

GESCHWÜLSTE

BEARBEITET VON

A. v. ALBERTINI · A. BUTENANDT · H. DANNENBERG
G. DOMAGK · W. FISCHER · H. HAMPERL

REDIGIERT VON
F. BÜCHNER

MIT 98 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1956

ALLE RECHTE,
INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN

OHNE AUSDRÜCKLICHE GENEHMIGUNG DES VERLAGES
IST ES AUCH NICHT GESTATTET, DIESES BUCH ODER TEILE DARAUS
AUF PHOTOMECHANISCHEM WEGE (PHOTOKOPIE, MIKROKOPIE) ZU VERVIELFÄLTIGEN

© BY SPRINGER-VERLAG OHG, BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG 1956

PRINTED IN GERMANY

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

F. BÜCHNER

E. LETTERER

F. ROULET

SECHSTER BAND

ENTWICKLUNG · WACHSTUM
GESCHWÜLSTE

DRITTER TEIL



SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1956

14.11.1
8360
(9/3)

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Allgemeine Systematik der Geschwülste. Von Professor Dr. A. v. ALBERTINI-Zürich	1
1. Die histogenetische Klassifikation	4
2. Die Klassifizierung nach dem Verhaltensprinzip	6
3. Die regionale Klassifikation	9
4. Die embryologische Klassifikation	9
5. Die ätiologische Klassifikation	12
Schlußbetrachtungen	16
Literatur	16
Die Morphologie der Tumoren. Von Professor Dr. H. HAMPERL-Bonn. Mit 48 Ab- bildungen	18
Einleitung: Abgrenzung und Einteilung der Tumoren	18
a) Abgrenzung des Tumorbegriffes S. 18. — b) Einteilung der Tumoren S. 22.	
I. Die Tumorzelle	24
1. Zellkern	24
Kerngröße S. 24. — Chromosomen S. 27. — Mitose S. 32. — Amitose S. 35. — Kernkörperchen S. 36. — Kern-Plasmarelation S. 38.	
2. Cytoplasma	38
Zentralapparat S. 39. — GOLGIS Binnennetze S. 39. — Mitochondrien S. 39. — Elektronenmikroskopische Befunde S. 41. — Cytoplasmaeinschlüsse S. 44.	
II. Das Tumorgewebe	46
1. Anaplasie und Differenzierung	46
2. Gefäße und Nerven	54
3. Geschwulststroma	56
4. Mischtumoren	58
III. Das Tumorwachstum	59
1. Geschwulstanlage: uni- und multizentrische Geschwulstentstehung	59
2. Erstes Wachstum der Geschwulstanlage	63
3. Ersetzendes Wachstum — Tumoren „in situ“, Präcancerose.	65
4. Expansives und infiltrierendes Wachstum	73
5. Kontinuierliches und diskontinuierliches Wachstum. — Metastasenbildung	76
6. Destruktives und exstruktives Wachstum	84
7. Das Wachstumstempo	86
8. Rückbildungserscheinungen	87
9. Physikalisch bedingte Veränderungen	90
10. Die makroskopische Beschaffenheit der Tumoren	92
Schluß	93
Literatur	94
Nachtrag zur Literatur	105
Die Biochemie der Geschwülste. Von Professor Dr. A. BUTENANDT-München und Dozent Dr. H. DANNENBERG-München	107
A. Entstehung der Geschwülste	107
I. Definition der kreberzeugenden Wirkung	107
II. Kreberzeugende Außenfaktoren	108
1. Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	108
a) Konstitution und Wirksamkeit	108
b) Physikalische Eigenschaften der kreberzeugenden Kohlenwasserstoffe	116
c) Verhalten der kreberzeugenden Kohlenwasserstoffe im Stoffwechsel	117
d) Biologische Wirkung der carcinogenen Kohlenwasserstoffe	120

	Seite
2. Aromatische Amine	121
a) Konstitution und Wirksamkeit	121
b) Biologische Aktivität	127
c) Verhalten im Stoffwechsel	128
3. Mustards, Äthylenimine und Epoxyde	132
4. Urethan	136
5. Halogenierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe	137
6. Kunststoff-Folien	137
7. Anorganische Verbindungen	138
8. Physikalische Einflüsse	139
a) Ultraviolettlicht	139
b) Ionisierende Strahlung	141
III. Bedingt krebsauslösende Verbindungen	142
IV. Tumorerzeugende Virusarten	146
V. Zur endogenen Krebsentstehung	148
VI. Zur Frage der Tumorentstehung: Über den Wirkungsmechanismus krebs- erzeugender Stoffe	153
B. Chemie und Stoffwechsel der Tumoren	157
I. Anorganische Bestandteile	157
1. Metalle	158
2. Nichtmetalle	160
3. Wassergehalt und Wasserstoffionenkonzentration	161
II. Organische Bestandteile	161
1. Lipoide	161
2. Kohlenhydrate und Zwischenprodukte des Kohlenhydratabbaus und des Citronensäurecyclus	164
Glucose und phosphorylierte Verbindungen des Kohlenhydrat- abbaus S. 165.	
3. Aminosäuren und Proteine	168
Freie Aminosäuren S. 168. — Aminosäuren der Proteine S. 169. — d-Aminosäuren S. 171. — Stoffwechsel S. 176.	
4. Nucleinsäuren	177
Desoxyribonucleinsäure S. 178. — Ribonucleinsäure S. 179. — Nekrose S. 181. — Zusammensetzung der Nucleinsäuren S. 181. — Stoffwechsel S. 183.	
5. Vitamine	184
III. Enzymsysteme	186
1. Enzyme des Kohlenhydratabbaus und der biologischen Oxydation	186
a) Glykolyse	187
b) Enzyme der Glykolyse	189
c) Citronensäurecyclus	190
d) Oxydationsfermente	193
e) Oxydative Phosphorylierung	195
2. Enzyme des Eiweißstoffwechsels	196
3. Nucleinsäurespaltende Enzyme	200
4. Hydrolasen	201
a) Fett- und esterspaltende Enzyme	201
b) Phosphatasen	202
5. Andere Enzymsysteme	203
C. Chemie und Stoffwechsel des Tumorträgers	204
I. Leber und Nebenniere	204
II. Bestandteile von Blut und Serum	207
III. Ausscheidung von Steroiden im Harn	210
Zusammenfassungen	211
Literatur	211
Die experimentelle Geschwulstforschung. Von Professor Dr. G. DOMAGK-Wuppertal- Elberfeld. Mit 41 Abbildungen	242
I. Spontanumoren der Laboratoriumstiere und der Haustiere	242
II. Die Bedeutung der Vererbung für die Krebsentstehung im Experiment	246
III. Die experimentell erzeugten Tumoren	248

	Seite
IV. Abhängigkeit der Tumorentstehung von der Umgebungsreaktion, von Gefäßen, Bindegewebe, Nerven	269
V. Die Transplantationstumoren	272
VI. Cytologie und Cytochemie der bösartigen experimentellen Tumoren.	280
VII. Resistenz und Immunität bei Tumoren.	306
VIII. Therapeutische Maßnahmen	315
Nachtrag	327
Literatur	332
Die Ätiologie der Geschwülste. Von Professor Dr. W. FISCHER-Jena. Mit 9 Abbildungen	368
Einleitung	368
I. Äußere Faktoren, exogene Ursachen, sog. Reizgeschwülste	370
1. Berufskrebse	370
2. Ergebnisse der geographischen Pathologie	380
Einfluß der Ernährung und der Genußmittel	380
3. Mechanische, besonders traumatische Faktoren bei der Krebsentstehung	386
4. Strahlende Energie als Ursache von Tumoren	389
5. Belebte Wesen und Viren als Krebserreger	390
II. Endogene Faktoren (dysontogenetische Tumoren)	398
Nachtrag. Von Dr. E. GRUNDMANN-Freiburg i. Br.	422
Literatur	432
Literatur zum Nachtrag (S. 422)	440
Namenverzeichnis	443
Sachverzeichnis	478

Allgemeine Systematik der Geschwülste.

Von

A. VON ALBERTINI-Zürich.

Im Vorwort seines Buches „die krankhaften Geschwülste“, Berlin 1863, spricht RUDOLF VIRCHOW vom Versuch einer *neuen Ordnung des onkologischen Wissens*. Diesen Zeitpunkt darf man mit vollem Recht als die Geburtszeit einer wissenschaftlichen Systematik der Geschwülste bezeichnen, denn bis dahin basierte die Geschwulstforschung auf der humoralpathologischen Betrachtung und eine wissenschaftliche Ordnung war auf dieser Grundlage kaum denkbar. VIRCHOW war sich darüber im klaren, daß er mit seinem Versuch, d. h. mit seiner Auffassung gegen die „uralte humoralpathologische Überlieferung“ verstoße, da sein Versuch auf der von ihm selbst entwickelten Cellularpathologie beruhte.

Was VIRCHOW 1863 getan hat, entspricht dem allgemeinen Plan naturwissenschaftlicher Forschung, die sich in all ihren Teilgebieten in der gleichen Art und Folge vollzieht, es wird vorerst Material gesammelt. An Hand einer möglichst umfangreichen Sammlung von Einzelercheinungen und durch die analytische Verarbeitung des gesammelten Gutes wird die Ausgangslage für eine Gruppierung der Einzelercheinungen geschaffen, und so ist die Möglichkeit gegeben, sie dem Verständnis näherzubringen. Das Ordnen der Materie erfolgt nach bestimmten Leitprinzipien, je konsequenter diese Prinzipien befolgt werden, um so einheitlicher wird die aus dem Ordnen hervorgehende „*Systematik*“. Auf diese oder ähnliche Weise sind die zahlreichen Systeme der Naturwissenschaften entstanden, in der Chemie das periodische System der Elemente, in der Botanik und Zoologie die entsprechenden Systeme usw. Allen gemeinsam ist das Ordnen, verschieden hingegen sind die Ordnungsprinzipien, ja selbst innerhalb der einzelnen Systeme können verschiedene Prinzipien zur Anwendung gelangen. Das ist durchaus denkbar, ohne daß ein solches Vorgehen der logischen Grundlage zu widersprechen braucht. Auch in der Medizin sind wir oft gezwungen, verschiedene ordnende Prinzipien anzuwenden, um eine Systematik der oft sehr verschiedenartigen Einzelercheinungen zu erreichen. Ganz besonders ausgesprochen begegnen wir dieser Sachlage in der Pathologie; während wir z. B. in der normalen Anatomie, abgesehen von einigen wenigen Varianten, geradezu mit der Konstanz der morphologischen Erscheinungen rechnen können, müssen wir uns für jeden Sektor der Pathologischen Anatomie darüber im klaren sein, daß jedes System nur ein mehr oder weniger vollständiges Skelet sein kann, weil die Fülle der Erscheinungen so mannigfaltig und inkonstant zu sein pflegt. Dieser Satz gilt für die *echten Geschwülste* in ganz besonderem Maße. Es gibt wohl kaum ein Gebiet der Pathologischen Anatomie mit so großer Variationsbreite der morphologischen und biologischen Erscheinungen wie gerade die Onkologie, und es hat sich gezeigt, daß die Varianten um so größer und zahlreicher werden, je eingehender man die Analyse betreibt. Dies mag der Hauptgrund dafür sein, daß wir beim heutigen Stand der Geschwulstlehre Mühe haben, ein einheitliches und allgemeingültiges System aufzustellen.

Für VIRCHOW war in dieser Hinsicht die Lage noch weit einfacher, als er sich entschloß, mit der „uralten humoralpathologischen Überlieferung“ aufzuräumen

und das onkologische Wissen nach den Gesichtspunkten und Gesetzen seiner Cellularpathologie neu zu ordnen. Er verfügte über eine eigene Materialsammlung und konnte sie in souveräner Weise auf der selbst geschaffenen Grundlage ordnen. Er besaß auch schon das notwendige Ordnungssystem, das er selbst als den „genetischen Standpunkt“ bezeichnete. Die Idee eines *histogenetischen Systems der Geschwülste* stammt demnach von VIRCHOW, wenigstens in der brauchbaren Form, wie sie uns heute vorliegt. Einschränkend muß allerdings zugegeben werden, daß die Grundidee von JOHANNES MÜLLER schon eindeutig ausgesprochen worden war, die Realisation war aber VIRCHOWS Leistung. VIRCHOW ist zur Erlangung seines Zieles klar sehend und folgerichtig vorgegangen, indem er arbeitshypothetisch ein histogenetisches System postulierte, in das jede neue Beobachtung eingefügt werden konnte. Mit Fug und Recht darf man behaupten, daß unser, heute am weitesten verbreitetes, histologisch-histogenetisches System der Geschwülste durch VIRCHOW geschaffen wurde.

VIRCHOWS Pionierleistung auf diesem Gebiet erscheint uns um so erstaunlicher, als wir einerseits feststellen müssen, daß sein System heute noch weitgehend Geltung hat und trotz der erheblichen Fortschritte der Krebsforschung, besonders auf dem experimentellen Gebiet, im Prinzip nicht überholt ist; andererseits steht fest, daß VIRCHOW zur Zeit dieser Schöpfung über das Wesen dessen, was wir heute als echte Geschwülste auffassen, noch unvollständig orientiert war, und daß seine Versuche einer Definition noch tief in den Anfängen steckten, d. h. sie befanden sich noch im Zustand des Werdens (in statu nascendi), in der Gestalt einer etwas weitschweifenden Umschreibung von Eigenschaften.

VIRCHOW forderte mit Recht als Primat die Festlegung des Wesens der in Frage stehenden Affektion, d. h. was man unter Cancer zu verstehen habe, ob den echten Krebs, das Carcinom oder den damals schon bekannten syphilitischen Schanker oder den Wasserkrebs, die Noma. Er forderte: 1. daß die Geschwülste zunächst objektiv nach ihrem Wesen beurteilt werden, d. h. nach ihren Eigenschaften, und 2. daß ihre Bedeutung für andere Teile des Körpers oder für den ganzen Körper an zweite Stelle gerückt werde.

Er ist der Ansicht, daß es eine „schlimme, wissenschaftliche Methode“ sei, die Klassifikation auf diese sekundären Auswirkungen abzustellen.

Es ist denkbar, daß jene Pathologen, welche auch heute noch das klinische Verhalten der Geschwülste (d. h. Gut- oder Bösartigkeit) als Klassifikationsprinzip ablehnen und es als unwissenschaftlich bezeichnen, sich auf VIRCHOW berufen. Ich glaube aber, daß dies nicht richtig ist, denn VIRCHOW widerlegt es selber. Es ist nur zutreffend, daß er (der Pathologe) die klinische Bedeutung an zweite Stelle gerückt hat, während er an erster Stelle eine Identifizierung der in Frage stehenden zerstörenden Affektion „auf wissenschaftlicher Basis“ verlangte. Andererseits hat auch VIRCHOW bei den echten Geschwülsten die Unterscheidung von gut- und bösartig durchgeführt und wirklich versucht, sie in sein System einzubauen, indem er die homologen als die gutartigen und die heterologen als die bösartigen bezeichnete. Ja mehr, er wies sogar schon darauf hin, daß die Bösartigkeit verschiedene Grade aufweisen könne, und er sprach schon von einer „Skala der Bösartigkeit“. Er schreibt weiter, daß man mit der Scheidung (in gut- und bösartige Geschwülste) die erste Grundlage gewonnen habe für eine praktische Beurteilung der Geschwülste und insofern habe diese Art der anatomischen Scheidung, welche ja zugleich dem genetischen Moment voll Rechnung trage, auch eine physiologische Bedeutung und einen unmittelbaren praktischen Wert.

VIRCHOW hielt es für ganz unmöglich, irgendeinen befriedigenden Gesichtspunkt der Klassifikation aufzufinden, der nicht in der inneren Natur der Ge-

schwülste selbst begründet wäre, der nicht von ihrer inneren Einrichtung und ihrer Entstehung ausgeht.

Da zu jener Zeit (1863) weder Chemie noch Physiologie Anhaltspunkte für diese inneren Einrichtungen gaben, war man nach VIRCHOW auf die Anatomie allein angewiesen, und es lag deshalb nahe, daß man versuchte, eine *anatomisch-genetische Einteilung* vorzunehmen. Er betrachtete es als großen Fortschritt, als man sich der Überzeugung nicht mehr verschließen konnte, daß gewisse Geschwülste Übereinstimmung mit gewissen Teilen des Körpers zeigen. Erst Histologie und Embryologie brächten uns wirklich weiter, erst durch DÖLLINGER sowie durch SCHWANN und JOHANNES MÜLLER sei der feinere Bau sowohl der Gewebe als auch der Geschwülste Gegenstand der wissenschaftlichen Untersuchung geworden, erst von da an habe sich die Kenntnis der Geschwülste so weit gefestigt, daß man gegenwärtig (1863), nahezu wenigstens, eine *Klassifikation auf anatomisch-genetischer Grundlage* aufstellen könne.

Die geschilderte Konzeption von VIRCHOW erscheint um so größer und erstaunlicher, als sie in den vergangenen 100 Jahren trotz der Fortschritte der Geschwulstforschung an grundlegender Bedeutung nichts verloren hat. Dies erhellt schon aus der Tatsache, daß die histologisch-histogenetische Betrachtung noch immer die einzige umfassende Methode für ein System der Geschwülste darstellt, und weil sich trotz aller erkenntnistheoretischen Fortschritte kein Weg zu einer neuen Art der Systematik gezeigt hat.

Die meisten Forscher aus der neueren Zeit, die sich mit dem Fragekomplex der Geschwulstsystematik befaßt haben, kommen zum Schluß, daß die histogenetische Klassifikation der Geschwülste für uns die Methode der Wahl ist. So bejaht BORST in seiner „Lehre von den Geschwülsten“ (1902) die Frage, ob eine histogenetische Betrachtungsweise, trotz der Unsicherheit der Beobachtung, als leitendes Prinzip für eine Einteilung der Geschwülste in Betracht komme. Er empfiehlt allerdings eine *kombinierte morphologische und histogenetische Betrachtungsweise*, daneben müsse man die *biologischen* Verhältnisse mit in den Kreis der Betrachtung ziehen. Das wirkt sich bei BORST auch praktisch aus, indem er seine Geschwulsteinteilung mit einer Hauptgruppe beginnt, die er als: Bindsbstanzgeschwülste mit vollkommener Gewebsreife (sog. gutartige Bindsbstanzgeschwülste) einer dritten Gruppe gegenüberstellt, welche bezeichnet ist als: Bindsbstanzgeschwülste mit unvollständiger Gewebsreife (= Sarkome). Hier wird also von BORST das Prinzip des biologischen Verhaltens sogar in den Vordergrund gestellt.

Auch andere Pathologen stellen das *Verhaltensprinzip* in den Vordergrund; so findet man im Lehrbuch von ROUSSY, LEROUX und OBERLING (1950) eine Einteilung der Geschwülste in zwei scharf zu trennende Kategorien, die gutartigen und die bösartigen Geschwülste. Diese Unterscheidung ist nach den Autoren nicht nur klinisch begründet, sondern auch durch die verschiedenen histologischen und biologischen Eigentümlichkeiten, vielleicht auch durch verschiedene ätiologische Bedingungen. — Diese Einstellung zum Problem der Systematik braucht uns bei diesen Autoren keineswegs zu erstaunen, da sie aufs engste mit der Therapie verbunden sind; ihre Geschwulstpathologie will nicht Grundlagenforschung, sondern in erster Linie Zweckforschung sein, darum muß auch ihre Systematik zweckdienlich sein und deshalb steht für sie, bei aller wissenschaftlichen Einstellung zum Problem, das Verhaltensprinzip im Vordergrund.

Das *Verhaltensprinzip* wird von vielen Pathologen als unwissenschaftlich abgelehnt, eine extreme Einstellung, die ihre theoretische Berechtigung haben mag im Sinne des Wortes: „l'art pour l'art.“ Der Pathologische Anatom von

heute hat aber noch andere Aufgaben zu erfüllen, er hat die Verpflichtung, sich und sein histopathologisches Können dem therapietreibenden Arzt zur Verfügung zu stellen; der aber benötigt mehr als eine theoretisch unanfechtbare Diagnose, die ihm vielleicht überhaupt nichts sagt oder ihn jedenfalls über die Prognose, und wenn sie auch nur mutmaßlich wäre, nicht genügend orientiert. Es ist jedenfalls bemerkenswert, daß schon VIRCHOW das Verhaltensprinzip, wenn auch an zweiter Stelle, in seiner Systematik eingesetzt hat, desgleichen BORST, während v. HANSEMANN und LUBARSCHEK nur das *morphologische Prinzip* anerkannten. Ich werde später zu zeigen versuchen, daß das klinische Prinzip keineswegs so unwissenschaftlich ist, wie es viele Pathologen glauben möchten.

In klarer, eindeutiger Weise nimmt WILLIS (1948) Stellung zum Problem der Geschwulstsystematik. Als Leitregel gibt er folgendes an: „Unsere Gruppierung sollte einfach und grundlegend sein, die Schaffung von künstlichen Untergruppen sollte so weit als möglich vermieden werden.“ Auch für WILLIS ist die histogenetische Klassifikation fraglos die geeignetste Grundlage jeder wissenschaftlichen Systematik. Daneben anerkennt er aber auch andere Möglichkeiten, so an zweiter Stelle die *Klassifikation nach dem Verhalten* und an dritter bis fünfter Stelle nennt er weitere Möglichkeiten, welche aber nach seinem Dafürhalten *ungeeignete Grundlagen* darstellen, nämlich:

1. die regionale Klassifikation,
2. die embryologische Klassifikation und
3. die ätiologische Klassifikation.

Diese klare Disposition von WILLIS scheint mir gut geeignet als Diskussionsbasis der verschiedenen Möglichkeiten zur systematischen Ordnung der Geschwülste, weshalb ich mich in der nachfolgenden Besprechung an WILLIS' Disposition halten werde.

1. Die histogenetische Klassifikation.

Eine histogenetische Klassifikation basiert nach WILLIS darauf, daß die Geschwülste denjenigen *Geweben* entsprechen, aus denen sie hervorgehen. Das setzt also voraus, daß man das Muttergewebe kennt. Das ist aber nicht immer der Fall, denn alle Geschwülste zeigen histologisch, sowohl in struktureller als auch in cellulärer Hinsicht, mehr oder weniger weitgehende Abweichungen vom Verhalten der Ursprungsgewebe, so daß wir gar nicht immer in der Lage sind, die Herkunft oder Abstammung des Geschwulstgewebes anzugeben. Meines Erachtens muß scharf unterschieden werden zwischen dem, was wir *histologisch* (d. h. objektiv) feststellen, und dem, was wir subjektiv interpretieren, also das, was wir aus diesen Feststellungen ableiten, die *histogenetische Hypothese*. MALLORY hat 1923 mit vollem Recht gesagt, daß die Geschwülste auf einer histologischen Basis, d. h. analog den Normalgeweben klassifiziert werden sollten, widerspricht sich dann allerdings selbst, wenn er weiter fordert, daß die Geschwülste nach der Zelle und nicht nach irgendwelchen Eigenheiten von sekundärer Bedeutung, z. B. nach der Wuchsart oder der Anordnung der Zellen, bezeichnet werden sollten. Damit stellt MALLORY die Cytologie in den Vordergrund der Systematik.

WILLIS weist selbst auf einige Schwierigkeiten der histogenetischen Systematik hin. Als ersten Punkt erwähnt er die, wenn auch seltenen, Mängel der Präzision in der Systematik und Benennung der Normalgewebe (Beispiele: Endothel, Mesothel usw.). Als zweiten Punkt hebt er die Unsicherheit in bezug auf die Beurteilung des Geschwulstmatrixgewebes hervor, d. h. daß wir nicht immer genau angeben können, „von welchem Gewebe eine Geschwulst abstammt“. Das sind eben jene Fälle, bei denen unsere histogenetische Hypothese versagt

oder zu Fehlschlüssen führt. Dies gilt z. B. für die metaplasierenden Geschwülste oder auch für solche, die auf dem Boden einer Gewebismetaplasie entstanden sind. In diesen Fällen täuscht das Ergebnis der Metaplasie ein falsches Ausgangsgewebe vor. Die gleiche Gefahr besteht auch für die Prosoplasie. Aber auch sonst ist zuzugeben, daß wir immer wieder gelegentlich Geschwülsten begegnen, deren Struktur wir keinem Normalgewebe angleichen können. An sich sind solche Ausnahmen noch kein Grund für eine völlige Ablehnung des Verfahrens, wie sie McCALLUM in seinem Lehrbuch noch 1940 postuliert, wenn er schreibt: „Die histogenetische Klassifikation ist zum mindesten unbefriedigend, da wir so oft nicht in der Lage sind zu sagen, welchem Gewebe ein Tumor am meisten ähnlich ist oder den Ort anzugeben, von dem der Tumor effektiv ausging.“ WILLIS schreibt dazu, eine solche Stellungnahme eines erfahrenen Pathologen sei unverständlich und er behauptet das Gegenteil, für die meisten Geschwülste sei der Beweis ihrer Herkunft klar und schlüssig, der „gute Glaube“ sei überflüssig. Hingegen gibt er zu, daß bei einigen kleinen Gruppen von Geschwülsten der gewebliche Ursprung noch immer unsicher sei, und daß ja auch gezeigt wurde, daß gewisse anaplastische Geschwülste nicht klassifizierbar seien.

WILLIS ist demnach ein ziemlich vorbehaltloser Verfechter der histogenetischen Systematik, während andere Autoren die Histogenese nur mit Einschränkung als leitendes Prinzip anerkennen können. Ich bin der Ansicht, daß eine solche vorsichtige Einstellung durchaus berechtigt ist; auch dann, wenn unsere Rückschlüsse vom objektiv betrachteten Struktur- und Zellbild auf ein bestimmtes Ausgangsgewebe in den meisten Fällen zutreffen mögen, bleiben sie doch eine subjektive Annahme und haben nicht die Beweiskraft einer objektiven morphologischen Feststellung. Ich halte es deshalb für richtig und unerläßlich zu betonen, daß jeder histogenetischen Systematik nur die Bedeutung einer *Arbeitshypothese* zuerkannt werden kann. Da sich aber diese Hypothese auf ein objektives, streng wissenschaftliches Verfahren stützt, nämlich auf die histologische Analyse des Geschwulstgewebes, schiene es mir richtiger zu sein, den Begriff der histogenetischen Methode auch begrifflich mit der Morphologie zu koppeln und das ganze als „*histologisch-histogenetisches System*“ zu bezeichnen.

Im Zusammenhang mit dieser Besprechung erscheint es mir notwendig, noch kurz auf die Frage einer *cytologischen Systematik* der Geschwülste einzugehen, wie sie z. B. von MALLORY gefordert wurde. Es ist wohl richtig, daß wir die Cytologie der Geschwülste bei der Diagnosestellung oft anwenden, vor allem dann, wenn wir die Gewebsart als ganzes nicht beurteilen können, weil die morphologischen Abweichungen zu groß sind, oder wenn die Zellen überhaupt keinen zusammenhängenden Gewebsverband mehr bilden. In solchen Fällen (es handelt sich dabei um die eher seltenen Geschwulsttypen von maximal anaplastischem Charakter mit extremer Entdifferenzierung) können wir nicht die Histologie, sondern nur *noch die Cytologie* zur Diagnose verwenden, meist aber auch dies nur unbestimmt mit Ausdrücken wie Rundzelle, Würfelzelle, Spindelzelle usw. Es handelt sich aber hierbei nicht um ein Prinzip der allgemeinen Systematik, sondern eher um die Frage der speziellen Nomenklatur, die wir erst später berühren werden.

Ich komme also hier *vorläufig zum Schluß*, daß eine einseitig histogenetische Klassifikation als Prinzip der Systematik keine befriedigende Lösung sein kann, da die *histogenetische* Ordnung nur im Sinne einer *Arbeitshypothese* angewendet wird. Da sie sich aber im wesentlichen auf den objektiven histologischen Befund stützt, wäre es meines Erachtens richtiger, als Prinzip von einer *histologisch-histogenetischen Klassifikation* im Sinne von BORST zu sprechen.

2. Die Klassifizierung nach dem Verhaltensprinzip.

Auch WILLIS teilt die Auffassung der oben genannten Pathologen¹, wenn er schreibt, daß wir neben dem Prinzip einer histogenetischen Klassifikation die weitere Möglichkeit einer Gruppierung nach dem Verhalten benötigen; auch wenn sie biologisch weniger grundsätzlich sei, so komme ihr doch eine *große praktische Bedeutung* zu wegen ihrer Beziehung zum klinischen Verhalten und zur Prognose. Die Frage nach der Bedeutung dieses Verhaltensprinzips ist in den letzten Jahren durch BÜNGELERS Auseinandersetzung mit der klassischen Auffassung des Malignitätsprinzips reaktiviert worden. BÜNGELER hat in zahlreichen Arbeiten zu zeigen versucht, daß die sog. gutartigen Geschwülste überhaupt keine echten Geschwülste, sondern *Anpassungshyperplasien* sind. Er faßt sie als regulierte Wachstumsstörungen auf und erblickt darin den Unterschied zu den echten Geschwülsten. Wenn BÜNGELERS Auffassung zu Recht besteht, dann könnten die „gutartigen Geschwülste von heute“ aus der Onkologie eliminiert werden. Damit wären wir auch von unseren Sorgen um das Malignitätsproblem befreit, echte Geschwulst wäre dann gleichbedeutend mit bösartiger Geschwulst. Allerdings wird diese scheinbare Vereinfachung dadurch wieder hinfällig, daß das morphologische Malignitätsproblem nur auf eine andere Ebene verschoben wird, indem dann die histologische Differentialdiagnose die Abgrenzung zwischen Anpassungshyperplasie und bösartiger Geschwulst statt zwischen gut- und bösartiger Geschwulst betreffen würde, was de facto kein Unterschied wäre. Da hier die Bedeutung des Verhaltensprinzips für die allgemeine Geschwulstsystematik diskutiert werden muß, können die Probleme der Malignität nicht außer acht gelassen werden. In diesem Zusammenhang muß auch der von BÜNGELER angeschnittene Fragenkomplex behandelt werden. Ich muß zu den aufgeworfenen Fragen Stellung nehmen, um Klarheit zu bekommen, ob man heute überhaupt noch berechtigt ist, das Verhaltensprinzip für die Systematik anzuwenden. Wenn BÜNGELER recht hat, so läßt sich die Untergruppierung in gut- und bösartige Geschwulsttypen nicht aufrechterhalten. BÜNGELER hat zwar in einer neuesten Mitteilung zugegeben, daß er in der Praxis auch noch von Fibroadenomen, Myomen usw. spreche, d. h. also, daß er nicht um einen Kompromiß herumgekommen ist, indem er die „gutartigen Geschwülste“ für die praktische Diagnose noch bestehen läßt, für die Theorie aber ablehnt. Für uns ergäbe sich die Frage, ob wir für unsere Zwecke der Systematik die theoretische oder die praktische Auffassung heranziehen sollen, und wir gelangen damit in eine unklare Situation.

Leider ist dies nicht der Ort für eine eingehende Diskussion der Frage, aber ich sehe mich doch gezwungen, zu der Frage selber Stellung zu nehmen, um aus der unklaren Situation herauszukommen.

Die Beispiele, mit denen BÜNGELER seine These zu verfechten sucht, sind einseitig gewählt. Zum Teil beruft er sich auf innersekretorische Geschwülste und versucht zu zeigen, daß die Geschwülste solcher Organe keine echten Geschwülste, sondern Anpassungshyperplasien seien. Er beruft sich dabei besonders auf die „Epithelkörperchenadenome“ bei RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit, ferner auf die „Adenome“ der Nebennierenrinde, und auf die Geschwülste des Glomus caroticum; dann bereichert BÜNGELER die Diskussion mit einer Anzahl von Geschwülsten, deren onkologische Stellung nicht übereinstimmend geklärt ist, so erwähnt er die Epuliden bzw. die sog. gutartigen Riesenzellgeschwülste des Skelets, dann die Mischtumoren und einige andere Beispiele, aber meines Erachtens durchwegs ungeeignete Beispiele; ein Prinzip kann nicht

¹ VIRCHOW 1863, BORST 1902, ROUSSY 1950.

mit Beispielen widerlegt werden, welche selbst ungenügend geklärt sind, und das läßt sich für jedes der genannten Beispiele beweisen. Für das endokrine System wage ich die Gegenbehauptung, daß wir in den meisten endokrinen Organen die verschiedenen Kategorien von proliferativen Wachstumsstörungen kennen, nämlich: 1. die Hyperplasie, 2. die gutartige und 3. die bösartige *echte Geschwulst*. Dies trifft z. B. zu für Schilddrüse, Epithelkörperchen, Pankreas, Hypophyse, Nebenniere, Hoden und Ovar.

So können wir doch z. B. in der Schilddrüse Zustände *reiner Hyperplasie* (die sog. Struma diffusa parenchymatosa, eventuell *Basedowiana*) von den verschiedenen Formen der *reinen Adenome* (makrofollikuläres, mikrofollikuläres, trabekuläres, papilläres, großzellig-eosinophiles Adenom und ihre besonderen Varianten, das sind die sog. metastasierenden Schilddrüsenadenome, die sich von den nicht metastasierenden Formen morphologisch nicht unterscheiden lassen) und von den verschiedenen Formen *echter Carcinome* mit Sicherheit unterscheiden.

Hier ist besonders erwähnenswert, daß es schon histologisch ohne weiteres möglich ist, die reine Hyperplasie von den Adenomen zu *unterscheiden*. Ferner gilt die Tatsache, daß ein Teil dieser „reinen Adenome“ eine, wenn auch diskrete Metastasierungsfähigkeit zeigt, was für die Hyperplasie sicher ausgeschlossen ist. Hingegen ist dieser besondere, diskrete Metastasierungstypus auch für gewisse „Adenome des Epithelkörperchens“ bekannt¹, was wiederum nur bedeuten kann, daß auch diese Adenome keine bloßen Gewebshyperplasien sein können, sondern eben *echte Geschwülste*. Vielleicht hat gerade hier BÜNGELER übersehen, daß es bei Hyperparathyreosen für das Epithelkörperchen die zwei Möglichkeiten gibt, nämlich die Möglichkeit des *primären echten Adenoms* mit sekundärer Hyperparathyreose und die Möglichkeit der *Anpassungshyperplasie* mit lappiger Vergrößerung des Epithelkörperchens (kein Adenom!), bei endogener Hypercalcinose. Auch morphologisch sind wir in der Lage, diese beiden Formen der Organvergrößerung auseinanderzuhalten (vgl. A. v. ALBERTINI, Histologische Geschwulstdiagnostik, Abb. 397—400).

Der *Begriff der Anpassungshyperplasie* im Sinne von Anpassungserscheinungen an Reizwirkungen oder an andere Störungen² ist also für die „gutartigen Geschwülste“ der endokrinen Organe nicht begründet, die Identifikation von Hyperplasie und Adenom ist, sowohl vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie als auch von demjenigen der speziellen Pathologie und Nosologie aus falsch.

Die Diskussion kann meines Erachtens nicht allein an Beispielen der endokrinen Geschwülste geführt werden, weil diese wegen der Hormonproduktion eine Sonderstellung einnehmen und sich darin analog verhalten können wie die Hyperplasien der betreffenden Organe. Dazu ist zu bemerken, daß gelegentlich auch maligne Geschwülste dieser Organe, selbst eigentliche Krebse, noch in der Lage sein können, Hormone zu bilden. Das wäre aber wohl kaum ein Grund, an ihrer Geschwulstnatur zu zweifeln und sie als regulierte Hyperplasien aufzufassen. Aber genau so wenig ist es statthaft, ein metastasierendes Epithelkörperchenadenom, das einerseits eine RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit verursacht und andererseits eine Lebermetastase gesetzt hat, als regulierte Hyperplasie zu bezeichnen und den ganzen Sachverhalt umzukehren, indem man behauptet, die Adenombildung sei eine Anpassungserscheinung an die Hypercalcinämie, was erwiesenermaßen nicht zutrifft.

Noch unhaltbarer erscheint die Bezeichnung der Anpassungshyperplasie bei gutartigen Geschwülsten von nicht endokrinen Organen, also z. B. der Lunge.

¹ v. ALBERTINI und Mitarbeiter 1953.

² BÜNGELER 1951.

Es wäre bizarr, ein *Bronchialadenom* als eine neurohormonale *Anpassungs-hyperplasie* bezeichnen zu wollen, man müßte sich vorerst, wie übrigens bei all diesen Geschwülsten, fragen, welche Art der Anpassung gemeint ist. Bei den Bronchusadenomen besteht zudem eine Diskussion über ihre allfällige Malignität, da man weiß, daß sie sich gelegentlich bösartig verhalten mit infiltrativem, destruktivem und selbst metastasierendem Wachstum (Skala der Malignität, fließende Übergänge von gut- in bösartig).

Es ist mir klar, daß gerade bei der Gruppe der „gutartigen Geschwülste“ noch viele Fragen offen stehen, die einer Lösung harren, jedoch glaube ich, daß wir die Situation nicht verbessern, indem wir die gutartigen Geschwülste kurzerhand aus der Systematik der Geschwülste eliminieren. Nach meinem Dafürhalten ist ein solches radikales Vorgehen weder begründet noch erlaubt. Ich komme deshalb zum Schluß, daß wir sowohl an der *Kategorie der gutartigen Geschwülste* als auch am *Verhaltensprinzip* für die Systematik der Geschwülste festhalten müssen.

Für die allgemeine Systematik mag es genügen, die beiden extremen Verhaltensmöglichkeiten auseinanderzuhalten, das ist gut- und bösartig, für die Praxis genügt es aber nicht und dies ist erstmals darin zum Ausdruck gekommen, daß von chirurgischer Seite der Begriff der Semimalignität eingeführt wurde. Ich bin mir über die Fragwürdigkeit dieses Begriffes völlig im klaren, aber es darf nicht übersehen werden, daß er aus einem dringenden praktischen Bedürfnis heraus geschaffen wurde, und wir dürfen an diesem schlechten Begriff nur Kritik üben, wenn wir uns bemühen, ihn durch einen besseren, wissenschaftlicheren zu ersetzen. Dies haben wir in der Tat versucht. Schon VIRCHOW (1863) hat, in der Erkenntnis, daß die Geschwulstmalignität graduell abstufbar sei, von einer Skala der Bösartigkeit gesprochen, und RÖSSLE (1949) hat diesen Gedanken weiter verfolgt. Außerdem haben dies, besonders in ihrem eigenen Arbeitsbereich, viele andere Pathologen auch versucht, vor allem aber waren es jene Pathologen, die versucht haben, eine *Malignitätsstufung* aufzustellen. Man kann sicher diesen Versuchen den Vorwurf der Subjektivität machen, und ich gebe zu, daß sie nicht durchwegs streng wissenschaftlich sind. Aber es besteht andererseits durchaus die Möglichkeit, sie auf eine wissenschaftliche Stufe zu heben. Zuerst sei daran erinnert, daß es möglich ist, in exakter Verfolgung der Einzelfälle saubere, wissenschaftliche Statistik zu betreiben. An Hand größerer statistischer Erhebungen ist es dann auch möglich, vergleichende Pathologie zu betreiben, indem man die morphologischen Befunde mit der Verlaufsstatistik konfrontiert und zur Übereinstimmung bringt. Ferner darf der Versuch nicht aufgegeben werden, die uns zur Verfügung stehenden Mittel der morphologischen Untersuchung für die Malignitätsbestimmung einzusetzen. Ein Anfang ist bereits gemacht, und ich zweifle nicht daran, daß man auf diesem Gebiet noch weiterkommen kann. Auch hierin ist uns VIRCHOW führend vorausgegangen, indem er die Begriffe homologer Bau mit Gutartigkeit und heterologer Bau mit Bösartigkeit zur Übereinstimmung brachte.

Für die meisten Malignitätsgradbestimmungen benützt man den Grad der Differenzierung¹, das entspricht dem Bedürfnis, den Reifegrad der Gewebe zu ermitteln. Man kann aber auch umgekehrt vorgehen und den Grad der Entdifferenzierung zu ermitteln versuchen, d. h. die Abweichungen, die Heterologie, zur *direkten Ermittlung der Bösartigkeit*.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß das *Verhaltensprinzip* für die Systematik der Geschwülste verwendbar ist. An der Auseinanderhaltung der gut- und bösartigen Geschwülste müssen wir, schon in Berücksichtigung der

¹ BRODERS 1920—1926, HUEPER 1930, LÖWENBERG 1942.

Bedürfnisse der klinischen Medizin, festhalten; die Aufteilung in diese beiden Gruppen rechtfertigt sich aber auch aus biologischen Gründen, denn die beiden Gruppen unterscheiden sich, trotz ihrer Zusammengehörigkeit und engen Verwandtschaft, in ganz wesentlichen Hauptpunkten, und wir verfügen über die notwendigen Untersuchungsmittel, um die beiden Gruppen auseinanderzuhalten.

3. Die regionale Klassifikation.

Ein System der Geschwülste nach dem Prinzip der Organlokalisation läßt sich selbstverständlich ohne Schwierigkeiten aufstellen, jedoch muß man sich fragen, wer ein Interesse an einem solchen System hat. Sicher besteht es beim Kliniker, vor allem beim Chirurgen; eine rasche Orientierung, vor allem eine Übersicht über die in einer bestimmten Körperregion (bzw. in einem bestimmten Organ) vorkommenden Geschwülste ist für den Kliniker von großer praktischer Bedeutung. Auch für den Unterricht eignet sich eine regionale Geschwulstsystematik sehr gut, sowohl für die Klinik wie auch für die spezielle Pathologie. Aber jedes System dieser Art kann nur eine praktische Lösung sein und darf keinen Anspruch auf Wissenschaftlichkeit erheben. Deshalb kommt ihm als wissenschaftliches Einteilungsprinzip keine Bedeutung zu. Selbstverständlich müssen die Geschwülste in einer buchmäßigen Darstellung nach Organen und Systemen abgehandelt werden, dies aber auch nur im Sinne einer praktischen Lösung. Wenn WILLIS schreibt, daß die Eigentümlichkeiten einer Geschwulst vom *Ausgangsgewebe* und nicht vom Ursprungsorgan abhängen, so trifft das sicher für die meisten Organe zu, jedoch kann dieser Satz nicht verallgemeinert werden, da die Zahl der Ausnahmen zu groß ist. Es gibt doch eine verhältnismäßig große Zahl von „organspezifischen Sonderformen“ von Geschwülsten, die an ein bestimmtes Ursprungsorgan gebunden sind. Zu dieser großen Gruppe gehören alle Sondergeschwülste, so z. B. die meisten Hirngeschwülste, sofern es sich um Geschwülste des spezifischen Nervengewebes handelt. So kommt z. B. das Glioblastoma multiforme nur im Großhirn vor, ebenso das Ependymom, das Astrocytom usw. Das gleiche läßt sich für Sonderformen von Geschwülsten der Retina, der Niere, der Leber, der Lunge, der Haut usw. sagen. Es ergibt sich also, daß das regionale Einteilungsprinzip über ein praktisches Einteilungsschema hinaus für eine wissenschaftliche Systematik nicht ganz entbehrlich ist. Wir brauchen das regionale Prinzip für die Klassifikation der organspezifischen *Sonderformen*, die wir ohne diese Möglichkeit überhaupt in keinem System unterbringen. Ich werde auf diese Frage später zurückkommen.

4. Die embryologische Klassifikation.

Es ist einleuchtend, daß versucht wurde, auch die *Embryogenese* als Klassifikationsbasis heranzuziehen, genau so, wie man das mit der Histogenese getan hat. Die Histogenese stellt aber ein allgemein anwendbares Prinzip dar, weil man ja nichts präjudiziert, sondern ganz einfach versucht, für jedes Geschwulstgewebe das mutmaßliche Ausgangs- oder Ursprungsgewebe zu finden, unbekümmert um die Art dieses Ausgangsgewebes. Es wird also eine Systematik der Gewebe zugrunde gelegt, wobei als Ausgangsgewebe für die Geschwülste alle Gewebsarten in Frage kommen, also auch die Embryonalgewebe. Somit wäre die embryogenetische Systematik nur ein Sonderfall der histogenetischen Systematik. In dieser Form halte ich die Anwendung der Embryogenese für gerechtfertigt, ja sogar für notwendig, denn für die Geschwülste, die aus embryonalen Geweben hervorgehen, bleibt uns gar keine andere Möglichkeit einer

Systematik. WILLIS lehnt die Aufteilung der Teratome nach strukturellen Verschiedenheiten oder nach dem Verhaltensprinzip strikte ab. Nach ihm bilden die Teratome *eine einzige Gruppe* und jede Unterteilung wird als willkürlich abgelehnt. Eine Aufteilung in solide und cystische Formen, eine Gruppierung nach der Anzahl der in der Geschwulst vertretenen Keimblätter oder schließlich eine Unterscheidung von adulten und embryonalen Teratomen erscheint WILLIS gekünstelt. In bezug auf die beiden ersten Punkte muß ich dem Autor recht geben, die Zahl der in einem Teratom vertretenen Keimblätter ist sicher bedeutungslos, wahrscheinlich sind in den meisten Teratomen alle drei Keimblätter vertreten. Im dritten Punkt kann ich WILLIS nicht beistimmen, weil ich der Ansicht bin, daß wir die Unterscheidung von zwei Reifegraden bei den Teratomen durchführen können und es deshalb auch tun müssen. Obwohl ich mir über das Vorkommen von Grenzfällen klar bin, halte ich es für angezeigt, zwischen dem adulten und dem embryonalen, „unreifen“ Teratom zu unterscheiden, weil das erste, in Form der Dermoidcyste, *stets* reifes Gewebe aufweist, während das „embryonale“ *stets* unreife Gewebsteile enthält, daneben kann es auch mehr oder weniger ausgereifte Teile zeigen, diese sind dann aber (in Anwesenheit von unreifem Gewebe) nicht maßgebend für die Beurteilung des Einzelfalles. In bezug auf das Verhalten bestehen zwischen den beiden Gruppen grundlegende Unterschiede: die Dermoidcysten sind an sich immer gutartig und werden sehr selten krebsig, während die embryonalen Teratome an sich schon bösartig sein können, jedenfalls aber obligat krebsig werden und dadurch praktisch als bösartige Geschwulst aufgefaßt werden müssen.

Mit der Gruppe der Teratome im engeren Sinne ist aber die Systematik embryonaler Geschwülste noch keineswegs vollständig. Neben den erwähnten sog. *eiwertigen* oder *totipotenten* Embryonalgeschwülsten kennen wir ja auch *multipotente* und *unipotente Formen*. Die multipotenten Embryonalgeschwülste werden meist als Mischgeschwülste bezeichnet, ihre Differenzierungsmöglichkeiten sind auf wenige, ganz bestimmte Gewebe beschränkt. So produziert z. B. das embryonale Adeno(-myo-)sarkom der Niere embryonales Nierengewebe, d. h. metanephrogenes Gewebe, Uretersproßgewebe, Mesenchym und eventuell querstreifte Muskulatur, jedoch kein reifes Nierengewebe. Der embryonale Misch-tumor der Leber bildet vorwiegend Leberzellparenchym, daneben wenig Mesenchym mit Knochen, eventuell Pflasterepithel. Bei den embryonalen Geschwülsten des Nervensystems, dem Neuroepitheliom und dem Medulloblastom des Gehirns, sowie dem Neuroblastoma sympathicum und dem Retinoblastom handelt es sich um *einseitig neuroepitheliale* Embryonalgeschwülste (unipotent).

Daraus ergibt sich doch schon eine systematische Abstufung für verschiedene Geschwulstgruppen, deren embryonale Natur gesichert erscheint. Wir haben neben den eiwertigen, totipotenten Teratomen, also den *Teratomen im engeren Sinne*, multipotente und unipotente Embryonalgeschwülste. Die multipotenten bezeichnet man auch als *teratoide Mischgeschwülste*, während die unipotenten Embryonalgeschwülste wohl embryonalen, aber nicht teratoiden Charakter haben. Auf dieser Basis sollte es durchaus möglich sein, auch für die *Gruppe der Embryonalgeschwülste* ein annehmbares System aufzustellen. Obwohl dies zutreffen mag, ja, man darf wohl weitergehen und behaupten, daß eine solche Systematik sogar notwendig ist, trotzdem eignet sich das Prinzip der vergleichenden Embryogenese nicht für eine allgemeine Systematik der Geschwülste. Darin stimme ich WILLIS ebenfalls zu. Jedoch ist das genannte Prinzip als Grundlage für eine Systematik einer bestimmten Geschwulstgruppe schon angewendet worden, nämlich für die *Geschwülste des Gehirns*. Ich muß hier auf dieses Beispiel eingehen, weil es, wahrscheinlich mit Recht, den Wider-