

(Aus dem Cancerlaboratorium des Croissant rouge, Ankara-Istanbul-Haydarpaşa.)

Über die Metaplasien des Basalzellenkrebses, sein präcanceröses Stadium und den Charakter der bösartigen Geschwulstzellen.

Von

Prof. Dr. H. Hamdi.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Januar 1933.)

Unter den seit 20 Jahren zwecks Diagnostik mikroskopisch untersuchten mehr als 5000 Fällen befanden sich 37 von *Krompecher* (1905) *Basalzellenkrebs* (Retezellen-Matrixcarcinom) bezeichnete Geschwülste. Davon gehörten 22 der äußereren Haut an. Von diesen wurden 14 in der Nasenjochbein- und Nasenlippen, je 2 in der Stirn- und Augenlid- und je 1 in der Ohrgang-, Nabel-, After- und Unterschenkelgegend angetroffen. Die übrigen 15 befanden sich an den mit geschichtetem Plattenepithel bedeckten Schleimhäuten, und zwar 8 am Gebärmutterhals, 3 an der Luftröhre und je 1 am Kehldeckel, dem Zahnfleisch, Rachen und Scheide.

Über die Erscheinungen der an der Haut vorkommenden Geschwülste gaben die Kranken an, daß sie sich zuerst als ein Knötchen bemerkbar machen, welches erst nach 2—5 Jahren Bohnen- bis Nußgröße erreicht und dann erodiert oder geschwürig wird.

Die klinische Entwicklungsform sowie der anatomische Entstehungsbeginn derartiger an den Schleimhäuten gefundenen Gewächse bleibt im Unklaren. Die Patienten erzählen, daß sie seit Jahren ein lokales Unwohlsein empfinden und abnorme Anzeichen bemerken. Es ist aber nicht möglich gewesen zu beurteilen, ob die Gewächse während diesen ersten Erscheinungen entstanden oder sich erst später durch Reize entwickelten. Nur bei einem Fall wurde von Herrn Kollegen *Tevfik-Remzi* bestätigt, daß vor einigen Jahren an der in Frage kommenden Cervix ein leukoplastischer Fleck zu sehen war.

Die zur äußeren Haut gehörigen Geschwülste unserer Fälle finden sich in verschiedenen Entwicklungs- und Ausbreitungsstadien, wodurch wir die klinischen Entwicklungsformen bestimmten konnten, und zwar erscheint der Basalzellenkrebs zuerst an der normalen Haut als mit

dem unbewaffneten Auge kaum sichtbares gräuliches Fleckchen, welches sich bald leicht über die Haut erhebt und einen helleren Ton annimmt. Mit der Zeit verwandelt es sich in ein Knötchen von normaler Hautfarbe. Es wird am meisten erst in diesem Stadium von den Befallenen bemerkt. Das Geschwülstchen vergrößert sich mit den Jahren allmählich und erreicht in 1—5 Jahren Erbsen-, Bohnen- bis Nußgröße. Bei manchen Fällen war nur ein, bei andern aber mehrere solcher Geschwülste vorhanden, die mit den danebenliegenden kleineren Knötchen mitunter zusammengeflossen waren. In diesem Falle bildet sich eine flach kuppelige, mehrere Zentimeter ausgedehnte Geschwulst. Bei manchen Fällen waren diese Neubildungen leicht erodiert oder hatten sich in ein rundliches Geschwür verwandelt, dessen Ränder gekerbt, leicht erhaben oder stark erhöht waren. Diese kraterförmigen Umwandlungen verliehen den jahrelang harmlos erscheinenden Geschwülsten ein verdächtiges Aussehen.

Wenn diese Hautgeschwülste jahrelang ohne verständige Behandlungen bleiben oder mechanischen sowie Heilreizungen unterliegen, verbreiten sie sich manchmal über die Haut, wie bei den Fällen von *Pautrier* und *Hamdi*. Es bilden sich an der normalen Haut mit dem unbewaffneten Auge kaum sichtbare graue Flecke. Wenn diese Flecken einige Quadrat-millimeter Größe erreichen, bedecken sie sich manchmal mit kleinsten, weißlichen, leicht erhabenen Schuppen. Durch weitere Vergrößerungen verwandeln sie sich in über linsengroße Papeln. Durch Abschuppung gewinnt ihre Mitte rötliches Aussehen. Nach dem Zusammenfließen zahlreicher solcher Papeln entstehen handtellergroße, leicht erhabene Platten. Die an deren Rändern sich neu ausbildenden Papeln umgeben die Platten als eine hellrötliche Zone oder als Doppelzone, deren Oberfläche manchmal durch Reiben oder Kratzen leicht, aber nicht andauernd nässend wird. Es ist hier zu bemerken, daß diese Krankheit weder klinische noch histologische Ähnlichkeiten mit der *Pagetschen* Krankheit aufweist, und demnach die Benennung *Pagetoid* nicht am Platze ist. Durch die Vereinigung mehrerer Herde kommen landkartenähnliche Bilder zustande. Sowohl auf den Flecken als auch um sie herum oder auf irgendeiner normalen Hautstelle entstehen zahlreiche Erbsen- bis Nußgröße erreichende Knoten. *Pautrier* vermochte bis 200 zu zählen. In einem unserer Fälle waren sie unzählbar (Abb. 1a, 1b, *Hamdi* und Abb. 1—6, *Pautrier*).

Metastasen bilden sich nur bei älteren Fällen aus, und zwar nicht in den tief gelegenen Eingeweiden, sondern in den unter der Haut liegenden Nachbarlymphknoten. Bei Fällen mit weiten Ausbreitungen über die Haut sind alle klinischen sowie histologischen Entwicklungsformen zu sehen und zu verfolgen.

Unsere zahlreichen mikroskopischen Untersuchungen beweisen, daß diese Art Gewächse unmittelbar durch die Wucherung der Basalzellen (nicht abgeirrter Zellen) der normalen Haut entstehen, und zwar vermehren sich die Basalzellen

an einer ganz beschränkten Stelle der Epithelleisten und bilden aus einigen Zellen hautwärts ausblühende Blüten (Abb. 2 und 3, *Hamdi*). Solche Blüten entspringen manchmal sowohl aus den Hautdrüsenausführungsgängen (Abb. 2 rechts, *Hamdi*)

als auch aus dem epithelialen Haarbalg (Wurzelscheiden). Die neugebildeten Zellen sind länger und größer und färben sich stärker als die normalen. Deshalb fällt die Blüte schon bei schwacher Vergrößerung auf. Durch die Vermehrung der neuen Zellen dehnt sie sich aus. Manchmal entstehen mehrere solcher Blüten nahe aneinander und hängen dann kettenartig zusammen (Abb. 1). Ausgedehnte oder zusammengeflossene Blüten entsprechen den makroskopisch grau erscheinenden Flecken. Im weiteren Verlauf vergrößern sie sich, nehmen eine follicelartige Form an und werden von einer eigenen bindegewebigen Kapsel umhüllt (Abb. 4, *Hamdi*).

Durch Sprießen von Knospen werden die Follikel vermehrt, unregelmäßig und ungleich vergrößert. Dadurch bildet sich ein an der Peripherie bezacktes, lappiges, aber immer eingekapseltes Geschwülstchen (Abb. 2). Ihre Zellen sind

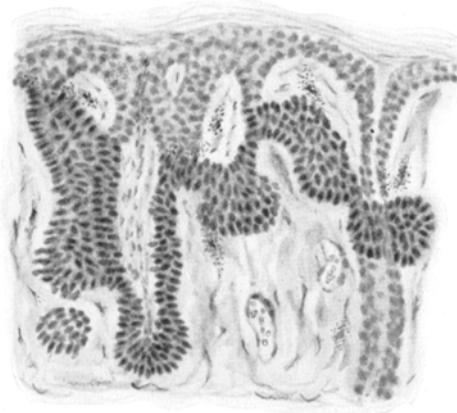


Abb. 1.

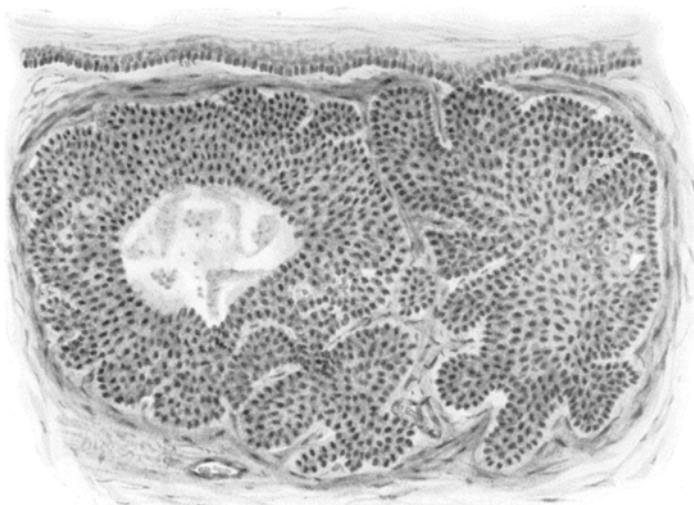


Abb. 2.

nicht mehr so lang wie die jugendlichen. Diese epithelialen Neubildungen hängen mit einem kurzen dünnen Brückchen der Epidermis an und erscheinen makroskopisch wie kleine Knoten, die sich, ihren typischen Bau beibehaltend, langsam vergrößern. Erst bei den Monate oder Jahren alten Geschwülsten findet man spärliche atypische

Epithelherde. Solche Geschwülste entsprechen den makroskopischen bohnen- oder nußgroßen, oberflächlich erodierten oder leicht geschwürgen Gewächsen.

Durch weitere Vergrößerung und Verzweigung der Follikel und Knospen bildet sich der bekannte, klinisch auch ziemlich charakteristische Basalzellenkrebs, der aus von Bindegewebe begrenzten Epithelinseln besteht. Dabei findet man stets im interstitiellen Zwischengewebe sowie in der Umgebung atypische Epithelwucherungen, wodurch die Geschwulstkapsel hier und dort unterbrochen wird. Die Epithelhaufen wurden von älteren Untersuchern (*Cornil* und *Ranvier*) mit gefüllten Röhren verglichen und *épitheliome pavimenteux tubulé* benannt und bestehen aus undifferenzierten Epithelzellen (*épitheliomes indifferencés de type embryonaire* de *Rubens-Duval* et *Lacassagne*, *carcinomes malpighiennes, embryonnaires de Fabre-Dumerg*). Davon sind die an der Peripherie, auf dem Bindegewebe sitzenden zylindrisch, mehr oder weniger palisadenartig angeordnet. Nach der Mitte zu werden die Zellen länglich-eiförmig und dann rundlich-oval und ähneln den apokrinen Drüsenzellen. In manchen Fällen sind die Zellen feinwabig und so charakteristisch ausgebildet, daß wir den *Basalzellenkrebs überhaupt als ein ausschweißdrüsenzellartig ausgebildeten Zellen gebildetes Gewächs annehmen möchten*. Die Geschwulstzellen werden grob vakuoliert, um endlich blasig zu zerfließen. Dadurch entwickeln sich im zentralen Teile der größeren oder älteren Zellmester cystenartige Räume, welche manchmal von Geschwulstzellen drüsenartig umgrenzt und zuweilen eine mit Zellresten beigemengte geronnene homogene Masse enthalten, die man als schwielartiges Sekret oder ähnliches Umwandlungszeugnis der Geschwulstzellen ansehen könnte.

Die wahrscheinlich längere Zeit andauernde Aufsaugung dieses sekretartigen Stoffes regt die Wucherungsfähigkeit der epidermalen Zellen an. Dadurch erfolgt die ausgebreitete Entstehung neuer Gewächse, die nichts metastasenartiges aufweist. Es ist möglich, daß die Resorption der sekretähnlichen Produkte der bösartigen Gewächse die Ansiedlung und Vermehrung der sich in entfernten Orten absetzenden Zellen erleichtert. Die verspäteten Metastasenbildungen (Fall von Prof. *Kemal* im Lehrkrankenhaus Gühane: 8 Jahre nach rationeller Brustdrüsenerkrebssoperation beobachtete Metastase in der Schlüsselbeingrube) nach Entfernung der Erstgeschwülste wären durch das Nichtvorhandensein eines solchen wachstumsanregenden Stoffes zu erklären.

Nach Entwicklung und Verlauf zu schließen, zeigt der Basalzellenkrebs im Anfange sowohl klinisch als auch histologisch einen monate- oder jahrelang andauernden gutartigen Charakter, um erst nach Verlauf dieses Stadiums krebsartig zu werden. Dieses gutartige Gewächs unterscheidet sich makroskopisch und mikroskopisch von den sonst bekannten gutartigen Geschwülsten der Epithelien und der *Bowenschen Präcancerose*. Wie bei diesen schließt sich an sie ein Krebs von eigener Art an. Aus diesen Gründen heraus betrachten wir das gutartige Stadium des Basalzellenkrebses als eine *Basalzellenpräcancerose*.

Die jugendlichen Zellen der Basalzellenpräcancerose bilden sich manchmal zu einer Art von Plattenepithel aus und dadurch entsteht ein Stachelzellenkrebs oder *Canceroid*. Bei solchem durch Entartung entstandenen Plattenepithelkrebs findet man stets hier und da kennzeichnende Inseln und „Felder“ von Basalzellen, während sie bei gewöhnlichen Plattenepithelkrebsen, wenn diese auch durch Vermehrung der Basalzellen

entstehen, nur an der Basalschichte oder an den in Auswucherung begriffenen Stellen der Krebsinseln zu finden sind¹.

In seltenen Fällen trifft man in derartig entstandenen Epitheliomen aus schaumartig vakuolierten oder blasigen Zellen bestehende Stellen, welche von französischen Autoren (*Pautrier, Masson*) besonders von *Nicod* (Lausanne) beschrieben und Epithelioma à cellules claires (Abb. 1, 3, *Nicod*) benannt worden sind. Diese Stellen bilden sich, nach unseren Untersuchungen zu schließen, durch talgdrüsenzellartige Ausbildung der jugendlichen Zellen. Auf derartige Bildungen trifft man auch bei dem gewöhnlichen Plattenepithelkrebs.

Es sind aus schleimdurchtränktem Stroma und aus becherzellähnlichen Zellen mit endokriner Kernlage (Abb. 2, *Nicod*) begrenzten Epithelialnestern bestehende zylindromatöse Stellen beobachtet worden. Solche Gebilde kommen in den in drüsenzellartiger Differenzierung begriffenen Bezirken vor. In manchen Fällen trafen wir in diesen multimetaplastischen Gewächsen auf vereinzelte, den im Colostrum vorhandenen fetttröpfchenartigen Zellen ähnelnden vakuolierten Zellen und einkernigen Xanthomzellen. Eine Meinung darüber können wir bis auf weitere Beobachtungen noch nicht ausdrücken.

Der Basalzellenkrebs weist im Vergleich mit anderen bösartigen Geschwülsten die jugendlichsten Zellen, dagegen die geringste Bösartigkeit auf. Je mehr sich diese Zellen durch Differenzierung normalen reifen, oder homologen Zellformen annähern, desto bösartiger wird das Gewächs. Demnach erscheint es, daß die bösartigen Geschwulstzellen trotz ihrer außerordentlichen Vermehrungsfähigkeit nicht embryonalen Charakters sind, sondern die normale Grenze überschreitende, hochentwickelte Zellen darstellen. Auch die bösartigen mesenchymalen Geschwulstzellen sind nicht embryonaler Zellform wie angenommen wird, sondern, wie z. B. ausgereifte Knochenmarkzellen und Osteoclasten, reife mesenchymale Zellformen. Durch diese Hochausbildung bedingt passen sich Geschwulstzellen dem Funktions-, Proliferations- und Nutritionsvermögen des Organismus nicht an, und unterliegen nicht den naturgemäßen Bestimmungen wie die in Ausgleichs-, Ausheilungs- und Anpassungsvorgängen vorkommenden oder das embryonale Gewebe bildenden jugendlichen Zellen. Auch die abgesprengten embryonalen Zellen verwandeln sich erst nach weiterer Ausbildung in Geschwulstzellen. Aus dieser Hochdifferenzierung erklärt sich die Selbständigkeit der bösartigen Zellen, die sich auch, wie *A. Fischer* angibt, in der Gewebekultur durch ihre Fähigkeit, aus Blutserum als einziger Nahrung zu

¹ Von manchen Seiten wurden Widersprüche gegen *Krompechers* Benennung „Basalzellenkrebs“ erhoben, weil auch alle Plattenepithelkrebs durch Basalzellenwucherung entstehen. Wegen seinen stets vorhandenen kennzeichnenden Merkmalen halten wir diese Widersprüche für unbegründet. Deshalb versteht ja auch jeder Pathologe heutzutage, was darunter gemeint wird.

leben und stark zu wuchern, äußert, was normale Zellen in diesem Umfange nicht können. Wieder durch diese ihre Hochausbildung sind die Geschwulstzellen imstande, normale Zellen schädigend zu vernichten. Eine ähnliche Fähigkeit wird bei manchen normaler Weise hochdifferenzierten Zellen (Osteoclasten, Riesenzellen, Chorionepithelien) beobachtet aber nicht bei embryonalen Zellen.

Schrifttum.

- Borst:* Die Klinik der bösartigen Geschwülste. *Zweifel* und *Payr*, Bd. I. 1924. — *Bowen:* J. of cutan. Dis. 1912, 1915. — *Cornil* u. *Ranvier:* Angef. nach *Menetrier*. — *Darier:* 10. Congrès dermat. et syph., Berlin 1904; *Précis Dermat.* 1928. — *Fischer, A.:* Gewebebüchtlg 1930. — *Hamdi, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. Danzig 1927. — *Krompecher:* Beitr. path. Anat. 1905, 1908. — *Menetrier:* Le Cancer 1927. — *Masson:* Angef. nach *Nicod*. — *Nicod:* Schweiz. med. Wschr. 1928. — *Pautrier et Archambault:* Bull. Assoc. franç. Étude Cancer. 1927.
-