Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Bonn.

Chorionepitheliom und Luteincysten.¹⁾

Von Priv.-Doz. Dr. **Bernh. Fischer**, I. Assistenten am Institut.

M. H.! Seitdem Marchand vor etwa zehn Jahren in grundlegenden Arbeiten das Chorionepitheliom beschrieben hat, eine maligne Geschwulst des Uterus nach Blasenmole, die früher als Deciduom, Sarkom oder Endotheliom aufgefaßt worden war, ist über denselben Gegenstand eine große Anzahl von Abhandlungen erschienen. Diese — bei der Seltenheit der genannten Erkrankung besonders auffallende — große Zahl der Publikationen erklärt sich aus dem großen Interesse, das diese Geschwulst in mehrfacher Hinsicht beanspruchen darf, und Marchand selbst hat seinerzeit dazu aufgefordert, alle hierher gehörigen Beobachtungen zu veröffentlichen. Trotzdem diese Aufforderung überall Gehör fand, bedürfen auch heute noch zahlreiche Fragen in der Lehre vom Chorionepitheliom der Aufklärung, und gerade mehrere Beobachtungen der jüngsten Zeit haben eine Reihe neuer Gesichtspunkte aufgestellt, welche uns die genaueste klinische und anatomische Untersuchung jedes einzelnen Falles von neuem zur Pflicht machen.

Schon klinisch nimmt das Chorionepitheliom eine sehr bemerkenswerte Stellung ein. In den typischen Fällen zeigt sich eine erschreckende Bösartigkeit, sodaß in kürzester Zeit junge Frauen der sehr rasch metastasierenden Geschwulst zum Opfer fallen und man deshalb das Chorionepitheliom mit zu den bösartigsten Geschwülsten überhaupt gerechnet hat. Heute finden sich aber in der Literatur schon eine ganze Reihe von Fällen verzeichnet, wo es gelang, durch frühzeitige Operation die Erkrankten am Leben zu erhalten, ja in der letzten Zeit mehren sich die Beobachtungen von Chorionepitheliomen, und zwar solchen der atypischen Form, die ohne jede Operation oder nur nach einem Curettement zur völligen Ausheilung gelangten. Nimmt man hinzu, daß in einzelnen dieser Fälle bereits — anatomisch nachgewiesene — Metastasen vorhanden waren und die Frauen, trotzdem sie jeden operativen Eingriff verweigerten, wieder völlig gesund wurden, so haben wir eine Tatsache vor uns, die bisher in der Lehre von den malignen Geschwülsten ohne Analogon dasteht. Nicht minderes Interesse bietet nun diese Geschwulst dem pathologischen Anatomen. Schon das Hervorgehen der Tumorzellen aus fötalen Elementen, aus dem Epithel der Chorionzotten sichert ihr eine Sonderstellung; denn sie ist damit die einzige maligne Geschwulst, deren Entstehung aus nicht zum Organismus des Trägers gehörigen Zellen als erwiesen gelten darf. Weiterhin sind bemerkenswert diejenigen Fälle von Chorionepitheliom, in denen der Uterus selbst von Geschwülsten frei war, wo sich also sozusagen kein primärer Tumor, sondern nur Metastasen vorfanden. Man hat zur Erklärung dieser Befunde angenommen, daß erst aus den verschleppten Chorionzotten sich die Geschwülste entwickelt haben. In der Tat sind denn auch in der weitaus größten Zahl dieser Beobachtungen von Chorionepitheliom ohne Uteruserkrankung zunächst Geschwulstknoten in der Vagina beobachtet worden, andere Fälle hat man durch

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn, am 14. November 1904.

Zottendeportation mit dem Blutstrom erklärt. Zu all diesen abweichenden Beobachtungen kommen dann noch die Fälle von Chorionepitheliom ohne vorhergehende Blasenmole, ja ohne vorausgegangene Schwangerschaft (z. B. bei einer 13jährigen Virgo, Lubarsch) und schließlich Chorionepitheliome bei Männern, wo sie sich in teratoiden Geschwülsten entwickeln können. Auf die letzteren Fälle, die zum Teil noch der Aufklärung bedürfen, will ich an dieser Stelle nicht näher eingehen. Die Zukunft wird zeigen, ob sie alle der Kritik standhalten.

Die Chorionepitheliome nach Blasenmole sind von Marchand auf Grund der histologischen Befunde in zwei Gruppen geschieden worden: in die typischen und atypischen. Bei der typischen Form zeigt das Geschwulstgewebe das charakteristische Aussehen des Chorionepithels in den frühen Stadien der Schwangerschaft und ist überall aus der Langhansschen Zellschicht und dem Syncytium zusammengesetzt; in den atypischen Fällen dagegen hat das Geschwulstgewebe diese Anordnung und Zusammensetzung verloren, und wir finden hauptsächlich eine Infiltration des Gewebes mit großen ektodermalen Zellen. Während nun die Malignität der typischen Form heute wohl als feststehend gelten darf, sind gerade bei der atypischen Form sowohl sehr bösartige als auch gutartige, spontan ausheilende Fälle beobachtet worden, ohne daß sich anatomische Unterschiede bisher haben nachweisen lassen. Vor allem läßt sich aus dem histologischen Befunde des Curettements in diesen Fällen ein sicherer Anhaltspunkt für die Gut- oder Bösartigkeit des Prozesses nicht gewinnen. Selbst der Nachweis des Eindringens von Chorionepithel in die Uteruswand ist nicht ausschlaggebend, da einzelne syncytiale Riesenzellen auch bei normaler Gravidität in die Uteruswand eindringen und wir ferner schon seit langem wissen, daß Zottenverschleppung im mütterlichen Blut in der Schwangerschaft häufig ist. Mit diesen verschleppten Zotten wird der normale Organismus aber leicht fertig, und man hat infolgedessen angenommen, daß für die Malignität des Chorionepithelioms die Verminderung oder der Verlust der physiologischen Resistenz der Körpergewebe gegen die Zotteninvasion das Wesentliche sei — und diese Resistenz des Organismus können wir natürlich nicht an der Histologie der Geschwulst erkennen.

Diese Schwierigkeiten in der Beurteilung der histologischen Befunde haben nun eine große praktische Bedeutung. Während Fälle, die nach der mikroskopischen Untersuchung als verloren angesehen wurden, ausgeheilt sind, sind andere Erkrankte, bei denen auf Grund wiederholter mikroskopischer Untersuchungen der Prozeß für gutartig gehalten und die Operation unterlassen wurde, an generalisierten Geschwülsten zugrunde gegangen.

Daß trotzdem die genaue histologische Untersuchung des Curettements von großem Wert sein kann, geht deutlich aus dem Falle hervor, über den ich Ihnen heute in aller Kürze berichten möchte.

Aus der Krankengeschichte, die ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. Cramer verdanke, erwähne ich folgendes:

Frau M. K., 36 Jahre alt, Ackerersfrau, hat siebenmal geboren, fünf Kinder leben, letzter Partus vor zwei Jahren. 16. April v. J. Alexander-Adamssche Operation wegen Retroflexio uteri mobilis, gleichzeitig wird die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Gravidität gestellt. Ende April setzen Blutungen ein, und am 30. April wird eine faustgroße, typische Blasenmole entfernt. Die Blutungen hören aber nicht auf, am 2. Mai ergibt eine Ausschabung eine völlig leere Gebärmutter. Trotzdem hält der blutig gefärbte Ausfluß an, weshalb am 6. Juni v. J. eine wiederholte Ausschabung vorgenommen wird. Die Ausbeute ist sehr gering, nur wenige Bröckelchen werden dem Pathologischen Institut zur Untersuchung zugesandt.

In diesem Curettement finden sich nun Bilder, wie sie Ihnen das Mikroskop hier demonstriert: Nur an vereinzelten Stellen sind noch gut erhaltene Chorionzotten zu sehen, deren Stroma fibrös und kernarm ist, während der Epithelbesatz außerordentlich stark gewuchert ist. An mehreren Stellen sieht man deutlich vollständige Komplexe gewuchelter ektodermaler Zellen, zwischen die syncytiale Zellmassen eingestreut sind. Haufen ektodermaler Zellen ohne syncytiale finden sich häufiger, und zwar sind diese Zellen meist sehr groß und zeigen die größte Mannigfaltigkeit ihrer Form. Vor allem fällt die Größe und die Unregelmäßigkeit der Kernformen

auf. Häufig finden sich gelappte, vielfach ausgebuchtete Kerne von enormen Dimensionen, wirkliche Rieskerne.

Es unterlag nach diesem Bilde für mich keinem Zweifel, daß hier eine hochgradige pathologische Wucherung des Chorionepithels an den von der Blasenmole im Uterus zurückgebliebenen Zotten vorlag. Das Durcheinanderwachsen von syncytialen und ektodermalen Zellen sowie die große Unregelmäßigkeit und Willkür der Zellwucherung, welche aus den Chorionepithelien Zellen der verschiedensten Größe und Form produziert, sprachen ja für einen bösartigen Charakter, aber ich habe schon erwähnt, daß man aus all diesen Befunden nicht mit völliger Sicherheit die Malignität der Erkrankung erschließen kann, und ich mußte mich daher darauf beschränken, dies nebst dem Befund dem behandelnden Arzt, Herrn Dr. Cramer, mitzuteilen.

Bei einer jungen, kinderlosen Frau wäre nun die vom Kliniker zu entscheidende Frage der Operation eine recht schwierige und verantwortungsvolle gewesen. Bei unserer Patientin lag die Sache einfacher; sie hatte fünf gesunde Kinder, war durch die Blutungen sehr heruntergekommen und hatte als Arbeiterfrau ein großes Interesse daran, möglichst bald völlig wiederhergestellt zu sein. Unter diesen Umständen hätte wohl zweifellos niemand die Verantwortung auf sich nehmen mögen, bei dem geschilderten histologischen Befunde die Operation zu unterlassen, und es ist denn auch am 13. Juni v. J. von Herrn Dr. Cramer der Uterus vaginal exstirpiert worden. Glatter Heilungsverlauf; die Patientin wurde bald darauf als gesund aus dem Krankenhaus entlassen, blieb aber seither in ärztlicher Beobachtung.

Der herausgeschnittene Uterus hat eine Länge von 12, eine größte Breite von 5 cm, die Uterushöhle ist weit, ihre Wandung rau und mit kleinen blutigen Gerinnseln bedeckt. Beim ersten Anblick glaubte ich schon, eine völlig gesunde Gebärmutter vor mir zu haben, aber bei genauerer Untersuchung und vor allem auf dem Durchschnitt ergab sich, daß in der vorderen Wand etwas rechts von der Mittellinie ein kaum kirschgroßer, in das Uteruscavum nur wenig vorragender Knoten sitzt. Dieser Knoten grenzt sich von seiner Umgebung nicht scharf ab und ist dunkelrot gefärbt. Ich erlaube mir, Ihnen hier das in Zenkerscher Flüssigkeit gehärtete Präparat, an dem diese Verhältnisse noch deutlich zu erkennen sind, vorzulegen. Schon das makroskopische Aussehen des Geschwulstknotens bestärkte den Verdacht, daß in der Tat ein Chorionepitheliom vorläge. Blutreichtum und ausgedehnte Blutungen sind ja für diese Geschwülste besonders charakteristisch.

Dieser Verdacht wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Sie sehen an den aufgestellten Präparaten, wie dieselben großen Zellen mit Riesenkernen, dieselben Zellhaufen, die wir in dem Curettement nachweisen konnten, in Massen tief in die Uterusmuskulatur eindringen, sie durchsetzen und zerstören.¹⁾ Eine Unterscheidung der Geschwulstzellen in ektodermale und syncytiale Zellen ist an dem Geschwulstknoten nicht mehr möglich, wir haben also das Bild des atypischen Chorionepithelioms vor uns.

Wie nun schon die physiologische Invasion des Chorionepithels in die Decidua basalis schließlich zur Eröffnung der mütterlichen Gefäße durch das Zottenepithel führt, sodaß dann die Zotten des Foetus frei in den mütterlichen Bluträumen flottieren, so behalten auch die maligne entarteten Chorionepithelien dieselben Eigenschaften bei. Auch im vorliegenden Falle dringen sie überall in die Gefäße ein. Zunächst durchsetzen sie die Gefäßwand, verbreiten sich unter dem Gefäßendothel und brechen schließlich in das Lumen durch. So entstehen ausgedehnte Blutungen in dem Geschwulstgewebe, so erklärt es sich auch, daß diese Geschwulst, obwohl von Epithelien abstammend, nach Art der Sarkome, das heißt vor allem auf dem Blutwege metastasiert. Auch in den Präparaten des vorliegenden Falles sieht man bereits ein starkes und für die Malignität sprechendes Vordringen der Chorionepithelien in den Blutgefäßen. Das eine aufgestellte Präparat zeigt Ihnen bereits in der Tiefe der Muskulatur, dort, wo Geschwulstzellen im Gewebe selbst noch nirgends nachzuweisen sind, einen kleinen Gefäßquerschnitt, der durch dichte Massen großer Geschwulstzellen vollständig thrombosiert ist.

Wir haben also histologisch alle Charaktere der malignen Geschwulst vor uns. Trotzdem läßt sich nach den bereits erwähnten Beobachtungen die Malignität aus dem histologischen Befund nicht völlig sicherstellen. Da selbst Fälle, in denen

¹⁾ Eine genauere Beschreibung der histologischen Verhältnisse wird an anderer Stelle erfolgen.

bereits Metastasenbildung vorlag, noch ohne Behandlung völlig ausheilen, so ist die klinische Malignität dieser Geschwulstart eigentlich erst durch den Exitus letalis zu beweisen.

Bei dem mikroskopischen Befunde in unserem Falle mußte natürlich sehr an die Möglichkeit gedacht werden, daß bereits Metastasen des Tumors — so klein die primäre Geschwulst auch noch ist — vorlagen. Die Patientin ist infolgedessen dauernd in Beobachtung geblieben, aber es hat sich bisher nicht das geringste verdächtige Symptom, insbesondere über den Lungen, nachweisen lassen, und die Frau erfreut sich heute noch — fünf Monate nach der Operation — einer blühenden Gesundheit. Es ist also wohl zu hoffen, daß sie gesund bleiben wird; aber die Möglichkeit, daß sich doch noch später Metastasen entwickeln, kann nach den bisher vorliegenden Beobachtungen leider noch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Es ist nun weiterhin in unserem Falle zweifellos kein zufälliger Befund, daß bei der Operation gleichzeitig eine cystische Entartung beider Ovarien gefunden wurde. Das rechte Ovarium, das ich Ihnen hier vorlege, war von zahlreichen Cysten durchsetzt, von denen eine zitronengroß war, und wurde bei der Operation entfernt. Das linke Ovarium dagegen wurde zurückgelassen, nachdem einige kleinere Cysten desselben punktiert worden waren.

Auf das häufige Zusammentreffen von Blasenmole mit cystischer Entartung der Ovarien hat wiederum Marchand als Erster hingewiesen. Die folgenden Beobachtungen haben dies nicht nur bestätigt, sondern in jüngster Zeit auch die auffallende und allgemeineres Interesse beanspruchende Tatsache zutage gefördert, daß sich bei Blasenmole eine seltene und charakteristische Cystenbildung im Ovarium vorfindet: die Bildung von Cysten aus dem Corpus luteum, aus Luteingewebe.

Auch in unserem Falle sehen Sie in den aufgestellten Präparaten diese Luteincysten, ja — wie dies auch schon in einzelnen anderen Fällen beobachtet ist — das ganze Ovarium ist von Bändern und Strängen gewucherter Luteinzellen durchsetzt. Wir haben es hier also mit einer merkwürdigen, von der gewöhnlichen cystischen Entartung der Eierstöcke durchaus verschiedenen Erkrankung zu tun. Besonders interessant wird diese Erkrankung der Ovarien noch dadurch, daß in sämtlichen bisher daraufhin untersuchten Fällen von Blasenmole und Chorionepitheliom sich diese Ueberproduktion von Luteingewebe im Ovarium vorfand. Nach der Born-L. Fraenkelschen, auch experimentell gut begründeten Theorie besitzt nun das Luteingewebe eine spezifische innere Sekretion, welche die Menstruation auslöst und einen sehr wesentlichen Einfluß auf Einnistung und Weiterentwicklung des befruchteten Eies ausübt. Daß pathologische Zustände des Luteingewebes auch Störungen in der Einbettung und Entwicklung des Eies nach sich ziehen, kann unter diesen Umständen nicht wundernehmen, und die mitgeteilten anatomischen Befunde können unmöglich auf Zufälligkeiten zurückgeführt werden, sondern sprechen deutlich für die Richtigkeit dieser Anschauung.

Zu all den erwähnten Besonderheiten, die dem Chorionepitheliom eine ganz eigenartige Stellung in der Geschwulstpathologie anweisen, haben also die Beobachtungen der allerjüngsten Zeit noch die Tatsache hinzugefügt, daß die Entwicklung des Chorionepithelioms mit einer eigentümlichen Erkrankung des Ovariums kombiniert ist. Weitere Beobachtungen werden darzutun haben, ob diese Kombination ausnahmslos zutrifft; nach den bisherigen Untersuchungen scheint dies in der Tat der Fall zu sein.