über 400 Å einer Neubildung oder einer Anlagerung ihr Entstehen verdankt, sicher ist jedoch der Hinweis auf eine Erhöhung der Eiweißproduktion in den cytoplasmareichen Fibroblasten durch die Vermehrung des rauen endoplasmatischen Reticulums. Unabhängig davon bestand eine Phagocytosesteigerung des Mesenchyms.

Das Auftreten von glatten Muskelzellen mit zahlreichen Hohlräumen des rauen endoplasmatischen Reticulum möchten wir ebenfalls als Ausdruck einer Aktivitätssteigerung aller mesenchymalen Zellen an der Carcinom-Bindegewebsgrenze deuten. Die Muskelzellen wiesen damit Zeichen einer hohen Proteinsynthese auf, wie sie von den glatten Muskelzellen des Uterus nach hochdosierter Oestrogen-Progesteron-Stimulierung bekannt ist (LEESE, 1966; MERKER, 1968; Ross, 1967).

Die häufig beobachtete Aufsplitterung elastischer Fasern ist nicht als Ausdruck einer spezifischen, vom Carcinom ausgehenden Schädigung zu werten. Bereits eine kurz andauernde Hypoxie — wie sie in Tumoren häufig vorliegt — vermag eine derartige Strukturveränderung zu bewirken.

Mastzellenreichtum des Tumorstroma — wie bei einem erbsgroßen Ductuscarcinom einer 38jährigen Frau unserer Untersuchungsreihe — ist in letzter Zeit von mehreren Autoren beschrieben worden. OKAMATO (1966) nimmt an, daß diese Elemente an der defensiven Reaktion des Stroma gegenüber einem infiltrierend wachsenden Tumor beteiligt sind. LANDSBERGER (1966) wies bei 6 von 300 Ratten mit einem Spindelzellsarkom eine starke Mastozytose des tumorbegrenzenden Bindegewebes nach. Diese Tumoren hatten sich kaum vergrößert. Eine Wachstumshemmung der Tumoren war jedoch nur dann eingetreten, wenn eine Granulaemission der Mastzellen stattgefunden hatte, somit eine Ausschüttung von Heparin und Histamin. ZECHNER (1963) erklärt die wachstumshemmende Wirkung des Heparins als Antihyaluronidaseeffekt.

Nach HULTBORN und TÖRNBERG (1960) besitzt das Carcinoma medullare mit lymphoidem Stroma der weiblichen Brustdrüse eine auffallend gute Prognose; zwei unserer Fälle gehörten zu diesem Typ. Nach experimentellen Ergebnissen sind den Lymphocyten bei der Tumorabwehr des Organismus eine entscheidende Rolle zuzumessen (BAILLIF, 1964; CALDWELL und WRIGHT, 1966; MEYER, 1964; WALKER, 1964). Der mehrfach gelungene Nachweis von Tumorantikörpern im Tierversuch (Lit. bei STÜCK, 1966) und beim Menschen (WISSLER, 1964, u. a.) unterstützt diese heute allgemein vertretene These der immunologischen Tumorabwehr.

Unsere Befunde beweisen, daß der Organismus verschiedene Möglichkeiten besitzt und benutzt, einen malignen Tumor lokal zu begrenzen. Die Prognose eines Malignomes ist nicht nur von der „Malignität“, d. h. der Entdifferenzierung und der Proliferations- und Stoffwechselintensität der Tumorzellen abhängig, sondern in hohem Maße auch von Grad und Art der Abwehrkraft des Wirtsgewebes.

### Literatur

- ASHWORTH, CH. T., V. A. STEMBRIDGE, and F. J. LUIBEL: A study of basement membranes of normal epithelium, carcinoma *in situ* and invasive carcinoma of uterine cervix utilizing electron microscopy and histochemical methods. *Acta cytol.* (Philad.) **5**, 369—382 (1961).
- BAILLIE, R. N.: Changes in non-lymphoid reticuloendothelial cell derivatives of mice during immunization and challenge with the Ehrlich tumor. *J. reticuloendoth. Soc.* **1**, 185—207 (1964).
- BERGER, J.: Die Durchbrechung der elektronenmikroskopisch darstellbaren Basalmembran der Portio uteri durch Einwandern von Lymphozyten bzw. Infiltration von Karzinomzellen. *Gynaecologia* (Basel) **152**, 224—237 (1961).
- BUSCH, W., u. H.-J. MERKER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammacarcinomen. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **344**, 356—371 (1968).
- CALDWELL, B. V., and P. A. WRIGHT: Neoplasm transplantation inhibition by uninvolved lymph tissue. *Nature* (Lond.) **212**, 1501 (1966).
- CAREY, F. J., and O. S. PETTENGILL: A time — lapse study of effects of anticellular antibody on membrane mobility and phagocytosis activity of Hela-Cells. *J. Cell Biol.* **33**, 709—712 (1967).
- DAVID, H., u. N. MANGAKIS: Zur Frage des invasiv-infiltrativen Wachstums von Krebszellen. Submikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammacarcinomen. *Arch. Geschwulstforsch.* **22**, 92—105 (1963).
- FASSKE, E., K. MORGENROTH, H. THEMANN u. A. VERHAGEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen menschlicher Collumcarcinome und ihres Stromas. *Arch. Gynäk.* **192**, 571—590 (1960).
- , u. H. THEMANN: Über das Deckepithel der menschlichen Mundschleimhaut. *Z. Zellforsch.* **49**, 447—463 (1959).
- FELTON, H. M., and C. M. POMERAT: Antigen-antibody reactions in relation to pinocytosis. *Exp. Cell Res.* **27**, 280—291 (1962).
- FREI, J. v.: The fine structure of the basement membrane in epidermal tumors. *J. Cell Biol.* **15**, 335—342 (1962).
- HULTBORN, A., and B. TÖRNBERG: Mammary carcinoma. *Acta radiol.* (Stockh.), Suppl. **196** (1960).
- KLOOS, K., u. H. KALBFLEISCH: Die Aufgaben der histologischen Diagnostik beim Mammakarzinom. *Dtsch. med. J.* **16**, 277—280 (1965).
- LANDSBERGER, A.: Zur Frage der wachstumshemmenden Funktion der Gewebsmastzelle. *Acta anat.* (Basel) **64**, 245—255 (1966).
- LEESE, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im Uterushorn der schwangeren Ratte. *Inaug.-Diss.* F. U. Berlin 1966.
- LETTERER, E.: Morphische Folgen der Antigen-Antikörperreaktion. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **46**, 83—109 (1962).
- LINDNER, J., G. GRIES, K. BECKER, H. VOSS, and G. FREITAG: Maturation and differentiation of tumour cells, and the relation between tumour and parablastomatous connective tissue. *Folia histochem. cytochem.* (Krakow) **4**, 495—506 (1966).
- MERKER, H.-J.: Synthese, Wirkung und Abbau der Gestagene im elektronenmikroskopischen Bild. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXII/2. Berlin-Heidelberg-New York (im Druck): Springer 1968.
- MEYER, V.: Unterschiedliche Reaktionen genetisch verschiedener Rattenstämme auf die Implantation von Walker-Carcinom-256. *Z. Krebsforsch.* **68**, 352—365 (1966).
- MOHR, H.-J.: Die L-Leucinaminopeptidase (LAP) in Tumorzellen und ihre Bedeutung beim destruierenden Wachstum. *Frankfurt. Z. Path.* **77**, 107—124 (1967).
- OKAMATO, Y.: Stromal response in relation to invading forms of tumors: a histochemical and histopathological study. *Gann* **57**, 563—576 (1966).
- ROSS, R., and S. J. KLEBANOFF: Fine structural changes in uterine smooth muscle and fibroblasts in response to estrogen. *J. Cell Biol.* **32**, 155—167 (1967).
- SCHMIDT, H., u. D. M. GOLDENBERG: Über tuberkuloide Abwehrreaktionen bei intracerebral transplantierten menschlichen Tumoren. *Z. Krebsforsch.* **70**, 39—44 (1967).
- SCHMIDT-MATTHIESSEN: Adenosintriphosphatase, 5-Nucleotidase und alkalische Phosphatase im Carcinombindegewebe. *Arch. Geschwulstforsch.* **14**, 265—276 (1959).

- STÜCK, B.: Nachweis humoraler Antikörper nach isologer Immunisierung mit einem chemisch induzierten Fibrosarkom der Maus. *Z. Krebsforsch.* **69**, 236—252 (1967).
- THOENES, W.: Endoplasmatisches Retikulum und Sekretkörper im Glomerulumepithel der Säugerniere. Ein morphologischer Beitrag zum Problem der Basalmembran-Bildung. *Z. Zellforsch.* **78**, 561—582 (1967).
- VOLLRATH, L.: Über Bau und Funktion von Basalmembranen. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 360—365 (1968).
- WALKER, B. E.: Mast cells, thymectomy and tumorrejection in dystrophic mice. *Tex. Rep. Biol. Med.* **22**, 640—647 (1964).
- WESSEL, W.: Endometriale Adenocarcinome verschiedener Differenzierungsgrade und ihr Stroma im elektronenmikroskopischen Bild. *Z. Krebsforsch.* **66**, 421—437 (1965).
- WISSLER, R. W.: Effects of cytotoxic antibodies on tumour cells and their possible role in controlling metastases (Symposium). *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **20**, 122—143 (1964).
- ZECHNER, G.: Histologische Untersuchungen an Lymphknoten aus dem Abflußgebiet von Larynxkarzinomen. *Msch. Ohrenheilk.* **97**, 536—542 (1963).

Dr. W. BUSCH  
1 Berlin 20, Seegerfelderstr. 162