

Bedingungen der Entwicklung und Implantation der metastatischen Tumorzellen

Autor(en): **Sträuli, Peter**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **28.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307559>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

**Facteurs déterminant les conditions d'implantation des
métastases et réactions générales**
**Faktoren, welche die Bedingungen der Entwicklung und Implantation der
metastatischen Tumorzellen bestimmen, und allgemeine Reaktionen**
**Determinating factors of the conditions of implantation of
metastasis and general reactions**

D. K.: 616.006.04-033.2

Aus der Abteilung für Krebsforschung und experimentelle Pathologie
des Pathologischen Instituts Zürich – Leiter: Dr. med. P. Sträuli

**Bedingungen der Entwicklung und Implantation
der metastatischen Tumorzellen¹**

Von Peter Sträuli

Als Leitfaden unserer Übersicht über Entwicklung und Implantation der metastatischen Tumorzellen soll folgende Stichworttabelle (S. 76) der Metastasierung dienen.

Der Ablauf der Metastasierung ist dabei in 3 Phasen eingeteilt. Für das Zustandekommen jeder Phase sind elementare pathogenetische Faktoren erkennbar, die entweder vom Tumor oder vom Wirtsorganismus ausgehen. Selbstverständlich stellt diese Einteilung in vertikaler und horizontaler Richtung nur ein Hilfsmittel dar, um den in Wirklichkeit stufenlosen Prozeß der Metastasierung innerhalb des in Wirklichkeit unteilbaren biologischen Systems Tumor-Wirt gedanklich zu erfassen. Reine Hypothesen, wie sie das Phänomen der Tumormetastasierung in reichem Maße hervorgelockt hat, sind in der Tabelle nicht berücksichtigt. Dagegen sind einige Faktoren, mit deren Wirksamkeit gerechnet werden muß, obwohl die Abklärung ihrer pathogenetischen Bedeutung noch in den Anfängen steckt, eingesetzt, aber mit Fragezeichen versehen.

In Übereinstimmung mit dem gestellten Thema soll die 1. Phase, das Eindringen in die Strombahn, nur gestreift und das Schwergewicht auf die 2. und 3. Phase, den Transport in der Strombahn und den Übertritt ins Gewebe, gelegt werden.

¹ Die zugrundeliegenden Untersuchungen der Zürcher Arbeitsgruppe wurden ermöglicht durch Beiträge des Schweizerischen Nationalfonds, der Schweizerischen Nationalliga für Krebsbekämpfung und Krebsforschung und der CIBA AG, Basel.

Tabelle 1
Stichworttabelle der Metastasierung

Phasen der Metastasierung		Tumor	Wirtsorganismus
		Intravasation	
Eindringen in die Strombahn	«Metastabilität»	Invasive Ausbreitung: Desquamation Motilität Destruktion	Lokale (zelluläre) Abwehr unspezif., ev. spezif. Allg. (humorale) Abwehr? unspezif. und/oder spezifisch
Transport in der Strombahn bis zum Haftenbleiben		Art und Menge des Transportgutes: Emboli Einzelzellen Verformbarkeit und bes. Oberflächeneigenschaften der Tumorzellen	Topographie u. Hydrodynamik der Strombahn Thrombose Humorale Abwehr? Lymphknoten: Barrierefunktion
		Latenz	
Übertritt ins Gewebe und Bildung der eigentlichen Metastasen		Proliferation Invasive Ausbreitung (wie oben) Gegenseitige Beeinflussung von Primärtumor und Metastasen?	Gefäßanschluß Lokale und allgemeine Abwehr? Hormone?

1. Eindringen in die Strombahn

Meistens wird angenommen, daß das Eindringen in die Strombahn ausschließlich auf dem invasiven Wachstum als charakteristischer Eigenschaft bösartiger Tumoren beruht. *Roberts* hat jedoch gezeigt, daß auch der von ihm als *Intravasation* bezeichnete Vorgang eine Rolle spielen kann. Es handelt sich dabei um das Zusammenspiel von 3 Lokalfaktoren, nämlich Gefäßwanddefekt, Gewebsfragmentierung und Druck-erhöhung im extravaskulären verglichen zum intravaskulären Raum. Diese Konstellation kann in normalen Geweben durch ein mechanisches Trauma bewerkstelligt werden (Beispiel: Fettgewebsembolie). In bösartigen Tumoren stellt ein Trauma keine absolute Voraussetzung der Intravasation dar, doch begünstigt es ihr Zustandekommen in hohem Grade. Für manche ärztlichen Maßnahmen bedeutet dies eine große Belastung (vgl. *Hamperl*).

Trotz der – im ganzen schwer abzuschätzenden – Beteiligung der Intravasation bleibt das *invasive Wachstum* die Hauptvoraussetzung der Metastasierung. Es erfolgt nach zwei Taktiken, die kombiniert sein können: infiltratives Vordringen von Einzelzellen (dabei spielen Desquamation und Motilität eine Hauptrolle) und Vorwachsen von kompakten Fronten und Keilen (dabei spielt die Destruktion eine Hauptrolle). Nach Durchbrechung der Gefäßwand führt die erste Taktik zur Dissemination von Einzelzellen. Die zweite Taktik kann die Embolisierung ganzer Tumorfragmente zur Folge haben; doch stößt in der Regel auch ein solider intravasaler Tumorzapfen von seiner freien Oberfläche Einzelzellen ab. Dies wird uns gleich noch beschäftigen.

Das invasive Wachstum allein verleiht einem Tumor noch nicht jene Qualifikation, die wir im Begriff der *Malignität* zusammenfassen. Die Fähigkeit, Metastasen zu bilden, die *Metastasibilität* («metastasizability»), muß dazukommen; sie nimmt für das Problem der Malignität eine Schlüsselstellung ein. Weitere Dimensionen der Malignität, nämlich die Existenzfähigkeit in Suspensionsform (als Ascitestumor) und die homo- und heterologe Übertragbarkeit, sind uns im tierexperimentellen Bereich wohlbekannt, während sie beim Menschen erst nach und nach in unser Blickfeld rücken.

Wir wollen uns nicht länger bei der 1. Metastasierungsphase aufhalten. Die Behandlung der Abwehrvorgänge würde ohnehin zu weit führen (vgl. *Sträuli*). Es soll lediglich im Vorbeigehen erwähnt werden, daß der Wirtsorganismus gegen das invasive Tumorstadium eine unspezifische lokale Verteidigung einleitet. Dagegen ist es nach wie vor ungewiß, wie weit Antigen-Antikörper-Reaktionen im Rahmen der lokalen Abwehr beteiligt sind.

2. Transport in der Strombahn

Die Strombahn umfaßt die Kanäle für Lymphe und Blut. Für den Großteil der Tumoren verläuft die vaskuläre Dissemination zuerst über das *Lymphsystem*. Trotz der rasch wachsenden Einsicht in die Bedeutung des Lymphsystems für die Metastasierung sind im Rahmen dieser Übersicht nur einige Hinweise möglich. Sie sollen der Endstrecke des Systems, dem *Ductus thoracicus*, gelten. Nach unseren Untersuchungen am Zürcher Sektionsgut ist bei einem Drittel aller zur Autopsie gelangenden Krebspatienten eine Metastasierung über den Ductus thoracicus nachweisbar. Dabei erlauben die histologischen Befunde die Rekonstruktion eines Ablaufs, der vom bloßen Transit der Tumorzellen bis zur Bildung von makroskopisch faßbaren Metastasen reicht (*Brunner, Sträuli*). Zwischenstadien sind Ansammlungen von Tumorzellen in den

Klappennischen mit anschließender Entwicklung von Mikrometastasen. Wir dürfen also annehmen, daß die Klappen hydrodynamisch kritische Stellen sind: die Tumorzellen werden durch Wirbel in die Klappentaschen gestrudelt, in Grüppchen zusammengeschoben und durch Gerinnsel locker verbunden; und an diesen Punkten erfolgt dann die Implantation.

Übrigens stimmt mit diesen humanpathologischen Beobachtungen gut überein, daß auch im Ductus thoracicus der Ratte im Verlauf der lymphogenen Metastasierung des Walker-Karzinoms 256 die Tumorzellen in den Klappennischen angereichert werden.

So weit dieses Beispiel, das die Hydrodynamik der Strombahn veranschaulicht. Es ist anzunehmen, daß sich in Venen Ähnliches abspielen kann.

Wir wollen nicht weiter auf das Lymphsystem eingehen. Auch die Barrierefunktion der Lymphknoten soll hier nicht behandelt werden. Festzuhalten ist, daß die Lymphe des Ductus thoracicus – falls nicht ein direkter Einbruch in den Ductus erfolgt ist – einzelne Tumorzellen transportiert, keine Verbände.

Wie verhält es sich nun beim *Blut*? Wir haben bereits gehört, daß die Art des Gefäßeinbruchs mitbestimmend ist für die Dissemination entweder von einzelnen Tumorzellen oder von ganzen Tumorgewebe-emboli. Die ältere Auffassung hielt die Verschleppung von ganzen Geschwulstfragmenten für das Entscheidende und sah den in ein Gefäß eingebrochenen Tumor unter dem Bilde des kalbernden Gletschers. Damit war eine vorwiegend physikalische Interpretation der Metastasierung, aufgebaut auf den topographischen und hydrodynamischen Konstanten der Strombahn, gerechtfertigt (*Walther; Coman*).

Heute legen wir mehr Gewicht auf die Dissemination von Einzelzellen, und damit treten naturgemäß die Strombahnfaktoren etwas in den Hintergrund. Die ältere Vorstellung stützte sich hauptsächlich auf die am Sektionsgut erhobene Feststellung ganzer Tumorzellverbände innerhalb der Blutgefäße der Lungen und anderer Organe. Dabei wurden jedoch nicht immer zwei wichtige Fehlerquellen berücksichtigt:

1. transportierte Einzelzellen können an Engpässen zusammengeschoben und durch Fibrin verbunden werden, wodurch echte Verbände vorgetäuscht werden;
2. transportierte Einzelzellen können intravaskulär an den Haltestellen in Vermehrung übergehen, wodurch sekundär echte Verbände entstehen.

Trotz dieser Irrtumsmöglichkeit ist aber nicht daran zu zweifeln, daß die Verschleppung ganzer Tumorfragmente über bestimmte Teilstrecken des Kreislaufs vorkommt. Am auffälligsten sind in dieser Hinsicht die am Zürcher Sektionsgut von *Ludwig* nachgewiesenen großen Tumorzellverbände in den Herzhöhlen. Sie bestehen zum Teil aus vielen Hunderten von Zellen. Ihre postmortale Dislokation erscheint ausgeschlossen; dagegen ist es sehr wohl möglich, daß es sich dabei um eine agonale Lösung und Abschwemmung handelt. Die bisherigen Bemühungen um den Nachweis von Tumorzellen im strömenden Blut haben nie zur Entdeckung derartig großer Tumorfragmente geführt. In der Regel werden im Blut von Venen, die unmittelbar von einem Tumor wegführen, einzelne Tumorzellen und kleine, aus einigen wenigen Elementen zusammengesetzte Tumorzellgruppen bzw. -verbände gefunden. Im peripheren Blut überwiegen naturgemäß die Einzelzellen bei weitem, doch werden auch hier ab und zu kleine Verbände entdeckt (vgl. *Roberts*).

Wir wollen, um diese Teilfrage abzuschließen, folgendes festhalten: *In der Regel erfolgt die vaskuläre Dissemination bösartiger Tumoren durch Einzelzellen; unter besonderen Umständen können aber auch ganze Tumorfragmente embolisch verschleppt werden.*

Der Transport ganzer Tumorfragmente erfolgt nach den Regeln der klassischen Embolielehre. Die Bruchstücke bleiben im allgemeinen im nächsten stromabwärts gelegenen Kapillarfilter stecken; sie können aber auch unter Benützung arteriovenöser Kurzschlüsse für eine weitere Fahrtstrecke flott bleiben. Auf diese Verhältnisse sind die Waltherschen Metastasierungstypen (Lungen-, Leber-, Pfortader-, Hohlvenen- und Zisternentyp) zugeschnitten. Wir haben vorhin gesehen, daß damit nur ein Teil des Geschehens erfaßt wird.

In den Kreislauf gelangte Einzeltumorzellen können in vielen Fällen tatsächlich *kreisen*. Dazu bildet die Passage der Kapillarfilter – nicht ihre bloße Umgehung über Kurzschlüsse – die Voraussetzung. Natürlich ist diese Bedingung dann am ehesten erfüllt, wenn die Tumorzellen nicht größer sind als die Blutzellen. Dies trifft z. B. beim kleinzelligen Bronchuskarzinom des Menschen zu. Wir wissen aber aus vielen experimentellen Untersuchungen, daß die Überwindung der Kapillarfilter nicht in erster Linie durch ein günstiges Verhältnis von Tumorzellgröße und Kapillardurchmesser, sondern viel ausgesprochener durch eine besondere Verformbarkeit und Oberflächenbeschaffenheit der Tumorzellen ermöglicht wird. Es gibt relativ kleine Tumorzellen, die nicht durch Kapillaren gelangen, und relativ große Tumorzellen, die dies spielend bewerkstelligen. Ein gutes Beispiel sind die beiden transplantablen Kaninchenkarzinome VX_2 und Brown-Pierce. VX_2 besitzt die kleineren, Brown-

Pierce die größeren Zellen. *Zeidman* konnte nach Injektion von Einzelsuspensionen beider Tumoren in die Arteria mesenterialis mikrokine-matographisch festhalten, wie die kleineren, aber rigideren VX₂-Zellen beim Übergang in die Kapillaren häufiger stecken blieben als die größeren, aber anpassungsfähigeren Brown-Pierce-Zellen. *Potter et al.* konnten das Verhalten beider Tumoren in der Lungenzirkulation mikroskopisch beobachten: nach Injektion der VX₂-Suspension in die Lungenarterie kam es zur Blockierung der Kapillaren und dadurch zur Verlangsamung und Arretierung des Blutstroms; die Brown-Pierce-Suspension hatte dagegen überhaupt keinen Einfluß auf die pulmonale Mikrozirkulation. In Übereinstimmung mit diesen Experimenten ist das Metastasenmuster der beiden Kaninchenkarzinome völlig verschieden: VX₂ erzeugt fast ausschließlich Lungenmetastasen, während der Brown-Pierce-Tumor kaum Metastasen in den Lungen, wohl aber in den verschiedensten Großkreislauforganen hervorruft.

Ohne Zweifel ist die *Zahl* der in Zirkulation gesetzten Tumorzellen von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang wurden sehr viele Experimente unternommen, deren Prinzip in der intravasalen Einführung bestimmter abgestufter Mengen von Tumorzellen, meist aus Ascitestumoren stammend, und der Bestimmung von Zahl und evtl. auch Größe der auf diese Weise produzierten Tumoren besteht. Dem natürlichen Vorgang der Metastasierung entspricht diese Versuchsanordnung nur teilweise. Sie prüft die intravasale Transplantabilität eines Tumors und setzt sie der Metastasibilität gleich, was nur mit Vorbehalt richtig ist. («Transplant metastases» nach *Chu* und *Malmgren*). Immerhin sind auf diese Weise wesentliche Ergebnisse gewonnen worden. Wie bei den andern Transplantationsmethoden, schwankt auch hier allein schon die Rate des Angehens, je nach dem verwendeten Tumor-Wirt-System, zwischen weiten Grenzen, nämlich ungefähr zwischen 10¹ und 10⁶ Tumorzellen. Im Angehbereich besteht dann im großen ganzen Proportionalität zwischen der Zahl der injizierten Tumorzellen und der Häufigkeit und Größe der entstandenen Tumoren. Eine obere Grenze ist gegeben durch eine Überschwemmung des Organismus mit Krebszellen, die eine akute Lebensbedrohung zur Folge hat. Aber nicht einmal damit entfernen wir uns völlig vom klinischen Vorbild: beim Menschen kann es gelegentlich zu einer intensivsten generalisierten Dissemination von Tumorzellen kommen, die nicht ganz zu Unrecht als Krebszellensepsis bezeichnet wurde (*Gerhartz; Wuketich*).

Die Zellen mancher, ja vieler Tumoren können, wie wir gesehen haben, Kapillarfilter passieren. Dies wurde nicht nur für die Lungen, sondern auch für Leber und Nieren (*Zeidman et al.*) und für die Milz (*Korpassy*

et al.) nachgewiesen. Den Tumorzellen steht also unter Umständen die ganze Strombahn offen. Experimente mit radiomarkierten Tumorzellen (*Ambrus et al.*) lassen die Deutung zu, daß der Weg durch die Lungen mehrfach zurückgelegt werden kann.

Unsere nächste Frage muß also lauten: *was bewirkt schlußendlich den Stillstand der zirkulierenden Tumorzellen?* Eine erste Erklärung könnte darin liegen, daß die Überwindung der Kapillarfilter eine aktive Zellleistung erfordert, die nach und nach erlahmt. Darüber wissen wir aber nichts Bestimmtes. Dagegen besitzen wir experimentelle Befunde, die ein Klebenbleiben von Tumorzellen am Gefäßendothel beweisen. So sahen *Baserga* und *Saffiotti* beim transplantablen Karzinom 150 der Maus, daß die Tumorzellen in der Lunge nicht immer bis in die Kapillaren gelangten, sondern z. T. schon vorher in den Arteriolen, wo ein mechanisches Steckenbleiben ausgeschlossen war, an der Gefäßwand hafteten. Seither wurde dieses Klebenbleiben von Tumorzellen am Gefäßendothel noch mehrfach beobachtet, am eindrucksvollsten von *Wood* beim Kaninchen mit Hilfe der Ohrkammer. Zwei Deutungen stehen zur Verfügung. Die erste, konkretere, weist Fibrinogen-Fibrinkomplexen die Verantwortung für die Anheftung der Tumorzellen zu. Tatsächlich konnte *Wood* bei seinen Ohrkammerversuchen das Haften der eingespritzten Tumorzellen am Endothel durch vorgängige, gleichzeitige oder unmittelbar angeschlossene Injektion von Heparin wesentlich reduzieren. Die *Thrombosierung*, die eine entscheidende Rolle spielt in der vielleicht kritischsten Phase der Metastasierung, dem Übertritt des Tumors aus dem Gefäß ins umgebende Gewebe, ist also wahrscheinlich mit ihrem allerersten Anfang schon beim Haftenbleiben der Tumorzellen beteiligt. Die andere Deutung sagt aus, daß sich die Tumorzellen infolge besonderer Oberflächenveränderungen, die möglicherweise erst im Verlauf des Transportes in der Strombahn voll wirksam werden, an der Gefäßwand verankern. Es handelt sich hier um Faktoren, deren weitere Erforschung dringend erwünscht, deren Behandlung in einer Übersicht aber noch verfrüht ist. Die wichtigsten sollen immerhin erwähnt werden: Veränderungen des Mucoproteinüberzuges der Zellen (*Gasic und Baydak*), Veränderungen der elektrostatischen Ladung der Zelloberflächen (*Ambrose*), Aussickern von Enzymen, wie Dipeptidasen und Kathepsinen, aus den Zellen (*Sylvén und Bois*), Verlust von zellmembranständigen gewebespezifischen Antigenen (*Easty und Ambrose*).

Eine Kombination der beiden Interpretationen in dem Sinne, daß die Mikrokoagulation durch Oberflächenvorgänge an den Tumorzellen ausgelöst wird, ist naheliegend.

Damit besitzen wir Hinweise, wie das Haftenbleiben der Tumorzellen

in der Strombahn vor sich gehen kann. Wir haben aber noch nicht erklärt, *wann* bzw. *wo* diese Befestigung erfolgt. Immerhin können wir uns vorstellen, daß die mannigfaltigen und im Einzelnen gar nicht analysierbaren Kombinationsmöglichkeiten von Strombahnfaktoren und Zelloberflächenfaktoren schlußendlich den Ort der Endstation festlegen. In diesem Zusammenhang muß nun aber noch einmal die Frage der Abwehr gestreift werden. Ausführlich wird darüber Herr *Wissler* berichten. Ohne Zweifel gehen in der Strombahn eines krebskranken Organismus laufend Tumorzellen, unter Umständen sogar in ungeheuren Mengen, zugrunde. Zum guten Teil beruht dies darauf, daß viele der in Zirkulation gesetzten Tumorzellen über kurz oder lang ihre Lebensfähigkeit einbüßen, weil sie dieser besonderen Existenzform nicht gewachsen sind. *Herbeuval* et al. stellten fest, daß Tumorzellen im Blut um so ausgesprochenere degenerative Erscheinungen aufweisen, je weiter sie sich vom Primärtumor entfernt haben; bis in die Vena cubitalis gelangte Elemente sind meistens stark geschädigt. Das muß noch keineswegs Ausdruck einer Abwehrleistung des Wirts sein. Wie weit daneben eine echte Abwehr im Sinne einer unspezifischen oder spezifischen humoralen Reaktion innerhalb der Lymph- und Blutbahn wirksam wird, kann hier nicht behandelt werden. Auf jeden Fall ist für ihren allfälligen Effekt die örtliche und zeitliche Streuungsdichte der Tumorzelldissemination von großer Bedeutung.

Wir können nun folgende Zwischenbilanz ziehen:

Die in die Gefäßbahn gelangten Tumorzellen sind passiv einem Transport unterworfen, der durch topographische und strömungsphysikalische Faktoren bestimmt wird. An den Engpässen des Kreislaufs entscheiden Verformbarkeit und besondere Oberflächeneigenschaften der Tumorzellen über Fortgang oder Stillstand der Verschleppung. Daneben kann an diesen Stellen auch die aktive Beweglichkeit der Tumorzellen eine Rolle spielen. Während der Transportphase sterben viele Tumorzellen spontan ab, andere erliegen den Abwehrmaßnahmen des Wirtorganismus. Für die am Leben gebliebenen Tumorzellen bestimmt das Zusammenspiel der beiden Faktorengruppen Strombahn und Zelloberfläche den Ort der definitiven Arretierung.

3. Übertritt ins Gewebe und Bildung der eigentlichen Metastasen

Ob die endgültige Arretierungsstelle der Tumorzellen zum Ausgangspunkt einer Metastase wird, hängt wiederum von zahlreichen Faktoren ab. Auf jeden Fall beginnt nun für die Tumorzellen nach der verhältnismäßig passiven Transportphase ein ausgesprochen aktives Stadium. Es

Tabelle 2
Wichtige Populationsanteile bösartiger Tumoren

Populationsanteile	Teilungs- fähigkeit
I. Genotypisch unterschiedliche Zellen	
a) Diploide Zellen	+
b) Polyploide bzw. aneuploide Zellen	++- 0
Häufig eine Stammlinie (aus a oder b)	+++
Die verschiedenen Genotypen sind aufgeteilt in:	
II. Phänotypisch unterschiedliche Zellen	
- Hinsichtlich Differenzierung	
c) Differenzierte Zellen (postmitotisch)	0
d) Undifferenzierte Zellen (intermitotisch)	+
- Hinsichtlich Proteinsynthese (Caspersson und Santesson)	
e) A-Zellen (volle Aktivität)	+
f) B-Zellen (nachlassende bis fehlende Aktivität)	(+)-0

ist in erster Linie gekennzeichnet durch *Proliferation*. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, daß sich Teilungen von Tumorzellen schon unterwegs in der Strombahn abspielen. Krebszellen in Mitose, die wir aus dem strömenden Blut isolieren, sind jedoch dafür keine Beweismittel; sie können sich, bereits in Teilung begriffen, abgelöst haben, und es müßte erst noch gezeigt werden, ob eine Mitose während des Zirkulierens weitergeht.

Die Teilungsfähigkeit der zum Stillstand gelangten Tumorzellen ist keine Selbstverständlichkeit. Wir wollen dabei nicht an die Störungen denken, die im Verlauf der Dissemination eintreten können. Vielmehr geht es uns jetzt um die funktionelle Organisation der metastatischen Tumorzellen. Jede Geschwulst enthält Zellen von sehr verschiedener biologischer Valenz, stellt also eine heterogene Zellpopulation dar. Die obige Tabelle zeigt die wichtigsten Populationsanteile; sie unterscheiden sich vor allem in ihrer Proliferationskapazität.

Über die genauere Bedeutung dieser Zellmischungen für die Metastasierung, d. h. über die Zusammenhänge von Populationsdynamik und Kolonisationstaktik der Tumoren, wissen wir noch nicht viel. *Chu* und *Malmgren* stellten bei «Transplantationsmetastasen» der Maus eine Tendenz zur Polyploidie fest. *Rabotti* fand bei bösartigen Geschwülsten des Menschen in den Metastasen eine Anreicherung heteroploider Zellen. Faßt man die Metastasen als autologe Transplantate auf, so kann man

hier an eine Immunoselektion denken, wie sie aus der experimentellen Tumortransplantation bekannt ist.

Am Endothel haftende teilungsfähige Tumorzellen fangen unter experimentellen Bedingungen innerhalb weniger Stunden mit der Proliferation an. *Baserga* et al. stellten fest, daß Zellen des Ehrlich-Asciteskarzinoms der Maus innerhalb der ersten zwei Stunden nach ihrer Arretierung in Lungenkapillaren mit der DNA-Synthese (als Voraussetzung der Teilung) begannen. Intravasale Proliferation der Tumorzellen und Thrombosierung gehen nun Hand in Hand. Der wachsende Tumorkeim bietet der Thrombose eine immer günstigere Haftfläche; der sich vergrößernde Thrombus bildet für den kleinen Tumor eine Abschirmung gegen mechanische und chemische Insulte und möglicherweise auch eine Nährsubstratquelle (*Wood* et al.).

Das Übergreifen des Tumors auf die Gefäßwand hat in Arteriolen und Venülen i.a. die Ausfüllung der Lichtung mit Geschwulstgewebe zur Voraussetzung. Der auf die Gefäßwand ausgeübte Dehnungsdruck erleichtert möglicherweise die Penetration. Im übrigen entspricht das invasive Wachstum einer in Entwicklung begriffenen Metastase in seinen Hauptzügen demjenigen eines Primärtumors. Im unmittelbar perivaskulären Raum wird es durch die Gewebsstruktur beeinflusst. Wo Blutgefäße durch Bündel von Lymphgefäßen umhüllt sind, breitet sich der Tumor oft zuerst auf weite Strecken in diesen letzteren aus (Lymphangiosis carcinomatosa).

Ein intravasaler Tumorkeim kann in seinem Thrombus steckenbleiben, d. h. seine weitere Proliferation einstellen. Was ihn dazu veranlaßt, wissen wir nicht, wenn es auch naheliegend ist, an Einflüsse seitens des Wirtsorganismus zu denken. Das ganze Gebilde – Thrombus und Tumor – wird in diesem Falle organisiert. Wir finden aber in solchen Granulomen bzw. den von ihnen schließlich übrigbleibenden endothelisierten Plaques nicht selten wohlerhaltene Tumorzellen. Wahrscheinlich ist dies eine der Ausdrucksformen von *Tumorlatenz*.

Diesem Begriff müssen wir bis auf weiteres das in klinischer Sicht unbestreitbare Vorkommen von Spätrezidiven und Spätmetastasen zuordnen. Wir verbinden damit die Vorstellung, daß die Tumorzellen in solchen Herden gewissermaßen aufs Eis gelegt sind. Dieser Ausdruck wird hier mit besonderer Absicht gebraucht, denn durch Tiefkühlung können die Zellen mancher Tumoren in vitro tatsächlich für ein Jahr oder länger zu einer Vita minima bei erhaltener Teilungsfähigkeit gezwungen werden. Was im Organismus die Tiefkühlung ersetzt, wissen wir nicht; die Aussage, daß es sich um einen Gleichgewichtszustand zwischen Kräften des Tumors und Kräften des Wirts handelt, ist nur

eine Umschreibung dieser Unkenntnis. Außer in organisierten Thromben können Tumorzellen wohl auch in Lymphknoten und weiteren uns nicht bekannten Schlupfwinkeln schlafen. Oft werden sie durch Traumen, die ihren Zufluchtsort treffen, gewaltsam geweckt, wie dies *Fisher* und *Fisher* in überzeugenden Experimenten für die Leber nachweisen konnten.

Wie bereits erwähnt, kann die entstehende Metastase während ihrer intravasalen Entwicklungsphase gegen schädigende Einflüsse einigermaßen abgeschirmt sein. Bei der Ausbreitung im perivaskulären Raum fällt dieser relative Schutz dahin. Die Reaktion des Wirtsorganismus findet nun ihren sichtbaren Ausdruck in der lymphocytären Infiltration der Konfrontationszone. Oft ist sie allerdings, verglichen mit derjenigen am Primärtumor, auffällig dürftig. Dieser Ansatz zu einer Abwehr auf immunologischer Grundlage muß jedoch keineswegs die gesamten Gegenkräfte repräsentieren. Die Untersuchungen der Gruppe von *Druckrey* haben ergeben, daß Homogenate bestimmter Organe auf Tumorzellen, aber auch auf manche normale Zellen, intensiv cytolytisch einwirken. Die aktivsten Homogenate lassen sich aus Milz und Lunge gewinnen. Gehirngewebe und Blut sind völlig wirkungslos, ja durch Blut bzw. Serum wird der cytolytische Effekt der Homogenate aufgehoben. Die Natur der aktiven Faktoren in den Homogenaten ist noch nicht bekannt. Auf jeden Fall müssen aber solche organspezifischen Einflüsse an der Festlegung des endgültigen Metastasenmusters eines Tumors wesentlich beteiligt sein.

Der in den perivaskulären Bereich vorgedrungene Tumor benötigt sehr bald einen *Gefäßanschluß*. Er wird ihm zur Verfügung gestellt vom Wirtsorganismus, und zwar im Rahmen jenes eigenartigen Prozesses, den wir *Stromareaktion* nennen. Der Organismus erweist sich nun wirklich als Wirt, der den Tumor bedient (*Masson*). Wir stehen also vor der komplexen Situation, daß dem invasiv wachsenden Tumor einerseits immunologisch kompetente Zellen entgegentreten, andererseits ein aus Fibroblasten und Kapillaren bestehendes Versorgungsgewebe zu Hilfe kommt.

Es ist begreiflich, daß die Einwirkung einer Substanz wie des *Cortisons* auf diesen antagonistisch und synergistisch verzahnten Ablauf schwierig zu interpretieren ist. Im experimentellen Bereich mehren sich die Hinweise auf einen die Metastasierung begünstigenden Effekt des Cortisons (*Wood et al.*; *Cole*). Er beruht auf einer Beeinflussung des Wirts und nicht des Tumors. Und zwar zeigen die jüngsten Untersuchungen von *Zeidman*, daß Cortison bereits das Haftenbleiben von Tumorzellen an der Gefäßwand fördert. Seine Wirkung kann sich aber

nicht darauf beschränken. Denken wir an die heterologe Transplantation von Tumoren und die Rolle der Konditionierung mit Cortison für die Herabsetzung der «Resistenz» – was immer darunter verstanden werden mag. Im klinischen Bereich ist der Einfluß von Cortison und anderer hier nicht zu erwähnender Hormone auf die Dynamik der Metastasierung (und nicht nur auf das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Primärtumoren und Metastasen) noch schwieriger zu erfassen. Es wird im weiteren Verlauf des Symposium nicht an Hinweisen auf diese Problematik fehlen.

Am Ende unserer Stichwortübersicht der Metastasierung bleibt noch anzudeuten, daß *Wechselwirkungen zwischen einem Primärtumor und seinen etablierten Metastasen* möglich sind. Eine Behandlung dieses Themas kommt hier allerdings nicht in Frage, denn die experimentellen Untersuchungen sind spärlich und größtenteils von Hypothesen überwuchert, die klinischen Angaben noch kaum über die Einzelkasuistik hinausgediehen. Es wäre schon viel gewonnen, wenn in den ungezählten Versuchsanordnungen mit intravasaler Implantation von Tumorzellen neben den Kontrollgruppen mit gesunden Tieren auch solche mit Trägern von Primärtumoren geführt würden. Untersuchungen solcher Art sind für die Chemotherapie der Tumoren von großer Bedeutung; sie müssen aber an isologen oder besser an autologen Tumor-Wirt-Systemen vorgenommen werden.

Wir haben uns nun, von unserer Tabelle als Leitfaden geführt, durch die wichtigsten Aspekte der Entwicklung und Implantation metastatischer Tumorzellen bewegt. Unser Zickzackweg zwischen Tumor und Wirt beweist die wesensmäßige Einheit des biologischen Grundphänomens. Wir haben darauf geachtet, uns durch bloße Hypothesen nicht aufhalten zu lassen, und wir wollen auch der Versuchung widerstehen, die zahlreich angetroffenen Tatsachen – die meistens Einzeltatsachen sind im Sinne ihres Zutreffens für *ein* bestimmtes Tumor-Wirt-System – zu einem Gesamtbild der Metastasierung zu verknüpfen. Wir müßten dabei reichlich zu hypothetischem Bindematerial greifen. Aus diesem Grunde ist auch ein wesentlicher Aspekt der Metastasierung unberücksichtigt geblieben, nämlich die Frage, ob bestimmte Tumoren in ihrer Dissemination eine *Prädilektion für bestimmte Organe* aufweisen. Ansätze zu einer exakten – und nicht nur spekulativen – Behandlung dieses Themas sind vorhanden. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Kinsey am Cloudman-Melanom der Maus, einem Tumor, der seine Vorliebe zur Absiedlung in die Lunge auch dann offenbart, wenn Teile der Lungen in die Beinmuskulatur transplantiert wurden.

Wir wollen nun auch die 3. Metastasierungsphase zusammenfassen:

*Die am Gefäßendothel haftenden teilungsfähigen Tumorzellen vermehren sich zuerst intravasal, wobei ihnen die fortschreitende Thrombosierung zu-
statten kommt. Die Durchbrechung der Gefäßwand erfolgt, wie beim in-
vasiven Wachstum überhaupt, durch Einsatz von Einzelzellen und kom-
pakten Zellsträngen. Im perivaskulären Raum begegnet der Tumor för-
dernden und hemmenden Einflüssen des Wirtsorganismus. Die Stroma-
reaktion, deren Auslösung eine wichtige Voraussetzung für die Entwick-
lung der Metastase darstellt, sichert den Gefäßanschluß. Andererseits kann
der Organismus Abwehrkräfte mobilisieren von im engeren Sinn immuno-
logischer oder von organspezifischer Wirkung (antikörperproduzierende
Zellen bzw. cytolytische Gewebefaktoren).*

*Auch ein Einfluß von Hormonen, besonders von Glukocorticosteroiden,
ist möglich, wenn auch im Wirkungsmechanismus noch ungenügend er-
faßt. Ein besonderer Ausdruck der gesamten lokalen Auseinandersetzung
ist die Tumorlatenz («dormancy»). Für Aussagen über eine allfällige
selektive Metastasierung bestimmter Tumortypen ist der Zeitpunkt noch
verfrüht.*

Zum Schluß soll nun noch, im Sinne eines Ausblicks, eine Hypothese
ausgesprochen werden:

In der hier vorgetragenen Übersicht spielt die Einzeltumorzelle die
Hauptrolle. Es ist jedoch anzunehmen, daß im Rahmen der Molekular-
pathologie manche Phänomene der Metastasierung nicht mehr auf zellu-
lärer, sondern auf molekularer Ebene ihre Erklärung finden werden.
Nicht nur ganze Tumorzellen, auch funktionelle Untereinheiten, wie
Nucleinsäure-Virus-Komplexe, können im Wirtsorganismus ausgestreut
werden. Für manche Erscheinungen der Metastasierung, wie z. B. die
Tumorlatenz, müssen wir vielleicht völlig neue Deutungen in Betracht
ziehen.

Zusammenfassung

Hauptträger der Krebsmetastasierung sind Einzelzellen. Die emboli-
sche Verschleppung ganzer Tumorfragmente über Teilstrecken des Kreis-
laufs spielt daneben eine sekundäre Rolle. Der Ablauf der Metastasierung
kann in drei Hauptphasen eingeteilt werden:

1. Eindringen der Tumorzellen in die Strombahn;
2. Transport der Tumorzellen in der Strombahn bis zum Haftenbleiben;
3. Übertritt der Tumorzellen ins Gewebe und Bildung der eigentlichen
Metastasen.

Diese drei Phasen werden analysiert im Hinblick auf Eigenschaften und Reaktionen des Tumors einerseits, des Wirtsorganismus anderseits (es wird auf die Zwischenbilanzen am Ende jedes Hauptabschnitts hingewiesen). Die Beurteilung erfolgt auf Grund der experimentellen und klinischen Beobachtungen, wogegen die in reichem Maße entwickelten Hypothesen nicht herangezogen werden. Allerdings gestattet das bisher vorliegende Tatsachenmaterial noch in keiner Weise eine lückenlos zusammenhängende Darstellung der Krebsmetastasierung.

Résumé

Les éléments essentiels des métastases cancéreuses sont les cellules isolées. Le transport de fragments tumoraux entiers sous forme d'embolus et sur une certaine distance ne joue qu'un rôle secondaire. La formation de métastases peut se subdiviser en trois phases principales:

1. pénétration des cellules cancéreuses dans le courant sanguin;
2. transport des cellules cancéreuses dans le torrent circulatoire jusqu'à leur fixation;
3. passage des cellules tumorales dans les tissus environnants et formation d'une colonie métastatique propre.

Ces trois phases sont analysées en comparant les propriétés et les réactions de la tumeur d'une part, de l'organisme porteur d'autre part (comme le montre les bilans intermédiaires établis à la fin de chaque chapitre). Les conclusions sont basées sur les observations cliniques et expérimentales avant tout, sans tenir compte des hypothèses nombreuses qui ont été étudiées. Cependant, ce matériel ne permet pas encore de donner une théorie sans lacunes pour le développement de métastases cancéreuses.

Riassunto

Gli elementi responsabili delle metastasi cancerose sono anzi tutto le cellule solitarie. Il trasporto embolico di frammenti di tumori per un percorso limitato del sistema circolatorio è di importanza secondaria. Lo sviluppo della metastasi può essere suddiviso in tre fasi:

1. penetrazione delle cellule cancerose nel flusso sanguigno;
2. trasporto di dette cellule nel flusso sanguigno fino a che esse rimangano fissate;
3. passaggio delle cellule nei tessuti e formazione della metastasi propriamente detta.

Le tre fasi sono analizzate in rapporto alle qualità e reazioni del tumore da una parte, e dell'organismo ospite dall'altra (alla fine di ogni parte

principale se ne indica il bilancio). La critica è fatta a mezzo delle osservazioni cliniche ed sperimentali, senza tener conto delle numerosi ipotesi esistenti. Naturalmente, le costatazioni attualmente a disposizione non permettono in nessun modo una descrizione senza lacune della formazione di metastasi.

Summary

The decisive elements of the spread of cancer by the vascular system are single cells. In contrast the transportation of whole tumour fragments plays only a secondary role. The process of cancer dissemination can be divided into three main phases:

1. entrance of cancer cells into vascular channels;
2. transportation of cancer cells to the points of their lodgment;
3. penetration of the vessel wall and establishment of the permanent extravascular growth, i. e. a metastasis.

These three phases are analysed with regard to the reactions of the tumour on the one side and of the host organism on the other side (a statement is given at the end of each main section). The study is based on experimental and clinical observations, whereas the very numerous hypotheses are not taken into consideration. However, the amount of facts so far available does by no means permit a complete successive description of the mechanisms of cancer dissemination.

1. *Ambrose E. J.*: Surface characteristics of neoplastic cells. In: *Biological interactions in normal and neoplastic growth*, pp. 149–167. Boston, Little, Brown & Co., 1962.
2. *Ambrus J., Ambrus Clara M., Byron J. W., Goldberg M. E. und Harrison J. W.*: Study of metastasis with the aid of labeled ascites tumor cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **63**, 938–960 (1956).
3. *Baserga R. und Saffiotti U.*: Experimental studies on histogenesis of blood-borne metastases. *Arch. Path.* **59**, 26–34 (1955).
4. *Baserga R., Kisielski W. E. und Halvorsen K.*: A study of the establishment and growth of tumor metastases with tritiated thymidine. *Proc. Amer. Soc. Cancer Res.* **3**, 93 (1960).
5. *Brunner U.*: Die Bedeutung des Ductus thoracicus als Metastasierungsweg abdominalen Geschwülste. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 554–561 (1960).
6. *Brunner U.*: Die Entstehung lymphogener Metastasen im Ductus thoracicus. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 241–254 (1960).
7. *Chu Elizabeth W. und Malmgren R. A.*: Microspectrophotometric determination of deoxyribonucleic acid in primary and metastatic mammary tumors. *J. nat. Cancer Inst.* **27**, 217–220 (1961).
8. *Cole W. H.*: Hormones and cancer. In: *Dissemination of cancer – prevention and therapy*, pp. 275–293. New York, Appleton-Century-Crofts Inc., 1961.
9. *Coman D. R., de Long R. P. und McCutcheon M.*: Studies on the mechanisms of metastasis. The distribution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Res.* **11**, 648–651 (1951).

10. *Coman D. R.*: Mechanisms responsible for the origin and distribution of blood-borne tumor metastases: a review. *Cancer Res.* **13**, 397–404 (1954).
11. *Druckrey H., Schmähl D., Steinhoff D., Rajewsky M., Bannasch P. und Flaschen-träger Th.*: Cytolysierende Wirkung von Extrakten aus normalen Geweben auf verschiedene Tumoren der Ratte. *Z. Krebsforsch.* **63**, 28–56 (1959).
12. *Druckrey H.*: Problems of host defense in metastasis and tumor therapy: Experimental contributions. In: *Biological interactions in normal and neoplastic growth*, pp. 777–786. Boston, Little, Brown & Co., 1962.
13. *Easty G. C. und Ambrose E. J.*: The antigenic composition of mouse ascites tumor cells using in vitro and gel-diffusion techniques. *Brit. J. Cancer* **11**, 287–295 (1957).
14. *Fisher B. und Fisher E. R.*: Experimental evidence in support of the dormant tumor cell. *Science* **130**, 918–919 (1959).
15. *Gasic G. und Baydak T.*: Adhesiveness of mucopolysaccharides to the surface of tumor cells and vascular endothelium. In: *Biological interactions in normal and neoplastic growth*, pp. 709–716. Boston, Little, Brown & Co., 1962.
16. *Gerhartz H.*: Die generalisierte hämatogene arterielle Metastasierung in Gestalt der Krebszellensepsis am Beispiel des Seminoms. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 599–610 (1952).
17. *Hamperl H.*: Ausbreitung und Wachstum der Tumoren. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **295**, 22–40 (1960).
18. *Herbeuval R., Herbeuval H., Cuny G. und Duheille J.*: Recherche des cellules can-céreuses dans le sang et les liquides d'exsudats par la leucoconcentration. *Presse med.* **69**, 149–152 (1961).
19. *Kinsey D. L.*: An experimental study of preferential metastasis. *Cancer* **13**, 674–676 (1960).
20. *Korpassy B., Kovacs K. und Tiboldi T.*: Transsplenic passage of tumor cell emboli. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **4**, 271–277 (1953).
21. *Ludwig J.*: Geschwulstzellen im Leichenblut. *Virchows Arch. path.* **334**, 419–427 (1961).
22. *Masson P.*: Tumeurs humaines. 2e éd. Paris, Librairie Maloine, 1956.
23. *Potter J. F., Buttarazzi P. J. und Cozzarelli J. D.*: Differential pulmonary micro-circulatory response to tumor cell emboli as observed in vivo. *Cancer Res.* **22**, 1202–1205 (1962).
24. *Rabotti G.*: Ploidy of primary and metastatic human tumors. *Nature (Lond.)* **183**, 1276–1277 (1959).
25. *Roberts S. S.*: Spread by the vascular system. In: *Dissemination of Cancer; Pre-vention and Therapy*, pp. 61–222. New York, Appleton-Century-Crofts Inc., 1961.
26. *Sträuli P.*: Das System des Ductus thoracicus und seine Bedeutung für die Krebs-metastasierung. *Schweiz. med. Wschr.* **92**, 180 (1962).
27. *Sträuli P.*: Erreichte und erstrebte Ziele der Metastasenforschung. *Oncologia* **15**, 123–128 (1962).
28. *Sträuli P.*: Krebs und Organismus (Immunologie). *Helv. med. Acta* **29**, 425–436 (1962).
29. *Sylvén B. und Bois I.*: Protein content and enzymatic assays of interstitial fluid from some normal tissues and transplanted mouse tumors. *Cancer Res.* **20**, 831–836 (1960).
30. *Walther H. E.*: Krebsmetastasen. Benno Schwabe, Basel, 1948.
31. *Wissler R. W.*: Effects of cytotoxic antibodies on tumour cells and their possible role in controlling metastases. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **20**, 122–136 (1964).
32. *Wood S.*: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. *A. M. A. Arch. Path.* **66**, 550–568 (1958).
33. *Wood S., Holyoke E. D. und Yardley J. H.*: Mechanisms of metastasis production by blood-borne cancer cells. *Canad. Cancer Conf.* **4**, 167–223 (1961).

34. *Wuketich S.*: Diffuse intraglomeruläre Metastasierung bei malignem Melanoblastom. *Oncologia* **13**, 355–363 (1960).
35. *Zeidman I., Gamble W. I. und Clovis W.*: Immediate passage of tumor cell emboli through the liver and kidney. *Cancer Res.* **16**, 814–815 (1956).
36. *Zeidman I.*: The fate of circulating tumor cells I. Passage of cells through capillaries. *Cancer Res.* **21**, 38–39 (1961).
37. *Zeidman I.*: The fate of circulating tumor cells II. A mechanism of cortisone action in increasing metastases. *Cancer Res.* **22**, 501–503 (1962).
38. *Zeidman I.*: Studies of circulating tumor cell emboli. In: *Biological interactions in normal and neoplastic growth*, pp. 703–707. Boston, Little, Brown & Co., 1962.