

## Zur Feinstruktur und Genese des Mucoepidermoidtumors der Speicheldrüsen\* \*\*

G. HÜBNER und O. KLEINSASSER

Pathologisches Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. M. Eder) und  
Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Wustrow)

Eingegangen am 2. Dezember 1969

### *Fine Structure and Genesis of the Mucoepidermoid-Tumor of the Salivary Glands*

*Summary.* Fine structural investigation of a mucoepidermoid tumor of the parotid gland shows that in this tumor various cell types occur. They arise from cells with a low grade of differentiation. Glycogen rich cells, cells with many tonofibrils and mucus-secreting cells can be distinguished. The formation of the mucoepidermoid tumor therefore is not the result of a metaplasia but of cellular differentiation. The so-called intermediate cells display no uniform structural organisation; thus, the grading of mucoepidermoid tumors based on their content of intermediate cells will give poor results.

In the mucoepidermoid tumor myoepithelial cells do not occur allowing a separation of the mucoepidermoid tumor from similar structured salivary duct carcinomas. Mucoepidermoid tumors arise from the proximal salivary ducts. The prospective potential of the duct epithelium is realized in the various cell types of the tumor. The high grade of differentiation in most of the tumor cells indicates that the predominant benign mucoepidermoid tumor of the salivary glands must be separated from malignant mucoepidermoid carcinomas occurring in other tissues, that show a low grade of differentiation.

*Zusammenfassung.* Die feinstrukturelle Analyse eines Mucoepidermoidtumors der Speicheldrüsen zeigt, daß sich die verschiedenartigen Zellen dieser Geschwulst aus einem wenig differenzierten Zelltyp entwickeln, wobei glykogenreiche Zellen, tonofibrillenreiche Zellen sowie schleimbildende Zellen entstehen können. Die Geschwulstbildung ist also nicht die Folge einer einfachen oder doppelten Metaplasie, sondern Ausdruck einer echten cellulären Differenzierungsleistung. Die sog. Intermediärzellen stellen nach ihrer feinstrukturellen Organisation keinen einheitlichen Zelltyp dar; eine Klassifizierung der Mucoepidermoidtumoren in verschiedene Malignitätsstufen auf Grund des Gehaltes an Intermediärzellen muß daher zu wenig verlässlichen Resultaten führen. Myoepithelzellen kommen im Mucoepidermoidtumor nicht vor; dies ermöglicht eine sichere Abgrenzung gegenüber den ähnlich strukturierten Speicheldrüsenkarzinomen. Die Mucoepidermoidtumoren nehmen ihren Ausgang von den größeren Speicheldrüsen. Dabei werden die verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten des Gangepithels realisiert. Die beobachtete Zelldifferenzierung wird als weiterer Hinweis darauf gewertet, daß die vorwiegend gutartigen Mucoepidermoidtumoren der Speicheldrüsen gegenüber den wenig differenzierten Mucoepidermoid-Carcinomen anderer Lokalisation eine Sonderstellung einnehmen.

Die Mucoepidermoidtumoren der Speicheldrüsen stellen eine eigenständige Art von Speicheldrüsengeschwülsten dar (Literatur bei Stewart, Foote und Becker, 1945; Seifert, 1966; Evans, 1968; Kleinsasser, 1969). Über die Feinstruktur dieser Tumoren liegt bisher nur eine Untersuchung der Metastase eines mucoepidermoiden Carcinoms vor (Sugár und Tóth, 1967). Ein von uns auch im

\* Mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\*\* Fr. B. Grohs, Frau Peters und Fr. S. Linnenkohl sind wir für wertvolle techn. Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Hinblick auf seine Feinstruktur untersuchter Fall eines Mucoepidermoidtumors der Glandula parotis gibt uns daher Anlaß, zur Morphologie und Pathogenese dieser Speicheldrüsen Geschwulst Stellung zu nehmen. Es soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern die verschiedenen in Mucoepidermoidtumoren lichtmikroskopisch nachweisbaren Zelltypen sich auch durch entsprechende Besonderheiten in ihrer feinstrukturellen Organisation auszeichnen; insbesondere soll auf die sog. Intermediärzellen eingegangen werden, die als Grundlage einer Einteilung der Mucoepidermoidtumoren in verschiedene Malignitätsstufen herangezogen werden (Stewart, Foote und Becker, 1945). Das Problem der Schleimproduktion in bestimmten Geschwulstzellen soll im Hinblick darauf untersucht werden, ob die Bildung von Schleim das Ergebnis einer einfachen oder gar einer doppelten Metaplasie (*double métaplasie*, Masson und Berger, 1924) darstellt. Die ultrastrukturellen Untersuchungen sollen ferner klären, ob in den Mucoepidermoidtumoren im Gegensatz zu anderen Speicheldrüsen Geschwülsten wie z.B. Mischtumoren, Zylindromen oder Speicheldrüsen Carcinomen myoepithelial differenzierte Zellen vorkommen oder nicht (Böck und Feyrter, 1960; Kleinsasser, 1969), wodurch eine wichtige Abgrenzungsmöglichkeit von anderen Speicheldrüsentumoren gegeben wäre. Es soll ferner dargelegt werden, welche Zellart auf Grund ihrer feinstrukturellen Differenzierung als Ausgangszelle der verschiedenen Zelltypen im Mucoepidermoidtumor in Frage kommt. Nachdem schließlich Sugár und Tóth (1967) auf Grund der feinstrukturellen Analyse der Metastase eines mucoepidermoiden Carcinoms im Gegensatz zu den meisten übrigen Untersuchern (Schilling, 1921; Stewart, Foote und Becker, 1945; Foote und Frazell, 1954; Böck und Feyrter, 1960; Bhaskar und Bernier, 1962; Seifert, 1966; Evans, 1968; Kleinsasser, 1969) die Herkunft dieser Tumoren nicht von den größeren Speicheldrüsen, sondern von den Drüsenendstücken hergeleitet haben, soll auf Grund der eigenen Befunde auch auf die Frage nach der Herkunft der Mucoepidermoidtumoren eingegangen werden.

### Untersuchungsgut und Methodik

Fall B. A., weiblich, Krankenblatt Nr. 29757.

Die 68 Jahre alte Patientin bemerkte vor 5 Jahren einen vor dem linken Ohr läppchen gelegenen, in der Folgezeit langsam wachsenden schmerzlosen Knoten. Zur Zeit der Krankenhausaufnahme (August 1969) findet sich in der linken Ohrspeicheldrüse ein etwa kastaniengroßer derber indolenter unverschieblicher Knoten. Bei der konservativen Parotidektomie liegt der teilweise knorpelharte Tumor im vorderen Abschnitt der Glandula parotis medial vom N. facialis; eine Kapsel ist nicht darzustellen. Der Tumor ist fest mit der Kiefergelenk-Kapsel und dem aufsteigenden Unterkieferast verwachsen, ohne jedoch in diesen infiltrierend einzudringen. Um die etwa pflaumengroße Geschwulst entfernen zu können, müssen Teile des M. masseter reseziert werden. Der postoperative Verlauf ist ohne Besonderheiten, die Patientin kann 10 Tage nach der Operation mit intakter Facialisfunktion nach Hause entlassen werden.

Zur Untersuchung kommt ein etwa  $3 \times 3 \times 2$  cm großes Gewebsstück. Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurde das Gewebe in ungepuffertem 10%igem Formalin fixiert und nach Paraffineinbettung u.a. den folgenden Färbungen unterworfen: H.-E., van Gieson, Astrablau, Versilberung n. Foot, Luxol-fast-blue, PAS-Reaktion, PAS-Reaktion nach Vorbehandlung mit Diastase bzw. Hyaluronidase, Muzicarminfärbung.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden  $3 \times 3 \times 2$  mm große Gewebstücke entweder in gepufferter (Sörensen-Puffer pH 7,2) 6,25%iger Glutaraldehyd-

lösung für 2 Std oder aber in ungepuffertem 10%igem Formalin für mehrere Tage fixiert. Das Gewebe wurde anschließend in gepuffertem 2 M Rohrzuckerlösung (Sörensen-Puffer pH 7,0) für mindestens 2 Tage verwahrt, in 2%iger gepuffertem Osmiumsäure für 2 Std nachfixiert und in üblicher Weise in Araldit eingebettet. Von den Gewebsblöckchen wurden 1  $\mu$ m dicke Semidünnschnitte hergestellt und mit Azur II-Lösung (Richardson, Janet und Finke, 1960) für 5–30 min bei 60° C gefärbt. Ultradünnschnitte wurden in wässriger gesättigter Uranylacetatlösung und anschließend in alkalischer Bleilösung (Methode Karnovsky A) kontrastiert und in einem Siemens-Elmiskop-IA-Elektronenmikroskop untersucht.

## Ergebnisse

### *Lichtmikroskopische Untersuchung (Abb. 1)*

In einem mäßig zellreichen und sehr faserreichen Stroma, in dem verhältnismäßig viele Mastzellen auffallen, liegen größere Ballen von Geschwulstzellen; an anderen Stellen findet man gangartige Formationen mit cystischen Hohlräumen oder aber solide schmale Zellstränge.

Die großen Geschwulstzellkomplexe sind wie die übrigen Geschwulstzellverbände durch eine Basalmembran von dem umgebenden Stroma abgegrenzt. In den größeren soliden Zellballen finden sich vorwiegend polygonale relativ große Zellen mit meist rundlichen bläschenförmigen Kernen, in denen häufig ein deutliches Kernkörperchen vorliegt. Von diesen Zellen finden sich Übergänge zu sehr großen Zellen, die ein wasserhelles Cytoplasma besitzen, deutliche Zellgrenzen aufweisen und einen kleinen, häufig pyknotischen strahlendichten Kern enthalten. Im Semidünnschnitt lassen sich an der Grenze dieser Zellen zahlreiche strahlendichte stark angefärbte Körnchen nachweisen. Während beide Zellarten die mehr zentralen Abschnitte der größeren Zellballen bilden, finden sich zur Basis hin kleinere polygonale Zellen mit chromatinreicheren ovalen Kernen und leicht basophilem Cytoplasma. Bei genauer Untersuchung finden sich besonders in den Semidünnschnitten auch in den soliden Geschwulstzellkomplexen gelegentlich kleinere Hohlräume, die mit einem feinkörnigen, PAS-, Astrablau- und Mucicarmin-positiven diastasestabilen und hyaluronidase-stabilen Material erfüllt sind. Gelegentlich erkennt man Erythrocyten in diesen kleinen Hohlräumen. Bei den gangartig-cystischen Strukturen steht die Hohlraumbildung ganz im Vordergrund; außer den größeren Lumina sind besonders im Semidünnschnitt weitere kleinste Lumina erkennbar. Hier findet man vorwiegend kleinere Zellen, die den eben beschriebenen basal und parabasal gelegenen Epithelien der größeren Geschwulstzellkomplexe in Form und Größe entsprechen; sie besitzen einen ovalen chromatinreichen Kern sowie ein mäßig basophiles Cytoplasma. Dabei zeigen besonders diejenigen Zellen, die als kubisches oder abgeplattetes Epithel größere Cysten auskleiden, herdförmig nicht anfärbbare Cytoplasmaabschnitte. Diese sind PAS-positiv und diastaselabil. In den basal gelegenen Zellen der von mehreren Zellreihen ausgekleideten gangartigen Strukturen lassen sich im Semidünnschnitt feinste intracytoplasmatische Fäserchen nachweisen, die herdförmig zur Zellmembran hin orientiert sind. Wasserhelle Zellen fehlen hier. Manche Hohlräume sind teilweise umsäumt von einem mehrschichtigen Epithel, dessen lumenwärtige Zellage aus zylindrischen Zellen mit länglichen Zellkernen besteht. Einzelne dieser Zellen enthalten feinste PAS- und Mucicarmin-positive Körnchen, andere besitzen pyknotische Kerne und ein auffallend basophiles Cytoplasma. Gelegentlich sind die cystischen Hohlräume ausgekleidet von einer zentralen Reihe von Zellen mit basal gelegenen kleinen Kernen und einem bauchig aufgetriebenen Cytoplasma. Sie enthalten PAS- und Mucicarmin-positives Material und ähneln Becherzellen.

Die soliden Zellstränge bestehen meist aus 2–3 Zellreihen; die Zellen gleichen den oben beschriebenen kleinen polygonalen basal oder parabasal gelegenen Zellen der gangartigen bzw. der größeren soliden Geschwulstabschnitte. Sie zeigen im Semidünnschnitt tonofibrillenartige intracytoplasmatische Faserstrukturen und an der undeutlichen Zellgrenze zahlreiche Desmosomen. In allen Geschwulstabschnitten sind zwischen den Tumorzellen gelegentlich Erythrocyten eingestreut; myoepitheliale Zellelemente sind dagegen weder im Paraffinschnitt noch in den Semidünnschnitten aufzufinden.

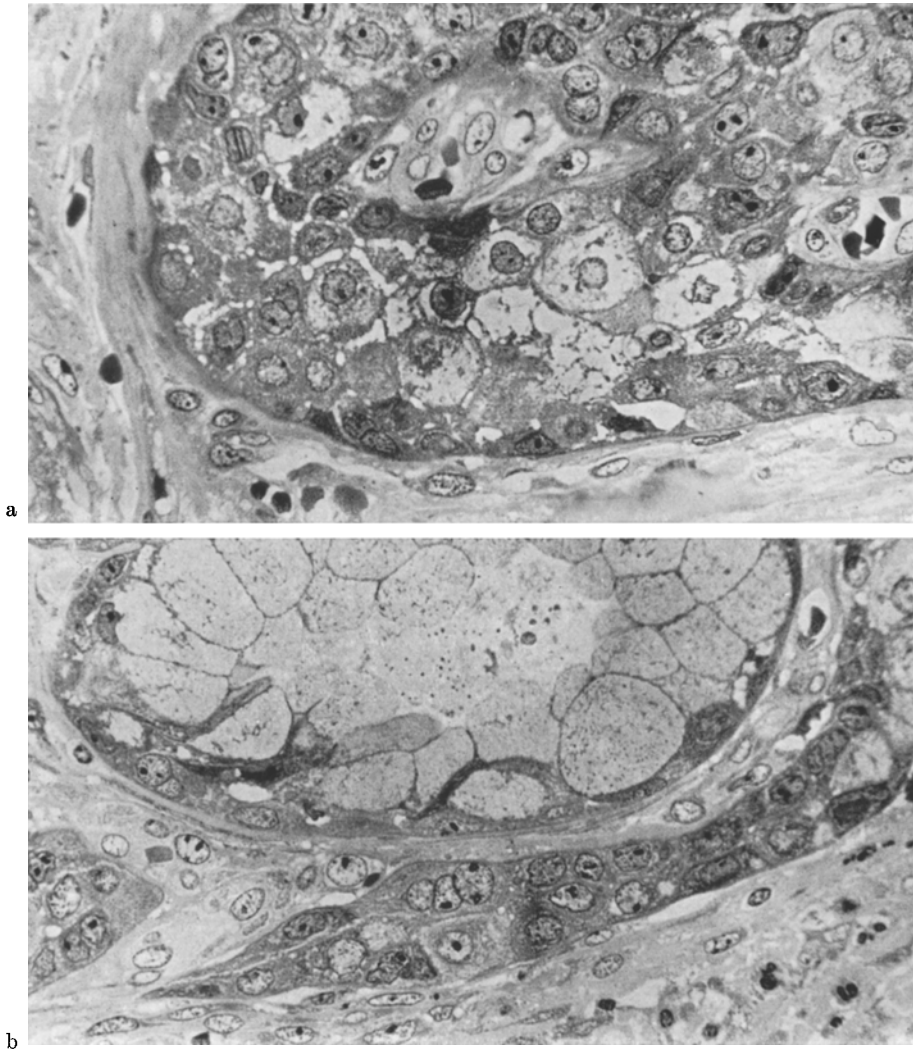


Abb. 1a u. b. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. a Solider Geschwulstzellkomplex zeigt kleinere Basalzellen und zentral gelegene größere Zellen mit wasserhellem Cytoplasma (glykogenreiche Zellen). b In dem obengelegenen Zellkomplex zahlreiche becherzellähnliche schleimproduzierende Zellen, darunter ein solider Zellstrang, bestehend aus kleineren Zellen. Semidünnschnitte. Vergr. 600  $\times$

### *Mikroskopische Diagnose*

Gut differenzierter Mucoepidermoidtumor der Glandula parotis.

### *Elektronenmikroskopische Untersuchung*

Die vorwiegend soliden größeren Geschwulstzellkomplexe bestehen aus verschiedenen Zelltypen, wobei Übergänge von einem zum anderen Zelltyp beobachtet werden können: Eine häufig vorkommende, anscheinend wenig differenzierte Zellart stellt sich als ovale oder

polygonale Zelle dar, deren Membran zahlreiche Einfaltungen besitzt; der Zellkern ist meist rundlich und gelegentlich eingekerbt (Abb. 2). Das Karyoplasma ist mäßig strahlendicht, der Nucleolus groß und meistens am Kernrand gelegen. In den Zellkernen zahlreicher Geschwulstzellen können etwa  $1\text{ }\mu\text{m}$  große runde oder ovale unscharf begrenzte Einschlüsse beobachtet werden, die in einem strahlendurchlässigen Matrixmaterial filamentöse oder tubuläre Strukturen enthalten. Im Cytoplasma finden sich mäßig zahlreiche kleine, runde oder ovale Mitochondrien; in Kernnähe liegt häufig ein Centriol. Der Golgi-Komplex ist nur sehr spärlich ausgebildet. Neben einzelnen Ergastoplasmaprofilen fallen in diesen Zellen zahlreiche meist rosettenförmig angeordnete Ribosomen auf. Im mäßig strahlendichten Grundplasma liegen wenige rundliche membranumgebene strahlendichte Einschlüsse (dense bodies) sowie feine Fäserchen, die vereinzelt auch zu Faserbündeln zusammengefaßt sind.

Derartige Fasern strahlen auch in die an der äußeren Zellmembran gelegenen typischen Desmosomen ein. Zwischen den Geschwulstzellen treten nicht selten kleine Hohlräume in Erscheinung, die meist leer sind. Die hier angrenzenden Geschwulstzellen entsenden in die Lumina hinein zahlreiche Mikrovilli, die ebenso wie die lumenwärtige Zellmembran von einem zarten Faserfilz (fuzzy layer) besetzt sind. Das apikale Zelleytoplasma enthält zahlreiche feinste Fäserchen. Von den hier beschriebenen gering differenzierten Zellen finden sich Übergänge zu größeren Zellen, bei denen im Cytoplasma entweder diffus oder herdförmig reichlich monopartikuläres Glykogen eingelagert ist (Abb. 3 und 4). Bei extremer Glykogenablagerung ist dann die Zelle vergrößert; zwischen den glykogenhaltigen Cytoplasmabezirken erkennt man in diesen Zellen nur noch wenige kleine Mitochondrien, einzelne Ergastoplasmaprofile, einen spärlichen Golgi-Komplex sowie einzelne Tonofilamentbündel. An den meist geradlinig verlaufenden Zellmembranen liegen zahlreiche Desmosomen mit einstrahlenden Tonofilamenten. Bei vergleichender lichtmikroskopischer Untersuchung des Semidünnschnittes lassen sich die glykogenreichen Zellen ohne Schwierigkeiten als die schon beschriebenen großen Zellen mit wasserhellem Cytoplasma identifizieren.

Fließende Übergänge von den obenbeschriebenen wenig differenzierten Zellen finden sich auch zu solchen Zellelementen, die sich durch einen besonderen Reichtum an gebündelten Tonofilamenten, also an Tonofibrillen, auszeichnen (Abb. 2 und 5). Diese Zellen liegen manchmal zentral in den Geschwulstzellballen, meistens jedoch mehr am Rand bzw. an der Basis der Geschwulstkomplexe. Ihre eingekerbten Zellkerne sind unregelmäßig geformt, die Zellen entsenden in die Interzellularräume zahlreiche Mikrovilli. Mit den benachbarten Zellen sind sie durch zahlreiche große Desmosomen verbunden, die ihrerseits mit zahlreichen dichtgebündelten intracytoplasmatischen Tonofilamenten im Zusammenhang stehen. Im strahlendichten Grundcytoplasma liegen zwischen den bisweilen zu konzentrischen Wirbeln oder dichten Geflechten angeordneten Tonofilamenten zahlreiche Ribosomen und Glykogenpartikel. Der Golgi-Apparat ist spärlich entwickelt, einzelne Zellen enthalten zahlreiche runde Lipidtropfen (Abb. 6).

Liegen die Zellen an der Basis der Geschwulstverbände, dann weisen sie an der basalen Zellmembran zahlreiche typische Halbdesmosomen auf. Eine durchgehende Basalmembran ist stets vorhanden. Schließlich können von den zuerst beschriebenen wenig differenzierten Zellen alle Übergänge zu solchen Zellen beobachtet werden, die intracytoplasmatische rundliche Vacuolen enthalten (Abb. 3). Diese umschließen gelegentlich ein elektronendichtes homogenes Material; zumeist ist der Vacuoleninhalt jedoch transparent; offensichtlich handelt es sich hierbei um ein celluläres Sekretionsprodukt. Derartige Zellen liegen meist an kleineren Hohlräumen; an der lumenwärtigen Begrenzung sind dabei wiederum Mikrovilli erkennbar.

In den gangartig-cystischen Geschwulstabschnitten lassen sich mit Ausnahme der besonders glykogenreichen Zellen die eben beschriebenen Zelltypen ebenfalls nachweisen. Es dominieren hier allerdings die kleineren tonofibrillenreichen Zellen. Manchmal fallen in diesen Zellelementen intracytoplasmatische Areale auf, die von monopartikulärem Glykogen erfüllt sind. Diejenigen Geschwulstzellen, die an Lumina angrenzen, zeigen auch hier zahlreiche Mikrovilli. In den kleineren oder größeren cystischen Hohlräumen findet sich ein wechselnd strahlendichtes fein- bis grobfleckiges Material, gelegentlich sind auch einzelne Erythrocyten zu erkennen. Wie schon lichtmikroskopisch zu beobachten, finden sich nicht selten in diesen Tumorearealen zylindrische Zellen mit länglichem chromatinreichem Zellkern. Diese Zellen enthalten vielfach zahlreiche Sekretvacuolen, die das gesamte Cytoplasma aus-



Abb. 2. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Basaler Abschnitt eines soliden Zellkomplexes zeigt am unteren Bildrand tonofibrillenreiche Basalzellen mit chromatinreichem Zellkern *T*. Darüber liegen zwei wenig differenzierte Zellen mit Zellkern *N*. In der li. liegenden Zelle ist in geringer Menge herdförmig abgelagertes Glykogen *G* erkennbar. Archiv Nr. 5706.  
Vergr. el.-optisch 2000  $\times$ , Endvergr. 6500  $\times$

füllen können (Abb. 7); die Zellen können durch diese Sekretvacuolen bauchig aufgetrieben werden, so daß sie schließlich die Form von Becherzellen annehmen (Abb. 8).

Im Gegensatz zu typischen Becherzellen anderer Herkunft jedoch enthalten diese bauchigen Zellelemente nur ein sehr spärliches Ergastoplasma und einen sehr kleinen Golgi-Komplex. Immer wieder erkennt man darüber hinaus zylindrische Zellen mit einem elektronendichten

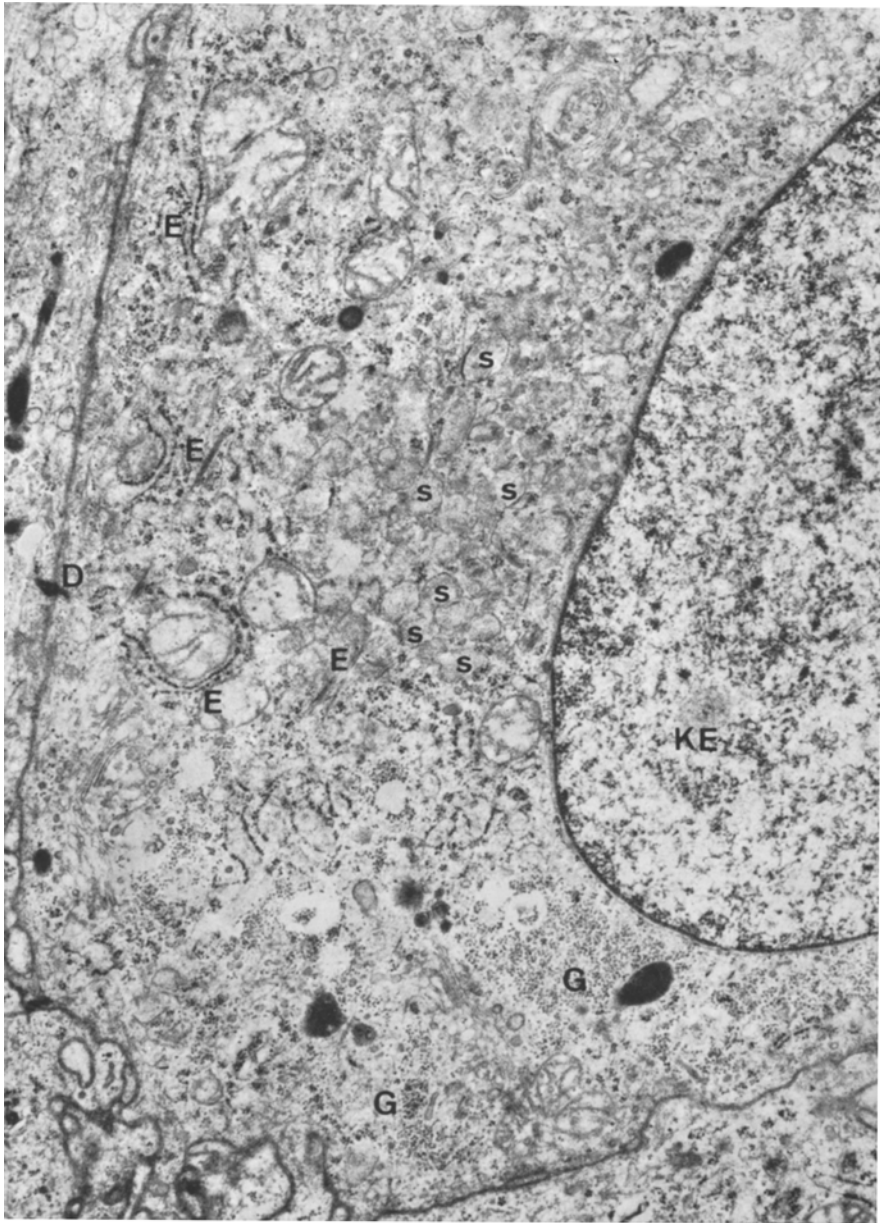


Abb. 3. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Diese Zelle aus einem größeren soliden Zellkomplex zeigt im Cytoplasma neben spärlichen Ergastoplasmaprofilen *E* sowohl herdförmig abgelagertes Glykogen *G* als auch in Kernnähe gruppierte Sekretvacuolen *s*. *D* Desmosom, *KE* Kerneinschluß. Archiv-Nr. 5944. Vergr. el.-optisch 4000  $\times$ , Endvergr. 12000  $\times$

Cytoplasma, deren Kern ein verklumptes Chromatingerüst aufweist. Stark geschwollene Mitochondrien sind in diesen Zellen besonders auffällig. Die soliden Zellstränge schließlich bestehen fast ausschließlich aus Zellen, die strukturell den tonofibrillenreichen, basal und

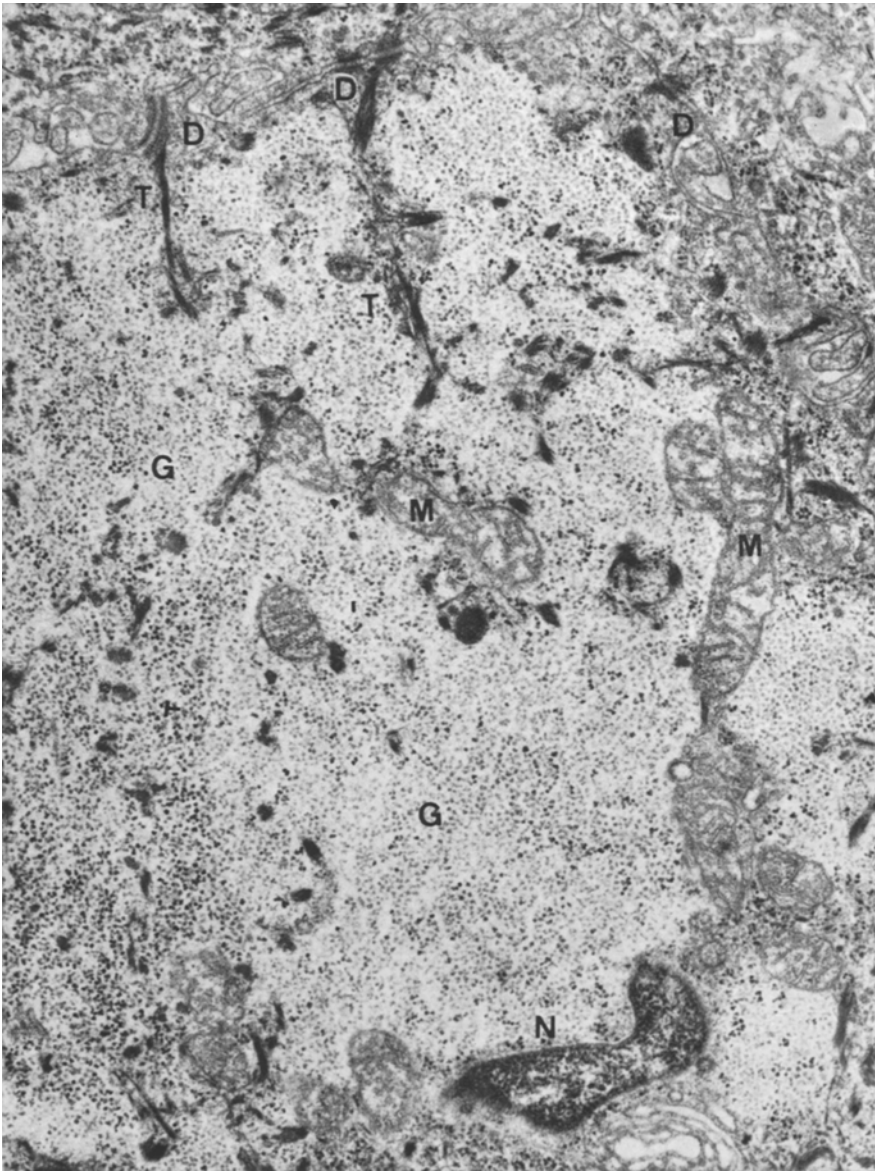


Abb. 4. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Ausschnitt aus einer glykogenreichen Zelle zeigt neben kleinen Mitochondrien *M* sowie einem Kernanschnitt *N* größere von monoparticulärem Glykogen *G* erfüllte Bezirke sowie Tonofibrillen *T*, die an der Zellgrenze in Desmosomen *D* einstrahlen. Archiv-Nr. 5979. Vergr. el.-optisch 8000  $\times$ , Endvergr. 25000  $\times$

parabasal gelegenen Zellen der soliden und gangartig-cystischen Geschwulstabschnitte entsprechen.

Das interstitielle Geschwulststroma besteht aus zahlreichen dichtliegenden kollagenen Fasern, in denen außer einzelnen Mastzellen und Lymphocyten zahlreiche Fibrocyten vorkommen. Diese enthalten ein relativ gut ausgebildetes Ergastoplasma und sind von einem



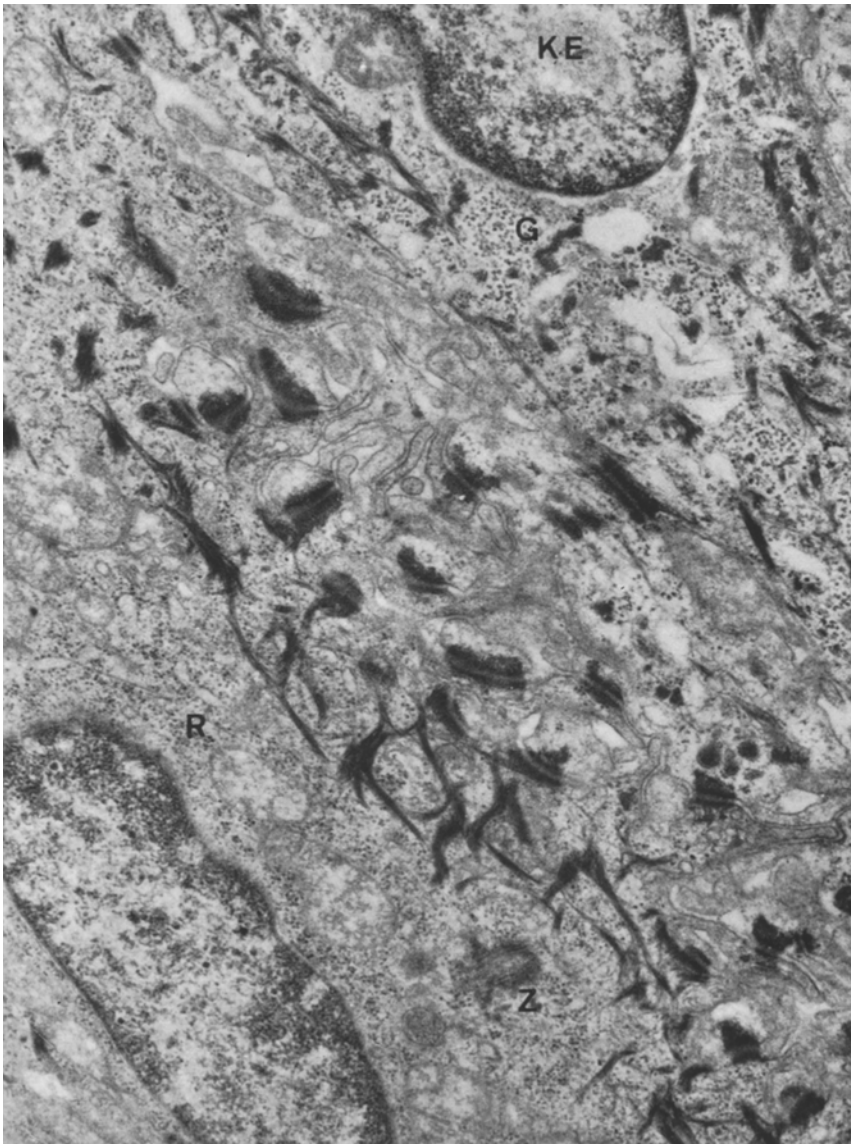


Abb. 5. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Im Ausschnitt mehrere tonofibrillenreiche Zellen. In ihrem Cytoplasma reichlich Ribosomen *R*, herdförmig abgelagertes Glykogen *G* sowie zahlreiche z.T. in Wirbeln angeordnete Tonofibrillen. Die Zellen sind durch eine große Zahl von Desmosomen miteinander verbunden. *KE* Einschuß im Zellkern. Archiv-Nr. 5727. Vergr. el.-optisch 7000  $\times$ , Endvergr. 26000  $\times$

dichten kollagenen Fasernetz umgeben. Weder an der Basis der Geschwulstkomplexe noch in ihrer Umgebung sind Zellen aufzufinden, die eine myoepitheliale Differenzierung erkennen lassen; eine Vermehrung von basalmembranartigem Material ist ebenfalls weder in der unmittelbaren Umgebung interstitieller Zellen noch im übrigen interstitiellen Bindegewebe nachweisbar.

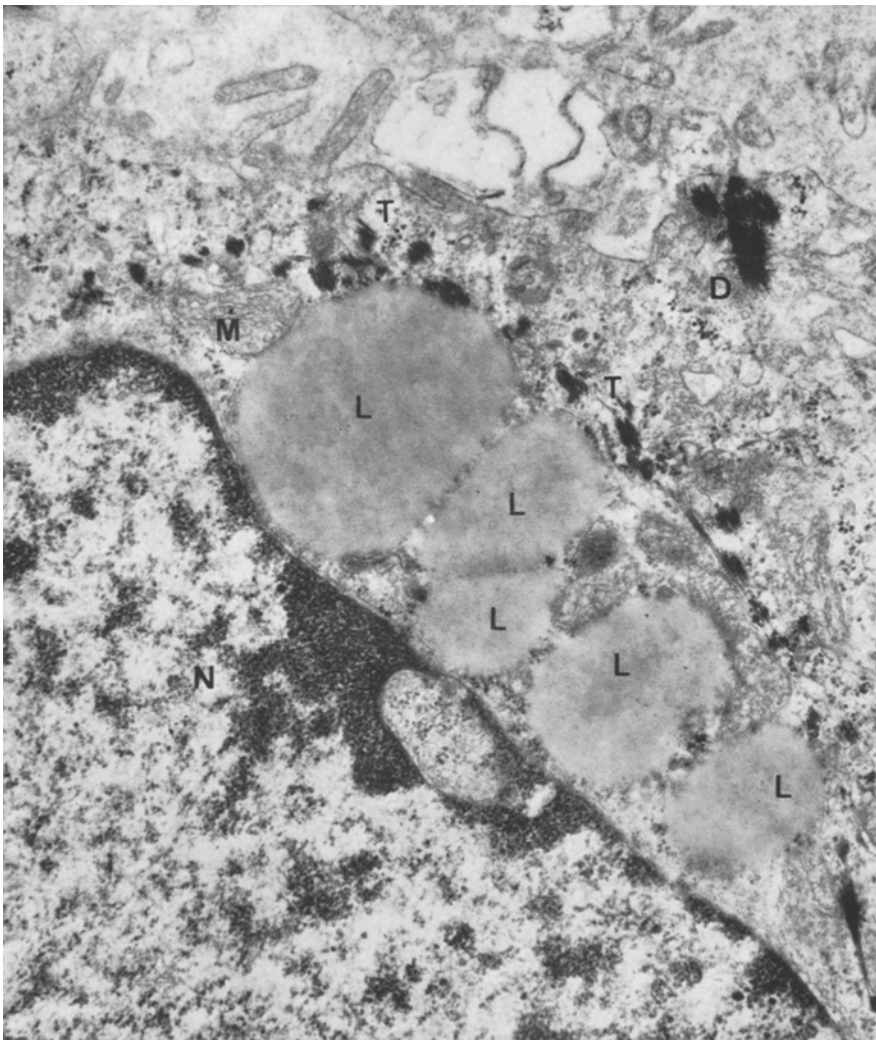


Abb. 6. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Ausschnitt aus einer tonofibrillenreichen Zelle zeigt neben dem angeschnittenen Zellkern *N* im Cytoplasma zahlreiche Tonofibrillen *T*, die bei *D* in ein Desmosom einstrahlen; in Kernnähe liegen mehrere Lipidtropfen *L*. An der Zelloberfläche dringen Mikrovilli in den Interzellularspalt ein. Archiv-Nr. 5696.

Vergr. el.-optisch 7000  $\times$ , Endvergr. 22000  $\times$

### Diskussion der Befunde

Die feinstrukturelle Untersuchung des Mucoepidermoidtumors hat das Vorkommen verschiedener Zellarten aufgedeckt, die offenbar von bestimmten wenig differenzierten Zellen abstammen; es handelt sich bei diesen um mittelgroße Zellen mit einem mäßig chromatinreichen Zellkern (Abb. 2); die Cytoplasmaorganellen sind unauffällig, zarte Tonofilamente strahlen in die an der Zellmembran befindlichen Desmosomen ein. Diese wenig differenzierten Zellen können reichlich Tonofilamente bilden (Abb. 2 und 5). Solche tonofibrillenreichen

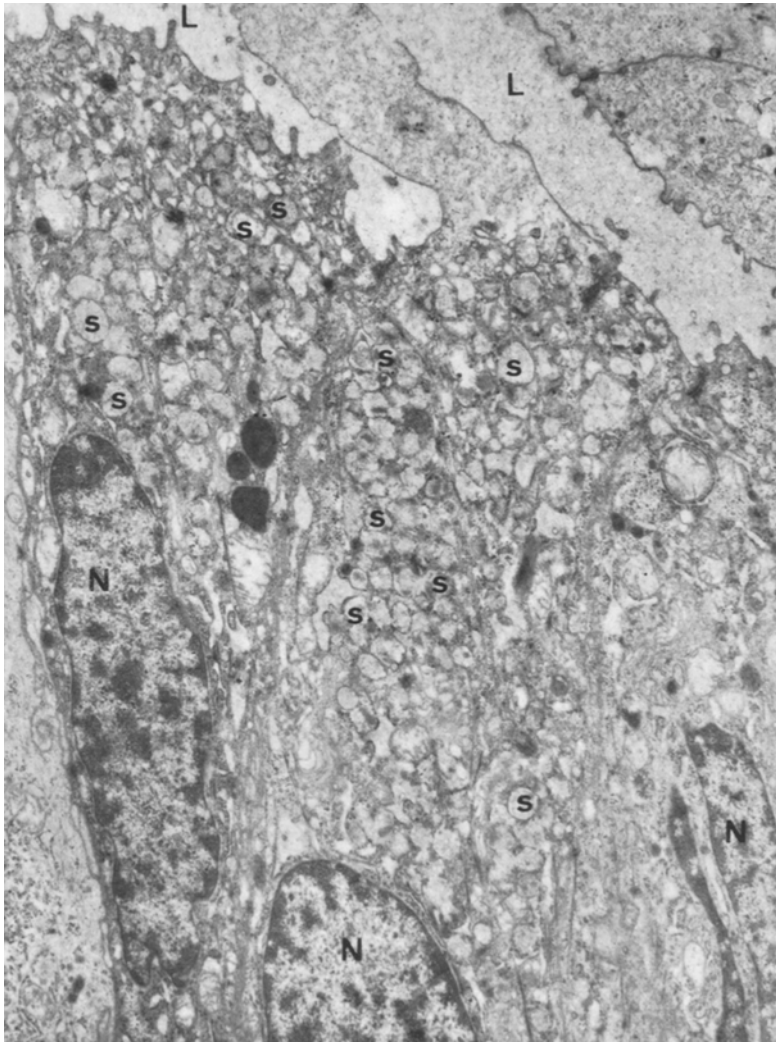


Abb. 7. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Ausschnitt aus einem cystischen Geschwulstabschnitt. In der Nähe eines Lumens *L* mehrere zylindrische Zellen mit länglichem Zellkern *N*. Im Cytoplasma der beiden li. gelegenen Zellen zahlreiche Sekrettröpfchen *s*. Archiv-Nr. 5773.  
Vergr. el.-optisch 4000  $\times$ , Endvergr. 9000  $\times$

Zellen wandern offensichtlich gegen die Basis der größeren Geschwulstkomplexe und bilden dort die parabasalen und basalen Zellschichten; sie sind der Hauptbestandteil der gangartig-cystischen, besonders aber der schmalen soliden Geschwulstzellkomplexe. Außerdem können die wenig differenzierten Zellen unter Vergrößerung des Cytoplasmas zunehmend Glykogen einlagern (Abb. 4) und sich damit in die lichtoptisch auffälligen Zellen mit „hydropisch geschwollenem“ oder „wasserhellem“ Cytoplasma, die meist in den zentralen Abschnitten der größeren soliden Geschwulstkomplexe vorkommen, umwandeln. Schließlich

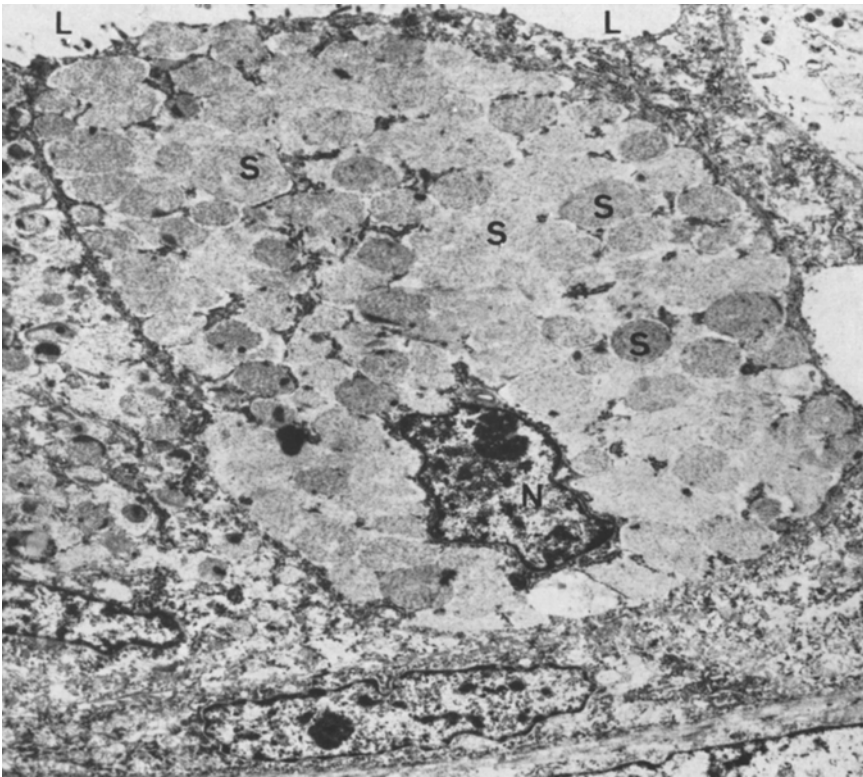


Abb. 8. Mucoepidermoidtumor der Gl. parotis. Ausschnitt aus gangartig-cystischem Geschwulstabschnitt zeigt angrenzend an ein Lumen *L* einer kleinen Cyste eine bauchig aufgetriebene Zelle mit pyknotischem Zellkern *N*, deren Cytoplasma mit zahlreichen Sekretropfen *S* angefüllt ist. Formalin/Osmiumsäurefixierung. Archiv-Nr. 5872. Vergr. el.-optisch 2000  $\times$ , Endvergr. 4000  $\times$

können wenig differenzierte Zellen zunehmend Schleimvacuolen bilden; dabei entstehen entweder zylindrische (Abb. 7) oder bauchige becherzellähnliche Zellelemente (Abb. 8). Bei der Durchsicht der Literatur drängt sich die Vermutung auf, daß die weniger differenzierten Zellen von den einzelnen Untersuchern entweder als „epidermoide“ oder als „intermediäre“ Zellen bezeichnet wurden. Feinstrukturell ähneln sie am ehesten den Basalzellen der Mund- (Themann, 1958; Zelickson und Hartmann, 1962; Haim, 1964) oder der Vaginalschleimhaut (Hinglais-Guillaud, 1959). Die tonofibrillenreichen, meist basal oder parabasal gelegenen Zellen zeigen feinstrukturell eine gewisse Ähnlichkeit mit den Parabasalzellen der Mundschleimhaut (Themann, 1958; Zelickson und Hartmann, 1962; Haim, 1964) bzw. des Vaginalepithels (Hinglais-Guillaud, 1959). Es fällt auf, daß, ebenso wie an der Epidermis, Tonofibrillen und Ribosomen in enger räumlicher Beziehung stehen; die Ribosomen dürften bei der Bildung der Tonofilamente eine wichtige Rolle spielen (Porter und Bonneville, 1965). Die Produktion von Tonofibrillen stellt eine echte celluläre Differenzierungsleistung dar; dabei können dornenkronenartige Verflechtungen resultieren, die in ähnlicher Weise an der

Haut von tumorempfindlichen Mäusen nach unspezifischer Reizung mit Tween 60 beobachtet worden sind (Setälä u. Mitarb., 1962). In den tonofibrillenreichen Zellen kann ferner gelegentlich die Einlagerung von Lipidtropfen festgestellt werden (Abb. 6). Offensichtlich handelt es sich hierbei um eine beginnende Produktion einer talgartigen Substanz. Die tonofibrillenreichen Basal- und Parabasalzellen des Mucoepidermoidtumors stellen unseres Erachtens keine pluripotenten Zellen dar, aus denen sich die übrigen Zellformen entwickeln (Stewart, Foote und Becker, 1945); ebensowenig fanden wir Anhaltspunkte dafür, daß die Basalzellen des Mucoepidermoidtumors in gleicher Weise wie die Epithelien eines Mischtumors proliferieren (Lapp, 1958).

Die Entwicklung der wenig differenzierten Zellen in glykogenreiche Zellen ist bereits von Schilling in der ersten Mitteilung über einen Mucoepidermoidtumor beschrieben worden. Nicht zu Unrecht wurden diese Zellen mit den pflanzenzellähnlichen Zellen eines Hypernephroms verglichen (Stewart, Foote und Becker, 1945). Die wenigen im Cytoplasma vorkommenden Zellorganellen und die nicht sehr zahlreichen Tonofibrillen weisen auf die Herkunft aus den wenig differenzierten Zellen hin. Desmosomen kommen jedoch entgegen der Auffassung von Bhaskar und Bernier (1962) in den glykogenreichen Zellen in größerer Zahl vor. Während die meisten Autoren alle Zellen mit wasserhellem Cytoplasma als glykogenhaltige Zellen ansprechen, muß offenbleiben, ob in derartigen Zellen nicht auch gelegentlich eine rein hydropische Cytoplasmaumwandlung vorliegt (Böck und Feyrter, 1960; Kleinsasser, 1969); in unserem Material wurden rein hydro-pisch umgewandelte Zellen allerdings nicht beobachtet.

Auch die schleimbildenden Zellen dürften sich aus den wenig differenzierten Zellen entwickeln, wie dies bereits auf Grund lichtmikroskopischer Untersuchung (Jeckeln, 1957; Kleinsasser, 1969) vermutet wurde. Sie können durch eine reichliche Einlagerung von Sekrettropfen zu becherzellähnlichen Zellelementen anschwellen. Dabei scheint die Schleimbildung recht langsam vor sich zu gehen; darauf deutet der im Vergleich zu Schleimzellen anderer Herkunft kleine Golgi-Komplex und das gering ausgebildete Ergastoplasma hin. Schon Schilling deutete die Schleimbildung als ein progressives Phänomen; unsere Untersuchungen ergeben ebenfalls keinen Hinweis darauf, daß die Schleimproduktion eine regressive Veränderung des Tumors darstellt (Lapp, 1958). Bei den nicht so selten zu beobachtenden lumenwärts gelegenen, stiftförmigen Zellen mit basophilem Cytoplasma, die feinstrukturell regressive Veränderungen aufweisen, handelt es sich offenbar um postmitotische Zellen, die schließlich absterben. Nachdem die verschiedenen Zellarten feinstrukturell charakterisiert worden sind, kann nunmehr auf die lichtmikroskopisch vielfach beschriebenen Intermediärzellen eingegangen werden: Die Namensgebung dieser Zellen erfolgte wegen einer gewissen Ähnlichkeit mit bestimmten Speicheldrüsengangepithelien (Foote und Frazell, 1954). Die mittelgroßen Zellen mit mäßig chromatinreichem Zellkern sollen entweder aus Basalzellen hervorgehen (Stewart, Foote und Becker, 1945) und sich in größere „Epidermoidzellen“ umwandeln; sie sollen eine sehr große Ähnlichkeit mit den Basalzellen besitzen (Bhaskar und Bernier, 1962). Ganz offensichtlich umfaßt die Gruppe der Intermediärzellen verschiedene der von uns feinstrukturell beschriebenen Zelltypen; sicher gehört die wenig differenzierte Zelle in diese Gruppe. Zum anderen dürften Zellen mit geringer Glykogenablagerung oder

geringer Schleimbildung bzw. Zellen mit mäßigem Tonofibrillengehalt zu den Intermediärzellen gerechnet worden sein. Unseres Erachtens stellt die wenig differenzierte Zelle die Stammzelle des Mucoepidermoidtumors dar. Wenn diese Zellen besonders reichlich vorkommen, wird die Geschwulst eine größere Wachstumstendenz zeigen. Eine Einteilung der Mucoepidermoidtumoren in verschiedene Malignitätsgrade (grading) auf Grund des Gehaltes an Intermediärzellen jedoch muß zu wenig verlässlichen Resultaten führen, weil diese Zellart lichtmikroskopisch offensichtlich nicht exakt bestimmt werden kann.

Zur Frage des Wachstumsverhaltens der Mucoepidermoidtumoren wurde an anderer Stelle ausführlich eingegangen (Kleinsasser, 1969). Wir halten den Mucoepidermoidtumor der Speicheldrüsen für eine zumeist gutartige Neubildung. Bereits bei lichtmikroskopischer Untersuchung von Mucoepidermoidtumoren fällt auf, daß diese im allgemeinen ein sehr viel regelmäßigeres Gewebsbild zeigen als strukturell ähnliche Plattenepithelcarcinome (Stewart, Foote und Becker, 1945; Jeckeln, 1957; Evans, 1968; Kleinsasser, 1969). Die hier vorgelegte feinstrukturelle Analyse hat darüber hinaus gezeigt, daß die Zellen des Mucoepidermoidtumors die verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten des Gangepithels sehr viel intensiver realisieren, als dies in den entsprechenden Carcinomen der Fall ist:

Die tonofibrillenreichen Zellen des Mucoepidermoidtumors enthalten beispielsweise sehr viel mehr Tonofilamente, als die Zellen eines Basalioms (Zelickson, 1962) der Haut oder eines Plattenepithelcarcinoms der Mundhöhle (Fasske und Themann, 1960) oder der Vagina (Hinglais-Guillaud, 1959). Auch übertrifft die Zahl der schleimbildenden Zellen im Mucoepidermoidtumor diejenige in schleimbildenden Plattenepithelcarcinomen (Hamperl und Hellweg, 1957) bei weitem (Evans, 1968). Das gleiche gilt für den Glykogengehalt der Zellen im Mucoepidermoidtumor. Die Verhältnisse im Mucoepidermoidtumor gleichen damit etwa denjenigen im Parotismischtumor, der zahlreiche Differenzierungsmöglichkeiten der epithelialen und myoepithelialen Zellen verwirklicht, wobei ein eigentliches bösartiges Wachstum nicht zustande kommt (Kleinsasser und Klein, 1968). Der Mucoepidermoidtumor der Speicheldrüsen sollte daher besser nicht mit Mucoepidermoidcarcinomen anderer Lokalisation (Hamperl und Hellweg, 1957), die tatsächlich zweifelsfreie typische Plattenepithelcarcinome darstellen, gleichgesetzt werden.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Abgrenzung des Mucoepidermoidtumors von anderen Speicheldrüseneschwülsten, die mit Schleimbildung einhergehen können, nämlich dem Misch tumor, dem Zylindrom und dem Speichelgangcarcinom (Kleinsasser, Klein und Hübner, 1968; Hübner, Kleinsasser und Klein, 1969a, 1969b). Diese Geschwulstarten sind durch das regelhafte Vorkommen von Myoepithelzellen gekennzeichnet, die auch bei feinstruktureller Untersuchung im Mucoepidermoidtumor nicht nachweisbar sind. Damit ist eine sichere Abgrenzungsmöglichkeit von diesen Tumoren gegeben. Wie bereits anderenorts dargelegt (Kleinsasser, 1969), haben wir den Eindruck, daß viele der als bösartige Mucoepidermoidtumoren klassifizierten Geschwülste heute zu den Speichelgangcarcinomen zu zählen wären, bei denen Cysten, gangartige Strukturen und „epidermoide“ Zellen gehäuft vorkommen (Kleinsasser, Klein und Hübner, 1968; Hübner, Kleinsasser und Klein, 1969a).

Was die Herkunft des Mucoepidermoidtumors anbetrifft, so haben wir keine Hinweise dafür gefunden, daß er sich möglicherweise von den Drüsenacini ableitet (Sugár und Tóth, 1967) oder sich aus Mischtumoren (Lapp, 1958; Evans, 1968) entwickeln könnte. Unsere Untersuchungen stützen dagegen die seit der Erstbeschreibung durch Schilling vielfach geäußerte Auffassung, die Mucoepidermoidtumoren dürften sich von den größeren proximalen Speicheldrüsen herleiten (Schilling, 1921; Foote und Frazell, 1954; Böck und Feyrter, 1960; Bhaskar und Bernier, 1962; Seifert, 1966; Evans, 1968; Kleinsasser, 1969). Die Zellen des Mucoepidermoidtumors sind in der Lage, die verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten des Speicheldrüsenepithels zu realisieren. Bei der Bildung der verschiedenen Zelltypen im Mucoepidermoidtumor handelt es sich also nicht um eine Metaplasie als Ausdruck einer abnormen Differenzierung (Stewart, Foote und Becker, 1945); ebenso wenig ist es heute noch notwendig, die von Masson und Berger (1924) aufgestellte Hypothese von der doppelten Metaplasie (*double métaplasie*) als Erklärung für die Histogenese des Mucoepidermoidtumors heranzuziehen.

### Literatur

- Bhaskar, S. N., Bernier, J. L.: Mucoepidermoid tumors of major and minor salivary glands. Clinical features, histology, variations, natural history and results of treatment for 144 cases. *Cancer (Philad.)* **15**, 801—817 (1962).
- Böck, J., Feyrter, F.: Über das Epithélioma à double métaplasie. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 525—530 (1960).
- Evans, R. W.: Histological appearances of tumours. With a consideration of their histogenesis and certain aspects of their clinical features and clinical behaviour. Second edition reprint. Edinburgh and London: E. & S. Livingstone Ltd. 1968.
- Fasske, E., Themann, H.: Die elektronenmikroskopische Struktur menschlicher Carcinome. *Beitr. path. Anat.* **122**, 313—344 (1960).
- Foote, F. W., Frazell, E. L.: Tumors of the salivary glands. *Atlas of tumor pathology*, Sect. IV, Fasc. 11. Washington: AFIP 1954.
- Haim, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des normalen Epithels der menschlichen Mundschleimhaut. München: Carl Hanser 1964.
- Hamperl, H., Hellweg, G.: On mucoepidermoid tumors of different sites. *Cancer (Philad.)* **10**, 1187—1192 (1957).
- Hinglais-Guillaud, N.: L'ultrastructure de l'exocol normal de la femme. *Bull. Ass. franç. Cancer* **46**, 212—252 (1959).
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H. J.: Zur Feinstruktur der Speicheldrüsenkarzinome. Ein Beitrag zur Rolle der Myoepithelzellen in Speicheldrüseneschwülsten. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **346**, 1—14 (1969a).
- — — Zur Feinstruktur und Genese der Zylindrome. Weitere Untersuchungen zur Rolle myoepithelial differenzierter Zellen in Speicheldrüseneschwülsten. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **347**, 296—315 (1969b).
- Jeckeln, E.: Beitrag zur Kenntnis der mucoepidermoiden Speicheldrüsentumoren. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **97**, 1—7 (1957).
- Karnovsky, M. J.: Simple methods for staining with lead at high pH in electron microscopy. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 729—732 (1961).
- Kleinsasser, O.: Mucoepidermoidtumoren der Speicheldrüsen. *Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **193**, 171—189 (1969).
- Klein, H. J.: Sekundäre Carcinome in primär gutartigen Mischtumoren der Speicheldrüsen. *Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **190**, 272—285 (1968).
- — Hübner, G.: Speicheldrüsenkarzinome. Eine den Milchgangcarcinomen der Brustdrüse analoge Gruppe von Speicheldrüsentumoren. *Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **192**, 100—115 (1968).

- Lapp, H.: Über den Mucoepidermoidtumor, eine besondere Art von Speicheldrüsengeschwulst. Dtsch. zahnärztl. Z. **13**, 1006—1013 (1958).
- Masson, P., Berger, L.: Epithélioma à double métaplasie de la parotide. Bull. Ass. franç. Cancer **13**, 366—373 (1924).
- Porter, K. R., Bonneville, M. A.: Einführung in die Feinstruktur von Zellen und Geweben. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- Richardson, K. C., Janett, L., Finke, E. H.: Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy. Stain Technol. **35**, 313—323 (1960).
- Schilling, F.: Beitrag zur Kenntnis der Parotischgeschwülste. Beitr. path. Anat. **68**, 139—160 (1921).
- Seifert, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: Doerr-Uehlinger, Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Setälä, K., Niskanen, E. E., Nyholm M., Stjernvall, L., Nyssönen, O.: XIII. Ultrastrukturelle Umwandlungen der Epidermis tumorempfindlicher CF<sub>1</sub>- und CFW-Mäuse der Swiss-Gruppe, hervorgerufen durch Tween 60. Acta path. scand., Suppl. **155**, 107—120 (1962).
- Stewart, F. W., Foote, F. W., Becker, W. F.: Muco-epidermoid tumors of salivary glands. Ann. Surg. **122**, 820—844 (1945).
- Sugár, J., Tóth, J.: Die Ultrastruktur des mucoepidermoidalen Karzinoms. Zbl. allg. Path. path. Anat. **110**, 329—334 (1967).
- Themann, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der normalen und der pathologisch veränderten Mundschleimhaut. Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. **4**, 390—398 (1958).
- Zelickson, A. S.: An electron microscope study of the basal cell carcinoma. J. invest. Derm. **39**, 183—187 (1962).
- Hartmann, J. F.: An electron microscope study of normal human non-keratinizing oral mucosa. J. invest. Derm. **38**, 99—107 (1962).

Priv.-Doz. Dr. G. Hübner  
Pathologisches Institut  
der Universität Köln  
5 Köln 41  
Josef Stelzmann-Str. 9

Prof. Dr. O. Kleinsasser  
Universitäts-HNO-Klinik  
5 Köln 41  
Josef Stelzmann-Str. 9