

Käsige-tuberkuloide Reaktion bei Lymphknotenmetastasen lymphoepithelialer Carcinome (Schmincke-Tumoren)

H. Rennke* und K. Lennert

Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Kiel

Eingegangen am 14. Oktober 1972

Caseous Necrosis and Epithelioid Cell Reaction in Lymph Node Metastases of Lymphoepithelial Carcinoma (Schmincke-Tumor)

Summary. Among 42 cases of lymph node metastases of lymphoepithelial carcinoma (Schmincke-Régaud) there were 5 which also showed an epithelioid cell reaction with varying amounts of caseous necrosis. These tuberculoïd changes occur only together with carcinomatous infiltration of the lymph nodes themselves; in neighboring lymph nodes which have not been infiltrated by carcinoma cells only epithelioid cell reactions without caseous necroses are seen. These are considered to be tuberculoïd reactions to the tumor necroses, while the caseous necroses are to be considered, at least partly, as necrotic tumor complexes. The epithelioid cell reaction with caseous necroses appears almost exclusively as a consequence of Schmincke tumors, occasionally long before the primary tumor is discovered.

Zusammenfassung. Unter 42 Fällen mit Lymphknotenmetastasen lymphoepithelialer Carcinome (Schmincke-Régaud) befanden sich 5, die neben dem Carcinom eine Epithelioidzellreaktion mit kleinen und größeren käseartigen Nekrosen zeigten. Diese tuberkuloïden Veränderungen treten nur bei Carcinombefall des Lymphknotens selbst ein; in benachbarten, nicht carcinomatös infiltrierten Lymphknoten sieht man nur Epithelioidzellreaktionen ohne käseartige Nekrosen. Sie wird in Analogie zu den sarcoid like lesions als Ausdruck einer tuberkuloïden Reaktion auf den zerfallenden Tumor angesehen, wobei die käseartigen Nekrosen, wenigstens zum Teil, als nekrotische Tumorkomplexe anzusehen sind. Die Epithelioidzellreaktion mit käseartigen Nekrosen tritt fast ausschließlich bei Schmincke-Tumoren auf, gelegentlich lange bevor der Primärtumor entdeckt ist.

In malignen Geschwülsten und vor allem deren Lymphknotenmetastasen kommen nicht selten tuberkuloïde Veränderungen vor, die wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Morbus Boeck als sarcoid like lesions bekannt wurden (Literatur bei Lennert, 1961). Solche tuberkuloïden Reaktionen sind charakterisiert durch die Entwicklung von Epithelioidzellgruppen bis hin zu voll entwickelten „Tuberkeln“. Eine Verkäsung wird dabei im allgemeinen vermisst, allenfalls kommen diskrete Nekroseherde vor.

Dagegen wurden nur vereinzelt käsige „tuberkulöse Veränderungen“ bei Carcinomen beschrieben, ohne daß eine Tuberkuloseätiologie dieser Veränderungen nachgewiesen werden konnte (Krische, 1913; Birnmeyer, 1967). Solche starken tuberkuloïden Entzündungen mit Verkäsungsherden konnten wir in den letzten Jahren mehrfach bei Lymphknotenmetastasen von lymphoepithelialen Carcinomen (Schmincke-Régaud) finden. Darüber soll im folgenden berichtet werden.

* Santiago de Chile, Stipendiat der World Health Organization.

Material und Methoden

Als Untersuchungsgut dienten 42 Fälle des Lymphknotenregisters aus den Jahren 1965 bis 1971, bei denen Schmincke-Tumoren in Halslymphknoten metastasiert waren. Von diesen 42 Fällen zeigten 5 tuberkuloide Lymphknotenveränderungen mit Verkäsung in einem oder mehreren Lymphknoten. Die 5 Fälle konnten in 28 verschiedenen Lymphknoten beurteilt werden (Tabelle 1). Die restlichen 37 Fälle zeigten weder verkäsende noch nicht verkäsende (sarcoïd like) Epitheloidzellreaktionen in den Lymphknoten.

Die Lymphknoten wurden routinemäßig in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in Hämatoxylin-Eosin-, Giemsa-, Bielschowsky-Gomori-, PAS- und Ziehl-Neelsen-Färbungen untersucht. Zur Erkennung der neutrophilen Granulocyten wurde der Nachweis der Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase-Aktivität geführt.

Befunde

In Tabelle 1 sind die 28 Lymphknoten der 5 Fälle analysiert. Unter den 18 Lymphknoten, die selbst von Carcinommetastasen befallen waren, bestand 8mal eine Epitheloidzellreaktion ohne Verkäsung und 6mal eine Epitheloidzellreaktion mit Verkäsgungsherden, während 4 Lymphknoten frei von tuberkuloiden Veränderungen waren. Die 10 metastasenfreien Lymphknoten zeigten nur 2mal eine Epitheloidzellreaktion ohne Verkäsung, jedoch niemals Käseherde.

Tabelle 1. 28 Lymphknoten von 5 Fällen mit käsig-tuberkuloider Reaktion bei metastasierten Schmincke-Tumoren

	Zahl der Lymphknoten
I. Lymphknoten mit Carcinommetastasierung	18
davon Epitheloidzellen + Verkäsung	6
Epitheloidzellen ohne Verkäsung	8
keine Epitheloidzellen	4
II. Lymphknoten ohne Carcinommetastasierung	10
davon Epitheloidzellen + Verkäsung	0
Epitheloidzellen ohne Verkäsung	2
keine Epitheloidzellen	8
Gesamt	28

Die Epitheloidzellherde mit Verkäsgungsbezirken waren nur mäßig groß und entsprachen in ihrem Aussehen vorwiegend den Abb. 1 und 2: Der Nekroseherd, der manchmal Kerntrümmer und gelegentlich auch neutrophile Granulocyten enthält, wird von einem breiten Wall von typischen Epitheloidzellen umgeben. Zuweilen sind auch einzelne Langhanssche Riesenzellen hier eingestreut. Neben solchen kleinen bis mittelgroßen Käseherden kommen auch gelegentlich große käseartige Nekrosen vor, die dann zumeist nur von relativ wenigen und oft nur herdförmig nachweisbaren Epitheloidzellen umgeben werden.

Gitterfasern werden in den Nekrosen oft vollkommen vermißt. Manchmal sieht man noch Reste von Gitterfasern des präexistenten Gewebes. In den Randbezirken kleiner Nekrosen sind bisweilen neugebildete Gitterfasern des Epitheloidzellwalls zu erkennen. Der Epitheloidzellwall zeigt im übrigen eine teils

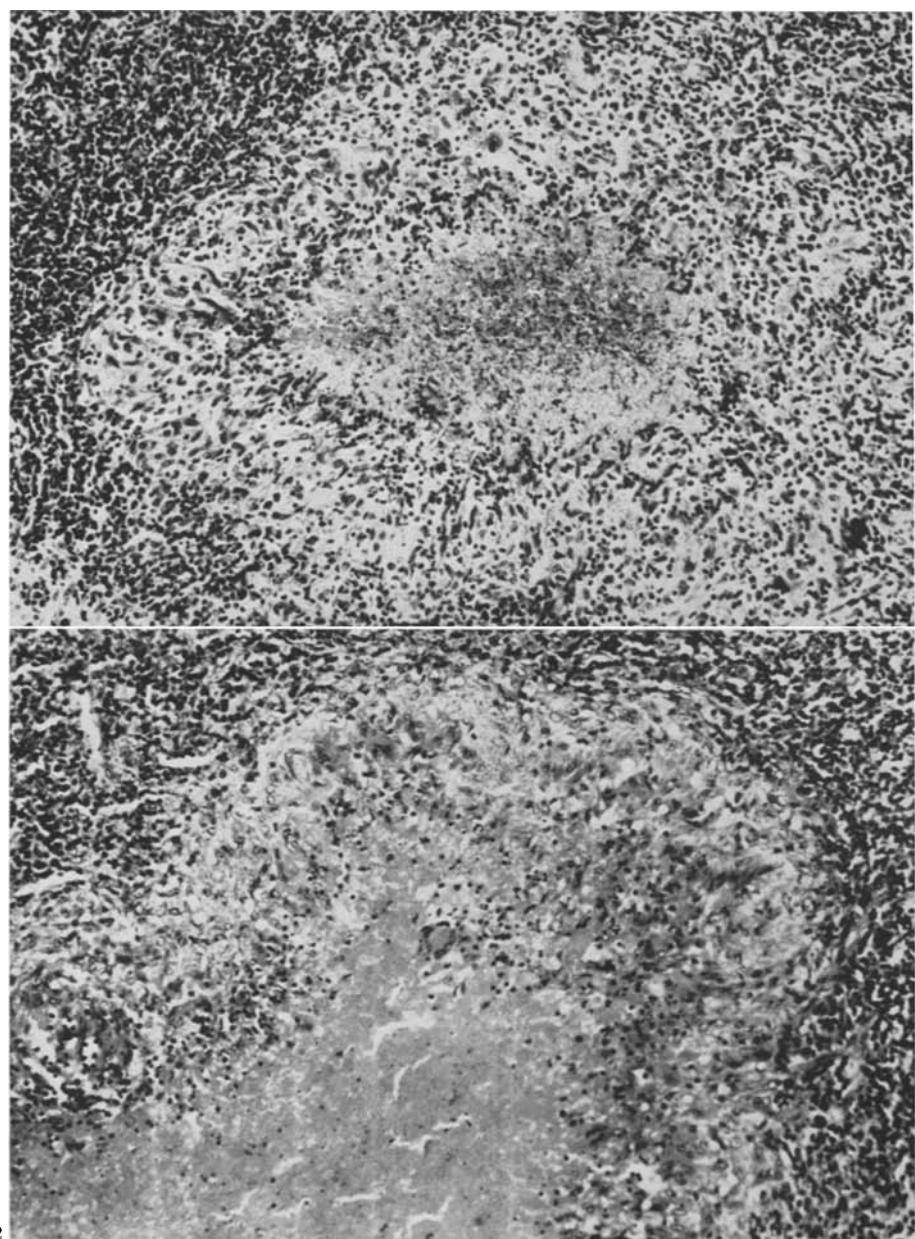


Abb. 1. Käsig Nekrose, von einem Saum locker angeordneter Epitheloidzellen begrenzt. In der Nekrose einige neutrophile Granulocyten bzw. Kerntrümmer. Hämatoxylin-Eosin.
 $140 \times$

Abb. 2. Käsig Nekrose mit breitem Epitheloidzellwall. In der Mitte der Abbildung eine Langhanssche Riesenzelle. Hämatoxylin-Eosin, $140 \times$

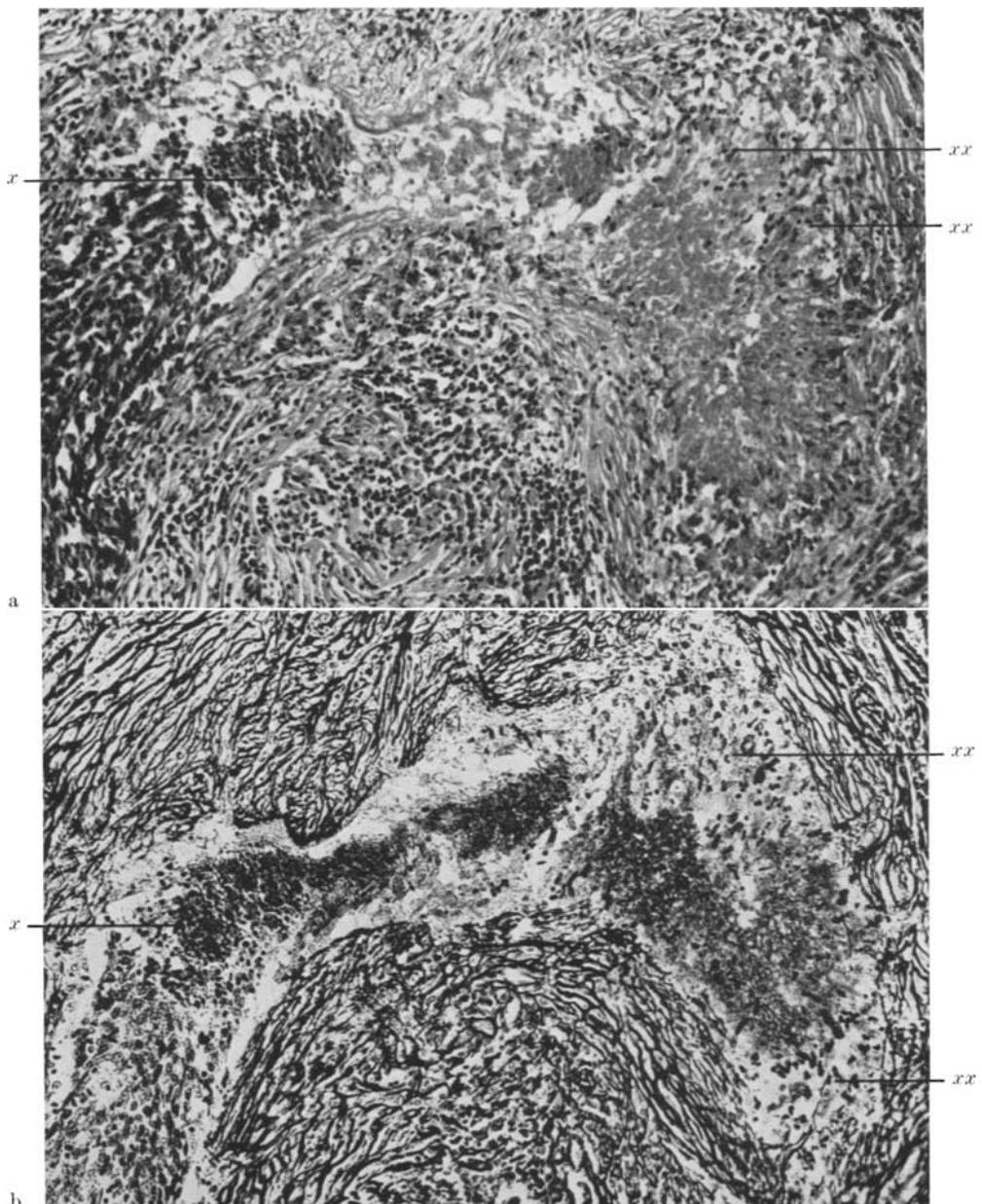


Abb. 3a u. b. Tumornekrose mit partieller Epitheloidzellbegrenzung. Links (x) Übergang in intaktes Tumorgewebe, rechts (xx) Epitheloidzellen grenzen unmittelbar an Nekrose an.
a Hämatoxylin-Eosin; b Bielschowsky-Gomori, je $140 \times$

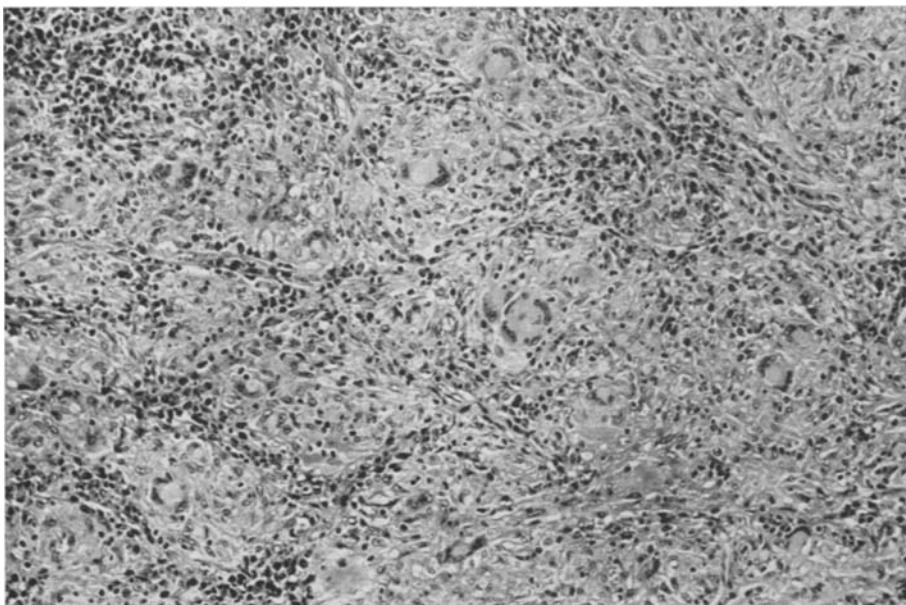


Abb. 4. Sarcoid like lesions ohne Nekrose in einem Lymphknoten ohne Carcinommetastase.
Hämatoxylin-Eosin, 140 ×

geringe, teils stärkere Faserneubildung, wie man dies auch bei tuberkulöser Lymphadenitis beobachtet.

Epitheloidzellherde ohne Verkäsung zeigen das klassische Bild der sarcoid like lesions (Abb. 4). Hier ist der Gehalt an Langhansschen Riesenzellen meist höher.

Tuberkelbakterien ließen sich in den Epitheloidzellreaktionen mit und ohne Verkäsungsherden nicht nachweisen.

Leider standen uns nicht in allen Fällen die Primärtumoren zur Verfügung, so daß wir nicht systematisch nach tuberkuloiden Veränderungen in den Primärtumoren fahnden konnten. In einem Fall waren jedoch die gleichen tuberkuloiden Veränderungen im Epipharynxtumor nachweisbar wie in den Lymphknotenmetastasen.

Beim Studium der käseartigen Nekrosen konnten wir in einem der Fälle Befunde erheben, die Hinweise auf die Pathogenese der Läsion gestatten: Wir sahen einerseits Nekrosen in Tumorkomplexen, die durchaus ein käseartiges Aussehen zeigten. Zum anderen jedoch fanden wir einzelne Tumornekrosen, die auf der einen Seite in noch intaktes Tumorgewebe übergingen und auf der anderen Seite bereits eine starke Entwicklung von epitheloidzelligem Granulationsgewebe aufwiesen (Abb. 3).

Neben den tuberkuloiden Veränderungen fanden wir in den Lymphknoten uncharakteristische Reaktionen wie chronischen Sinuskatarrh, folliculäre lymphatische Hyperplasie, Mastocytose und Plasmocytose. Gerade die Plasmocytose ist oft bei Metastasen von lymphoepithelialen Tumoren ohne Epitheloidzellreaktion sehr stark ausgeprägt.

Diskussion

Die sarcoid like lesions im Abflußgebiet von Carcinomen werden oft auf einen starken Tumorzerfall, u.a. nach Bestrahlung, zurückgeführt. Dies gilt wahrscheinlich in erhöhtem Maße für die käsige Variante der Epitheloidzellreaktion; denn wir fanden 1. nur dann Käseherde mit epitheloidzelliger Umgebung, wenn der Lymphknoten selbst von Tumor befallen war; 2. konnten wir beobachten, wie sich in der Umgebung eines Käseherdes, der eindeutig als Tumornekrose identifizierbar war, die Epitheloidzellreaktion entwickelt hatte; 3. war in den Käseherden oft kein präexistentes Fasergerüst des lymphatischen Gewebes vorhanden, wie dies in tuberkulösen Käseherden meist zu finden ist.

Wir nehmen also an, daß sich die Epitheloidzellreaktion um nekrotische Tumorkomplexe entwickelt und daß die wie tuberkulöser Käse imponierenden Nekrosen im Zentrum der Epitheloidzelleherde, zumindest zum Teil, Tumornekrosen darstellen. In Lymphknoten, die selbst nicht vom Tumor befallen sind, tritt daher das Bild der käsig-tuberkuloiden Entzündung nicht auf. Hier führen freigesetzte Tumorzellantigene der benachbarten Lymphknoten nur zu sarcoid like lesions. In beiden Fällen, d.h. bei der Epitheloidzellreaktion mit und ohne Verkäsung, dürften die Epitheloidzellen Ausdruck einer Immunantwort des zellgebundenen Systems darstellen. Dabei sollen Phospholipide entscheidende pathogenetische Bedeutung haben (Cabanne *et al.*, 1961).

Wir halten also eine Kombination von Schmincke-Tumoren und Tuberkulose zumindest für die meisten Fälle für ausgeschlossen, sind uns aber dessen bewußt, daß der negative Tuberkelbakterienbefund für eine solche Aussage nicht ausreichen würde. Hier wären zur weiteren Absicherung noch Tierversuche erforderlich. Es wird freilich schwer sein, diese im europäischen Untersuchungsgut in genügend großer Zahl durchzuführen. Man sollte dies jedoch in Hongkong und an anderen Orten Asiens, wo der Schmincke-Tumor endemisch auftritt, anstreben, um die dort beobachtete, angeblich erhebliche Häufung von Kombinationserkrankungen Tuberkulose/Carcinom (Ho, 1972) ätiologisch aufzuklären.

Ein praktischer Gesichtspunkt bedarf noch der Erwähnung: Schmincke-Tumoren metastasieren nicht selten in Halslymphknoten, lange bevor sie als Primärtumor erkennbar sind. Sie zeigen dann gelegentlich ein käsig-tuberkuloides Bild. Die Gefahr, daß die Metastasen dabei fälschlich als Tuberkulose interpretiert werden, ist nicht ganz gering. Jedenfalls wurde in einem unserer Fälle die Diagnose auf käsige Tuberkulose gestellt. Dadurch wurde die Suche nach dem Primärtumor um mehrere Jahre verschoben, weil keine weiteren Lymphknotenabsiedlungen aufgetreten waren. Man sollte also bei der Diagnose einer käsigen Halslymphknotentuberkulose vorsichtig sein; es könnte sich auch einmal ein Schmincke-Tumor hinter den tuberkuloiden Veränderungen verbergen.

Wir fanden die Epitheloidzellreaktion mit Verkäsungsherden bisher fast ausschließlich in Metastasen von lympho-epithelialen Carcinomen. Der einzige weitere Fall stellte ein nicht verhorntes Plattenepithelcarcinom dar, das bestrahlt worden war. Somit spricht die käsig-tuberkuloiden Reaktion bei lympho-epithelialen Carcinomen weiterhin zugunsten der Annahme, daß der Schmincke-Tumor eine eigenständige Tumorentartung mit biologischen Besonderheiten ist (Doerr, 1956, 1959; Seifert, 1966; Döhnert, 1971).

Literatur

- Birnmeyer, G.: Epitheloidzellige Reaktion im Halslymphknotenbereich und ihre ätiologische Deutung. *Z. Laryng. Rhinol.* **46**, 357—361 (1967).
- Cabanne, F., Dusserre, P., Michiels, R.: Phospholipides et stroma-réaction cancéreuse à cellules épithéloïdes. Aperçu anatomo-pathologique, biochimique et expérimental. *Ann. Anat. path.* **8**, 245—273 (1963).
- Doerr, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Régaud. *Ärztl. Wschr.* **11**, 169—182 (1956).
- Doerr, W.: Lymphoepitheliale Geschwülste. *Med. Klin.* **54**, 2144—2145 (1959).
- Döhner, G.: Case report: Lymphoepithelioma Schmincke-Régaud. *Virchows Arch. Abt. A* **352**, 279—284 (1971).
- Krische, K.: Kombination von Krebs und Tuberkulose in metastatisch erkrankten Drüsen. *Frankfurt. Z. Path.* **12**, 63—79 (1913).
- Lennert, K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Bandteil A: Cytologie und Lymphadenitis. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (Henke, Lubarsch, Roessle und Uehlinger), Bd. I/3 A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- Seifert, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: *Spezielle pathologische Anatomie* (Doerr, Uehlinger), Bd. 1. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Prof. Dr. K. Lennert
Pathologisches Institut
der Universität
D-2300 Kiel, Hospitalstr. 42
Bundesrepublik Deutschland