

Über ein rezidivierendes klarzelliges Leiomyoblastom des Uterus

G. Dallenbach-Hellweg, H. Epple, P. Birovljev und H. Fischbach

Universitäts-Frauenklinik Mannheim (Direktor: Prof. Dr. med. P. Stoll),
Pathologisches Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle)
und geburtshilflich-gynäkologische Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen
(Chefarzt Dr. med. H. Epple)

Eingegangen am 30. April 1976

Recurring Clear Cell Leiomyoblastoma of the Uterus

Summary. We report on the clinical and pathologic manifestations of an unusual myometrial tumor that developed in a woman now 52 years old. Fifteen years before, she had been operated on for a "leiomyoma" of the uterus. On re-operation 9 years later and again 4 years later a clear cell leiomyoma of the uterus was resected but each time it appeared histologically benign. A third local recurrence of the tumor 7 months later necessitated a fourth operation. The tumor was then found to be invasive, preventing total excision, and histologically was malignant as the striking cellular pleomorphism suggested. As far as we know, only two similar cases have been reported in the literature, but these were diagnosed as benign and followed for only short periods. The discrepancy between the benign histologic picture of this tumor and its biological behavior pose problems in treatment which are discussed.

Das Myometrium nimmt unter vergleichbaren Organbestandteilen aus glatter Muskulatur insofern eine Sonderstellung ein, da es als Erfolgsorgan der Ovarialhormone in kürzester Zeit seine Größe durch Hypertrophie und Hyperplasie extrem steigern und wieder reduzieren kann. Dementsprechend sind auch die vom Myometrium ausgehenden Tumoren nicht ohne weiteres mit denjenigen anderer Organe mit glatter Muskulatur zu vergleichen.

Wir beobachteten in den letzten Jahren einen eigentümlichen Tumor, der unseres Wissens in der Weltliteratur bisher nur ganz vereinzelt beschrieben und jeweils unterschiedlich gedeutet wurde.

I. Klinische Kasuistik

Die jetzt 52jährige Patientin hatte keine Schwangerschaften. 1961 wurde wegen eines Descensus vaginae und eines faustgroßen Uterus myomatous in einer anderen Klinik eine vordere und hintere Kolporrhaphie und in gleicher Sitzung eine Laparotomie mit Fundusresektion des Uterus und Keilresektion aus dem linken Ovar vorgenommen. Dabei wurde aus der Uterusvorderwand ein gänseegroßes, z.T. nekrotisches Myom ausgeschält. Der verbleibende Restuterus war enteneigroß. Die histologische Untersuchung ergab ein Leiomyom. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Im August 1970 wurde die Patientin wegen therapieresistenter Hyper- und Dysmenorrhoeen erneut in die Klinik eingewiesen, da nunmehr die Uterusexstirpation indiziert erschien. Bei der Relaparotomie fand sich nach Lösen massiver Adhäsionen zwischen Netz und Darmschlingen mit Uterus und Adnexen ein etwa mannskopfgroßer Uterus. Auffällig waren eine sehr starke Blutungsneigung und weiche bröcklige Gewebsmassen, speziell am Übergang in den Cervixbereich, so daß der Verdacht auf Malignität mit infiltrierendem Wachstum ins rechte Parametrium bestand. Es wurde deshalb eine Hysterektomie mit beiden Adnexen und

Resektion der Parametrien bis zur Beckenwand vorgenommen. Der postoperative Verlauf war im wesentlichen störungsfrei.

Die dritte Klinikeinweisung der Patientin erfolgte im November 1974 wegen Unterbauch- und Kreuzschmerzen infolge eines Unterleibstumors. Der Allgemeinzustand war gut. Es fand sich eine Abflußbehinderung im Bereich der ableitenden Harnwege rechts infolge einer prävesicalen Ureterstenose. Bei der zweiten Relaparotomie wurde der Zugang zum kleinen Becken erst nach Lösung massiver Adhäsionen zwischen Darmschlingen, Blase und Beckenwand möglich. Der ganze Douglasraum war durch einen allseits mit der Umgebung verwachsenen Tumor ausgefüllt, der in den sichtbaren Bezirken eine glatte bindegewebige Kapsel aufwies. Teilweise gelang eine stumpfe Ausschälung des sehr weichen, bröckeligen und dabei zerfallenden Gewebes. Aus dem Tumorbett resultierte eine auffallend starke Blutung, sodaß insgesamt 4 Bluttransfusionen erforderlich wurden. Ein Teil des Tumors mußte von der Blase und speziell vom Sigma scharf abpräpariert werden, wobei die Darmserosa verloren ging und der Eindruck eines infiltrativen Wachstums bestand. Der postoperative Verlauf war bis auf eine interkurrente Bronchopneumonie rechts ungestört. Die Röntgenkontrastuntersuchung des Darms ergab eine aufgehobene Haustrierung im Bereich des enggestellten Sigma mit relativ starrer und etwas unregelmäßig konturierter Wand. Die Veränderungen wurden im Sinne einer lokalen Irritation gedeutet. Ein infiltrierendes Tumorwachstum konnte nicht nachgewiesen werden. Da die histologische Untersuchung des rezidivierenden Tumors eine nur geringe Strahlensensibilität erwartete ließ, wurde postoperativ noch eine zytostatische Zusatztherapie in Form von drei Endoxanstößen zu je drei Gramm vorgenommen.

Die vierte Klinikaufnahme der Patientin wurde im Juni 1975 wegen eines rezidivierenden mannskopfgroßen Unterbauchtumors erforderlich. Bei der dritten Relaparotomie fand sich ein gleicher Situs wie zuvor: Es bestanden massive Verwachsungen zwischen Darm, Netz, Blase und Tumor. Beim Ablösen der Darmschlingen brach man sofort in den Tumor ein, der von älteren und frischeren Blutungen durchsetzt war und stellenweise als großes Hämatom imponierte. Wegen teilweise nur schwer beherrschbarer Blutungen und massiver allseitiger Verwachsungen war eine vollständige Tumorentfernung nicht möglich. Eine lädierte Ileumschlinge wurde reseziert. Intra- und postoperativ waren infolge starken Blutverlustes mehrere Transfusionen erforderlich. Der postoperative Verlauf war zunächst durch einen Subileus kompliziert, der eine mehrtägige Behandlung auf der Intensivstation erforderte. Wegen der verbliebenen Tumorreste und der Erfolglosigkeit der Endoxantherapie wurde eine Telekobaltnachbestrahlung durchgeführt mit einer Herddosis von 6000 rad in Einzeldosen zu je 200 rad und zwei Monate danach zusätzlich die beiden Paraortalfelder mit einer Herddosis von 3000 rad bestrahlt. Die von Juli bis September 1975 vorgenommenen Szintigramme von Leber, Hirn, Knochen und abdominalen Lymphknoten sowie eine Lymphographie des Beckenbauchraumes ergaben keinen Verdacht auf eine Metastasierung.

Die postoperativ und unter Strahlenbehandlung sehr hinfällige Patientin hat sich jetzt einigermaßen wieder erholt. Bei der letzten gynäkologischen Untersuchung im Dezember 1975 wurde eine Strahlenkolpitis festgestellt. Von Seiten der Blase und des Darms bestehen keine Beschwerden. Bei der rektovaginalen Untersuchung waren rechts im Douglas einige weiche bis knotige Resistenzen zu tasten, während die linke Beckenhälfte frei erschien.

II. Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen

A. Des 1970 extirpierten Uterus

1. Makroskopischer Befund. Der Uterus ist doppelfaustgroß, im Myometrium liegen zahlreiche bis walnußgroße scharf begrenzte Knoten mit fascikulärer weißlich-glasiger Schnittfläche. In einzelnen Knoten sind Blutungen erkennbar. Das Endometrium ist cervixnah flach, sonst plump, polypös. Ein überfaustgroßes festes Gewebsstück aus dem Uteruscavum wurde intra operationem gelöst. Es zeigt weiße, von kleinen Blutungen durchsetzte Schnittflächen. Die Serosa ist glatt, die Cervixschleimhaut flach, die Cervix schlank. Unter glattem Portioepithel finden sich einzelne schleimgefüllte Cysten. Tuben und Ovarien sind altersentsprechend regelrecht.

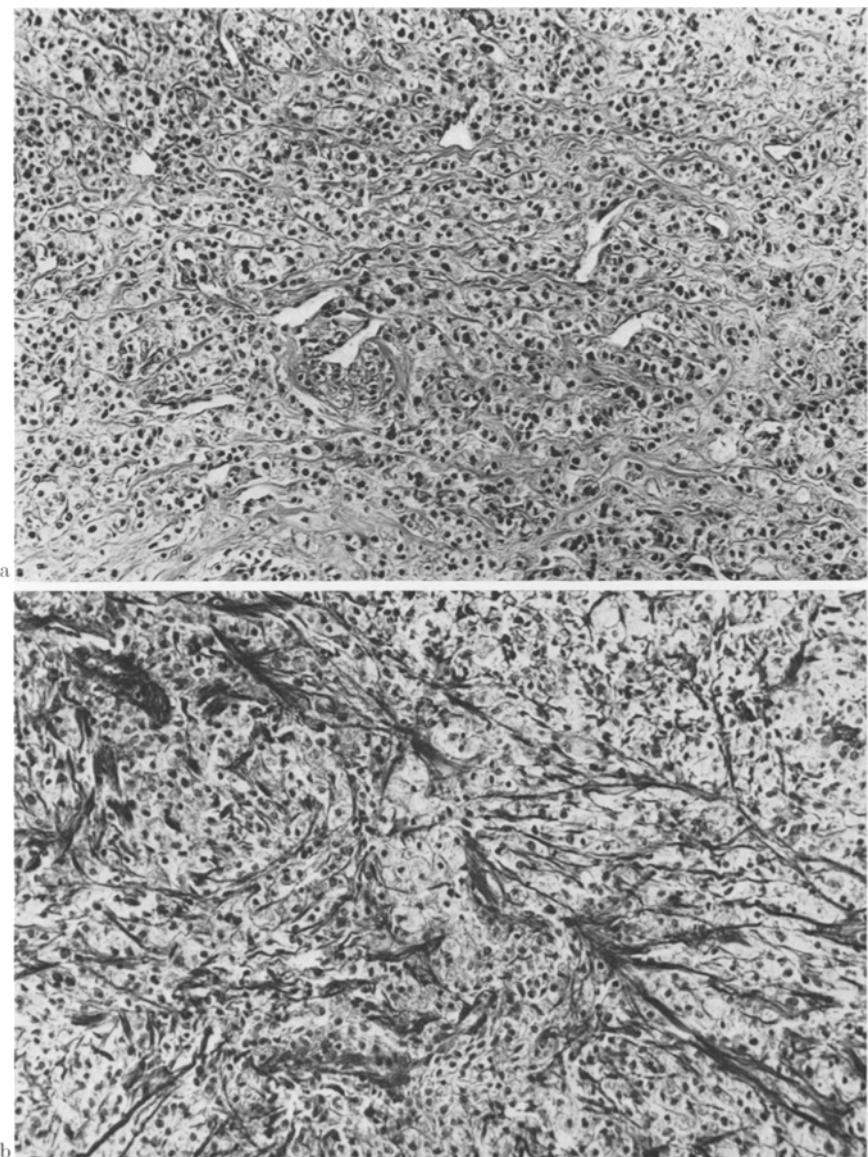
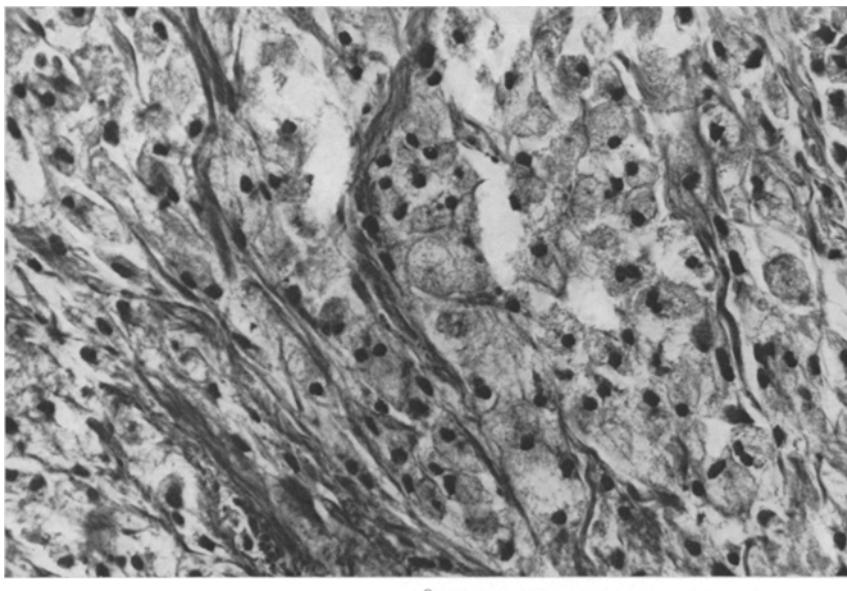


Abb. 1 a—c. Der 1970 entfernte Myometriumtumor. (a) Übersicht bei HE-Färbung; deutliche Zellgrenzen, helles Cytoplasma und gleichmäßige runde Kerne. (b) Retikulumfärbung, (c) Stärkere Vergrößerung bei PAS-Färbung: feinste PAS-negative Granula im Cytoplasma.
Vergrößerung: (a) und (b) 140fach, (c) 350fach

2. Histologischer Befund. Im gesamten Myometrium finden sich zahlreiche Endometriumherde mit teils ektatischen, teils englumigen, von einreihigen, hoch zylindrischen Epithelien ausgekleideten Drüsen, die innerhalb eines dichten,



spindelzelligen Stromas liegen. Cavumnahe erkennt man vom Myometrium ausgehend und gegen dasselbe unscharf begrenzt ein Tumorgewebe, welches das Uteruscavum völlig ausfüllt und das Endometrium zerstört hat. Nur in einem cervixnahen Cavumabschnitt ist noch niedriges Endometrium erhalten. Es besteht aus teils englumigen, teils cystisch ausgeweiteten, von regelrechten, einschichtig gelagerten Zylinderepithelien ausgekleideten Drüsen, die in einem dichten, spindelzelligen Stroma liegen.

Der Tumor besteht aus großen, polygonalen Zellen mit rundlichen bis ovalen, zentral gelegenen chromatinreichen Kernen (Abb. 1a). Nukleoli sind deutlich erkennbar, jedoch nicht vergrößert. Die Kerne liegen in einem großen, sehr hellen Cytoplasmaleib. Perinuklear finden sich etwas dichtere, feingranuläre eosinophile Cytoplasmastrukturen (Abb. 1c). Fettfärbungen gegenüber verhalten sie sich negativ. Auch die PAS-Reaktion fällt bereits ohne Diastaseverdauung negativ aus, ebenso die Mucicarminfärbung. Gruppen von zwei bis zehn Tumorzellen werden von retikulären, teilweise auch von kollagenen Fasern eingesponnen (Abb. 1b). An einzelnen Stellen sind zwischen Tumorzellgruppen noch erhaltene glatte Muskelfasern zu sehen. Der Tumor ist gut vaskularisiert. Nekrosen sind spärlich. Herdförmig ist es zu kleinen Blutaustritten gekommen.

Die Cervixschleimhaut ist regelrecht strukturiert, im Portiobereich findet sich eine überhäutete Ektopie mit Retentionszysten. Beide Tuben sind ohne pathologischen Befund. Ein Ovar enthält neben einem Corpus luteum haemorrhagicum eine kleine Follikelzyste. Das andere Ovar ist altersentsprechend regelrecht strukturiert.

Diagnose. 1. Klarzelliges Leiomyom des Uterus ohne Malignitätszeichen, 2. ausgeprägte Adenomyose des Uterus.

B. Des 1974 entfernten Tumorgewebes

1. *Makroskopischer Befund.* Es handelt sich um ein $7 \times 7 \times 3$ cm messendes, halbkugeliges Gewebsstück, das an der Konvexität von einer zarten Kapsel überzogen wird. Die Schnittflächen sind gelblich weiß und feinfasrig bis feinkörnig, die Konsistenz ist mäßig fest.

2. *Histologischer Befund.* Das Gewebe ist dem Tumorgewebe von 1970 sehr ähnlich, auch jetzt sind die Zellen sehr groß, polygonal und haben ein auffallend helles Cytoplasma. Die Kerne sind rund oder oval, die Chromatinstruktur ist lockerer als im Primärtumor. Die Nukleolen sind nicht vergrößert. Auch jetzt sind Mitosen selten, atypische Mitosen kommen nicht vor. Das Cytoplasma enthält nur wenige, gleichmäßig verteilte, eosinophile Granula. Glykogen, Schleim, Fette oder Lipoide sind nicht nachweisbar. Da viele Zellanschnitte kleine Kerne enthalten, muß die Zellänge beträchtlich sein. Gruppen von Zellen werden von Retikulumfasern umgeben. In ungleichmäßiger Verteilung finden sich auch Ansammlungen kollagener Fasern. Der Tumor wird an einer Oberfläche von einer zarten Kollagenfaserkapsel begrenzt. Die im Tumorgewebe gelegenen Blutgefäße und Lymphspalten sind intakt.

Diagnose: Rezidiv des klarzelligen Leiomyoms.

C. Der 1975 entfernten Gewebsanteile

1. *Makroskopischer Befund.* Eingesandt wurden diesmal zahlreiche, bis 10 cm große, stärker bröckelige, auf den Schnittflächen grauweiße, teilweise von Blutungen durchsetzte Gewebsstücke, die stellenweise wirbelartig aufgebaut sind, sowie ein 28 cm langes Dünndarmstück, das wie aus Verwachsungen gelöst erscheint und im Bereich von 2 bis 6 cm von einem Resektionsrand entfernt eine stark verdünnte, teilweise eingerissene Wand aufweist. Tumorgewebe lässt sich makroskopisch an diesem Präparat nicht erkennen.

2. *Histologischer Befund.* Mehrere Schnitte durch das Tumorgewebe zeigen teilweise noch die in den Vorbefunden geschilderte Struktur, es finden sich wieder Gruppen großer Zellen mit hellem Cytoplasma und scharfen Zellgrenzen bei zentral gelegenen Kernen. Zum Unterschied von den Vorbefunden besteht aber jetzt eine herdförmig besonders ausgeprägte Kernpolymorphie. Die Kerne sind hyperchromatisch, stark vergrößert bei deutlicher Chromatinentmischung und großen Nukleolen. Mehrere Zellen enthalten jetzt Doppelkerne oder Kernverklumpungen (Abb. 2b u. c). Auch Mitosen sind reichlicher nachweisbar. Dazu schwankt auch die Größe der Zellen erheblich, wobei Areale kleiner Zellen häufiger vorkommen (Abb. 2a). Das Cytoplasma enthält wieder spärliche, sehr feine eosinophile Granula, welche sich Fett-, Glykogen- und Schleimfärbungen gegenüber negativ verhalten. Das Zwischengewebe ist spärlich und besteht großenteils aus feinen Retikulumfasern, welche einzelne oder kleine Gruppen von Zellen umspannen. In mehreren Arealen finden sich jetzt kleinere und größere hämorrhagi sche Nekrosen.

Das mitübersandte Dünndarmstück weist Vernarbungen im Bereich der äußeren Wandschichten sowie eine umschriebene Ektasie der Lichtung auf, ist aber frei von Tumorzellen.

Diagnose. Erneutes Rezidiv des klarzelligen Leiomyoms des Uterus in maligner Entartung.

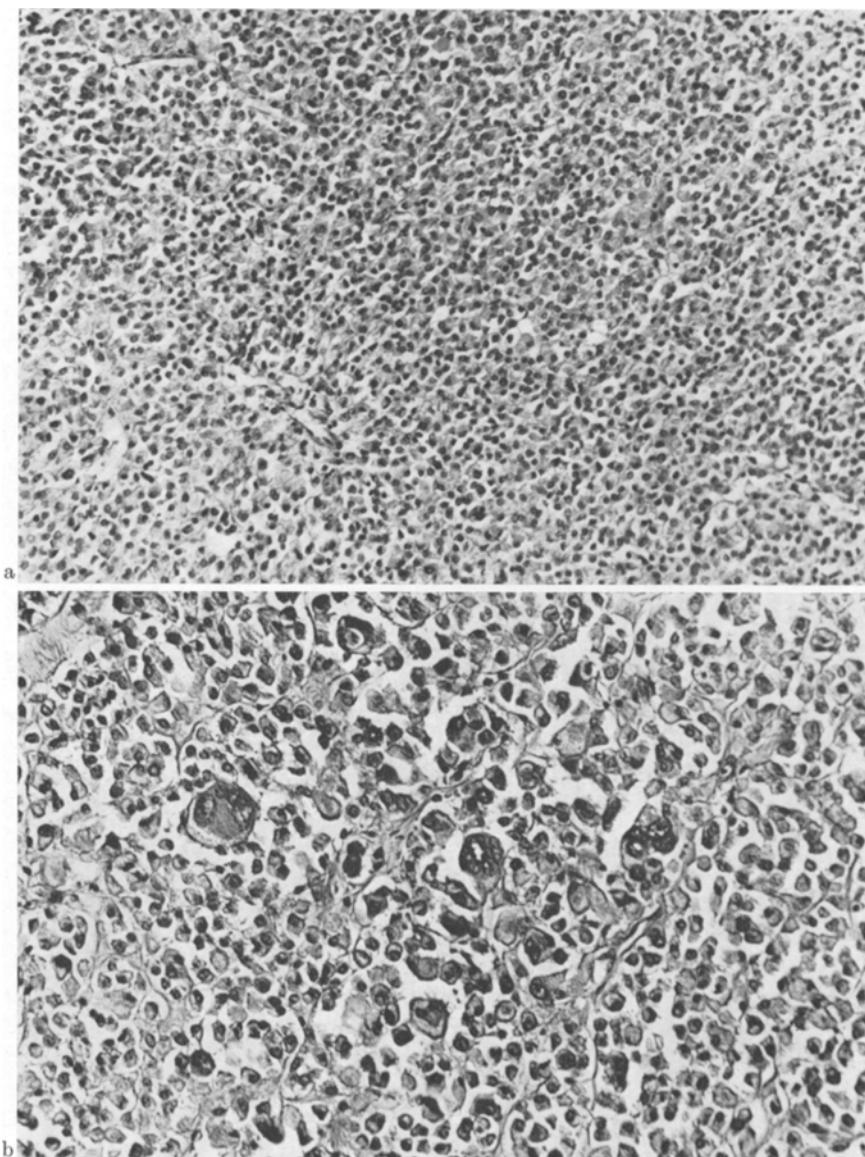
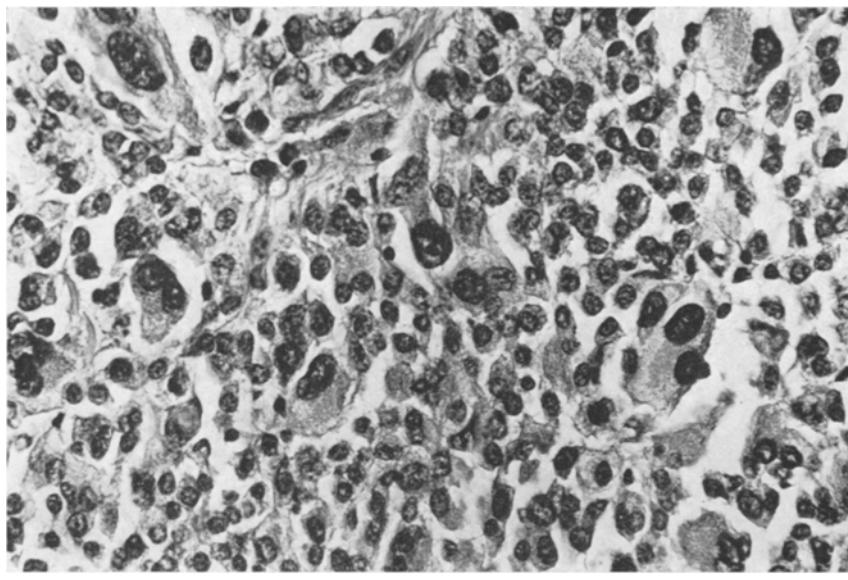


Abb. 2a—c. Das 1975 entfernte Tumorrezidiv. (a) Übersicht: Verkleinerung des Zelltyps im Vergleich zu 1a); b) und c) zahlreiche polymorphe Riesenzellen zwischen kleinen Zellen.
Färbung: HE, Vergrößerung: (a) 140fach, (b) 200fach, (c) 350fach

Erörterung

Dieser eigentümliche Tumor ist aufgrund seiner Zellstruktur als primärer Myometriumtumor anzusehen und somit von den Leiomyoblasten des Myometrium abzuleiten. Differentialdiagnostisch lässt er sich abgrenzen einerseits vom Hypernephrom (Lamesch, 1961) durch das Fehlen der Gelbfärbung schon bei der



c

makroskopischen Untersuchung und den negativen Ausfall der PAS- und Fett-Färbungen am Cytoplasma der Tumorzellen; andererseits vom granularzelligen Myoblastom (Mark et al., 1968) durch die sehr deutlichen Zellgrenzen, das Fehlen einer groben Cytoplasmagranulierung und ebenfalls das Fehlen PAS-positiver oder lipoidhaltiger Granula im Cytoplasma. Demgegenüber haben wir im Welt-schriffttum nur eine Beschreibung zweier vergleichbarer Tumoren gefunden (Rywlin et al., 1964), welche als klarzellige Leiomyome bezeichnet wurden. Aufgrund der Abbildungen und der histologischen Beschreibung dieser Tumoren sind wir überzeugt, daß es sich hier um die gleiche, jetzt auch von uns beobachtete Tumorart handelt. Auch Rywlin et al. hielten diese Tumorform aufgrund der histologischen Kriterien und der allerdings nur kurzen klinischen Beobachtungszeit für gutartig; sie berichten bei der ersten Patientin über einen zweieinhalb-jährigen, bei der zweiten Patientin über einen 10monatigen asymptatischen postoperativen Verlauf. Hier besteht somit ebenfalls eine Parallele zu unserer Patientin, die vier Jahre postoperativ symptomfrei war und erst nach diesem Intervall wegen eines Tumorrezidivs wieder stationär behandelt werden mußte. Auch zu dieser Zeit hatte der Tumor noch eine histologisch gutartige Struktur. Erst das zweite Tumorrezidiv trat bereits nach einem Intervall von 7 Monaten auf und erbrachte ein histologisches Bild, das zu diesem Zeitpunkt nicht mehr als gutartig eingestuft werden konnte. Geht man von der Vermutung aus, daß das 1961 entfernte Leiomyom möglicherweise auch bereits ein klarzelliges Leiomyom war (Präparate der damaligen Untersuchung waren leider nicht mehr zu erhalten), so wäre die Laufzeit dieses Tumors sogar noch erheblich länger gewesen.

Die Diskrepanz zwischen histologischer Struktur und Dignität dieses Tumors erinnert an andere Tumorformen im Bereich des weiblichen Genitale, bei denen aufgrund histologischer Kriterien eine klare Aussage über die Dignität in manchen

Fällen nicht möglich ist, so z.B. an die Granulosa-Zell-Tumoren des Ovars. Weiterhin wissen wir, daß gut ausgereifte adenomatöse Hyperplasien des Endometrium unter abnormer hormoneller Stimulation in invasive Carcinome übergehen können und sich somit potentiell maligne verhalten. Demnach liegt die Annahme nahe, daß die Zellen der hormonellen Erfolgsorgane auch bei bereits bestehender potentieller Malignität aufgrund ihrer strukturellen Kriterien nicht von gutartig proliferierten Zellen abgrenzbar sind.

Aufgrund des histologischen Gesamtbildes möchten wir diese Tumorform retrospektiv als *klarzelliges Myoblastom* bezeichnen und damit zum Ausdruck bringen, daß diese Tumoren im Myometrium potentiell maligne sind, auch wenn sie bei der ersten Untersuchung keinerlei histologische Kriterien der Malignität aufweisen. Dementsprechend wären bereits bei der Erstdiagnose entsprechende klinische Konsequenzen einzuleiten. Erst eine größere Fallzahl wird uns jedoch in die Lage versetzen, bindendere Aussagen zur Prognose dieser seltenen Tumorform zu machen.

Nachtrag bei der Korrektur: Nach Drucklegung dieser Arbeit erschien das Übersichtsreferat von Kurman und Norris, welches die Seltenheit dieser Tumoren und die Schwierigkeiten bei der Beurteilung ihrer Dignität bestätigt.

Literatur

- Kurmann, R. J., Norris, H. J.: Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma. *Cancer* (Philad.) **37**, 1853–1865 (1976)
- Lamesch, A.: Über einen Fall von Hypernephrom des Uterus. *Zbl. Gynäk.* **83**, 1954–1961 (1961)
- Mark, P. M., Koeniger, E. L., Schaupp, K. L.: Malignant granular cell myoblastoma of the uterus. Report of a case. *Obstet. and Gynec.* **32**, 681–687 (1968)
- Rywlin, A. M., Recher, L., Benson, J.: Clear cell leiomyoma of the uterus. Report of 2 cases of a Previously Undescribed Entity. *Cancer* (Philad.) **17**, 100–104 (1964)

Prof. Dr. G. Dallenbach-Hellweg
Abteilung für gynäkologische Morphologie
Universitäts-Frauenklinik
Stadt. Krankenanstalten
Theodor-Kutzer-Ufer
D-6800 Mannheim
Bundesrepublik Deutschland