

## Untersuchungen zur pathologischen Anatomie des Knochenmarkes bei Frauen mit Genitalcarcinomen

W. REMMEL und CHR. W. SCHOLZ

Pathologisches Institut der Universität Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. K. LENNERT)

Eingegangen am 20. Juni 1969

### *Studies on the Pathology of Bone Marrow in Women with Genital Cancer*

**Summary.** The red bone marrow within the femur is found to be increased in many cases of female genital cancer. The present work deals with the structure of bone marrow in the vertebral column, femur and humerus of 86 women who died from cancer of the collum uteri, corpus uteri and ovaries, respectively. Bone marrow of the femur was hyperplastic in 47 patients. Thirty-four of these microscopically had an increased hemopoiesis and except one, all of them showed an increased erythropoiesis. In 39 of the 47 patients the sinuses of the bone marrow were hyperplastic. Thus, in most cases the red of the marrow was caused not only by excessive erythropoiesis but also by an increased content of erythrocytes. A linear correlation was found between the degree of erythropoiesis in the femur and vertebral bone marrow. The same was true for the leukopoiesis. Seventy cases were characterized by an intense hemosiderosis of the femoral marrow and/or the spleen. Among them were 44 patients in whom no evidence for transfusion therapy could be obtained. The results are discussed in the light of erythrokinetic studies by former authors on erythropoiesis and iron turnover in cancer patients. From these studies and from the present results it is concluded that erythropoiesis is stimulated by increased hemolysis and by hypervolemia. Hemosiderosis in the absence of transfusion therapy may be the result of enhanced iron turnover and probably serves to counteract toxic metabolites of the cancer patient. Finally, our results provide evidence in favor of the hypothesis that hyperplasia of the femoral marrow does not represent a compensatory mechanism sensu strictiori but occurs at a time when residual space for additional hemopoiesis in the vertebral marrow is not yet exhausted.

**Zusammenfassung.** Frauen mit Genitalcarcinomen zeigen häufig eine Vermehrung des roten Knochenmarkes im Femur. Die vorliegende Arbeit enthält Angaben über die Struktur des Knochenmarkes von Wirbelkörpern, Femur und Humerus bei 86 Frauen mit Carcinomen des Collum uteri, Corpus uteri bzw. der Ovarien. 47mal fand sich eine über das altersübliche Maß hinausgehende Ausdehnung des roten Markes im Femur. 34 dieser Fälle zeigten mikroskopisch eine gesteigerte Gesamtblutbildung und alle außer einem Fall eine Zunahme der Erythropoiese. In 39 der 47 Fälle waren die Sinus des Knochenmarkes hyperplastisch, so daß in der Mehrzahl der Fälle die rote Farbe des Markes nicht nur durch die Steigerung der Erythropoiese, sondern auch durch den vermehrten Erythrocytengehalt des Knochenmarkes hervorgerufen war. Zwischen dem Umfang der Erythropoiese im Wirbel- und Femurmark bestand eine lineare Beziehung. Das gleiche galt für die Beziehungen zwischen der Leukopoiese im Wirbel- und im Femurmark. 70mal wurde eine Hämösiderose des Femurmarkes und/oder der Milz beobachtet. In 44 dieser 70 Fälle enthielten die Krankenblätter keine Angaben über eine vorausgegangene Behandlung mit Bluttransfusionen. — Die Ergebnisse werden im Lichte erythrokinetischer Untersuchungen anderer Autoren über die Erythropoiese und den Eisenumumsatz bei Krebskranken diskutiert. Aus diesen Untersuchungen und aus den vorliegenden Ergebnissen wird geschlossen, daß die Erythropoiese durch die vermehrte Hämolyse und durch die Hypervolämie stimuliert wird. Die Hämösiderose bei fehlender Transfusionstherapie kann die Folge eines erhöhten Eisenumsumsatzes sein und dient möglicherweise dazu, toxische Stoffwechselprodukte des Krebskranken zu entgiften. Schließlich stützen unsere Ergebnisse die Hypothese, daß die Hyperplasie

des Femurmarkes nicht allein einen kompensatorischen Vorgang im engeren Sinne darstellt, sondern bereits zu einer Zeit auftritt, zu der im Wirbelmark noch Reserveraum für die weitere Blutbildung vorhanden ist.

Bei Frauen, die an einem Carcinom des Uterus oder der Ovarien verstorben sind, deckt die Sektion häufig eine Ausdehnung des roten Markes im Femur auf, die über das altersübliche Maß weit hinausgeht. Während bei Menschen in der zweiten Lebenshälfte allenfalls noch im proximalen Drittel des Femurmarkraumes, und dort meist nur noch in Form kleiner Inseln, rotes Mark vorkommt, füllt das rote Mark bei Frauen mit Genitalcarcinom oft die Hälfte, zwei Drittel oder gar den gesamten Markraum aus. Dieser Befund wird auch dann erhoben, wenn keine Anhaltspunkte für eine allgemeine Hypoxydose mit konsekutiver Vermehrung der Erythropoietinbildung — wie beispielsweise bei Lungenmetastasen — bestehen.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten zum Ziel, die Struktur des Femur- und Wirbelmarkes bei einer größeren Zahl von Frauen mit Genitalcarcinomen aufzuklären und damit die Frage zu beantworten, welche morphologischen Befunde der roten Färbung des Markes zugrunde liegen. Bekanntlich erlaubt die Ausdehnung des roten Markes allein nicht den Schluß, daß die Erythropoiese vermehrt sei, da auch eine Hyperplasie der Sinus vorliegen und durch den erhöhten Erythrocytengehalt des Markes eine gesteigerte Erythropoiese vortäuschen kann.

### Eigene Untersuchungen

#### 1. Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden am Knochenmark von 86 Frauen, die an Genitalcarcinomen verstorben waren, vorgenommen. In dieser Zahl waren 45 Collumcarcinome, 23 Corpuscarcinome des Uterus und 18 Ovarialcarcinome enthalten. Das Alter der am Collumcarcinom verstorbenen Frauen lag zwischen 28 und 91 (im Mittel 56,4) Jahren, in der Gruppe der Corpuscarcinome zwischen 51 und 76 (im Mittel 66,7) Jahren und bei den Frauen mit Ovarialcarcinomen zwischen 26 und 76 (im Mittel 59,3) Jahren. Der Altersdurchschnitt aller 86 Fälle betrug 60,8 Jahre.

#### 2. Methodik

##### a) Technik der Knochenmarksuntersuchung

Das Knochenmark aus Femur und Wirbelkörpern wurde bei der Sektion 12—18 Std post mortem zunächst makroskopisch beurteilt. Beim Femur wurde festgestellt, ob das rote Mark weniger als  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{2}{3}$  oder den ganzen Markraum ausfüllte.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde Femurmark aus dem oberen Drittel sowie Wirbelmark aus dem Bereich der oberen LWS oder unteren BWS entnommen. Die Vorbereitung für die histologische Untersuchung erfolgte in üblicher Weise (LENNERT, 1952). Färbungen: Maximow (am entkalkten Wirbelmark) bzw. Giemsa (am Femurmark), H.E. (am Femur- und Wirbelmark), Berliner Blau-Färbung (am Femurmark). Weiterhin wurde ein Paraffinschnitt der Milz nach Berliner Blau-Färbung auf seinen Hämosideringehalt untersucht.

##### b) Auswertung der Knochenmarksbefunde

*Erythropoiese-Index im Femurmark (EPF).* Der Index wurde aus dem makroskopischen und mikroskopischen Bild des Femurmarkes wie folgt ermittelt:

Zunächst wurde die *makroskopische* Ausdehnung des roten Markes durch Kennziffern charakterisiert: 1 = Inseln roten Markes,  $3,33 = \frac{1}{3}$  rotes Mark,  $5 = \frac{1}{2}$  rotes Mark,  $6,67 = \frac{2}{3}$  rotes Mark und  $10,0 = \frac{1}{1}$  rotes Mark.

Sodann wurde an Hand des Anteiles der Erythropoiese an der Gesamtblutbildung im *mikroskopischen* Bild der Umfang der Erythropoiese in eine der folgenden Gruppen eingestuft: = (normal), +, ++, +++, ++++. Jedem dieser Symbole wurde eine bestimmte Zahl zugeordnet, die zwischen 10 und 100 lag: 10 (=), 25 (+), 50 (++) 75 (+++), 100 (+++).

Durch Multiplikation der Kennziffern für den makroskopischen und mikroskopischen Befund ergab sich für jeden Einzelfall der „Erythropoiese-Index im Femurmark“ (EPF, s. Tabelle 1).

Tabelle 1. *Übersicht der an Hand der makroskopischen und mikroskopischen Befunde am Knochenmark ermittelten Erythropoiese-Indices im Femurmark (EPF)*

Mikroskopie	Makroskopie				
	1,10	3,33	5,00	6,67	10,00
10	10,0	33,3	50,0	66,7	100,0
25	25,0	83,3	125,0	166,8	250,0
50	50,0	166,7	250,0	333,3	500,0
75	75,0	250,0	375,0	500,0	750,0
100	100,0	333,3	500,0	666,7	1000,0

*Erythropoiese im Humerus.* Bei 16 Frauen wurde außer dem Femur auch der Humerus entnommen und das Knochenmark histologisch untersucht. Die Technik entsprach derjenigen für die Prüfung des Femurmarkes.

*Erythropoiese-Index im Wirbelmark (EPW).* Der mikroskopische Umfang der Erythropoiese wurde aus dem Umfang der Gesamtblutbildung (Erythro-, Leuko- und Thrombocytopoiese) und dem Anteil der Erythropoiese ermittelt und in Stufen von 5 E von — 25 (= stark erniedrigt) bis + 25 (= stark vermehrt) eingeteilt.

*Leukopoiese-Index im Femur- und Wirbelmark (LPF, LPW).* Die Indices wurden in gleicher Weise wie bei der Erythropoiese ermittelt.

*Megakaryozytenzahl.* Von 73 Femurpräparaten wurden bei 250facher Vergrößerung in 20 Gesichtsfeldern mit vorhandener Blutbildung die darin enthaltenen Megakaryocyten ausgezählt.

*Hämosiderose von Femurmark und Milz.* In 70 Fällen wurde der Hämosideringehalt des Femurmarkes und der Milz hinsichtlich seines Umfanges subjektiv beurteilt und wie folgt bewertet: 0, (+), +, ++, +++. In allen Fällen wurden die Krankenblattunterlagen darauf durchgesehen, ob die Frauen während der klinischen Behandlung und ggf. außerhalb der Klinik Transfusionen erhalten hatten oder nicht.

### c) Auswertung der Krankenblattunterlagen

Zunächst wurde an Hand der Krankenblätter festgestellt, welche therapeutischen Maßnahmen eingeschlagen worden waren (Transfusionen; cytostatische Behandlung; Röntgen- und Radiumbestrahlung; sonstige medikamentöse Therapie, speziell mit anabolen Steroiden), welche Komplikationen vorgelegen hatten (Blutungen; Metastasen; Begleitinfekte, speziell Pyelonephritiden) und wie das letzte Blutbild vor dem Tode beschaffen war. Nach Durchsicht dieser Unterlagen erwies es sich als völlig unmöglich, das Gesamtkollektiv unter den erwähnten Gesichtspunkten weiter aufzuschlüsseln, da sich in jedem einzelnen Falle zahlreiche Faktoren überlagerten, die zudem verschieden stark ausgeprägt waren. So bestanden bei nahezu allen Frauen Zeichen einer mehr oder weniger starken Nierenschädigung; cytostatische und radiologische Behandlungsmaßnahmen sowie Bluttransfusionen waren in unterschiedlicher Dosierung, mit verschiedenen Medikamenten (bei der cytostatischen Behandlung), in wechselnder zeitlicher Dauer und in wechselnden Zeitabständen vor dem Tode appliziert worden; das Blutbild war von verschiedenen Untersuchern mit uneinheitlicher Methodik ermittelt worden und überdies durch mehr oder weniger starke Blutungen beeinflußt.

Tabelle 2. *Anteil der einzelnen Carcinomformen an der Gesamtzahl der Fälle mit makroskopisch vermehrtem rotem Mark im Femur*

Makroskopische Ausdehnung des roten Markes	Gesamtzahl	Collum-carcinom	Corpus-carcinom	Ovarial-carcinom
$1/1$	12	5	3	4
$2/3$	26	17	5	4
$1/2$	9	3	4	2
	47	25	12	10

Aus diesem Grunde wurden lediglich die Beziehungen zwischen der Hämosiderose des Femurmarkes bzw. der Milz und einer vorausgegangenen Behandlung mit Bluttransfusionen näher untersucht, um auf diese Weise Aufschluß darüber zu gewinnen, ob die Hämosiderose auch durch andere Faktoren als die exogene Blutzufuhr hervorgerufen worden sein könnte.

### 3. Ergebnisse

#### a) Ausdehnung des roten Markes im Femur

47 der 86 Fälle (= 54,6 %) zeigten makroskopisch im Markraum des Femur  $1/2$  und mehr rotes Knochenmark. Die Relation der einzelnen Carcinomformen zueinander entsprach im Gesamtkollektiv der 86 Fälle derjenigen in der Gruppe der 47 Fälle mit vermehrtem rotem Mark: Im Gesamtkollektiv beträgt das Verhältnis Collumcarcinom:Corpuscarcinom:Ovarialcarcinom = 10:5,1:4, in der Gruppe der 47 Fälle mit vermehrtem rotem Mark 10:4,8:4. Dies bedeutet, daß jede der drei genannten Carcinomformen in etwa gleicher Häufigkeit von einer Volumenzunahme des roten Markes begleitet wurde. Tabelle 2 schlüsselt die 47 Fälle hinsichtlich der jeweiligen Carcinomart und hinsichtlich der Ausdehnung des roten Markes im Femur auf.

#### b) Mikroskopischer Umfang der Gesamtblutbildung im Femur

Mikroskopisch war das Femurmark in 34 der 47 Fälle (= 72,3 %) mit makroskopisch gesteigerter Blutbildung hyperplastisch, d.h. der Anteil der Fettzellen am Gesamtmark zugunsten des blutbildenden Parenchyms herabgesetzt. In 29 dieser 34 Fälle fanden sich makroskopisch stärkere Grade der Vermehrung des roten Markes ( $1/1$  und  $2/3$  rotes Mark).

In den übrigen 13 Fällen war die Gesamtblutbildung normal oder vermindert. Die rote Farbe des Markes beruhte in erster Linie auf der Vermehrung der Sinus (s. unten).

#### c) Mikroskopischer Umfang der Erythropoiese im Femurmark

Von den 34 Fällen mit mikroskopisch gesteigerter Gesamtblutbildung wiesen 33 eine vermehrte Erythropoiese auf. Die EPF lagen zwischen 250 und 1000 E (Tabelle 3). Zwei Fälle hatten einen Index von 1000. Im 34. Fall war die Erythropoiese normal, der EPF betrug 167.

Der normale EPF ist bei Frauen im Alter der Carcinompatientinnen (maximale Ausdehnung des roten Markes im Femur =  $1/3$ , mikroskopische Kennziffer

Tabelle 3. EPF der 34 Fälle mit mikroskopisch gesteigerter Gesamtblutbildung und makroskopisch vermehrtem rotem Mark. n = Zahl der Fälle

Mikroskopie	Makroskopie					
	5		6,67		10	
	EPF	n	EPF	n	EPF	n
10	50	0	66,7	0	100	0
25	125	0	166,8	1 <sup>a</sup>	250	1
50	250	1	333,3	5	500	4
75	375	4	500,0	6	750	5
100	500	0	666,7	5	1000	2

<sup>a</sup> Normale Erythropoiese.

maximal 25—50) mit 10 bis höchstens 167 E anzusetzen. Die Indexzahlen deckten sich demnach vollkommen mit dem subjektiven Eindruck und erwiesen sich als brauchbarer quantitativer Schätzwert der Erythropoiese im Femurmark.

d) Sinusmorphologie im Femurmark bei vermehrtem rotem Mark und mikroskopisch vermehrter Gesamtblutbildung

Von den 34 Fällen mit mikroskopisch vermehrter Gesamtblutbildung bei gleichzeitig vermehrtem rotem Mark zeigten 28 erweiterte und subjektiv an Zahl vermehrte Sinus. Dies bedeutet, daß die rote Farbe des Markes in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht allein durch eine Vermehrung der Erythropoiese, sondern auch durch einen hohen Erythrocytengehalt in den Sinus bedingt war.

e) Sinusmorphologie im Femurmark bei vermehrtem rotem Mark und mikroskopisch normaler oder verminderter Gesamtblutbildung

Von den nach Abzug der 34 Fälle mit mikroskopisch gesteigerter Gesamtblutbildung verbleibenden 13 Fällen aus der Gruppe der 47 Sektionen mit makroskopisch vermehrtem rotem Mark zeigten nur 2 unauffällige Sinusverhältnisse bei mikroskopisch gering gesteigerter Erythropoiese. In den übrigen 11 Fällen waren die Sinus mehr oder weniger stark vermehrt bzw. erweitert. In einem Falle beruhte die rote Farbe des Markes ausschließlich auf dessen erhöhtem Blutgehalt, während weder die Gesamtblutbildung noch die Erythropoiese mikroskopisch vermehrt waren. Diese Frau litt an einem Collumcarcinom und war mit Röntgen- und Radiumbestrahlung, mit Bluttransfusionen und anabolen Steroiden behandelt worden.

f) Umfang der Blutbildung im Humerus

In allen 16 Fällen fand sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden am Femurmark. Gesamtblutbildung und Erythropoiese verhielten sich im Knochenmark beider langen Röhrenknochen parallel.

g) Vergleich der Erythropoiese im Femur- und Wirbelmark

Von jedem einzelnen Falle wurden die für das Wirbel- und Femurmark ermittelten Erythropoiese-Indices in ein Koordinatensystem (Abszisse: EPF; Ordinate: EPW) eingetragen (Abb. 1). Werden die Femurwerte als  $x$ , die Wirbelmarkwerte

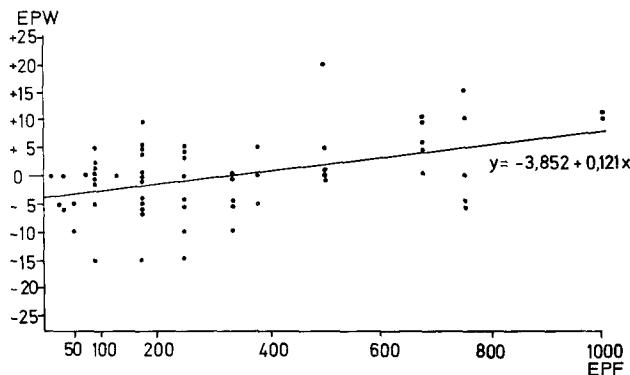


Abb. 1. Beziehung zwischen dem Erythropoiese-Index im Wirbelmark (EPW, Ordinate) und im Femurmark (EPF, Abszisse).  $n = 61$

als  $y$  und ihre Mittelwerte als  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  bezeichnet, so führt Regression von  $y$  auf  $x$  durch die lineare Beziehung  $y = a + b x$ , worin  $b = \frac{x - \bar{x} \cdot y - \bar{y}}{(x - \bar{x})^2}$  und  $a = \bar{y} - b \bar{x}$ , zu der Gleichung:

$$y = -3,852 + 0,0121 x. \quad (1)$$

Dies bedeutet, daß die Erythropoiese im Wirbelmark um 1,2 Index-E zunimmt, wenn sie im Femurmark um 100 Index-E ansteigt. Die Bestimmtheit der einfachen Regression (Gl. 1) beträgt 0,206. Sie überschreitet bei  $f_1 = 1$  und  $f_2 = 59$  Freiheitsgraden die scharfe Schranke  $B_{0,001}$  (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1%) von 0,152 erheblich. Die Abhängigkeit ist also stark gesichert. Die Bestimmtheit besagt außerdem, daß sich rund 21 % der Streuung von  $y$  durch lineare Regression aus Änderungen von  $x$  erklären lassen.

#### h) Umfang der Leukopoiese im Femurmark

Die Mehrzahl der Fälle zeigte eine Hyperplasie der Leukopoiese, die auf die gleichzeitig vorhandenen Infekte (meist Pyelonephritiden und Infekte der Atemwege) zu beziehen war. In 7 der 47 Fälle mit mikroskopisch vermehrtem rotem Mark war die Leukopoiese besonders stark erhöht (Tabelle 4).

Alle 34 Fälle mit mikroskopisch gesteigerter Gesamtblutbildung wiesen zugleich eine vermehrte Granulocytopoiese auf. Der LPF lag zwischen 250 und 1000 (Tabelle 5). Wie bei der Erythropoiese besaßen 2 Fälle den Index 1000.

#### i) Vergleich der Leukopoiese im Femur- und Wirbelmark

Durch Regression von  $y$  (LPF) auf  $x$  (LPW) wurde Gl. (2) gewonnen:

$$y = -6,721 + 0,015 x. \quad (2)$$

Dies bedeutet, daß die Leukopoiese im Wirbelmark um 1,5 Index-E zunimmt, wenn sie im Femurmark um 100 E vermehrt ist (vgl. Abb. 2). Wie bei der Erythropoiese ist auch hier die Bestimmtheit stark gesichert. Sie überschreitet mit 0,303 bei  $f_1 = 1$  und  $f_2 = 41$  Freiheitsgraden die schärfste Schranke  $B_{0,001} = 0,236$ . Etwa 30 % der Streuung von  $y$  lassen sich durch lineare Regression aus Änderungen von  $x$  erklären.

Tabelle 4. *Übersicht der 7 Fälle mit stark vermehrter Leukopoiese. In der Spalte „Therapie“ bedeuten: Ra = Radiumbestrahlung, Rö = Röntgenbestrahlung, Tr = Bluttransfusionen, Zyt = zytostatische Behandlung, St = Behandlung mit anabolen Steroiden*

S.-Nr.	Ausdehnung des roten Markes	Leuko-poiese	Therapie	Infekt
47/65	$\frac{1}{1}$	++	Ra	Pyelonephritis, Bronchopneumonie, Pleuritis
392/65	$\frac{2}{3}$	+++	Ra, Rö, Tr	Pyelonephritis
459/65	$\frac{2}{3}$	++	Ra, Rö	Bronchopneumonie
614/65	$\frac{1}{1}$	++	Tr	Pyelonephritis
121/66	$\frac{1}{1}$	+++	Ra, Zyt	Bronchopneumonie, Pleuritis
567/67	$\frac{2}{3}$	+++	Ra, Rö, Zyt, St	Pyureter, Pyelonephritis
778/65	$\frac{1}{2}$	++	Rö, Tr, St	Bronchopneumonie

Tabelle 5. *LPF der 34 Fälle mit mikroskopisch gesteigerter Gesamtblutbildung und makroskopisch vermehrtem rotem Mark. n = Zahl der Fälle*

Mikroskopie	Makroskopie					
	5		6,7		10	
	LPF	n	LPF	n	LPF	n
10	50	0	66,7	0	100	0
25	125	0	166,8	0	250	0
50	250	4	333,3	10	500	8
75	375	0	500,0	4	750	2
100	500	1	666,7	3	1000	2

#### k) Megakaryocytenzahl

Die Megakaryocytenzahl in 20 Gesichtsfeldern betrug bei makroskopisch nicht vermehrtem rotem Mark ( $\frac{1}{10}$  und  $\frac{1}{3}$  rotes Mark) 34—95, im Mittel  $61,8 \pm 3,24$  ( $n = 23$ ). Die entsprechenden Zahlen lauteten bei makroskopisch verminderter rotem Mark (d.h. bei reinem Fettmark) 51—117, im Mittel  $66,3 \pm 8,63$  ( $n = 7$ ) und bei makroskopisch vermehrtem rotem Mark ( $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{1}$  rotes Mark) 31—155 ( $65,6 \pm 3,52$ ,  $n = 43$ ).

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind statistisch nicht signifikant.

#### l) Hämosiderinablagerung

In 70 der 86 Fälle fand sich mikroskopisch entweder in der Milz oder im Femurmark oder in beiden Organen eine Hämosiderose. Von 45 Fällen, in denen die Krankenblätter keine Angaben über eine Transfusionsbehandlung enthielten, zeigten 44 im Knochenmark und 39 in der Milz eine Hämosiderose (Tabelle 6).

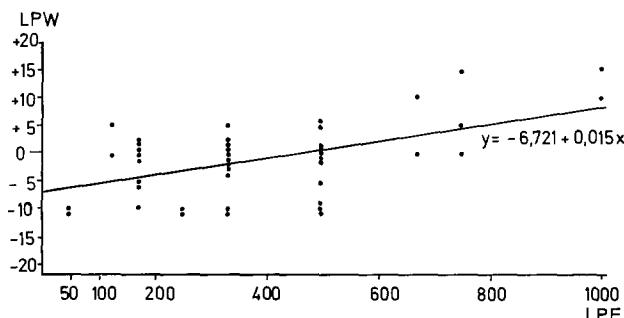


Abb. 2. Beziehung zwischen dem Leukopoiese-Index im Wirbelmark (LPW, Ordinate) und im Femurmark (LPF, Abszisse).  $n = 43$

Tabelle 6. Beziehungen zwischen Transfusionsbehandlung und Hämosiderose bei 70 von 86 Fällen mit Genitalcarcinom

	Hämosiderose Femur			Hämosiderose Milz		
	0	(+)/+	++/+++	0	(+)/+	++/+++
Transfusion angegeben	0	7	18	1	8	16
Transfusion nicht angegeben	1	22	22	6	19	20
	1	29	40	7	27	36
	70			70		

#### 4. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, daß mehr als die Hälfte der Frauen mit Genitalcarcinom eine Vermehrung des roten Markes im Femur aufweist, wobei die schwereren Grade ( $2/3$  und  $1/1$  rotes Mark) vorherrschen. Obgleich das Durchschnittsalter der Frauen zum Zeitpunkt des Todes bei 60,8 Jahren lag, zeigten weniger als die Hälfte eine altersentsprechende Rückbildung des roten Markes im Femur.

In nahezu 75% der Fälle mit vermehrtem rotem Mark war die Blutbildung mikroskopisch gesteigert, wobei mit Ausnahme eines einzigen Falles neben der stets hyperplastischen Granulocytopoiese auch die Erythropoiese vermehrt war. Die rote Farbe des Markes beruhte jedoch meist nicht allein auf einer Zunahme der Blutbildung, sondern auch auf einer Vermehrung der Sinus. Unter 47 Fällen mit makroskopisch vermehrtem rotem Mark zeigten 39 eine Markhyperämie. Ausnahmsweise war die Rotfärbung des Markes ausschließlich durch die Zunahme der Sinus hervorgerufen.

Somit kann als Regel gelten, daß die Mehrzahl der Fälle von vermehrtem rotem Mark bei gynäkologischen Carcinomen eine echte Hyperplasie der Erythropoiese aufweist. Dieser am Sektionsgut erhobene Befund deckt sich mit den wenigen einschlägigen Angaben des klinischen Schrifttums über das Myelogramm bei Frauen mit fortgeschrittenen Ovarialcarcinomen (TURBINA, 1963).

Unter den möglichen Ursachen der Markhyperplasie ist an erster Stelle die gesteigerte Hämolyse bei Frauen mit Genitalcarcinomen, speziell mit Carcinomen des Collum uteri, aufzuführen. Die Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer beträgt bei diesen Frauen nach Untersuchungen von DI PIETRANTONI et al. (1960) mehr als 30%, nach den Ergebnissen von CENTARO et al. (1960) und von LOCKNER (1960) ca. 20%. DI PIETRANTONI et al. fanden bei Patientinnen mit Collumcarcinom eine Halbwertszeit von 20,8 gegenüber normal 29 Tagen. Die vergleichbaren Zahlen von CENTARO et al. liegen bei 21 und 26 Tagen, von DAL SANTO (1957) bei 16,3 und 26 Tagen und von LOCKNER bei 26,9 (unbehandelte Carcinomfälle), 28,1 (behandelte Carcinome) und 34 Tagen (gesunde Kontrollen). Auch LETMAN (1959) sah beim Collumcarcinom eine verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer. Nach SHEETS et al. (1954) wird die Entstehung der Hämolyse durch eine Strahlenbehandlung begünstigt.

Die gesteigerte Hämolyse beim Genitalcarcinom der Frau stellt keine Besonderheit dieser Krebsform dar. Sie wird vielmehr auch bei anderen malignen Geschwülsten gefunden (STATS et al., 1947; SHEN u. HOMBURGER, 1951; HYMAN, 1954, 1958; HYMAN u. HARVEY, 1955; MILLER et al., 1956; SOHIER et al., 1957; HEILMEYER u. KEIDERLING, 1959; PRIBILLA, 1961; KLEYENSTEIBER et al., 1963). Neben dem Blutverlust und der Knochenmarksdepression ist sie eine der wichtigsten Ursachen der Anämie des Krebskranken, während der Knochenmarksverdrängung durch Tumormetastasen offenbar nur untergeordnete Bedeutung zukommt (SHEN u. HOMBURGER, 1951; HYMAN, 1958).

An der Entstehung der Hämolyse beim Genitalcarcinom der Frau sind sowohl extra- als auch intracorpusculäre Faktoren beteiligt (LOCKNER, 1960, 1961; CENTARO et al., 1960; DI PIETRANTONI et al., 1962). Besonders LOCKNER hat sich eingehend mit den Störungen der Erythrocyten-Lebensdauer sowie des Eisenumsets befasst. Nach seinen Ergebnissen ist nicht nur die Erythrocyten-Lebensdauer verkürzt, sondern zugleich sind der Plasmaeisenumsetz gesteigert und die Hämoglobin-Konzentration im Blut herabgesetzt. Die Gesamtmenge des Hb (Hb/kg Körpergewicht) ist dagegen normal. Diese Diskrepanz erklärt sich daraus, daß auch das Plasmavolumen vermehrt ist. Die verminderte Erythrocytenzahl im Blut ist also teilweise Ausdruck einer Scheinanämie, hervorgerufen durch den Verdünnungseffekt des vermehrten Plasmavolumens. Die Volumenzunahme wird möglicherweise durch Behandlung mit Sexualhormonen begünstigt (BATEMAN, 1951).

Die gesteigerte Hämolyse der krebskranken Frauen vermag den vermehrten Eisenumsetz nicht ganz zu erklären. Mit einer Zunahme gegenüber den Kontrollen um 40% liegt er um das Doppelte über der Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer um 20%. LOCKNER nimmt an, daß das überschüssige Eisen, das nicht der Erythropoiese zufließt, im Körper verteilt wird und dort vielleicht zur Entgiftung toxischer Stoffwechselprodukte des Krebskranken dient (LOCKNER, 1960) oder daß es für die ineffektive Erythropoiese der krebskranken Frau bzw. für die Hb-Synthese in kurzlebigen Erythrocyten verbraucht wird (LOCKNER, 1961).

Aus den Untersuchungen von BECKER u. SPENGLER (1966) ist bekannt, daß eine reine Verdünnungsanämie zur Steigerung der Erythropoiese führen kann. Dieses tierexperimentelle Modell, mit dem BECKER nachwies, daß nicht das Gesamt-Hb, sondern die Hb-Konzentration im Blut den Grad der Erythro-

poietinbildung bestimmt, kann in Hinblick auf die Befunde LOCKNERS zwanglos auf die Verhältnisse beim Genitalcarcinom der Frau übertragen werden. Unter Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels und Erythrocytenumsatzes bei diesen Frauen vermag man sich die zur Markhyperplasie führende Kausalkette folgendermaßen vorzustellen:

Am Anfang steht einerseits die Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer infolge der Einwirkung intra- und extracorpusculärer Faktoren, andererseits die Zunahme des Plasmavolumens. Beide Faktoren bewirken eine vermehrte Erythropoietinbildung, die ihrerseits die Hyperplasie der Erythropoiese nach sich zieht. Falls eine echte Anämie zustande kommt, so ist sie als Ausdruck der relativen Marksuffizienz des krebskranken Organismus zu deuten.

Die Befunde am Menschen konnten von LOCKNER (1961) in Versuchen an Mäusen mit spontanen und inkulzierten Carcinomen bestätigt werden. Bei diesen Tieren waren ebenfalls die Erythrocytenlebensdauer herabgesetzt, das Plasmavolumen erhöht und die Hb-Konzentration bei normalem Gesamt-Hb erniedrigt. Auch bei Mäusen mit transplantablem Granulosazelltumor wurde eine Zunahme des Plasmavolumens beobachtet (SOBEL u. FURTH, 1948). Demnach liegt der Störung der Erythropoiese, unabhängig von der Geschwulstlokalisation und der Species, ein gemeinsames Prinzip zugrunde.

Die fehlende Markhyperplasie in 45,4% der untersuchten Fälle ist sicher nicht auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Grundsätzlich dürften jedoch zwei Mechanismen eine Rolle spielen: Erstens gibt es nach den pathophysiologischen Befunden an krebskranken Frauen unter diesen zweifellos solche, bei denen die Erythrocytenlebensdauer nicht verkürzt bzw. das Plasmavolumen nicht nennenswert vermehrt ist. Damit fehlt der Reiz für die Zunahme der Erythropoietinbildung und die Knochenmarkshyperplasie. Der zweite Mechanismus besteht darin, daß entweder die Niere als Bildungsort des renalen erythropoietischen Faktors oder das Knochenmark als erythropoietisches Erfolgsorgan so sehr geschädigt sind, daß sie einer erhöhten funktionellen Beanspruchung nicht folgen können. Ursache der Nierenschädigung ist die stets in mehr oder weniger schwerem Umfange vorhandene Pyelonephritis, Ursache der Knochenmarksschädigung die Einwirkung toxischer Substanzen auf dem Boden der Urämie, chronischer Infekte und des Krebswachstums selbst, vor allem bei zerfallenden Geschwülsten.

Die Ergebnisse erythrokinetischer Untersuchungen an Mensch und Tier machen nicht nur die Knochenmarkshyperplasie, sondern auch die Hämosiderose von Femurmark und Milz verständlich. Nur in 25 von 70 Fällen ließ sich eine Transfusionsbehandlung verifizieren. Selbst wenn unterstellt wird, daß in einer größeren Zahl der übrigen Frauen trotz der fehlenden Angaben in den Krankenblättern irgendwann eine Transfusionsbehandlung vorgenommen worden war, so dürfte jedoch eine nicht unbeträchtliche Zahl von Fällen verbleiben, die niemals Transfusionen erhalten hatten. LOCKNER (1960, 1961) fand sowohl bei krebskranken Frauen als auch im Tierversuch an der tumortragenden Maus eine Zunahme des Plasmaeisenumsatzes, bei den Mäusen zudem eine Erhöhung des Eisengehaltes des Gesamtorganismus. Aus den morphologischen Befunden an unserem Sektionsgut darf gefolgert werden, daß das vom Körper aufgenommene überschüssige Eisen nicht nur für die ineffektive Erythropoiese und für die Bildung kurzlebiger Erythrocyten verbraucht, sondern auch in beträchtlicher Menge als Depoteisen abgelagert wird.

Unsere Befunde liefern gleichsam am Rande noch ein weiteres Ergebnis, das Beachtung verdient und dessen Aussagekraft nur durch die subjektive Beurteilung der Struktur des Femur- und Wirbelmarkes eingeschränkt wird. Es konnte nicht nur gezeigt werden, daß die Erythropoiese außer im Femur- auch im Wirbelmark vermehrt war, sondern daß sie sich in beiden Skeletabschnitten gleichsinnig verhielt. Dieses Resultat läßt erkennen, daß Wirbel- und Femurmark auf den gleichen Reiz in gleicher Weise reagieren und daß im Femurmark bereits dann eine zusätzliche Blutbildung einsetzt, wenn der Reserveraum im Wirbelmark noch nicht erschöpft ist. Die vermehrte Blutbildung im Mark der langen Röhrenknochen (Femur, Humerus) ist zumindest bei dem von uns untersuchten Beispiel des Genitalcarcinoms somit nicht im engeren Sinne „kompensatorisch“, sondern erfolgt synchron mit der Markhyperplasie in den Wirbelkörpern. Im Sinne einer Arbeitshypothese kann unterstellt werden, daß sich beim Gesunden bzw. bei gesunden Individuen mit aktivierter Erythropoiese — z. B. nach Blutverlusten — die gleichen Verhältnisse ergeben. Diese Frage verdient zweifellos eine eingehende Untersuchung.

Die Veränderungen der Granulocytopoiese bei den von uns untersuchten krebskranken Frauen sind insofern weit weniger interessant als sie durch die nahezu regelmäßig vorhandenen Begleitinfekte erklärt werden und im Grade ihrer Ausprägung von der Schwere des Infektes abhängen. Es ist jedoch erwähnenswert, daß sich auch die Leukopoiese-Indices im Femur- und Wirbelmark gleichsinnig verhalten.

Die pathologisch-anatomischen Befunde am Knochenmark von Frauen mit Genitalcarcinom runden somit das Bild, das sich aus pathophysiologischen Untersuchungen anderer Autoren ergeben hatte. Die Markhyperplasie bei dieser Krebsform ist ein weiteres Beispiel dafür, daß die Regulationsmechanismen der Erythropoiese auch beim krebskranken Individuum noch ihre Gültigkeit haben.

### Literatur

- BATEMAN, J. C.: A study of blood volume and anemia in cancer patients. *Blood* **6**, 639—651 (1951).
- BECKER, H.J., u. D. SPENGLER: Die Verdünnungsanämie. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Blutvolumens auf die Erythrocytenregulation. *Acta haemat. (Basel)* **35**, 1—29 (1966).
- CENTARO, A., M. DONATI, A. CUTRERA e G. ABBOZZO: Sopravvivenza eritrocitaria e crasi erattica in pazienti già affette da neoplasia uterina clinicamente guarite. *Riv. ostet. ginec.* **15**, 73—79 (1960).
- DAL SANTO, G.: Iron turnover in carcinoma of the uterine cervix. *Acta obstet. gynec. scand.* **36**, 150—165 (1957).
- DI PIETRANTONI, F., M. SANGUINETI, G. E. SERRA, E. CHISALE e V. VALLERINO: L'eritropoesi dei cancerosi. II. La vita dei globuli rossi (Cr 51) nelle pazienti di carcinoma del collo dell'utero. Determinazioni eseguite durante telecobaltoterapia. *Minerva ginec.* **14**, 1154—1155 (1962).
- HEILMEYER, L., u. W. KEIDERLING: Der Turnover des Hämoglobin- und des Nichthämoglobineisens bei Gesunden, beim Infekt und bei malignen Tumoren. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 724—725 (1959).
- HYMAN, G. A.: Studies on anemia of disseminated malignant neoplastic disease. I. The hemolytic factor. *Blood* **9**, 911—919 (1954).
- The anemia of cancer. *Amer. J. Roentgenol.* **79**, 511—520 (1958).
- , and J. E. HARVEY: The pathogenesis of anemia in patients with carcinoma. *Amer. J. Med.* **19**, 350—356 (1955).

- KLEYENSTEIBER, G., F. WOLF u. S. WITTE: Ergebnisse der Radiochromierung von Erythrocyten bei klinisch nichthämolytischen Erkrankungen. In: Radioisotope in der Hämatologie. Nucl. Med. (Stuttg.) Supp. 1 ad Bd. 2, 225—232 (1963).
- LENNERT, K.: Zur Praxis der pathologisch-anatomischen Knochenmarksuntersuchung. Frankfurt. Z. Path. 63, 267—299 (1952).
- LETMAN, H.: Red cell destruction in the anaemias. Med. Diss. Kopenhagen 1959.
- LOCKNER, D.: Klinische Untersuchungen zur Krebsanämie. Acta haemat. (Basel) 24, 186—200 (1960).
- Untersuchungen über die Krebsanämie. Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haematol., Wien 1961. Abstr. No. 294. Basel u. New York: S. Karger 1962.
- MILLER, A., R. B. CHODOS, C. P. EMERSON, and J. F. ROSS: Studies of the anemia and iron metabolism in cancer. J. clin. Invest. 25, 1248—1262 (1956).
- PRIBILLA, W.: Simultane Anwendung von radioaktivem Eisen (Fe 59) und radioaktivem Chrom (Cr 51) zur Untersuchung der Anämie bei Hämobilastosen. Dtsch. med. Wschr. 86, 1178—1186 (1961).
- SHEETS, R. F., H. E. HAMILTON, E. L. DE GOVIN, and C. D. JANNEY: J. clin. Invest. 33, 179 (1954). Zit. nach LETMAN 1959.
- SHEN, S. C., and F. HOMBURGER: The anemia of cancer patients and its relation to metastases to the bone marrow. J. Lab. clin. Med. 37, 182—198 (1951).
- SOBEL, H., and J. FURTH: Hypervolemia in mice bearing granulosa cell growths; time of onset and some associated physiological and chemical changes. Endocrinology 42, 436—447 (1948).
- SOHIER, W. D., JR., E. JURANTES, and J. C. AUB: Hemolytic anemia, a host response to malignancy. Cancer Res. 17, 767—774 (1957).
- STATS, D., N. ROSENTHAL, and L. R. WASSERMAN: Hemolytic anemia associated with malignant disease. Amer. J. clin. Path. 17, 585—613 (1947).
- TURBINA, I. L.: Bone marrow hemopoiesis in patients with malignant ovary tumours [Original russ.]. Vop. Onkol. 9, 24—30 (1963).

Prof. Dr. W. REMMEL

6200 Wiesbaden, Schwalbacher Str. 62

Med. Ass. CHR. W. SCHOLZ

2800 Bremen, Kurfürstenallee 24 B