

## Zur Ultrastruktur fibröser und histiocytärer Hauttumoren (Dermatofibrom, Dermatofibrosarcoma protuberans, Fibroxanthom und Histiocytom)

L. Auböck

Abteilung für Elektronenmikroskopie (Leiter: Dr. L. Auböck) des  
Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Graz  
(Vorstand: Prof. Dr. M. Ratzenhofer)

Eingegangen am 26. Juni 1975

### The Ultrastructure of Fibrous and Histiocytic Skin Tumors (Dermatofibroma, Dermatofibrosarcoma protuberans, Fibroxanthoma, and Histiocytoma)

*Summary.* A report on the ultrastructure of the following skin tumors: dermatofibroma (7 cases), histiocytoma (4 cases), dermatofibrosarcoma protuberans (1 case), and fibroxanthoma (1 case). Because of their different ultrastructural characteristics a division into two groups is possible: one group of tumors would include dermatofibroma, dermatofibrosarcoma protuberans, and fibroxanthoma, where the formation of fibers is extensive and fibroblasts are suggested for its histogenesis. These types of tumor differ from histiocytoma, the cellular character of which is determined by a very pronounced phagocytosis and storage of lipid and hemosiderin; a histogenesis from histiocytes is probable. The nuclei of dermatofibroma and histiocytoma show a simple surfacedevelopment, whereas the nuclei of dermatofibrosarcoma protuberans and fibroxanthoma show multisegmented nuclei ("labyrinth nuclei"). In the case of dermatofibrosarcoma protuberans this kind of nuclear segmentation seems to be a morphologic correlate of its semimalignancy. Based on ultrastructural analysis a classification of these fiber-producing tumors into "fibrous histiocytomas" is not justified.

*Key words:* Tumors of the skin — Histogenesis — Classification — Labyrinth nuclei — Electron microscopy.

*Zusammenfassung.* Es wird über den Feinbau folgender Hauttumoren berichtet: Dermatofibrom (7 Fälle), Histiocytom (4 Fälle), Dermatofibrosarcoma protuberans (1 Fall) und Fibroxanthom (1 Fall). Aufgrund ihrer unterschiedlichen ultrastrukturellen Merkmale ist eine zweifache Unterteilung dieser Hauttumoren möglich: In eine Tumorgruppe, umfassend das Dermatofibrom, Dermatofibrosarcoma protuberans und Fibroxanthom, bei der die Faserbildung im Vordergrund steht und für deren Histogenese Fibroblasten angenommen werden können. Diese Tumortypen unterscheiden sich vom Histiocytom, dessen Zellcharakter vor allem durch die stark ausgeprägte Phagozytose- und Speichertätigkeit (Fett und Hämosiderin) bestimmt wird und für welches eine histogenetische Ableitung von Histiocyten wahrscheinlich ist. Die Zellkerne des Dermatofibromes und des Histiocytomes weisen einen einfachen Oberflächenverlauf auf, die des Dermatofibrosarcoma protuberans und Fibroxanthomes haben hingegen sehr stark gegliederte Formationen („Labyrinthkerne“). Diese Kernsegmentierung ist für das Dermatofibrosarcoma protuberans ein morphologisches Korrelat seiner Semimalignität. Eine Klassifizierung der faserbildenden Tumoren als „fibröse Histiocytome“ erscheint aufgrund der ultrastrukturellen Analyse nicht gerechtfertigt.

### Einleitung

In den letzten Jahren wurde der Versuch einer einheitlichen Klassifizierung der verschiedenen proliferativen Bindegewbserkrankungen unternommen und

eine klinische und histologische Abgrenzung der Pseudosarcome, Fibromatosen sowie der benignen und malignen fibrösen Bindegewebstumoren vorgeschlagen (Enzinger *et al.*, 1969; Mackenzie, 1970). Zu den gutartigen, unter dem Oberbegriff „benigne fibröse Histiozytome“ (Ozzello *et al.*, 1963; Stout u. Lattes, 1967; Soule u. Enriquez, 1972) zusammengefaßten Tumorvarianten werden unter anderem das Dermatofibrom bzw. Histiozytom, Dermatofibrosarcoma protuberans und Fibroxanthom gezählt. Die klinische Vielgestaltigkeit sowie die Polymorphie des histologischen Bildes dieser Hautgeschwülste geben jedoch verschiedentlich noch immer Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen. Auch in elektronenmikroskopischen Mitteilungen (Fujita, 1962; Zelikson, 1967; Fisher u. Vuzevski, 1968; Hamamatsu *et al.*, 1968; Tremblay *et al.*, 1970; Mihatsch-Konz *et al.*, 1973), in denen histogenetische Überlegungen im Vordergrund stehen, divergieren die Autoren vielfach in der Deutung der Befunde.

Die Absicht dieser elektronenmikroskopischen Arbeit ist es daher, an Hand eigener Beobachtungen durch ultrastrukturelle Detailbefunde die Kenntnis über den Feinbau des Dermatofibromes, Histiozytomes, Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Fibroxanthomes zu erweitern und so einen Beitrag insbesondere zur Histogenese der Tumorzellen zu leisten und die Frage zu beantworten, ob die Einordnung der genannten Tumoren in die Gruppe der „benignen fibrösen Histiozytome“ auch vom Standpunkt einer ultrastrukturellen Analyse zu Recht besteht.

### Material und Methode

Zur licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung standen folgende Hauttumoren zur Verfügung: 7 Dermatofibrome, 4 Histiozytome, 1 Dermatofibrosarcoma protuberans sowie 1 Fibroxanthom. Das aus den verschiedenen Tumoren bioptisch gewonnene Material<sup>1</sup> wurde noch im Operationssaal in 1 mm<sup>3</sup> große Stückchen geschnitten und in 3%igem Glutaraldehyd (Cacodylatpuffer pH 7,3) während 3 Std vorfixiert. Nach Zwischenwässerung in Cacodylatpuffer wurde das Gewebegut in 1%iger Osmiumtetroxydlösung 2 Std nachfixiert bzw. vorkontrastiert und nach Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe in Epon 812 eingebettet. Die mittels eines Reichert-Ultramikrotoms OmU<sub>2</sub> angefertigten Dünnschnitte wurden fallweise mit Bleihydroxyd- und Uranylacetatlösungen nachkontrastiert und die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der Schnitte mit einem Philips EM 200 angefertigt. Für die lichtmikroskopische Befunderhebung wurden eine Hämatoxylin-Eosin und Bindegewebsfärbungen, Berlinerblau-Reaktion und Sudan IV-Färbung ausgeführt.

### Ergebnisse

#### *Dermatofibrom-Histiozytom*

Wegen der weitgehenden Ähnlichkeit wird das klinisch-makroskopische Verhalten beider Tumortypen gemeinsam geschildert. Bei den insgesamt 11 Tumoren handelt es sich um kleine, glatte und harte Knoten, die das Hautniveau halbkugelig überragen; ihre Farbe variiert von rot über gelbbraun bis braun. Alter, Sitz und Größe der Tumoren sowie Krankheitsdauer sind in Tabelle 1 ersichtlich.

<sup>1</sup> Dem Vorstand der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Herrn Prof. Dr. H. Kresbach und O.A. Dr. H. Kerl sei an dieser Stelle für die Überlassung des Biopsiematerials herzlich gedankt.

Tabelle 1

Fall-Nr.	Ge-schlecht	Alter	Sitz/Größe	Dauer	Histologische Diagnose
1	♀	17 a	Brust re., 4 mm	2 a	Dermatofibrom
2	♀	23 a	Knie li., 5 mm	2 m	Dermatofibrom
3	♀	31 a	Knie re., 8 mm	2 a	Dermatofibrom
4	♀	40 a	Rücken 5 mm	1 a	Dermatofibrom
5	♀	30 a	Unterarm re., 9 mm	3 a	Dermatofibrom
6	♀	30 a	Hand re., 10 mm	1 a	Dermatofibrom
7	♀	30 a	Unterschenkel re., 4 mm	5 a	Dermatofibrom
8	♀	23 a	Fuß re., 5 mm	4 m	Histiozytom
9	♀	43 a	Unterschenkel re., 12 mm	5 a	Histiozytom
10	♀	65 a	Unterschenkel re., 10 mm	10 a	Histiozytom
11	♀	36 a	Unterschenkel li., 8 mm	3 a	Histiozytom
12	♀	55 a	Bauch, 17:9 cm	33 a	Dermatofibrosarcoma protuberans
13	♀	36 a	Schulter li., 4 cm	5 a	Fibroxanthom

*Dermatofibrom* (Fall 1–7, Tabelle 1)

Lichtmikroskopisch sind die ovulär bis rundlich geformten Noduli im Corium gelagert, vom subcutanen Fettgewebe gewöhnlich scharf, vom Corium-Bindegewebe meist unscharf abgegrenzt. Zwischen den reichlich vorhandenen kollagenen Faserzügen finden sich vorwiegend schmale, Fibroblasten-ähnliche Zellen mit spindelförmigen, chromatin-dichten Kernen; histiozytäre Zellen mit weitgehend rundem Kern sind nur sehr selten. Das Strukturmuster der Tumorzellen und Kollagenfasern ist fascikulär oder in Form von „intermingling whorls“.

Ein in der Literatur gelegentlich beschriebenes „Cartwheel pattern“ war in unseren 7 Fällen nicht beobachtbar. Der Zellgehalt kann sowohl innerhalb eines Tumors als auch von Fall zu Fall schwanken; bei sehr hoher Zelldichte schützt das Fehlen von Zell- und Kernpolymorphie vor Verwechslung mit Fibrosarcomen. Die Tumorzellen zeigen weder Lipid- noch Hämosiderinspeicherung. Innerhalb der Tumoren sind keine Nervelemente, Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen nachweisbar. Die Epidermis ist bisweilen etwas verschmälert mit gelegentlicher basaler Pigmentation. Elektronenmikroskopisch können 3 Zelltypen unterschieden werden: zahlreiche Fibroblasten-ähnliche Tumorzellen, wenige Histiozyten und Mastzellen. Kollagenes Fasermaterial ist ausgiebig, elastische Fasern sind ausschließlich in den Tumorrandbezirken vorhanden. Die Tumorzellen sind charakterisiert durch einen schmalen, langgezogenen Zelleib mit 2 oder mehr zum Teil sehr langen, dünnen Zytoplasmatausläufern, durch eine mittelmäßige Membranvesikulation (Mikropinozytosevesikel und „coated vesicles“), zahlreiche Zytofilamente (Durchmesser 50–80 Å) mit „dense bodies“, einen gut entwickelten Golgi-Apparat in Zentriolennähe und wenigen Mitochondrien. Die Zellkerne sind oval bis länglich mit regelmäßigem Oberflächenverlauf und unterschiedlicher Chromatinverteilung (häufig marginale Chromatinkondensation). Auf die innere Membran des perinukleären Raumes folgt unmittelbar eine durchschnittlich 500 Å breite Kernschicht; diese ist etwas schwächer osmiophil als das angrenzende

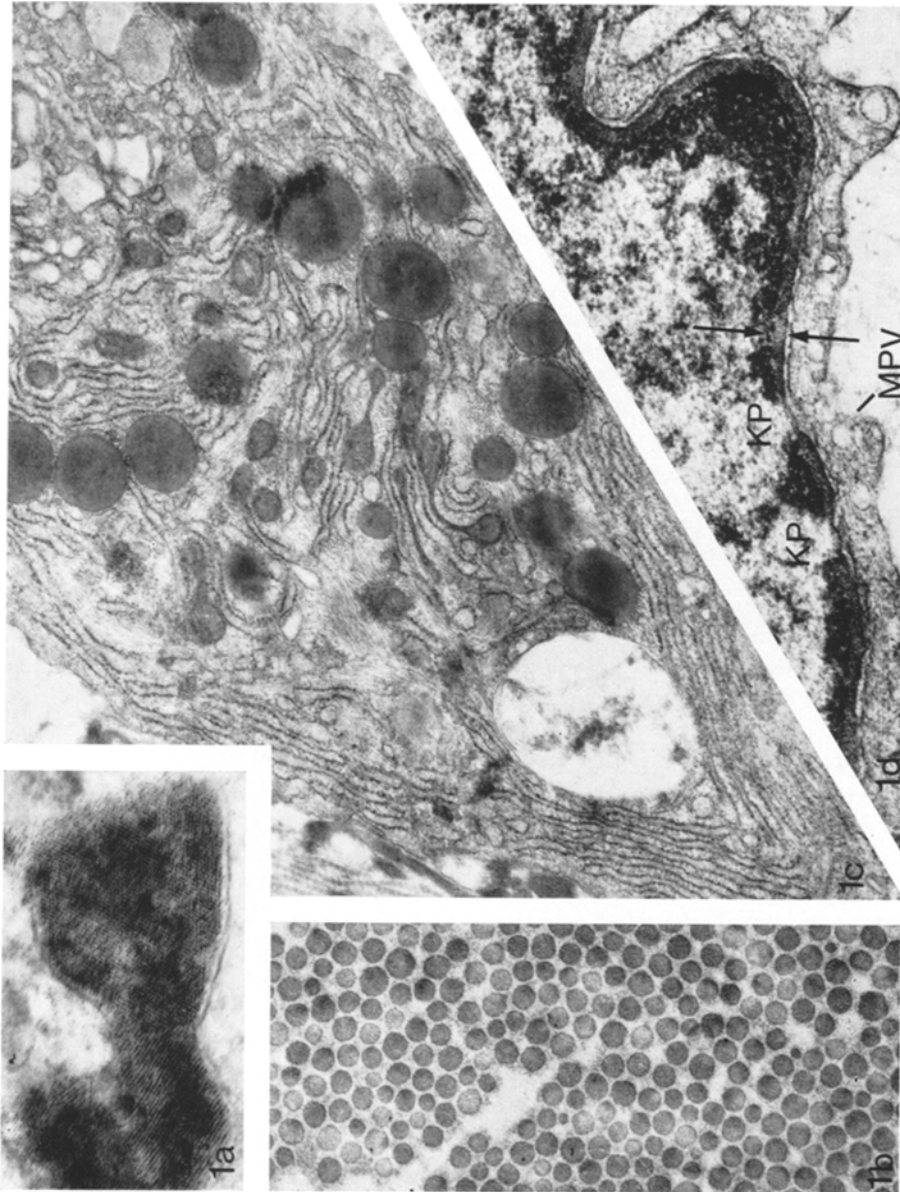


Abb. 1 a—d. Dermatofibrom. (a) Membranungebendes parakristallines Siderosom aus Tumorzelle. (b) Interstitielle quergetroffene Kollagenfibrillen (Durchmesser: 570—1150 Å). (c) Teil einer fibroblastenähnlichen Tumorzelle mit gut ausgebildeten gran. endopl. Ret., zahlreichen Zytosomen und einigen Lipidtröpfchen. (d) Kernanschnitt mit Kernhülle und ca. 500 Å breiter submembranöser Kernschicht (K/S) und Kernporen (KP); Mikropinozytosevesikel (MPV). Vergr. (a) 66370×, (b) 31640×, (c) 11240×, (d) 36570×

Karyoplasma und läßt einen feinstfilamentären Aufbau erkennen (Abb. 1 d). Bei sonst gleicher Organellenausstattung unterscheiden sich die Tumorzellen durch den verschiedenen Ausbildungsgrad und Funktionszustand des gran. endopl. Reticulum. Manche Tumorzellen enthalten Zilien, intracelluläre Kollagenfibrillen (Durchmesser ca. 500 Å, Periodizität ca. 620 Å), auch osmiophile Lipidtröpfchen, Hämosiderinablagerungen und membrangebundene parakristalline Siderosome

(Abb. 1 a, 1 c), die wegen der geringen Menge lichtmikroskopisch nicht nachweisbar sind. Hingegen fehlen Phagosomen bzw. Phagolysosomen in größerer Zahl. Histiocyten mit Anzeichen unterschiedlicher Phagozytoseaktivität sowie Mastzellen in verschiedenen Degranulations- und Regranulationszuständen liegen in disseminierter Anordnung und geringer Zahl vor. Das extracelluläre Kollagen formt Bündel, die im Vergleich mit dem normalen Corium größer dimensioniert sind. Der Kollagenfibrillen-Durchmesser schwankt zwischen 570—1150 Å, der häufigste Querschnitt liegt bei 850 Å (Abb. 1 b); bei allen Fibrillen beträgt die Periodizität ca. 650 Å. Die vorwiegend kleinen Tumorgefäße (Arteriolen, Venolen, Capillaren) entsprechen in ihrem Aufbau weitgehend den im normalen Corium beschriebenen Gefäßen (Zelickson, 1967; Breathnach, 1971).

#### *Histiozytom* (Fall 8—11, Tabelle 1)

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die unteren Extremitäten Prädilektionsstellen des Histiozytomes sind.

Lichtmikroskopisch sind die Tumorknoten auf das Corium beschränkt; sie reichen bis zum subcutanen Fettgewebe und sind meist durch einen großen Zellreichtum charakterisiert.

Der die Tumoren in der Hauptsache aufbauende Zelltyp entspricht weitgehend normalen Histiocyten mit vornehmlich rundlichen, selten länglichen oder spindelförmigen Zellkernen. In zahlreichen Tumorzellen ist mittels Sudan IV eine starke Lipid-, bei Berlinerblaufärbung eine Hämosiderinspeicherung als morphologischer Ausdruck einer extensiven Phagozytoseaktivität erkennbar. Bei intensiver intracellulärer Lipidspeicherung erhält das Zytoplasma das wabig strukturierte Aussehen von Schaumzellen. Im Vergleich mit dem Dermatofibrom ist der Gehalt an Kollagenfasern wesentlich vermindert, die Zahl der Fibroblasten-ähnlichen, spindelförmigen Zellen ist gering; Capillaren sind zahlreich vorhanden, gelegentlich finden sich Toutonsche Riesenzellen. Eine Epidermishyperplasie (Akanthosis und pseudoepitheliomatöse Basalzellhyperplasie) ist eine wichtige histologische Eigenschaft der Histiozytome (im Gegensatz zum Dermatofibrom, bei dem die Epidermis eher verschmälert ist).

Entsprechend dem lichtmikroskopischen Befund überwiegt auch in der elektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahme ein histiozytärer Tumorzelltyp. Fibroblasten finden sich nur in Gefäßnähe. Das kollagene Fasermaterial ist im Vergleich mit dem Dermatofibrom mengenmäßig gering, elastische Fasern sind ausschließlich in der Tumorperipherie nachweisbar. Die wichtigsten zytoplasmatischen Strukturmerkmale der histiozytären Tumorzellen, durch welche auch eine Unterscheidung von den Fibrocyten/Fibroblasten möglich ist, sind: runder bis ovaler Zellkörper, ovoider oder nierenförmiger chromatindichter Kern, zahlreiche Mitochondrien mit gut erhaltenen Innenstrukturen, gut entwickelter Golgi-Apparat, spärlich ausgebildetes gran. endopl. Reticulum, tentakelförmige Pseudopodien („surface folds“), tiefe Einfaltungen der Zellmembran, die im Querschnitt als intracelluläre Vakuolen („Pinozytose-Vakuolen“) mit Membranvesikulation (Mikropinozytosevesikel und „coated vesicles“) imponieren (Abb. 2 a, 2 b), unterschiedlicher Gehalt an Phagosomen mit verschieden strukturiertem Inhalt (auch Myelinstrukturen), Lipidtropfen und Hämosiderinablagerungen in großer Zahl (Abb. 2 c, 2 d). Auf Grund der unterschiedlich ausgeprägten Endozytoseaktivität

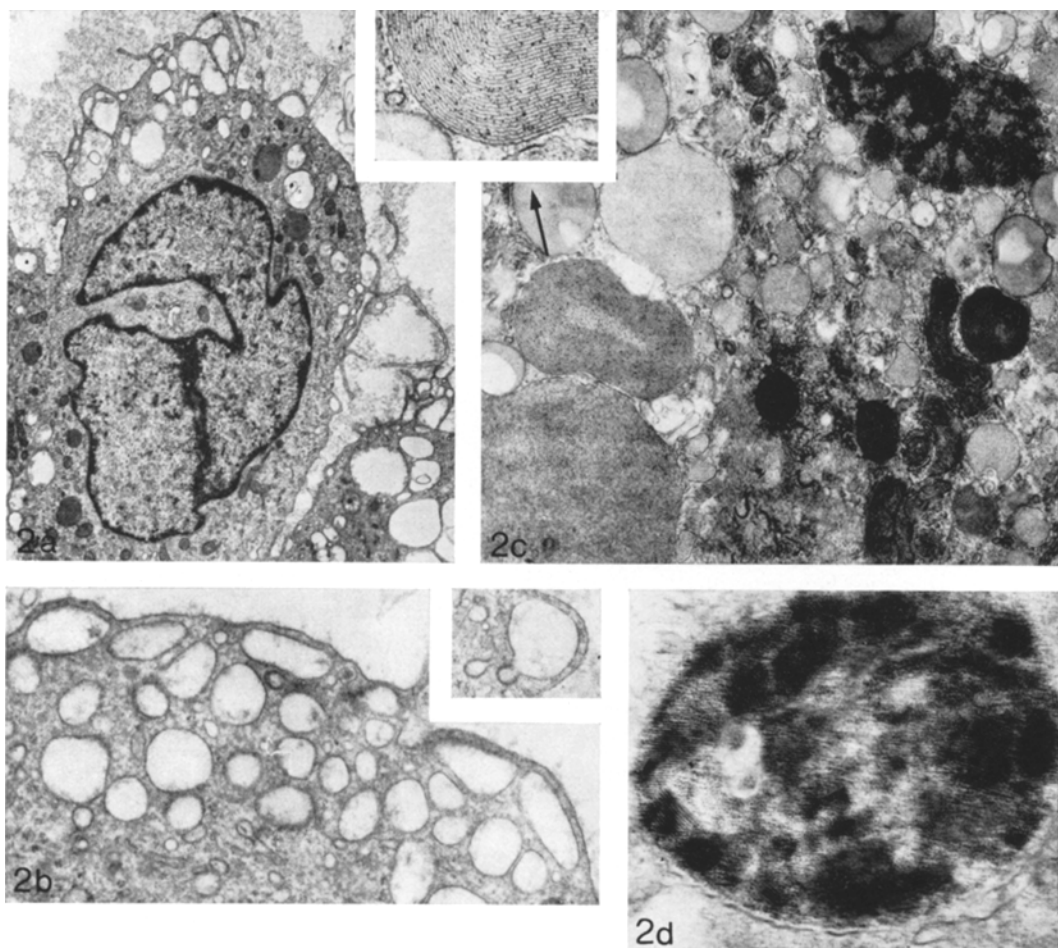


Abb. 2a—d. Histiocytem. (a u. b) Histiocyten-ähnliche Tumorzellen mit zahlreichen intracellulären Pinozytose-Vakuolen und tentakelförmigen „surface folds“. (b, inset) Pinozytose-Vakuole mit „coated vesicles“. (c) Makrophagenähnlicher Tumorzellausschnitt mit zahlreichen Lipideinlagerungen und Phagosomen. (c, inset) Myelinartig strukturiertes Phagosom („Residual body?“) aus Abb. 2c (↗) bei stärkerer Vergrößerung. (d) Großes intracelluläres membranumgebenes Siderosom. Vergr. (a) 6552 $\times$ , (b) 10330 $\times$ , (b/I) 22680 $\times$ , (c) 16210 $\times$ , (c/I) 33900 $\times$ , (d) 71400 $\times$

bzw. Speicherefähigkeit ist wie bei den Histiocyten (Gusek, 1962) eine Unterteilung in inaktive, aktive und Makrophagen-ähnliche Tumorzellen möglich.

Die Tumorgefäße unterscheiden sich in ihrem Feinbau nicht wesentlich von den normalen Coriumgefäßen.

#### *Dermatofibrosarcoma protuberans* (Fall 12, Tabelle 1)

55jährige Frau, seit 33 Jahren wachsender Hauttumor im Oberbauch; er besteht aus einer handflächengroßen cutan-subcutanen Geschwulstplatte mit

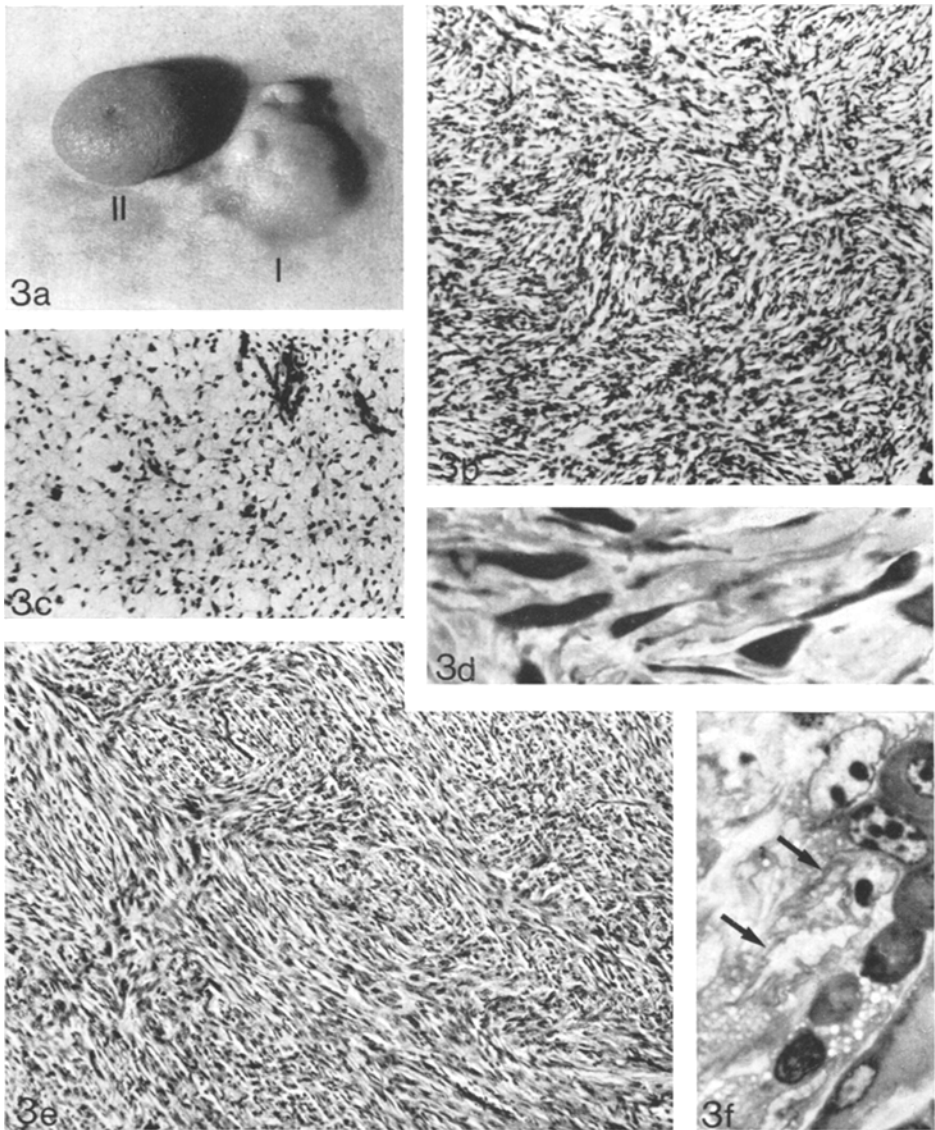


Abb. 3a—f. Dermatofibrosarcoma protuberans. (a) Neben grauweißlichen, das Hautniveau überragenden Knoten (I) ein knollig-weicher, breitbasig gestielter Tumorknoten (II). (b) Storiform angeordnete Tumorzellen des Tu I; H.-E., 200 $\times$ . (c) Tu II mit sternförmigen Tumorzellen in mucinöser Grundsubstanz; H.-E., 200 $\times$ . (d) Tumorzellkerne des Tu I ohne erkennbare Kernpolymorphie; Semidünnschnitt, Azur-II-Methylenblau, 800 $\times$ . Fibroxanthom. (e) Faszikulär-storiform gebaute Geschwulst aus spindeligen fibroblastenähnlichen Tumorzellen mit nur geringer Kernpolymorphie; H.-E., 200 $\times$ . (f) 4 helle, zum Teil gekerbte Tumorzellkerne mit großen, auch mehrfachen Nukleolen; unten: Schaumzell-Zytoplasma. Die Reihe dunkler Zellen sind Lympho- und Plasmocyten; Semidünnschnitt Azur-II-Methylenblau, 800 $\times$

mehreren stecknadelkopf- bis nußgroßen grauweißlichen und blaurötlichen, das Hautniveau überragenden Knoten (Abb. 3a/I) und einem taubeneigroßen, knollig-weichen, breitbasig gestielten und blutreichen Geschwulstknoten (Abb. 3a/II). Lichtmikroskopisch reicht der Tumor bis tief in die Subcutis, ist unscharf abgegrenzt mit invasivem Wachstum ins Fettgewebe. Histologisch (Abb. 3b) gelangen in den verschiedenen Tumoranteilen in unterschiedlichem Maße insgesamt 4 Strukturvarianten zur Ansicht: neben einer Anordnung der spindeligen oder leicht verästelten Tumorzellen in Form des „cartwheel pattern“ („storiform pattern“; strahlenförmiger Verlauf der Tumorzellen von einer zentralen Zone, die manchmal eine Capillare enthalten kann) werden myxoide Muster, Palisadenstrukturen sowie Desmoid-ähnliche fascikuläre Strukturen beobachtet. Zell- und Kernpolymorphie ist angedeutet, ausnahmsweise werden Mitosen beobachtet, Riesenzellen fehlen. Neben spindeligen Tumorzellen sind vereinzelt histiozytäre Zellen mit ovalen, locker strukturierten Kernen und schwach basophilem Zytoplasma nachweisbar. Kollagenfaserreiche Areale mit geringerer Zelldichte im Bereich der sklerosierten Plaques erinnern an die aggressive Fibromatose vom Desmoid-Typ. Der weiche knollige Tumor zeigt sternförmige Zellen und Riesenlymphgefäße in einer mucinösen Grundsubstanz (Abb. 3c). In Semidünnschnitten (Toluidinblau-Färbung, Abb. 3d) wird die schmale, langgezogene Zellform betont. Die Kernpolymorphie ist zwar deutlich ausgeprägt, ohne jedoch die ausschließlich elektronenmikroskopisch erfaßbare „Labyrinth“-Struktur der Zellkerne zu verraten. In den elektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahmen (Abb. 4a) bietet der cutan-subcutane Tumorteil (Abb. 3a/I) ein weitgehend uniformes Bild, bestehend aus zahlreichen Tumorzellen, wenigen Histiocyten und Mastzellen, unterschiedlich dicht gepackten Kollagenfibrillen und vorwiegend kleinen Gefäßen. Die Tumorzellen sind gekennzeichnet durch ihren schmalen, sehr langgezogenen Zelleib, der nur an jenen Stellen, an denen Kern und Zellorganellen gelagert sind, etwas verbreitert ist. Sehr lange und äußerst schmale Zytoplasmafortsätze stehen über zahlreiche Kontaktstellen und Interdigitationen teils untereinander, teils mit größeren Zellanteilen in Verbindung (Abb. 4b). Das feinmorphologische Bild der Tumorzelle wird vor allem durch den großen und überraschend polymorphen Kern bestimmt. In Abhängigkeit des unterschiedlichen Segmentierungsgrades können folgende Kernformen unterschieden werden (Abb. 4b, 5a—5c): 1. Kerne mit regelmäßig verlaufender Kernoberfläche; 2. Kerne mit wenigen Kernbuchten („Nuclear pockets“) und Kernknospen-Bildung an den Kernpolen; 3. Segmentkerne, bei denen ein Stammkern über schmale, ca. 1000 Å dicke Kernbrücken mit Kernknospen oder (und) kleinen Kernsegmenten verbunden ist, deren Größe, Form und Lage durch die beschränkten intracellulären Raumverhältnisse bestimmt wird; 4. „Hypersegmentierte“ Kerne, die sich aus einer großen Zahl von aneinandergereihten, unterschiedlich dimensionierten und durch Kernbrücken miteinander in Verbindung stehenden Kernsegmenten zusammensetzen. Bei allen Kernformen ist die Ausbildung von Kernprojektionen (Kernfortsätzen, „nuclear projections“) erfaßbar. Die Kernhülle besteht aus dem perinukleären Raum und einer der inneren Membran direkt angelagerten ca. 260 Å breiten osmiophilen Kernschicht, in welche oberflächlich (zum Karyoplasma hin) Chromatingranula eingelagert sind (Abb. 5e). Nukleoli sind selten und liegen meist in Form von kleinen runden, osmiophilen Granula-



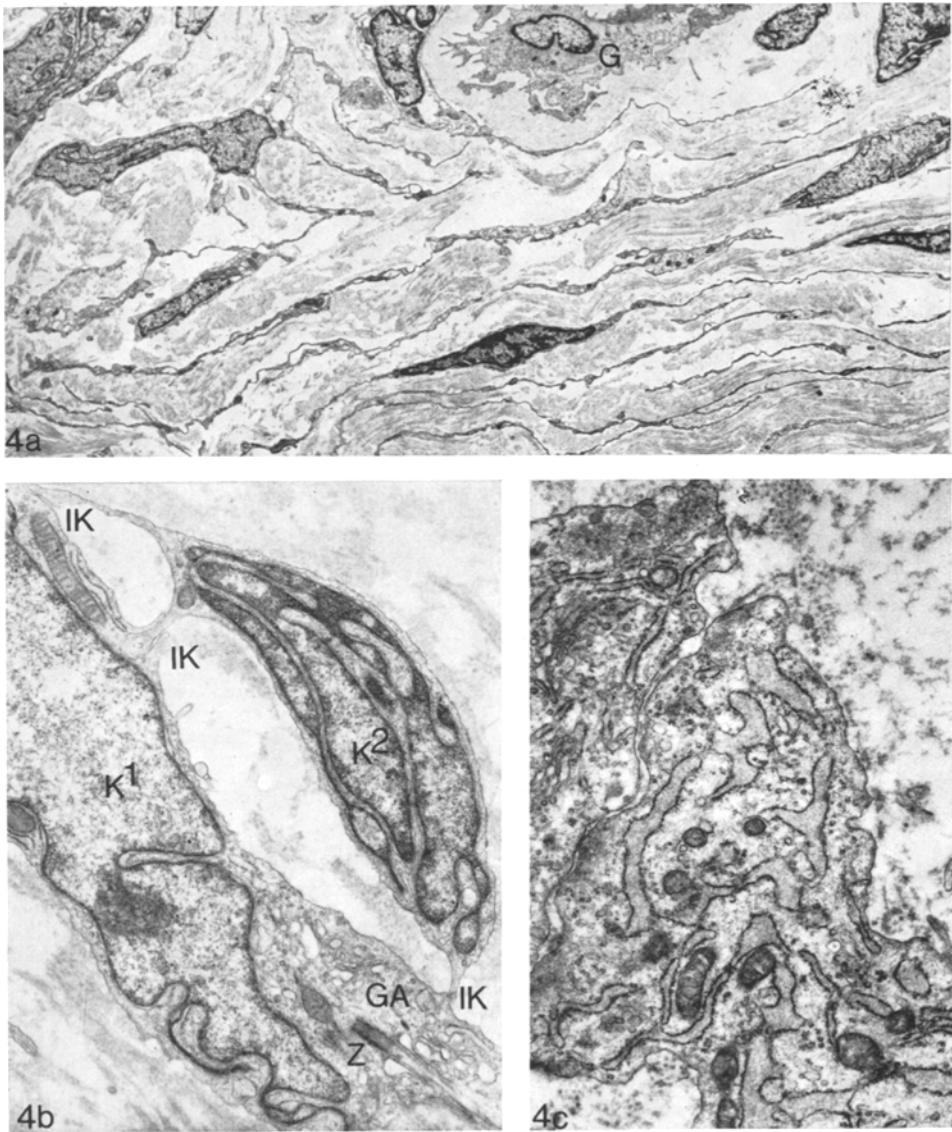


Abb. 4a—c. Dermatofibrosarkoma protuberans. (a) Tumorzellen mit polymorphen Kernen und langen, dünnen Zytoplasmfortsätzen; Ausschnitt eines kleinen Gefäßes (G). (b) Zwischen 2 Tumorzellen mit unterschiedlich stark segmentierten Kernen ( $K^1$ ,  $K^2$ ) mehrere Interzellularkontakte (IK); Golgi-Apparat (GA) und Zilie (Z). (c) 2 Tumorzellquerschnitte mit gut entwickeltem gran. endopl. Ret. Golgi-Apparat, Zytofilamenten, Mitochondrien und freien Ribosomen. Vergr. (a) 3800 $\times$ , (b) 15200 $\times$ , (c) 17800 $\times$

ansammlungen vor. Kernprojektionen und Kernbrücken sind gleich dimensioniert (Breite ca. 1000 Å) und strukturiert (Abb. 5f). Sie bestehen aus einer zentralen elektronendichten, ca. 520 Å breiten Lamina, an die sich zu beiden Seiten eine in

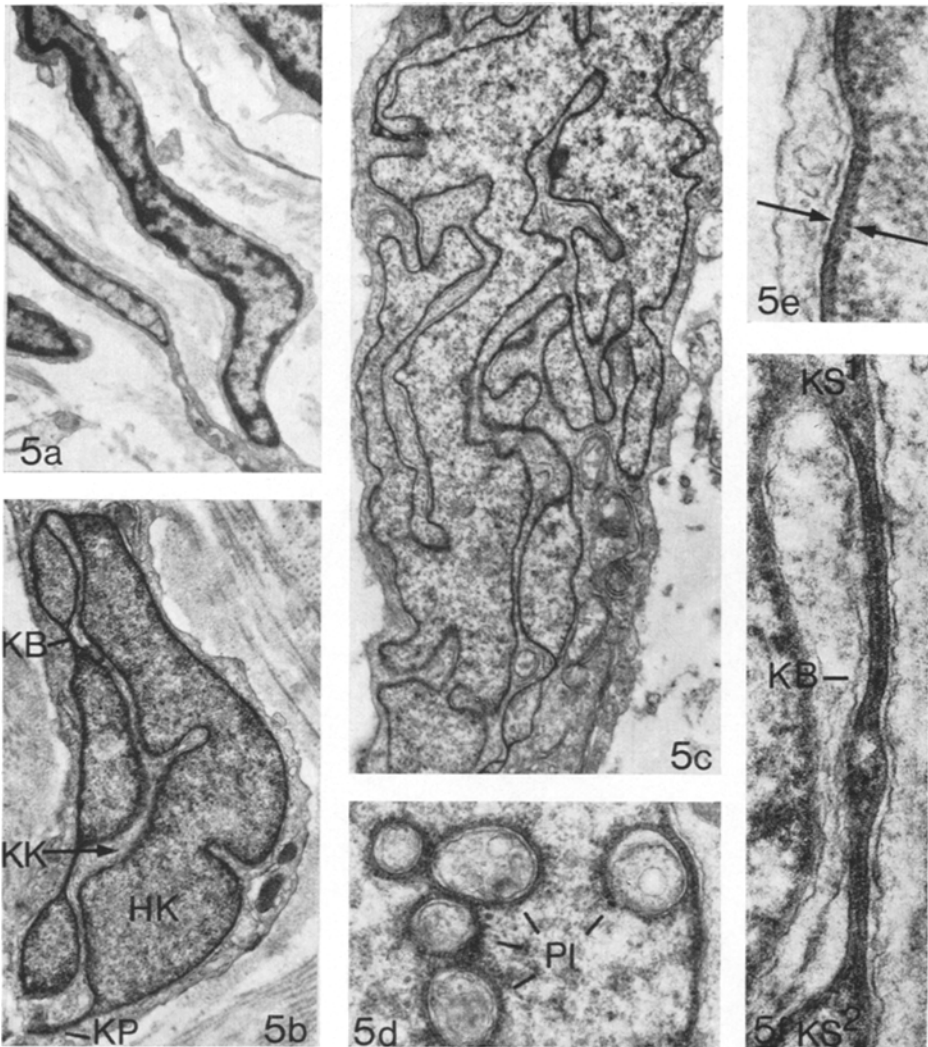


Abb. 5a—f. Dermatofibrosarkoma protuberans. (a) Kerne mit regelmäßiger Oberfläche. (b) Hauptkern (HK) mit 3 Kernsegmenten (Formabhängigkeit!), Kernbrücken (KB), „Kernkanal“ (KK) und Kernprojektion (KP). (c) Hypersegmentierter „Labyrinthkern“ bzw. Kernsegment-Komplex. (d) Kernausschnitt mit mehreren quergetroffenen Kerneinbuchtungen, sog. „Pseudoinklusionen“ (PI). (e) Teil der submembranösen Kernschicht (↙↗). (f) Kernbrücke (KB) zwischen 2 Kernsegmenten (KS<sup>1</sup>, KS<sup>2</sup>). Vergr. (a) 5800×, (b) 11900×, (c) 11800×, (d) 23600×, (e) 74000×, (f) 48000×

ihrer Breite stark schwankende, im Mittel etwa 200 Å messende perinukleäre Zisterne anschließt. Die Lamina wird in ihrer Mitte durch perlchnurartig aneinandergereihte, in verschiedenen Abständen angeordnete Chromatingranula unterteilt. Die dichte Lagerung und Formadaptation der Kernsegmente und Kernbrücken führt zur Bildung tiefer „Kernkanäle“ und einer scheinbaren Ver-

lagerung, zugleich Isolierung von Zytoplasmaanteilen ins Kerninnere (Zytoplasma-Kompartimentierung). Weiters geht mit zunehmender Segmentierung eine enorme Vergrößerung der linearen Oberflächenkontur der Kernschnittflächen einher, die bei hypersegmentierten Zellkernen Maximalwerte von 300—380  $\mu$  erreichen kann.

Sehr viele Tumorzellkerne weisen membranumgebene „Pseudoinklusionen“ (intranukleäre Plasmainklusionen) auf, die den Schnittprofilen von quer- oder schräggetroffenen Kerneinbuchtungen (Zytoplasmainvaginationen) entsprechen und sich im Durchmesser (200—250 nm und größer), Form (rund, oval oder polygonal), Inhalt (feingran. Zytoplasma, Zellorganellen, Zytofilamente) sowie Membranaufbau unterscheiden (Abb. 5d). Besondere Strukturen stellen die membranlosen „echten“ Kerneinschlüsse („nuclear bodies“; Karyosphäridien“) dar. Sie liegen als Aggregationen von Vesikeln oder Tubuli in einer feingranulären Matrix oder als von einem mikrofibrillären Ring umgebene Granulaansammlungen vor.

Der gut ausgebildete Golgi-Apparat setzt sich aus mehreren, meist um ein Zentriol angeordneten Diktyosomen zusammen. Zytofilamente sind als Bündel mit vereinzelt „dense bodies“ hauptsächlich unterhalb der Zellmembran gelagert. Gelegentlich sind Zilien nachweisbar (Abb. 4b). Die Membranvesikulation beinhaltet Mikropinozytosevesikel sowie „coated vesicles“. Das granuläre endopl. Reticulum ist im Vergleich mit den Fibroblasten des normalen Corium schwächer ausgebildet und hauptsächlich in den breiteren Zytoplasmaanteilen lokalisiert (Abb. 4c). Im Zytoplasma mancher Tumorzellen gelingt der Nachweis von sehr langen, ca. 2800 Å breiten Kollagenfibrillen (Abb. 6e); diese lassen zwar eine Querstreifung erkennen, eine genaue Bestimmung der angedeuteten Periodizität der Banden ist jedoch nicht möglich (Abb. 6d). Daneben sind gelegentlich intracelluläre Mikrofibrillen mit einer Dicke von 800—1200 Å und einer Periodizität von etwa 650 Å erfaßbar (Abb. 6e). Alle intracellulären Kollagenfibrillen sind zur Gänze von einer Membran umgeben, eine Verbindung zum extracellulären Raum war in Serienschnitten nicht nachweisbar.

Neuroaxonale Strukturen fehlen, ebenso eine Basallamina oder Basallamina-ähnliches Kondensationsmaterial entlang der äußeren Zellmembran. — In eine fein- bis grobflockige Grundsubstanz sind elastische Fasern und Kollagenfibrillen eingelagert. Diese sind nur selten zu größeren Bündeln zusammengefaßt, meist liegen sie in kleineren Gruppen vor. Der Fibrillendurchmesser schwankt zwischen 800—1200 Å, die Periodizität beträgt 620—650 Å (Abb. 6a, 6b). Zwischen den Tumorzellen liegen wahllos eingestreut histiozytoide Zellen mit runden bis nierenförmigen Kernen, kurzen pseudopodienartigen Zellfortsätzen, zahlreichen intracellulären Vakuolen mit Membranvesikulation, Phagosomen, Langerhans-Granula, gut entwickelten Golgi-Zonen und zahlreichen Mitochondrien. Mit zunehmender Phagozytoseaktivität und ansteigendem Phagosomengehalt können sie das Aussehen von Makrophagen erhalten. Mastzellen sind selten nachweisbar.

Die Tumorgefäße zeigen den Feinbau der kleinen und mittleren Gefäße innerhalb der Bindegewebspapillen des Corium. Bemerkenswert ist der Nachweis von sog. „virus-like structures“ in den Endothelzellen der Capillaren.

Der knollige weiche Tumoranteil (Abb. 3a/II) hat zum Unterschied vom cutan-subcutanen Tumor eine geringere Zelldichte, vermehrt histiozytäre Zellen und weniger Kollagenfibrillen.

#### *Fibroxanthom* (Fall 13, Tabelle 1)

Das Biopsiematerial stammt aus einem seit 5 Jahren gewachsenen cutan-subcutan gelegenen Tumor im Bereich des linken Schlüsselbeines einer 36jährigen

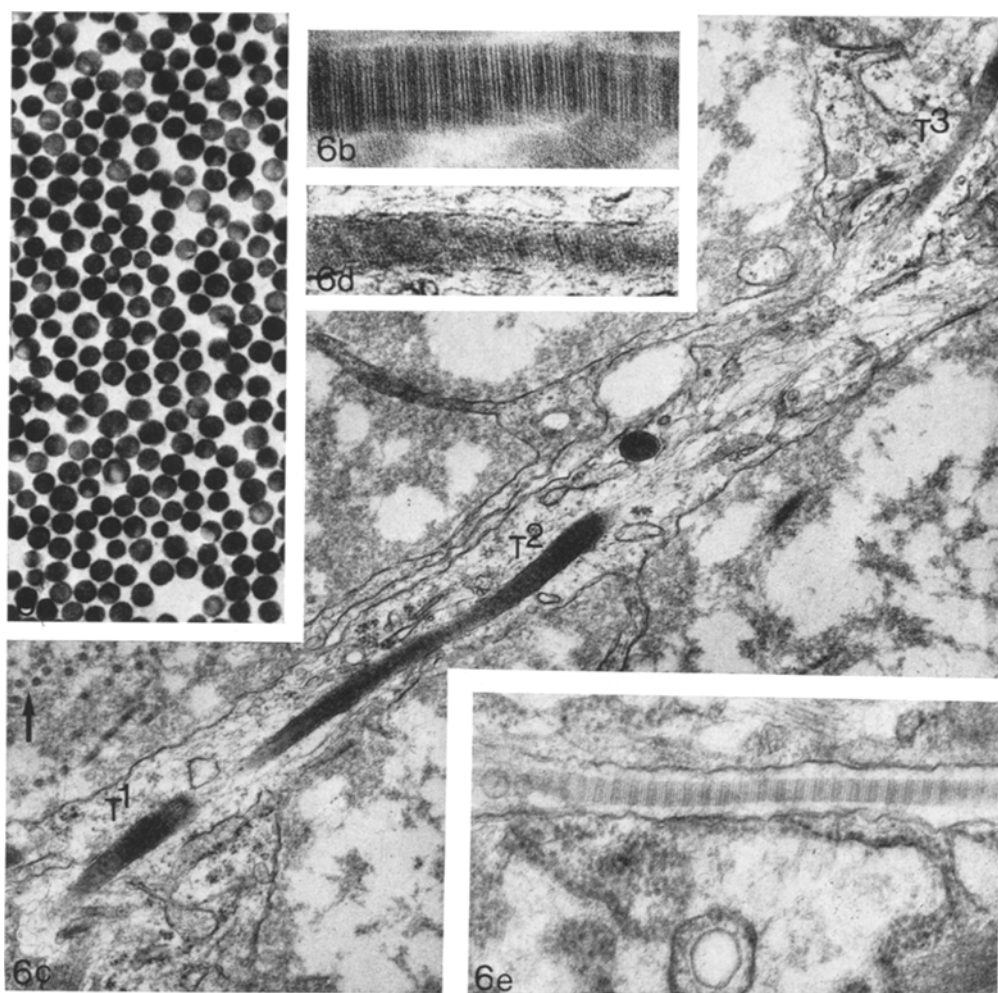


Abb. 6a—e. Dermatofibrosarkoma protuberans. (a u. b) Quer- und längsgetroffene extracelluläre Kollagenfibrillen (Durchmesser: 800—1200 Å, Periodizität: 620—650 Å). (c) Mehrteilige ( $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ), membranumgebene und ca. 2800 Å breite Kollagenfibrille im Tumorzellzytoplasma; vergleichsweise wesentlich kleiner dimensionierte extracelluläre Kollagenfibrillen ( $\blacktriangledown$ ). (d) Teil der intracellulären Kollagenfibrille bei stärkerer Vergrößerung mit angedeuteter Querstreifung. (e) Ca. 1000 Å breite, von einer Ribosomen-freien Membran umgebene intracelluläre Kollagenfibrille mit Bandenperiodizität (ca. 650 Å). Vergr. (a) 27 800 $\times$ , (b) 69 000 $\times$ , (c) 15 800 $\times$ , (d) 30 100 $\times$ , (e) 33 300 $\times$

Frau. Es handelt sich um einen pflaumengroßen, sehr derben und kuppelartig vorragenden Knoten mit gehöckerter Oberfläche und rötlicher bis kastanienbrauner Farbe.

Histologisch (Abb. 3e) liegt unter einer akanthotisch verbreiterten Epidermis eine überwiegend storiform gebaute Geschwulst aus spindeligen, Kollagenproduzierenden Fibroblasten-ähnlichen Zellen mit hohem, erst bei Fettfärbung

und in Semidünnschnitten (Abb. 3f) deutlichem Lipid-Gehalt vor. Geringe Kernpolymorphie, Mitosen sind selten; daneben auch histiozytäre Zellen mit wechselnden Mengen sudanophiler Substanzen. In der Tumorperipherie lymphoide und plasmazytäre Infiltrate, mäßige Gefäßproliferation. In Semidünnschnitten (Abb. 3f) sind die Kerne der Fibroxanthomzellen auffallend hell, die Kernkonturen mehrfach gekerbt. Elektronenoptisch können folgende, in abnehmender Häufigkeit angeführte Zelltypen unterschieden werden: Fibroblasten-ähnliche, lipidhaltige Tumorzellen, histiozytäre Zellen (bei intensiver Phagozytoseaktivität auch als Makrophagen vorliegend), Mastzellen (einzeln oder in Gruppen), Granulocyten und Plasmazellen. Die sehr dicht gelagerten langgestreckten Tumorzellen zeigen im Längsschnitt weitgehend gestreckt verlaufende Zellgrenzen mit einem meist konstanten Interzellularraum ohne spezialisierte Zonen fester intercellulärer Haftung. Der Gesamteindruck der Tumorzellen wird von zwei hervorstechenden Merkmalen geprägt: Den Zellkernen mit ihrer ausgeprägten Polymorphie sowie den zahlreichen intracellulären Lipidtropfen (Abb. 7a). Die Tumorzellkerne weisen das beim DFSP ausführlich beschriebene ultrastrukturelle Grundprinzip mit Kernprojektions-, Kernbrücken- und Segmentbildung auf.

Folgende 3 *Segmentanordnungen* können unterschieden werden: 1. Kerne (Kernsegment-Komplexe), die in Längs- und Querschnitten aus großen, ähnlich dimensionierten und durch Kernbrücken verbundenen Hauptsegmenten (mit Nukleolen) bestehen; 2. Kerne, bei denen ein großer zentraler Hauptkern (mit Nukleolus) satellitenartig von mehreren kleinen Nebensegmenten umgeben ist; 3. Große langgezogene Kerne, bestehend aus zahlreichen kleinen Kernsegmenten, mit einem spongiösen Kernschnittbild.

Kernprojektionen, Kernbrücken und Kernhülle stimmen in ihrem Aufbau und Durchmesser weitgehend mit jenen der DFSP-Kerne überein. Die Kernbrücken sind jedoch vergleichsweise nicht so zahlreich und meist kürzer, die Kernkanäle bzw. Zytoplasmainvaginationen daher nicht so tief und der Labyrinthcharakter der Fibroxanthomkerne insgesamt schwächer ausgeprägt. Das Kernchromatin weist keine Besonderheiten auf und ist trotz Glutaraldehydfixation in Form kleiner flockiger Aggregate über den intranukleären Raum verteilt. Die Kernkörperchen unterscheiden sich in Form, Größe und Feinbau. Rund- oder ovalgeformte Schwammnukleoli sind ungleich seltener als langgestreckte, große Nukleoli, die in manchen quergetroffenen Kernen den gesamten Durchmesser in diagonaler Richtung durchziehen. Neben den beim DFSP beschriebenen membranumgebenen intranukleären Plasmainklusionen finden sich in den Fibroxanthomkernen zusätzlich runde oder ovale, teils sehr große (die gesamte Kernschnittfläche ausfüllende) zytoplasmatische Pseudoinklusionen mit zahlreichen Lipidtropfen und Zellorganellen.

Die intracellulären Lipidtropfen variieren stark in Zahl, Form, Größe und Osmiophilie. Bei intensiver Lipideinlagerung imponieren die Tumorzellen als „Schaumzellen“. Die Mitochondrien mit oft nur mehr rudimentär vorhandenen Innenstrukturen sind bevorzugt in der Nähe des Golgi-Apparates anzutreffen; dieser ist gut ausgebildet und besteht aus 4 und mehr Diktyosomen. Das gran. endopl. Reticulum ist reichlich bis mäßig (entsprechend unreifen Fibroblasten) entwickelt. Seine quantitative Ausbildung scheint reziprok zur Lipidspeicherung zu sein. Auffällig ist der hohe Gehalt an Zytofilamenten (Durchmesser: 50 Å und 100 Å), die in unregelmäßiger Anordnung über das gesamte Zytoplasma verteilt sind oder als dichte, lange Bündel vorliegen. Diese durchziehen die Zelle parallel zur Längsachse und weisen zahlreiche osmiophile Verdichtungsstellen („dense bodies“) auf. Bei subplasmalem Verlaufs dieser manchmal sehr großen Filamentbündel ist die Zellmembrankontur stellenweise unscharf, zu-

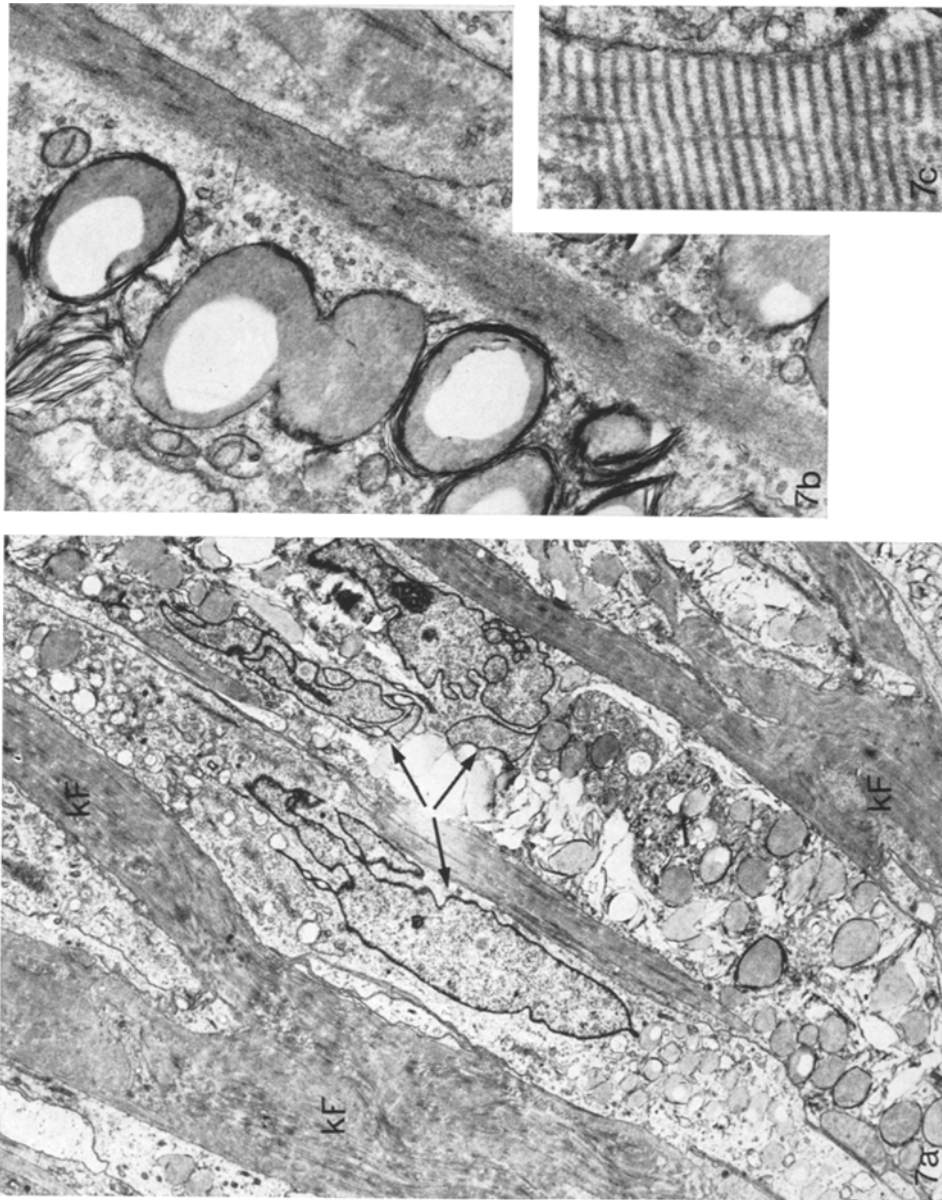


Abb. 7a—c. Fibroxanthom. (a) Mehrere Tumorzellen mit polymorphen Kernen ( $\nabla$ ) und zahlreichen Lipidtropfen; intracellulär reichlich kollagenes Fasermaterial (*kF*). (b) Intracelluläre Zytofilamentbündel mit „dense bodies“. (c) Extracelluläre „banded structures“. Vergr. (a) 6700 $\times$ , (b) 14000 $\times$ , (c) 28800 $\times$

dem entsteht gelegentlich der Eindruck eines kontinuierlichen Übertritts der Filamentbündel in den Extracellulärraum. Wie beim DFSP enthält das Zytoplasma mancher Tumorzellen membranumgebene 1000 Å dicke Kollagenfibrillen mit einer Periodik von ca. 650 Å.

Die Histiocyten enthalten wie die Tumorzellen Lipidtropfen in unterschiedlicher Zahl, Größe und Form; unterscheiden sich jedoch von den Tumorzellen durch ihr elektronendichtes Zytoplasma, den chromatinreichen und nicht segmen-

tierten Kern, den Gehalt an Phagosomen, Lysosomen und Pinozytosevakuolen mit Membranvesikulation. Der wechselnd schmale intercelluläre Spalt ist immer von dichtgelagertem mikrofibrillärem Material erfüllt (300—1000 Å dicke Kollagenfibrillen mit einer 640 Å-Periodik und dickere Fibrillen, die im Längsschnitt keine Periodizität erkennen lassen). Größere Interzellularräume mit kleineren Gefäßen sind von „banded structures“ erfüllt (Abb. 7 c).

### Besprechung

Die 11 untersuchten Dermatofibrome und Histiozytome weisen hinsichtlich Patientenalter, Größe, Farbe sowie Lokalisation gegenüber dem in der Literatur (Übersichtsarbeit: Niemi, 1970) beschriebenen klinischen Bild keine Besonderheiten auf. Anlaß zu klinisch *differentialdiagnostischen Überlegungen* und diagnostischen Irrtümern ist vor allem durch die Schwierigkeit der Abgrenzung stark Hämosiderin-speichernder, daher intensiv pigmentierter Histiozytome von malignen Melanomen gegeben (Bernstein, 1939). Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind weiters Keloide, Angiome, Neurofibrome, Leiomyome, Xanthome, Naevuszellnaevi und das Dermatofibrosarcoma protuberans. Das histologische Bild wird wegen der teilweise recht erheblichen Polymorphie vielfach sehr unterschiedlich interpretiert; dabei stehen vor allem Fragen der histologischen Differenzierungsmöglichkeit bzw. der Zweckmäßigkeit einer Abgrenzung der beiden Tumoren im Vordergrund der Diskussion.

Die Schwierigkeit der lichtmikr. Unterscheidung von Fibroblasten und Histiocyten dokumentiert sich in der Vielzahl an Synonyma für das Dermatofibrom bzw. Histiozytom: Fibroma simplex (Unna, 1894), Nodulus cutaneus (Arning u. Lewandowski, 1911), Fibrome en pastille (Civatte, 1928), Dermatofibroma lenticulare (Schreus, 1930), Histiozytoma cutis (Woringer, 1931; Woringer u. Kviatovsky, 1932) Dermatofibroma (Traub u. Monash, 1932), Nodular subepidermal fibrosis (Michelson, 1933; Rentiers u. Montgomery, 1949) und Sclerosing hemangioma (Gross u. Wolbach, 1943). Dabei wird von den Autoren als Basiszelle der Geschwulst ein Fibroblast (Traub u. Monash, 1932; Rentiers u. Montgomery, 1949; Frenk, 1961; Klaus u. Winkelmann, 1966) Histiozyt (Woringer u. Kviatovski, 1932; Senear u. Caro, 1936) bzw. Endothelzellen (Gross u. Wolbach, 1943) angenommen. Die unterschiedlichen Ansichten hinsichtlich der Abgrenzung des Dermatofibroms und Histiozytoms werden nicht zuletzt davon bestimmt, ob den Histiocyten eine celluläre und funktionelle Eigenständigkeit zugebilligt wird oder ob sie als fakultative Fibroblasten in einem besonderen Funktionszustand (hohe Phagozytose- und Speicheraktivität) gewertet werden.

Die Diskussion der Tumorzell-Histogenese, Abstammung und Wechselbeziehung zwischen den Basiszellen dieser Tumoren, also zwischen Fibroblasten und Histiocyten, und damit die Frage nach der formalgenetischen Beziehung zwischen Dermatofibrom und Histiozytom findet ihre Fortsetzung in den entsprechenden elektronenmikr. Mitteilungen (Fisher u. Vuzevski, 1968; Mülleijans, 1970; Mihatsch-Konz *et al.*, 1973; Carstens u. Schrodt, 1974). Eigene elektronenmikr. Befunde erlauben dazu folgende Stellungnahme: der in den 6 Dermatofibromen vorherrschende Tumorzelltyp ist durch wesentliche Merkmale der Hautfibroblasten charakterisiert (Ross, 1965). Die manchen Tumorzellen eigene Fähigkeit zur begrenzten (geringfügigen) Phagozytose sowie Pigment (Hämosiderin)- und Lipidspeicherung ist insofern kein Argument gegen eine Fibroblasten-Natur der Tumorzellen, da auch normale Fibroblasten in begrenztem Ausmaß eine Lipid- und Pigmentspeicherung aufweisen können (Theron *et al.*, 1963; Hashimoto u.



Lever, 1964; Zelickson, 1967; Roy u. Ghadially, 1969; Comings u. Okada, 1970; Kamensky *et al.*, 1973). Die im Vergleich zum Histiocytom minimalen Hämosiderinablagerungen bzw. parakristallinen Siderosomen stammen vermutlich von phagozytierten und intracellulär abgebauten extravasalen Erythrozyten (aus kleinen Blutungen). Eine ähnliche Erythrozytenphagozytose-Aktivität wurde experimentell durch Injektion von kolloidalem Eisen in Dermatofibrome provoziert (Senear u. Caro, 1936; Mihatsch-Konz *et al.*, 1973). Trotz der Phagozytose- und Speicheraktivität mancher Dermatofibromtumorzellen bleibt der für Fibroblasten typische Zellcharakter erhalten; eine eindeutige ultrastrukturelle Unterscheidung von den Histiocyten ist somit gegeben. Umgekehrt ist in den Histiocytomen eine elektronenmikr. Differenzierung der zahlenmäßig dominierenden histiozytären Tumorzellen von den mengenmäßig stark in den Hintergrund tretenden Fibroblasten möglich. Da nach Giesecking (1963, 1972) Histiocyten und Fibroblasten zwei grundsätzlich verschiedene, einseitig differenzierte Zellelemente darstellen, deren Zytoplasmafeinstruktur Ausdruck ihrer unterschiedlichen Leistungen (Phagozytose bzw. Proteinsynthese) ist, und auch in den von uns elektronenopt. untersuchten Tumoren keinerlei feinmorphologische Anzeichen einer reversiblen oder irreversiblen Transformation von Fibroblasten-ähnlichen in Histiocyten-ähnliche Tumorzellen erfaßbar war, scheint für die Tumorzelle der Dermatofibrome eine Fibroblasten-Histogenese, für jene der Histiocytome eine Histiocyten-Histogenese naheliegend und damit eine Abgrenzung der beiden Tumortypen berechtigt zu sein. Aus diesem Grunde *schlagen wir* im Gegensatz zu Mihatsch-Konz (1973; kein Histiocytom, nur mehr Dermatofibrom) *vor*, die beiden Bezeichnungen „*Dermatofibrom*“ und „*Histiocytom*“ *beizubehalten* und sie in Abhängigkeit vom jeweils zahlenmäßig vorherrschenden Zelltyp („*Dermatofibrom*“ für gewucherte Fibroblasten, „*Histiocytom*“ für histiozytäre Tumorzellen) zu verwenden. Der Ansicht von Carstens u. Schmidt (1974), wonach das Dermatofibrom als „*Sclerosing hemangioma*“ (Gross u. Wolbach, 1948) mit einem endothelialen Ursprung der Tumorzellen zu betrachten sei, können wir uns nicht anschließen, da sich der Nachweis der von den Autoren als „*Marker*“ verwendeten „*Weibel-Palade-Bodies*“ (Weibel u. Palade, 1964; Zelickson, 1966; Burri u. Weibel, 1968; Santolaya u. Bertini, 1970; Steinsiepe u. Weibel, 1970; Matsuda u. Sugiura, 1970; Breathnach, 1971) in den von uns untersuchten Fällen ausschließlich auf die Gefäßendothelien beschränkte.

Die *klinischen Merkmale*, das biologische Verhalten sowie das histologische Bild des von uns untersuchten Dermatofibrosarcoma protuberans stehen in weitgehender Übereinstimmung mit den Literaturberichten (Darier u. Ferrand, 1924; Hoffmann, 1925; Mopper u. Pinkus, 1950; Pack u. Tabah, 1951; Wooldridge, 1957; Przybora u. Wojnerowicz, 1959; Gottron u. Nikolowski, 1960; Taylor u. Helwig, 1962; Adams u. Salzstein, 1963; Phelan u. Juaro, 1963; Burkhardt *et al.*, 1966; McPeak *et al.*, 1967; Groetschel u. Cramer, 1967; Smith, 1971; Sauter u. DeFeo, 1971; Kint u. Geerts, 1973; Hagedorn *et al.*, 1974). So erlaubt das klinische Bild des Tumors mit dem derben, grauweißlichen und blaurötlichen sowie den breitbasig gestielten Knoten und deren Lokalisation in der Bauchhaut der Prädilektionsstelle des DFSP (Petkow u. Andreev, 1972) eine präsumptive makroskopische Diagnose. Weiters ist die klinische Entwicklung, das 2phasige Tumorstadium charakteristisch (Sauter u. DeFeo, 1971; Kint u. Geerts, 1973). Die erste Phase, das „*Stadium der fibrösen Plaques*“ war in unserem Fall gekennzeichnet durch die Bildung eines zunächst nur fingernagelgroßen harten Plaques in der Cutis, der sich nur sehr langsam (während 33 Jahren!), aber progressiv (besonders während der 7 Schwangerschaften) in aufeinanderfolgenden Wachstumsschüben bis zu Handflächen-



größe ausdehnte. In der anschließenden zweiten Phase, dem „tumoralen Stadium“ erfolgt ein relativ rasches Wachsen (in unserem Fall innerhalb von 2—3 Monaten) unter Bildung mehrerer stecknadelkopf- bis nußgroßer Knoten und einer taubeneigroßen Protuberanz an der Oberfläche des fibrösen Plaques.

Eine in der Literatur häufig betonte Besonderheit des klinischen Verlaufes der Geschwulst liegt in der hohen örtlichen Rezidivbereitschaft. Diese Rezidivneigung ist nach Pinkus (1973) nicht auf einen malignen Geschwulstcharakter zurückzuführen, sondern Folge einer ungenügenden Ausschneidung. Bei Auftreten von mehreren Rezidiven ist jedoch die Möglichkeit einer progressiven Malignisierung nicht auszuschließen. So wird von Hagedorn *et al.* (1974) ein Fall von DFSP beschrieben, bei dem mit zunehmender Rezidivzahl eine Aggressivitätszunahme der Neubildung einherging mit progressivem Übergang in ein weitgehend entdifferenziertes Fibrosarkom. Im eigenen Fall war nach 2 Jahren kein Rezidiv aufgetreten. Der hohen lokalen Rezidivhäufigkeit steht die geringe Metastasierungsneigung des DFSP gegenüber. So werden nur vereinzelt Fälle mit Fernmetastasierung beschrieben (Penner, 1951; Fisher u. Hellstrom, 1966; McPeak *et al.*, 1967; Smith, 1971). Diese Polymorphie des klinischen Verlaufes hat zu einer unterschiedlichen Beurteilung der Dignität der Geschwulst geführt: von Woringe (1936) als gutartiger Tumor angesehen, von Hueck (1947) und Steigleder (1964), den „halbgutartigen“ Tumoren zugeordnet, wird von Darier u. Ferrand (1924, Erstbeschreibung) eine lokale Malignität angenommen und das DFSP von Pack u. Tabah (1951) zu den malignen Geschwülsten gezählt. In die Diskussion der Dignität ist die eigenwillige ausschließlich elektronenopt. erfaßbare Polymorphie der Tumorzellkerne miteinzubeziehen. Trotz wesentlich erweiterter Kenntnis der Zellarchitektur maligner Tumorzellen ist eine Stellungnahme zur Dignität einer Geschwulst auf Grund elektronenmikr. Befunde nach wie vor äußerst problematisch. Eine Beziehung zwischen Dignität und Kernform scheint jedoch insofern zu bestehen, als in maligne entarteten Tumorzellen häufig Zellkerne mit stark ausgeprägter Anomalie nachzuweisen sind. Auf Grund dieser hypothetischen Beziehung und der starken Polymorphie der „Labyrinthkerne“ ist für das DFSP eine semimaligne Potenz nicht auszuschließen.

Wegen der Vielfalt von histologischen Mustern in den verschiedenen Tumorentarten ist die Erstellung einer definitiven histologischen Diagnose nur durch Aufarbeitung des Tumors möglich. Dabei ist vor allem die Anordnung der Tumorzellen in einer „cartwheel-configuration“ („storiform pattern“, „twisted strip pattern“, Breccien), also in einem strahlenförmigen, „gestrickten“ Verlauf der spindelförmigen Zellen von einer zentralen Zone von wesentlicher diagnostischer Bedeutung (Smith, 1971). Da aber auch das Dermatofibrom, Neurofibrom, Neurofibrosarkom (aus dem subcutanen Gewebe stammend) und Fibrosarkom gelegentlich Tumorbezirke mit „cartwheel pattern“ aufweisen können (Binkley, 1939; Mopper u. Pinkus, 1950; Burkhardt, 1966; Sauter u. DeFeo, 1971; Smith, 1971; Hagedorn *et al.*, 1974), ist eine endgültige Diagnose nur durch Korrelation des klinischen und histologischen Bildes möglich.

Wegen der angeführten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten wird daher auf der Basis von lichtmikr. Untersuchungen von Bednar (1957, 1970) für das DFSP eine neurogene Herkunft angenommen; insbesondere werden Beziehungen zum Neurofibrom bzw. Neurinom diskutiert. Eine neurogene Abstammung des

DFSP möchten wir jedoch ausschließen, da bei keiner Tumorzelle eine Basallamina oder neuroaxonale Elemente nachweisbar waren. Auch in den von Jasmin u. Riopello (1972) mit Dimethylbenzanthracen an ovariektomierten Mäusen experimentell erzeugten Tumoren vom Typ des DFSP konnte kein Anhaltspunkt für eine Tumorzellgenese aus Schwannschen Zellen gefunden werden. Ozzello *et al.* (1963), Stout u. Lattes (1967), sowie Kempson u. Kyriakos (1972) betrachten das DFSP als „morphologische Variante der fibrösen Histiozytome“. Als Basistumorzelle wird dabei von Ozzello *et al.* (1963) ein Histiozyt angenommen, der fakultativ die Funktion eines Fibroblasten übernehmen kann. Auf Grund der Zellform, Zellorganellen-Ausstattung sowie sonstiger cellulärer Eigenschaften (intracelluläres Kollagen) ist in unserem Falle eine ultrastrukturelle Abgrenzung der DFSP-Tumorzellen von den tumoreigenen histiozytären Zellen, von neoplastischen und normalen Histiozyten der Haut und somit eine Klassifizierung als modifizierte, vorwiegend unreife Fibroblasten möglich. Bei Ausschluß einer Umwandlung Histiozyt-Fibroblast (Giesecking, 1963, 1972) ist daher einer Fibroblasten-Histogenese der Vorzug zu geben. Wegen der extremen Kernpolymorphie (als Ausdruck einer möglichen semimalignen Potenz) und der Fibroblastengenese ist die Richtigkeit der Einordnung des DFSP in die Gruppe der benignen fibrösen Histiozytome in Frage gestellt.

Da die feinmorphologische Eigenheit der meisten Tumorzellen wesentlich von den polymorphen Zellkernen determiniert wird, erscheint uns eine kurze Interpretation der Kernstrukturen angebracht (eine ausführliche Mitteilung der Kernbefunde sowie deren Diskussion unter Berücksichtigung entsprechender Literaturberichte ist in Vorbereitung). Die Kernhülle ist in allen Kernsegmenten analog strukturiert und dimensioniert. Die der inneren Kernmembran angelagerte, ca. 260 Å breite (in Dermatofibromkernen vergleichsweise etwa 500 Å dicke) Kernschicht weist eine feinmorphologische Ähnlichkeit mit der von Fawcett (1966, 1973) beschriebenen „Lamina fibrosa“ und mit der von Patrizi u. Poger (1967) beobachteten „Zonula nucleum limitans“ auf. Diese submembranöse Kernschicht unterscheidet sich durch ihren einfachen Aufbau von den wesentlich komplizierter zusammengesetzten Kernwandstrukturen, die beim Retinoblastom, bei verschiedenen Leukämieformen, Lymphomen sowie in Zellen der myeloischen Reihe beschrieben werden. Die aus Serienschnitten blattförmig rekonstruierten Kernprojektionen (Aussprossungen der Kernmembran) und Kernbrücken stimmen in ihrem 3schichtigen Aufbau und ihren Dimensionen überein. Sie entstehen durch Aneinanderlagerung zweier Kernhüllen-Anteile; dementsprechend beträgt ihre Dicke mit ca. 1000 Å in etwa das Doppelte des Kernhüllendurchmessers, d.h.  $2 \times$  perinukleäre Zisterne  $+ 2 \times$  submembranöse Kernschicht.

Das histologische Bild des Fibroxanthomes kann vom DFSP und Fibroxanthosarcom (malignes fibröses Histiozytom; Kempson u. Kyriakos, 1972), die ebenfalls storiforme Muster aufweisen können, durch den Lipidnachweis bzw. durch das Fehlen der Malignitätskriterien differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Elektronenoptisch ist eine Differenzierung vom DFSP durch die große Zelldichte, intracelluläre Lipidspeicherung und sehr reichliche Kollagenbildung („banded structures“) gegeben. Zellform, Organellenausstattung und vor allem der qualitativ und quantitativ den Filamentbündeln der Myofibroblasten (Ryan *et al.*, 1974) entsprechende Gehalt an Zytofilamenten legen eine Tumorzell-Genese

aus Fibroblasten nahe. Der teils sehr hohe Lipidgehalt der xanthomatösen Tumorzellen spricht nicht gegen ihre Fibroblastennatur, da Schaumzellen mit den morphologischen Merkmalen von Fibroblasten auch bei Entzündungsprozessen (Ghadially *et al.*, 1970; Grimley u. Sokoloff, 1966) und in Tumoren (Eisenstein, 1968; Steiner *et al.*, 1972) beschrieben werden. Die Ursache für die intensive intracelluläre Lipidablagerung sehen wir nicht in einer degenerativen Verfettung, sondern in einer erhöhten Aufnahme (Pinocytose oder transmembranöser Lipidtransport) extracellulär angebotener Lipide. Aufgrund der unterschiedlichen Osmiophilie enthalten sie unges., ges. Fette sowie Phospholipide (Ghidoni u. O'Neal, 1967; Fawcett, 1973). Hinsichtlich der Entstehung der Kernstrukturen gelten ähnliche Überlegungen wie sie bereits beim DFSP kurz besprochen wurden. Unter Zugrundelegung der Fibroblastengenese der Tumorbasiszelle scheint für das vorgestellte Fibroxanthom eine Klassifizierung als fibröses Histiozytom nicht zutreffend, sondern eine von der World Health Organization (Enzinger *et al.*, 1969) vorgeschlagene Einreihung in die „Xanthom-Gruppe“ naheliegender zu sein.

### Literatur

- Adams, J. T., Salzstein, S. L.: Metastazing dermatofibrosarcoma protuberans: report of two cases. *Amer. J. Surg.* **29**, 879—886 (1963)
- Altmann, H. W., Müller, H. A.: Grundlagen der Karyologie. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **57**, 2 (1973)
- Arning, E., Lewandowski, F.: Noduli cutanei, eine bisher wenig beachtete Hautaffektion. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **110**, 1—14 (1911)
- Bednar, B.: Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer (Philad.)* **10**, 368—376 (1957)
- Bednar, B.: Storiform neurofibroma in core of naevocellular naevi. *J. Path.* **101**, 199—201 (1970)
- Bernstein, J. C.: Hemosiderin histiocytoma of the skin. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **40**, 390—396 (1939)
- Binkley, G. W.: Dermatofibrosarkoma protuberans: report of six cases. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **40**, 578—594 (1939)
- Breathnach, A. S.: The Ultrastructure of human skin, p. 82—84, p. 176. London: J. and A. Churchill 1971
- Burkhardt, B. R., Soule, E. H., Winkelmann, R. K., Ivins, J. C.: Dermatofibrosarkoma protuberans. Study of fifty-six cases. *Amer. J. Surg.* **111**, 638—644 (1966)
- Burri, P. H., Weibel, E. R.: Beeinflussung einer spezifischen cytoplasmatischen Organelle von Endothelzellen durch Adrenalin. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **88**, 426—440 (1968)
- Carstens, H. B., Schrodt, G. R.: Ultrastructure of sclerosing hemangioma. *Amer. J. Path.* **77**, 377—382 (1974)
- Civatte, A.: Fibrome en pastille. *Marseille méd.* **65**, 365—373 (1928)
- Comings, D. E., Okada, T. A.: Electron microscopy of human fibroblasts in tissue culture during logarithmic and confluent stages of growth. *Exp. Cell Res.* **61**, 295—301 (1970)
- Darier, J., Ferrand, M.: Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann. Derm. Syph.* **5**, 545—562 (1924)
- Eisenstein, R.: Giant cell tumor of tendon sheath. *J. Bone Jt Surg.* **58**, 476—486 (1968)
- Enzinger, F. M., Lattes, R., Torloni, H.: Histological typing of soft tissue tumors. International Histological Classification of Tumors. No. 3. Geneva: World Health Organization 1969
- Fawcett, D. W.: An atlas of fine structure: The cell. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders 1966
- Fawcett, D. W.: On the occurrence of a fibrous lamina on the inner aspect of the nuclear envelope in certain cells of vertebrates. *Amer. J. Anat.* **119**, 129—146 (1966)

- Fawcett, D. W.: Atlas zur Elektronenmikroskopie der Zelle. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1973
- Fisher, E. R., Hellstrom, H. R.: Dermatofibrosarcoma with metastases simulating Hodgkin's disease and reticulum cell sarcoma. *Cancer (Philad.)* **19**, 1165—1171 (1966)
- Fisher, E. R., Vuzevski, V. D.: cytogenesis of schwannoma, neurofibroma dermatofibroma, and dermatofibrosarcoma as revealed by electron microscopy. *Amer. J. clin. Path.* **49**, 141—154 (1968)
- Frenk, E.: Zur Histologie der Fibrome und Histiozytome der Haut. *Hautarzt* **12**, 15—19 (1961)
- Fujita, H.: Studies of mesodermal tumors: II. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Acta derm. (Kyoto)* **57**, 4—6 (1962)
- Ghadially, F. N., Janzen, H. K., Mehta, P. N.: Synovial membrane in experimental lipoarthritis. *Arch. Path.* **89**, 291—301 (1970)
- Ghidoni, J. J., O'Neal, R. M.: Recent advances in molecular pathology: A review Ultrastructure of human atheroma. *Exp. molec. Path.* **7**, 378—400 (1967)
- Gieseking, R.: Submikroskopische Unterschiede zwischen Histiozyten und Fibroblasten. *Beitr. path. Anat.* **128**, 259—282 (1963)
- Gieseking, R.: Ultramorphologie *Arch. Derm. Forsch.* **244**, 124—130 (1972)
- Gottron, H. A., Nikolowski, W.: Sarkom der Haut. In: *Dermatologie und Venerologie*, hrsg. v. H. A. Gottron und W. Schönfeld, Bd. IV. Stuttgart: G. Thieme 1960
- Grimley, P. M., Sokoloff, L.: Synovial giant cells in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Path.* **49**, 931—954 (1966)
- Groetschel, H., Cramer, H. J.: Multilokulär-symmetrisches Dermatofibrosarkoma protuberans. *Derm. Wschr.* **153**, 579—582 (1967)
- Gross, R. E., Wolbach, S. B.: Sclerosing hemangiomas: their relationship to dermatofibroma, histiozytoma, xanthoma and to certain pigmented lesions of the skin. *Amer. J. Path.* **19**, 533—551 (1943)
- Gusek, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. In: *Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie*, H. 64. Stuttgart: G. Fischer 1962
- Hagedorn, M., Thomas, C., von Kannen, W.: Dermatofibrosarcoma protuberans mit Übergang in ein sog. Fibrosarkom. *Dermatologica (Basel)* **149**, 84—89 (1974)
- Hamamatsu, T., Morohashi, M., Suzuki, K.: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Rinsho Dermatol.* **10**, 798—811 (1968)
- Hashimoto, K., Lever, W. F.: Kaposi's Sarcoma. Histochemical and electron microscopic studies. *J. invest. Derm.* **43**, 539—549 (1964)
- Hoffmann, E.: Über das knollentreibende Fibrosarkom (dermatofibrosarcoma protuberans). *Derm. Z.* **43**, 1—25 (1925)
- Hueck, W.: Zur Morphologie der epithelialen Tumoren, insbesondere der Basaliome. *Virchows Archiv. path. Anat.* **314**, 137—161 (1947)
- Jasmin, G., Riopello, J. L.: Tumeur du pavillon de l'oreille induite chez le rat par le diméthylbenzantracène. *Virchows Arch. Abt. B* **10**, 30—39 (1972)
- Kamensky, E., Philippart, M., Cancilla, P., Frommes, S. P.: Cultured skin fibroblasts in storage disorders. *Amer. J. Path.* **73**, 59—72 (1973)
- Kempson, R. L., Kyriakos, M.: Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. *Cancer (Philad.)* **29**, 961—976 (1972)
- Kint, A., Geerts, M. L.: Pseudosarcome der Haut. In: *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, hrsg. v. O. Braun-Falco u. D. Petzoldt, Bd. 7. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Klaus, S. N., Winkelmann, R. K.: The enzyme histochemistry of nodular subepidermal fibrosis. *Brit. J. Derm.* **78**, 398—402 (1966)
- Mackenzie, D. H.: The differential diagnosis of fibroblastic disorders. Oxford and Edinburgh: Blackwell Scientific Publications 1970
- Matsuda, H., Sugiura, S.: Ultrastructure of "tubular body" in the endothelial cells of the ocular blood vessels. *Invest. Ophthalm.* **9**, 919—925 (1970)
- McPeak, C. J., Cruz, T., Nicastrì, A. D.: Dermatofibrosarcoma protuberans. An analysis of 86 cases—five with metastasis. *Ann. Surg.* **166**, 803—816 (1967)

- Michelson, H. E.: Nodular subepidermal fibrosis. *Arch. Derm.* **27**, 812—820 (1933)
- Mihatsch-Konz, B., Schaumburg-Lever, G., Lever, W. F.: Ultrastructure of dermatofibroma. *Arch. Derm. Forsch.* **246**, 181—192 (1973)
- Mopper, C., Pinkus, H.: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Amer. J. clin. Path.* **20**, 171—176 (1950)
- Mülleijans, H. N.: Das Dermatofibrom. Untersuchungen zur elektronenmikroskopischen Struktur. Inaug.-Diss. Med. Fak. Univ. Bonn (1970)
- Niemi, K. M.: The benign fibrohistiocytic tumours of the skin *Acta derm.-venereol.* (Stockh.), **50** Suppl. 63 (1970)
- Ozzello, L., Stout, A. P., Murray, M. R.: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer* (Philad.) **16**, 331—344 (1963)
- Pack, G. T., Tabah, E. J.: Dermatofibrosarcoma protuberans. A report of thirty-nine cases. *Arch. Surg.* **62**, 371—411 (1951)
- Patrizi, G., Poger, M.: The ultrastructure of the nuclear periphery. *J. Ultrastruct. Res.* **17**, 127—136 (1967)
- Penner, D. W.: Metastasizing dermatofibrosarcoma protuberans; case report. *Cancer* (Philad.) **4**, 1083—1086 (1951)
- Petkov, I., Andreev, V. C.: Dermatofibrosarcoma protuberans in seltener Lokalisation. *Hautarzt* **23**, 508—510 (1972)
- Phelan, J. T., Juado, J.: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Amer. Surg.* **106**, 943—948 (1963)
- Pinkus, H., Mehregan, A. H.: Tumoren der Haut. In: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 7, S. 529—629. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Przybora, L. C., Wojnerowicz, C.: Malignancy of dermatofibrosarcoma protuberans and report of 2 cases with lymphgland metastases. *Oncologia* (Basel) **12**, 236—254 (1959)
- Rentiers, P. L., Montgomery, H.: Nodular subepidermal fibrosis (dermatofibroma versus histiocytoma). *Arch. Derm. Syph.* (Chic.) **59**, 568—583 (1949)
- Ross, R., Benditt, E. P.: Wound healing and collagen formation. V. Quantitative electron microscope radioautographic observations of proline- $H^3$  utilization by fibroblasts. *J. Cell Biol.* **27**, 83—106 (1965)
- Roy, S., Ghadially, F. N.: Synovial membrane in experimentally produced chronic haemarthrosis. *Ann. rheum. Dis.* **28**, 402—414 (1969)
- Ryan, G. B., Cliff, W. J., Gabbiani, G., Irle, C., Montandon, D., Statkov, P. R., Majno, G.: Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum. Pathology* **5**, 55—67 (1974)
- Santolaya, R. C., Bertini, F.: Fine structure of endothelial cells of vertebrates: distribution of dense granules. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **131**, 148—155 (1970)
- Sauter, L. S., DeFeo, C. P.: Dermatofibrosarcoma protuberans of the face. *Arch. Derm.* (Chic.) **104**, 671—673 (1971)
- Schreus, H.: Dermatofibroma lenticulare. *Arch. klin. exp. Derm.* **161**, 456—461 (1930)
- Senear, F. E., Caro, M. R.: Histiocytoma cutis. *Arch. Derm. Syph.* **33**, 209—226 (1936)
- Smith, J. L. Jr.: Tumors of the Corium. In: Helwig E. B., Mostofi, F. K., (eds.), *The skin*, p. 533—577. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1971
- Soule, E. H., Enriquez, P.: Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma and epitheloid sarcoma—A comparative study of 65 tumors. *Cancer* (Philad.) **30**, 128—143 (1972)
- Steigleder, G. K.: Neoplastisch wuchernde Zellen der Cutis und Subcutis. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk*, Bd. I, Teil 2, S. 708. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1964
- Steiner, G. C., Ghosh, L., Dorfman, H. D.: Ultrastructure of giant cell tumors of bone. *Human Path.* **3**, 569—586 (1972)
- Steinsiepe, K. F., Weibel, E. R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an spezifischen Organellen von Endothelzellen des Frosches (*Rana temporaria*) *Z. Zellforsch.* **108**, 105—126 (1970)
- Stout, A. P., Lattes, R.: Tumors of soft tissues. In: *Atlas of tumor pathology*. Second ser., fasc. I, p. 38—52 and 107—115. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1967
- Taylor, H. B., Helwig, E. B.: Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer* (Philad.) **15**, 717—725 (1962)

- Theron, J. J., Hawtrey, A. O., Liebenberg, N., Schirren, V.: The pathogenesis of experimental dietary siderosis of the liver. *Amer. J. Path.* **43**, 73–91 (1963)
- Traub, E. F., Monash, S.: Dermatofibroma: report of cases. *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **26**, 250–255 (1932)
- Tremblay, M., Bonenfant, J. L., Cliche, J.: Le dermatofibrosarcome protuberant; étude clinico-pathologique de 30 cas avec l'ultrastructure de 2 cas. *Un. méd. Can.* **99**, 871–876 (1970)
- Unna, P.: *Die Histopathologie der Hautkrankheiten*. Berlin: A. Hirschwald 1894
- Weibel, E. R., Palade, G. E.: New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J. Cell Biol.* **23**, 101–112 (1964)
- Wooldridge, W. E.: Dermatofibrosarcoma protuberans; tumor too lightly-considered. *Arch. Derm. (Chic.)* **75**, 132–134 (1957)
- Woringer, F.: Histiocytome xanthelasimède du mollet. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **38**, 1401–1405 (1931)
- Woringer, F.: Tumeurs conjunctives benignes. In: *Nouvelle pratique dermatol.* Hrsg. Darier, Civatte, Flandin, Tzanck, vol. VI, p. 555, Paris: Masson & Co. 1936
- Woringer, F., Kviatowski, S. L.: L'histiocytome de la peau. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* **3**, 998–1010 (1932)
- Zelickson, A. S.: A tubular structure in the endothelial cells and pericytes of human capillaries. *J. invest. Derm.* **46**, 167–185 (1966)
- Zelickson, A. S.: *Ultrastructure of normal and abnormal skin*. Philadelphia: Lea & Febinger 1967

Dr. L. Auböck  
Pathologisch-anatomisches Institut  
der Universität  
Auenbrugger Platz 25  
A-8036 Graz  
Österreich