(Aus dem Laboratorium für Zytodiagnose des anatomischen Institutes, Cornell University Medical College, New York, N.Y., USA.)

ÜBER DEN WERT UND DIE BEDEUTUNG DER EXFOLIATIVEN ZELLFORSCHUNG FÜR DIE KREBSDIAGNOSE

Von NATHAN CHANDLER FOOT, M.D.

Einleitung

Die Untersuchung von menschlichen Sekret- oder Exkretausstrichen zwecks Krebsdiagnose ist genügend lange in Gebrauch, um eine Übersicht zu gewinnen und ihren relativen Wert für die Diagnosestellung dieses Zustandes in verschiedenen Organsystemen festzustellen. Die Methode dieses Verfahrens wird kurz als PAPANICOLAOUs Technik bezeichnet, da er sie als erster in ausgedehntem Maße anwandte. Prinzipiell ist diese Methode jedoch nicht neu, da das Ausstrichverfahren seit vielen, vielen Jahren für die Feststellung und Untersuchung von Mikroorganismen, Parasiten, Zellen usw. in Gebrauch ist. Es ist aber das Verdienst PAPANICOLAOUs (1), die Methode speziell für Tumorzellen angewendet zu haben, ein einfaches, verläßliches Verfahren zur Fixation gefunden und eine Reihe von Färbemethoden, deren Wirksamkeit vom Gebrauch des Alkohols als Lösungsmittel abhängt, angegeben zu haben. Präparate, mit Hilfe dieser Methode angefertigt, sind transparenter. Die Technik selbst ist höchst einfach, sie bedarf zur Anfertigung adäquater oder ausgezeichneter Ausstriche keiner besonderen Übung und kann daher von jedem Arzt oder jeder ärztlichen Hilfskraft durchgeführt werden. Die Interpretation dieser Bilder jedoch benötigt Übung und Erfahrung. Der Pathologe, gewöhnt, gefärbte Schnitte zu untersuchen, die eine bestimmte Struktur und eventuell Anwesenheit eines pathologischen Gewebes aufweisen, befindet sich zunächst in Verlegenheit, wenn er versucht, aus einzelnen Zellen oder höchstens kleinen Zellklumpen eine oft schwerwiegende Diagnose zu machen. Er braucht aber nicht lange, um sich zu orientieren und um seinen diagnostischen Spürsinn genau so wie auf Gewebe auch auf Zellen anwenden zu können.

Das zytologische Untersuchungsverfahren, angewendet als diagnostisches Hilfsmittel in Sprechstunde oder Spitalbetrieb, beansprucht minimalen Aufwand und Apparatur; ein mit gewöhnlichem Instrumentarium ausgestatteter Arzt braucht nur Objektträger, Deckgläschen und Färbeschalen, um die Ausstriche fixieren zu können. Wünscht er auch die Färbungen selbst durchzuführen, dann kann er sich die Farbstoffe und weitere Färbewannen ohne Mühe beschaffen. Was nun den Patienten selbst anlangt, könnte man sich keine Prozedur vorstellen, die mit weniger Unbequemlichkeit oder Schmerzen verbunden wäre als die zur Gewinnung des für den Ausstrich nötigen Materials. Das einzige Unbehagen kann durch die Notwendigkeit, Material aus der Gebärmutterhöhle, den Bronchien, dem Ureter oder ähnlichen Gebieten zu gewinnen, bedingt sein. Ein Vorgang, der noch immer weniger eingreifend ist als die chirurgische Exploration, die mittels dieses Verfahrens oft vermieden werden kann. Die Methode ist daher, verglichen mit der Probeexzision, kaum schmerzhaft oder lästig.

Die relativen Vorzüge des Ausstriches gegenüber der Probeexzision liegen eigentlich auf der Hand; der Ausstrich bringt Zellen an den Tag, die von der Tumoroberfläche abschilfern und daher mit großer Regelmäßigkeit im Sekret aufscheinen und von diesem an die Körperoberfläche geschwemmt werden. Der Wert der Probeexzision hängt von der Urteilskraft dessen ab, der den Ort ihrer Entnahme und ihrer Größe bestimmt. Selbst der beste Chirurg verfehlt manchmal die Läsion der Cervix, des Bronchus oder der Harnblase — er kann die richtige Stelle um Millimeter verfehlen —, dann wird die Gewebsuntersuchung negativ ausfallen und der Befund daher irre-

führend sein. Es ist häufig vorgekommen, daß man trotz wiederholt vorgenommener Gewebsuntersuchungen außerstande war, einen Tumor in Uterus oder Blase zu lokalisieren, während Zellen, von einem malignen Tumor stammend, regelmäßig in Ausstrichen von Schleim oder Harnsediment vorhanden waren. Viele Untersucher bestehen darauf, daß eine Reihe positiver Ausstriche durch eine positive Probeexzision verifiziert werden sollten, bevor ein chirurgischer Eingriff vorgenommen werde. Dies ist ohne Zweifel das sicherste Vorgehen, aber es gibt Fälle, in denen Probeexzisionen nicht gemacht werden können, wie z. B. vom Nierenbecken oder von einem Bronchus, der für das Bronchoskop nicht erreichbar ist. In solchen Fällen kann sich der Chirurg nur auf Ausstriche zusammen mit klinischen Angaben, wie Symptome und Röntgenbefunde, verlassen.

Anfertigung der Ausstriche

Es gibt zahlreiche Wege, um Ausstriche von verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten zu gewinnen, je nach der Art des zu untersuchenden Gebietes. Handelt es sich z. B. um das weibliche Genitale, dann soll der erste Ausstrich zwecks allgemeiner Orientierung von der „r u h e n d e n" Vagina genommen werden, das heißt, die Patientin soll vorher weder digital noch mit dem Spekulum untersucht worden sein. Das zu untersuchende Material wird am besten mittels Aspiration mit Hilfe einer mit Gummiballon versehenen Pipette vom Fornix posterior vaginalis gewonnen. Etwas vom so erhaltenen Sekret wird auf Objektträger ausgepreßt und dann in mäßig dicke Ausstriche verteilt. Die so gewonnenen Präparate sollen sofort in einer aus gleichen Teilen 95%igen Alkohols und Äthers bestehenden Flüssigkeit fixiert werden; sie dürfen niemals vor der Fixation trocknen. Austrocknung verunstaltet die Zellen und kann zu diagnostischen Irrtümern führen. Hat man es mit sichtbaren Läsionen der Cervix zu tun, dann kann das zu untersuchende Material mittels eines Stieltupfers oder eines Spatels abgewischt und auf den Objektträger gestrichen werden. Es kann auch statt eines Ausstriches eine Kompresse, hergestellt aus einem Gelfoam-Schwamm in der Größe 1 × 1 × 0,5 cm, verwendet werden, eine von GLADSTONE (2) angegebene Technik. Die ganze Kompresse wird in die Fixationsflüssigkeit geworfen, dehydriert, in Paraffin eingebettet, um wie eine Probeexzision behandelt zu werden. Die Wahl der Fixationsflüssigkeit für diesen Vorgang bleibt offen.

Solch eine präliminare Untersuchung gestattet allgemeine Orientierung; die Präparate werden Zellen von der Vagina, der Cervix, der Endocervix und des Endometriums enthalten und in manchen Fällen sogar Elemente der Tuben oder der Ovarien. Das Studium solcher präliminärer Präparate wird bereits den nächsten Schritt indizieren: wenn Grund zu der Annahme vorliegt, daß Zellen darunter sind, die der Endocervix oder dem Endometrium entstammen, dann wird eine andere Ausstrichserie angelegt, die einem mittels Aspiration gewonnenem Material entstammt. Dazu eignet sich am besten eine jener mit Kanüle versehenen Spritzen, wie sie zu Larynxinjektionen verwendet werden. Zuerst wird die Kanüle in die Cervix eingeführt, Material aspiriert und dann ausgestrichen. Nachdem dies geschehen ist, wird die Kanüle wieder ins Endometrium eingeführt und so eine andere Ausstrichserie präpariert.

Den Atmungswegen entstammende Ausstriche werden in ähnlicher Weise durchgeführt; der „orientierende" oder „einleitende" Ausstrich repräsentiert das gesamte Sputum, welches mittels „tiefen Hustenstoßes" gewonnen werden soll; ein „oberflächlicher Hustenstoß" ist kaum von größerem Wert als Räuspern oder Hüsteln und wird Zellen des Bronchialbaumes nicht heraufbringen. Das gewonnene Sputum wird, um es zu koagulieren, mit gleicher Menge 95%igen Alkohols versetzt; es wird dann auf Objektträgern ausgestrichen oder auf Filtrierpapier im Trichter gesammelt und fixiert (Fixation nach Wahl). Nach durchgeführter Fixierung kann das Material entweder ausgestrichen oder nach der Methode von HUNTER und RICHARDSON (3) nach vorhergegangener Entwässerung in Paraffin eingebettet und geschnitten werden. Ausstriche, die direkt vom Koagulationsmaterial angefertigt wurden, sollen auf dem Objektträger mit Alkohol-Äther wieder fixiert werden. Sollte dieser einleitende Ausstrich oder Schnitt verdächtige Zellen aufweisen, dann wird mit aller Wahrscheinlichkeit zur Bronchoskopie geschritten werden. Bei Gelegenheit dieses Vorganges können Bronchial- oder Trachealwaschungen oder beides durchgeführt werden, wobei zwei oder drei Kubikzentimeter einer physiologischen Kochsalzlösung oder einer Ringer-Lösung mittels Katheter eingeführt und wieder aspiriert werden; die Flüssigkeit kann auch einige Male hinein- und herausgepumpt werden, damit die Schleimhaut gründlicher gespült wird. Das so gewonnene Material wird dann mit 10 ccm eines 70%igen Alkohols versetzt, zentrifugiert, das Sediment ausgestrichen und wieder auf den Objektträgern mit Alkohol und Äther fixiert.

Hat man Urin zu untersuchen, dann dient die Blase als Quelle für „Sichtungsmaterial" Während bei männlichen Patienten auf natürlichem Wege gelieferte Harnproben verwendet werden können, sollen Frauen immer katheterisiert werden, um Beimengungen von vaginalen Elementen zu vermeiden. Der gewonnene Harn wird mit der gleichen Menge eines 95%igen Alkohols versetzt und zentrifugiert; das Sediment wird ausgestrichen und in Alkohol-Äther nachfixiert. Das Präparat kann Zellen von der Blase, den Ureteren und den Nieren aufweisen; in jenem männlicher Patienten können sich auch Elemente aus der Prostata zeigen. Als nächster Schritt erfolgt die Gewinnung einer Harnprobe mittels retrograder Ureterenkatheterisierung; im Falle eines negativen Befundes können Ureteren und Nieren als Ursprungsort der Zellen ausgeschaltet werden; ist das Gegenteil der Fall, ist der Zellnachweis positiv, dann wird entschieden, welche Seite affiziert ist. Leider kann man nicht entscheiden, ob die Zellen des mittels Ureterensondierung gewonnenen Harnes von den Ureteren, den Nierenbecken oder den Calices stammen; desgleichen kann die genaue Lokalisation des Tumors in diesen Segmenten nicht festgestellt werden. Die letztere kann eventuell mit Hilfe einer Röntgenuntersuchung ermittelt werden; diese versagt aber in Frühfällen, wie z. B. in dem von FOOT und PAPANICOLAOU (4) berichteten Fall.

Besteht der Verdacht einer Prostataaffektion, dann empfiehlt es sich, drei oder vier aufeinanderfolgende Ausstriche anzufertigen. Der Patient wird zunächst angewiesen, eine kleine Harnmenge in ein Becherglas abzusetzen, dann wird die Vorsteherdrüse leicht aber gründlich massiert, das dabei gewonnene Sekret wird ausgestrichen und fixiert. Schließlich hat der Patient die Blase vollkommen in ein zweites Becherglas zu entleeren. Dann kann man versuchen, ein Spermaejakulat zu gewinnen und auf Objektträgern in Alkohol-Äther zu fixieren. Auf diese Weise werden vier Ausstriche gewonnen, die im Falle einer Exfoliation Zellen enthalten sollten. Die beiden Harnproben werden in gleicher Weise behandelt, wie es im Falle des Blasen- oder Ureterenharns beschrieben wurde.

Proben des Mageninhaltes sollten mittels eines mit Duodenalansatz versehenen Rehfuß-Schlauches aus dem nüchternen Magen gewonnen werden. Der Patient wird veranlaßt, eine sitzende Stellung einzunehmen, der Schlauch wird in den Magen eingeführt und ein Wasserglas mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung längs des Schlauches heruntergetrunken. Nun wird der Patient aufgefordert, sich niederzulegen, sich herumzuwälzen, oder er wird hin- und hergeschüttelt, damit die Magenschleimhaut abgewaschen wird und damit eventuell freiliegende Zellen erfaßt werden können. Da die Ergebnisse dieser Methode nicht ganz befriedigend waren, sind derzeit Untersuchungen im Gange, um mittels eines abschilfernden Instrumentes die Zellen von der Mukosa abzureiben. Erfahrung hat gelehrt, daß Patienten 24 Stunden vor der Ausführung dieses Verfahrens auf flüssige Diät gesetzt werden sollten; in Fällen von Magenretention könnten Nahrungsreste sehr verwirrend sein. In so aspirierter Flüssigkeit wurden Zellen von Gallenblasen- und Pankreaskarzinomen gefunden, die vom Duodenalansatz aufgefangen worden waren.

Während die Probeexzision die Methode der Wahl zur Diagnose von Kolonkarzinomen ist, kann sie nur bis zu einer mit dem Sigmoidoskop erreichbaren Höhe vorgenommen werden. Von höher gelegenen Läsionen schilfern Zellen ab, die mit Salzeinläufen gewonnen werden können. Der Patient erhält ein Abführmittel, welches das Kolon entleert, wird dann zwei Tage auf flüssige Diät gesetzt, worauf ein hohes Salzklysma verabreicht wird. 100 ccm des Abganges werden mit einer gleichen Menge 95%igen Alkohols versetzt, zentrifugiert und wie immer ausgestrichen.

Seröse Flüssigkeiten können auf Krebszellen untersucht werden, indem man die gewonnene Probe mit einer gleichen Menge 95%igen Alkohols mischt, zentrifugiert und in der gewöhnlichen Art ausstreicht. Man kann aber auch das Zentrifugat in einer Proberöhre als kleinen Knopf fixieren, dehydrieren, in Paraffin einbetten und schneiden. Dies hat den Vorteil, daß viele Zellen in einem einzigen mikroskopischen Gesichtsfeld gesammelt werden, während sie in Ausstrichen oft sehr weit und spärlich verteilt sind.

Ausstriche von Sekreten der Brustdrüse sind gegenwärtig der Gegenstand von Untersuchungen; sie sollten durch Aspiration mit einer Brustpumpe, niemals mittels Ausdrücken durch Manipulationen gewonnen werden, weil letzteres durch Propagation von Metastasen gefährlich werden kann. Das Material wird ebenso wie Schleim oder Sputum direkt auf Objektträger ausgestrichen.

Färbungen

Die Wahl der Färbung hängt vom persönlichen Geschmack des Untersuchers ab. Manche Zytologen gebrauchen die vorzüglichen Farbstoffe PAPANICOLAOUs (5), manche die einfache Methode SHORRs (6), während andere auf die altbewährte Hämatoxylin-Eosin-Färbung zurückgreifen oder eigene Verfahren anwenden. Natürlich können Spezialfärbungen für Fett, Glykogen, Schleim oder andere Zelleinschlüsse sehr wohl angewendet werden. Wie bereits erwähnt, ergeben alkoholische Lösungen mehr Durchsichtigkeit als wässerige.

Beurteilung der Ausstriche

Es gibt keine allein seligmachende Methode zur Erlernung der zytologischen Diagnose der aus Schnitten gegenüber; aber der geschulte Pathologe wird sicher auf weniger Hindernisse stoßen als ein Praktiker oder ein Laie, der nicht gewöhnt ist, mit dem Mikroskop zu arbeiten. In kurzer Zeit wird es ihm zum Bewußtsein kommen, daß er es mit zytologischen und nicht histologischen Kriterien zu tun hat; er muß seine Diagnose aus der Untersuchung von Zellen oder bestenfalls Zellklumpen machen, er wird sich nicht durch Zeichen von Invasion in Gewebe oder Gefäße leiten lassen können. Er wird jedoch in der Regel eine große Anzahl nicht neoplastischer Elemente, die er als Vergleichsobjekte verwenden kann, in seinem Ausstrich finden. Die folgenden könnten als Kardinalsymptome einer malignen Zellumwandlung bezeichnet werden: Anisozytose oder Unregelmäßigkeiten in Größe und Form; Anisokaryose, das gleiche in bezug auf die Kerne; Hyperchromatose oder erhöhte Intensität der Färbung, besonders der Kerne, und zuletzt Hervortreten und Vergrößerung der Kernkörperchen, mögliche Vermehrung ihrer Zahl und Knospung oder Verdickung der Kernmembranen. Die eben erwähnten intranukleären Veränderungen, abgesehen von Hyperchromatose, sind von schwankendem Wert und unbestimmter Bedeutung. Abnorme Mitosen werden gelegentlich beobachtet und können behilflich sein, sind aber nicht konstant. Solche Veränderungen können durch die Folgen von Austrocknung vorgetäuscht werden, indem manche Zellen am Glas kleben, während andere dies nicht tun und zentripetal schrumpfen können; dies bedingt Verzerrungen während der Fixation. Oft wird bemerkt, daß getrocknete Zellen größer und mehr vakuolisiert erscheinen als andere. Hyperchromatose und Veränderungen der Kernkörperchen können durch Überfärbung mit Kernfärbemitteln vorgetäuscht werden, ein Umstand, der immer in Betracht gezogen werden muß. Um Artefakte zu vermeiden, müssen die Ausstriche in der Fixationsflüssigkeit naß erhalten werden, bis sie gefärbt werden. Manchmal gelingt es, Ausstriche zu fixieren, sie in trockenem (aber fixiertem Zustand) an ein Laboratorium zu senden und sie dann wieder mit Alkohol-Äther zu befeuchten. Dies wird regelmäßig von Pathologen, deren Material per Post zugeschickt wird, gemacht. Der Postversand von Ausstrichen in Alkohol-Äther (was die beste Methode wäre) ist leider verboten, da das Fixationsmittel leicht entzündbar ist. Einige Pathologen empfehlen, die Ausstriche mit einer Schichte Glyzerin zu überziehen, sie vorübergehend mit Deckgläsern oder leeren Objektträgern zu bedecken und so zu versenden. Andere Fachleute verwerfen diese Methode, weil ihrer Ansicht nach das Glyzerin die Güte der Färbung beeinträchtige.

In der Regel nehmen von bösartigen Geschwülsten stammende Zellen solch bizarre Formen an, daß sie leicht als Monstruositäten und daher als malign erkannt werden können. Der relativ gut differenzierte maligne Tumor ist es aber, der diagnostische Schwierigkeiten bereitet. Manche entzündliche Veränderungen können beträchtliche Hyperplasie und Verzerrung der Zellen herbeiführen, besonders in den Harnwegen und im weiblichen Genitale, wo es zu direkter Metaplasie kommen kann. In ersterem Falle ist Erfahrung absolut notwendig, um Fehler zu vermeiden; in letzterem gibt es Zellen des Zervixepithels, die zu Kernveränderungen ohne entsprechende protoplasmatische Veränderungen neigen.

PAPANICOLAOU nennt diese Erscheinung „Dyskaryosis" und glaubt, daß sie in wenigstens 90% der Fälle echte maligne Veränderungen darstellt. Diese Möglichkeit ist in der Tat verwirrend und sollte weiter untersucht werden. Histiozyten kommen manchmal in Klumpen von ziemlich kompakten, bösartig aussehenden Zellen vor; ihre undeutlichen Grenzen und die Vakuolisierung ihres Protoplasmas begünstigen ihre Identifizierung als Histiozyten; auch sind ihre Kerne wohl differenziert und nicht hyperchromatisch.

Beurteilung der Genauigkeit der Methode

Gegenwärtig findet man, daß die Genauigkeit der Methode von dem untersuchten Organsystem abhängt. Das weibliche Genitale ist am längsten studiert worden, und man hat mehr Erfahrung mit aus dieser Region stammenden Zellen als mit solchen aus anderen Systemen. Laut Berichten werden für dieses Gebiet 80—90% richtiger Diagnosen angegeben. Als nächstes folgt der Atmungsapparat mit einer fast ebenso guten Statistik richtiger Diagnosen. Zellen im Sputum und in Bronchialauswaschungen sind genügend charakteristisch, um dem Zytologen die Möglichkeit zu geben, die Art eines Karzinoms aus dem vorliegenden Ausstrich vorherzusagen. In anderen Organsystemen kann dies nicht einmal mit annähernder Genauigkeit gemacht werden.

In den Harnwegen besteht ein hoher Grad von Sicherheit in der Tumordiagnose des abführenden Anteiles (Nierenbecken, Ureter, Blase), aber dieses Resultat wird durch die Ungewißheit der Diagnose bezüglich Geschwülsten des Nierenparenchyms und der Prostata beeinträchtigt.

Ausstriche von Magensekret sind sehr schwierig zu deuten, und der Grad der Verläßlichkeit der Diagnose ist immer noch kaum besser, als wenn man sich auf den einfachen Zufall verließe. 50% ist der gewöhnliche, in mehreren Laboratorien gefundene Wert; Heranziehung der „Kopf-oder-Adler-Methode" zur Diagnosestellung könnte nicht viel schlechtere Resultate ergeben. Arbeiten sind im Gange, um die Zahl der Artefakte, die Wirkung der Magenverdauung und anderer Faktoren einzuschränken. Das Schleimkarzinom des Pylorus mit seinen tiefliegenden Siegelringzellen entzieht sich oft der Entdeckung. Carcinoma scirrhosum oder Linitis plastica sind noch schwerer zu erkennen, da sie, tief in der Muskulatur liegend, ihre Zellen nicht exfoliieren. Bisher ist die Feststellung eines Kolonkarzinoms viel mehr befriedigend; die Zellen sind wohl erhalten und leicht zu erkennen. Bösartige Zellen in serösen Flüssigkeiten können leicht erkannt werden; man muß jedoch vorsichtig sein, sie nicht mit desquamierten mesothelialen Elementen zu verwechseln. Eine ungeheure Anzahl mesothelialer Zellen schilfern bei Zirrhose der Leber mit Aszites in die Peritonealhöhle ab; diese werden oft fälschlich für karzinomatös gehalten. Glücklicherweise ist vom praktischen Standpunkt aus die richtige Diagnose von in Exsudaten vorhandenen Zellen nicht so wichtig, da die An- oder Abwesenheit maligner Elemente in diesen Fällen nur zur Stützung der Diagnose von Wert ist. Wenn sie einmal vorhanden sind, ist es bereits zu spät, um den Tumor, von dem sie stammen, zu entfernen.

Arbeiten über die Diagnose von Brustdrüsengeschwülsten mittels Untersuchung von aus der Brustwarze aspirierter Flüssigkeit sind noch nicht reif für Publikation oder Diskussion. Das Verfahren hat jedoch ermutigende Aussichten und könnte mit der Zeit für die Diagnose von intrakanalikulären Tumoren von Wert sein. Ob tiefliegende Arten Zellen in das Sekret ausstoßen könnten, bleibt noch zu beweisen.

So viel über die Genauigkeit der Methode; der Wert der positiven gegenüber den negativen Befunden soll noch erörtert werden. Die Befunde werden in PAPANICOLAOUs Laboratorium in fünf Klassen eingeteilt: Klasse 1 ist mit Sicherheit normal; Klasse 2 zeigt Abnormitäten, die durch entzündliche oder degenerative Veränderungen bedingt sein könnte; Klasse 3 ist ein fraglicher Grad, der automatisch eine nochmalige Einsendung von Material erfordert und anzeigt, daß Veränderungen, die als neoplastisch und bösartig angesehen werden könnten, vorhanden sind; Klasse 4 bedeutet einen wahrscheinlich malignen Tumor und Klasse 5 ist das Ergebnis von überzeugendem Beweis für Karzinom. Diese Klassen könnten als zu zahlreich erscheinen; viele Zytologen beschränken ihre Befunde auf positiv, negativ und zweifelhaft. Die fünf Klassen ermöglichen es jedoch, die Schwere des Befundes abzustufen und einen gewissen Grad der Reserve bei Stellung einer 100%igen Krebsdiagnose zu bewahren, wenn nur der geringste Zweifel besteht.

Positive Befunde haben einen positiven Wert, aber negative besagen nur, daß keine Geschwulstzellen gefunden wurden; ein negativer Befund beseitigt keinesfalls den Verdacht eines Karzinoms. Natürlich könnte ein Arzt durch einen Klasse-1-Befund verleitet werden, seinem Patienten zu sagen, daß er keinen Krebs hätte. Dies wäre ein schwerer Fehler. Die Exfoliation der Zellen eines Tumors scheint sehr an Intensität zu schwanken, wodurch es einmal zu einem Klasse-3-Befund, dann zu einem Klasse-5- und schließlich wieder zu einem Klasse-3-Befund, alle von ein und demselben Fall, kommen kann. Dies verwirrt die praktischen Ärzte, aber die Gründe dafür liegen, zumindest für den Zytologen, auf der Hand.

Eine Klasse-5-Diagnose berechtigt noch nicht zur Operation, sie sollte erst durch klinische Symptome und durch eine positive Probeexzision hinlänglich gestützt werden. In Fällen von in Bronchien oder Nierenbecken verborgenen Tumoren, wo Probeexzisionen unmöglich sind, ist die Geschwulst wahrscheinlich in ihren Anfängen und daher im besten Stadium für die Exstirpation. In solchen Fällen ist es am besten, zur Operation zu schreiten, wenn a) das klinische Bild die Diagnose unterstützt und b) eine Serie von mindestens fünf Klasse-5-Befunden vorliegt. Verfasser erinnert sich an vier solche Fälle: Im ersten Falle handelte es sich um ein Karzinom in situ des Calixepithels der Niere; im zweiten um ein Karzinom in situ eines Bronchusstammes, das makroskopisch nur wie ein rauher Fleck von 2 mm Durchmesser aussah; im dritten Falle bestand ein Frühkarzinom im Uterushorn, das hinter einem subendometrialen Leiomyom verborgen war, und im vierten war ein wohlentwickeltes, papilläres Übergangszellkarzinom in einem Divertikel der Blase verborgen, wo es weder gesehen noch probeexzidiert werden konnte.

Beziehungen zwischen Ausstrichen und Schnitten

Die erste Frage, die sich wahrscheinlich dem Leser aufdrängen wird, ist folgende: „Besteht irgendeine Beziehung zwischen dem Aussehen der Tumorzellen im Ausstrich und dem Muttertumor im Schnitt?“ Die Antwort lautet: „In der Regel“, obwohl es Tatsache ist, daß freie desquamierte Zellen manchmal ein von demjenigen in Schnitten vollkommen verschiedenes Aussehen annehmen können. Sie haben eine Neigung, sich im Ausstrich abzurunden, etwas anzuschwellen und zu vakuolisieren. Ferner ist es wohlbekannt, daß sich Zellen im Ausstrich auf dem Objektträger ausbreiten und daher größer als im Zusammenhang mit anderen Zellen im Schnitt erscheinen. Die Beziehungen sind wahrscheinlich am engsten in den zwei Typen von Ausstrichen, von welchen wir die genauesten diagnostischen Resultate erhielten: in denen vom weiblichen Genitale und denen aus dem Sputum oder Bronchialwaschungen. Es ist möglich, vorauszusehen, daß sich ein bestimmtes Karzinom des weiblichen Genitals als Fundusadenokarzinom, als Adenokarzinom der Zervikaldrüsen, als Adenocanthoma („Adenokankroid“) oder als Epidermoidkarzinom der Portio erweisen werde. Diese Annahmen werden gewöhnlich durch Schnitte vom resezierten Tumor bestätigt. Man kann jedoch nicht mit besonderer Sicherheit voraussagen, daß ein Tumor in einem Frühstadium und ohne infiltrierendes Wachstum vorliege. Man kann es zwar gefühlsmäßig annehmen, und die Erfahrung lehrt, daß man gewöhnlich recht hat, aber man könnte wohl nicht beanspruchen, daß so eine Unterscheidung als verläßlich angenommen werde. In Fällen von Bronchuskarzinom sind die Beziehungen noch auffallendere. Wie schon erwähnt, kann man epidermoide, pleiomorphe und kleinzellige („oat cell“) Formen mit überraschender Genauigkeit voraussagen. In den Harnwegen, wo Metaplasie häufig unabhängig vom Karzinom vorkommt, werden Ausstriche oft Material, das als nicht malignes Papillom, papilläres Karzinom und, mit geringerer Gewißheit, als schaumzelliges oder nephrogenes Karzinom der Niere (Hypernephrom) diagnostiziert werden kann, aufweisen. Da die meisten Tumoren, die Zellen in den Harn abschilfern, die

Form von transitären Karzinomen der Nierenbecken, der Ureteren oder der Blase aufweisen, ist es nur der ungewöhnliche Fall, in welchem ein nephrogenes Karzinom aus dem Parenchym in das Nierenbecken durchgebrochen ist, der Schwierigkeiten bereitet. Seine Zellen sind häufiger solid und granuliert als in charakteristischer Weise vakuolisiert. Scheinbar exfoliiert diese mehr charakteristische Type nicht oder sie verfällt nachher frühzeitiger Nekrose und verschwindet, während die solideren und granulierten Elemente widerstandsfähiger sind und in den Ausstrichen erhalten bleiben. In einem von dem Verfasser gesehenen Falle handelte es sich um eine Metastase eines nephrogenen Karzinoms in einer Bronchialwand; die Ausstriche wiesen granulierte Zellen auf, während eine Probeexzision des Tumors typische, blasige, in Alveolen angeordnete Zellen aufzeigte.

Was den Magen betrifft, sind die Beziehungen keineswegs enge; es wäre tollkühn, die Krebsform, die später im Schnitt gefunden werden sollte, voraussagen zu wollen. Die Anwesenheit von Siegelringzellen würde natürlich ein pylorisches Schleimkarzinom anzeigen, aber sie werden äußerst selten in Ausstrichen gefunden. Es wurde bemerkt, daß Austriche, die mit der oben beschriebenen Methode von Magenauswaschungen mittels eines Ballons hergestellt worden waren, besser erhaltene, lebensfähigere und deshalb leichter zu diagnostizierende Zellen aufwiesen als solche, welche nach der alten Methode einfacher Aspiration des Magensaftes gemacht worden waren. Die Wirkung der Verdauung auf die Zellen ist beinahe verheerend und man hat Glück, wenn man solche Ausstriche als Klasse 4 oder 5 bezeichnen kann. Dies stimmt vollkommen mit den bisher höchst unbefriedigenden Berichten über die Verläßlichkeit der Diagnose aus Magenausstrichen überein und mit dem Umstande, daß Erfolge in diesem Gebiete sich auf nur 50% beschränken.

Klinische Angaben

Die Angewohnheit der Kliniker, Ausstriche ohne irgendwelche wichtige klinische Angaben einzusenden, gehört zu den lästigsten Nebenerscheinungen zytologischer Diagnosestellung. Ausstriche werden oft gewohnheitsmäßig und für den Fall, daß sie vielleicht etwas Wichtiges aufdecken könnten, angefertigt; sie sind ein Teil der Allgemeinuntersuchung des Patienten. Der Kliniker mag glauben, daß die Krankengeschichte dem Bilde nichts hinzufügen könnte als vielleicht eine Gelegenheit für den Zytologen, beeinflußt durch irgendwelche Symptome, irregeleitet zu werden. Darum unterbreitet er die Schnitte zur Beurteilung von einem vollkommen objektiven Gesichtspunkt aus. Angaben über Geschlecht und Alter des Patienten, mit einer kurzen Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Symptome, sollten unbedingt dem Präparate beigeschlossen werden. Der pathologische Anatom hat zur Zeit der Autopsie immer Einsicht in die Krankengeschichte; handelt es sich um chirurgisches Material, wird ihm in der Regel ein Abstrakt der Krankengeschichte mit der Probeexzision oder dem Präparat zugesandt, besonders wenn er eine Diagnosestellung ohne solche Unterlagen verweigert. Ist es zu viel verlangt, daß dem Zytologen, dessen Aufgabe viel spezialisierter und schwieriger ist, dieselben Möglichkeiten, sich über den Fall zu unterrichten, zugestanden werden?

Schlußbemerkungen

Abschließend möchte der Verfasser darauf hinweisen, daß diese Arbeit den Beobachtungen entstammt, die er als beratender Pathologe im Betriebe eines Laboratoriums für exfoliative Zytologie machte. Er schreibt daher eher vom Standpunkte eines Beobachters als von dem eines Mannes, der persönliche Beziehungen zu einer Sache hat, die er selbst angegeben und ausgearbeitet hat. Daher spiegeln die hier gemachten Angaben eine objektive Auswertung wider. Der Leser mag wissen wollen,

welches die Nachteile der Methode sind. Ihre Verläßlichkeit in geübten Händen ist wohl anerkannt, aber sie ist nur so verläßlich wie der Mann, der sie anwendet. Allzu viele Pathologen mit ungenügender Ausbildung und Erfahrung stürzen sich in diese Arbeit. Ihre Diagnosen werden sich nicht nur als unbegründet erweisen, sondern könnten auch zu gefährlichen und überflüssigen chirurgischen Eingriffen führen. Das Verfahren sollte daher nicht von Unerfahrenen angewendet werden. Auch muß in Betracht gezogen werden, daß, sobald es bekannt wird, daß ein bestimmter Pathologe exfoliative Zytologie betreibe, er sofort mit zusätzlicher Arbeit überschwemmt werden wird. Er muß daher das Personal seines Laboratoriums entsprechend verstärken und Hilfskräfte anstellen, die nicht nur in den einfachen Fixier- und Färbeverfahren an Ausstrichen ausgebildet sind, sondern auch fähig sind, zu „sichten", das heißt, verdächtige Ausstriche herauszuheben, um sie dem Zytologen zu fachgemäßer Untersuchung zu unterbreiten. Mit Zeit und Erfahrung erwerben Hilfskräfte mit keiner oder geringer medizinischer Ausbildung oft große Scharfsicht in der Erkennung karzinomatöser Ausstriche. Die endgültige Diagnose darf ihnen aber nie überlassen werden; da dies zur ausübenden Heilkunde gehört, darf es nur von praxisberechtigten Ärzten gemacht werden. Der Durchschnittspathologe in einem großen Institute wird sich oft außerstande sehen, die Last der Diagnosestellung aus gefärbten Ausstrichen neben seinen gewöhnlichen Pflichten als Pathologe zu tragen. Er wird wahrscheinlich jedem Präparat mindestens 15 Minuten widmen müssen, und 10 Präparate im Tag würden $2^1/_2$ Stunden der ihm zur Verfügung stehenden Arbeitszeit beanspruchen. Es wird immer klarer, daß er einen ausgebildeten ärztlichen Assistenen, der die ganze Last auf sich nehmen und den größten Teil der Verantwortung für exfoliative Zytologie tragen kann, benötigt.

Die Notwendigkeit der Etablierung von Ausbildungszentren für diesen neuen Zweig des Forschens macht sich immer eindringlicher bemerkbar. In den Vereinigten Staaten gibt es deren mehrere, aber sie sind außerstande, alle, welche um Ausbildung ansuchen, zu befriedigen. Ihre Zahl wird vergrößert werden müssen, ohne ihre Qualität als verläßliche Ausbildungszentren herabzusetzen. Sie sollten nicht nur Ärzte zu exfoliativen Zytologen heranbilden, sondern sollten auch Unterricht für Hilfskräfte, welche sich für die sehr wichtige Aufgabe des „Sichtens", der Absonderung maligner von nicht malignen Präparaten, spezialisieren wollen, zur Verfügung stellen.

Summary

This article is intended to present a review of the present status of exfoliative cytology in the United States. There is nothing essentially new in the examination of smears of exfoliated cells under the microscope, yet the extensive use of the improved methods of preparing these smears as devised by PAPANICOLAOU has given new impetus to the procedure. Smears of exfoliated cells are readily made and require no elaborate technique. The operation for obtaining the material from which they are prepared is usually painless and simple, and, unless combined with some painful instrumental examination which would have to be performed anyway, they cause the patient little or no discomfort. They certainly add no pain to the instrumental procedure.

Smears are ancillary to biopsies unless the latter are unprocurable, in which case smears must perforce be substituted for them. Only when there have been repeated findings in a series of diagnostic smears, and these are supported by clinical data, would radical surgery be justified based on smears alone.

Exfoliative cytology presents two kinds of evidence; preliminary smears from whole sputum, vaginal mucus, etc., which afford orientation; followed by selected material obtained by aspiration. The preparation of smears, the taking of the material, fixation and staining, are all dealt with as they apply in turn to the female genital tract,

the respiratory and digestive systems, the urinary tract, etc. The methods by which microscopic pictures are then evaluated are set forth as fully as possible. Experience is, of course, necessary.

The relative accuracy of the results of diagnosis obtained by this method is highest in the case of the female genital system and the respiratory tract and lowest in that of gastric fluids. The evaluation of aspirated mammary secretion, prostatic fluid and intestinal cells is under way, and efforts are being made to improve the accuracy of results when examining gastric fluids or washings. The correlation of the appearance of cells in smears and in sections of the tumors from whence they come, is usually close and satisfactory.

The article closes by referring to the difficulties that must be overcome in establishing laboratories of exfoliative cytology, for this work cannot, as a rule, be added to the daily routine of already existing laboratories. Time and additional personnel are involved, both of which entail the need for increased budgetary support.

Literatur

1. *Papanicolaou G. M.*, J. A. M. A. **131** (1946): 372. — 2. *Gladstone S.*, Cancer **2** (1949): 604. — 3. *Hunter W C.* und *Richardson H. L.*, Surg., Gyn., Obst. **85** (1947): 275. — 4. *Foot N. C.* und *Papanicolaou G. N.*, J. A. M. A. **139** (1949): 356. — 5. *Papanicolaou G. N.*, Science **95** (1942): 438. — 6. *Shorr E.*, Science **94** (1941): 1545.

(From the Surgical Pathology Laboratory, College of Physicians and Surgeons, Columbia University and the Department of Surgery, Presbyterian Hospital, New York City)

HEMANGIOPERICYTOMA

By ARTHUR PURDY STOUT, M. D.

With 5 figures

The brilliant investigation of the glomus tumor by Pierre MASSON and his deductions about it left only two histological questions unanswered: What is the nature of the "epitheloid' cells found in the normal glomus and its tumors and how is it possible for glomus tumors to be found in situations where normal glomuses have never been observed? Tissue culture provided a plausible answer to both of these questions. The "epithelioid" cell when all ordinary stains are used appears to be a simple rounded cell both when it is observed in its usual position heaped up around its parent vessel or intermingled with its smooth muscle and when it grows in vitro. But by using special silver techniques on the cells in vitro, Margaret MURRAY was able to demonstrate that these apparently simple cells have long branched processes sprouting from them. These branched cells bear a striking resemblance to the cells described by ZIMMERMANN and called by him pericytes. The pericytes are scattered at wide intervals over the surface of capillaries. ZIMMERMANN by the use of silver showed that they have long processes which spread along the capillary surface, paralleling its long axis and sometimes reaching across from one vessel to another. Springing at right angles from the sides of these long processes are many short arms which curve partially around the capillary tube grasping it closely. The whole mechanism is admirably designed to narrow the caliber of the capillary lumen when the short arms contract and permit it to dilate when they relax. ZIMMERMANN believed that the pericyte, because of its contractile powers, must be related to the smooth muscle cell of the vascular wall although, since myofibrils have not been demonstrated within the cytoplasm, contraction must be effected by some other mechanism. The behavior of the epithelioid cells in vitro which wandered out from the explant and attached themselves to endothelial

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mikroskopie - Zentralblatt für Mikroskopische Forschung und Methodik

Jahr/Year: 1950

Band/Volume: 5

Autor(en)/Author(s): Foot Nathan Chandler

Artikel/Article: Über den Wert und die Bedeutung der exfoliativen Zellforschung für die Krebsdiagnose. 1-9