

IV.

Gallertkrebs der Leber nach primärer Geschwulst der Gallenblase.

Von Dr. Karl Aczél,

em. Assistenten des Path.-anat. Universitätsinstitutes in Budapest.

(Hierzu Taf. III.)

Der Gallertkrebs der Leber gehört zweifellos zu den seltenen Befunden der pathol. Anatomie, und deshalb, wie auch, weil der primäre Sitz der Geschwulst nicht zu den ganz gewöhnlichen gerechnet werden kann, möchte ich den Fall mit einer möglichst genauen makro- und mikroskopischen Beschreibung an die Oeffentlichkeit bringen. Ich will schon im Vorhinein bemerken, dass die Neubildung bei der Section ebenso, wie bei ihrer histologischen Untersuchung, den Charakter eines typischen Gallertcarcinoms in augenfälliger Weise documentirte, wie es wohl aus unten folgender Beschreibung erhellen wird, und dass namentlich eine entschiedene Aehnlichkeit in Entwicklung und Erscheinung mit den Gallertgeschwülsten des Darmtractes zu constatiren war.

Der Fall bezieht sich auf eine 61jährige Tagelöhnerin (M. J.), die am 23. Februar 1890 zur Section kam, nachdem sie im S. Rochusspital verstorben war. (Klinische Diagnose: „Leberkrebs“.)

Die wichtigsten Punkte des Sectionsbefundes sind:

Leiche stark icterisch, abgemagert, das rechte Hypochondrium bis zur Crista ilium hinab stark vorgetrieben.

Hirn anämisch, ödematös, Windungen stark atrophisch, Ventrikel mässig erweitert, mit gallig gefärbtem, klarem Serum. In der rechten Kleinhirnhemisphäre in der Nähe des Sulcus horizontalis, nach hinten und rechts, eine nussgrosse, prominirende, höckrige, bis in die weisse Substanz dringende, scharf begrenzte, dunkelorange gelbe, auf der Schnittfläche ganz homogen gallertige Geschwulst.

Lungen vergrössert, blutreich, schwer, auf der Schnittfläche zahlreiche erbsen- bis bohngrosse, grauweiße oder grauröthliche Geschwulstknötchen, die beim Schaben einen trüben, zellreichen, stark mit Schleim untermengten Saft abstreichen lassen; im Uebrigen das Parenchym lufthaltig.

Leber sehr stark vergrössert, ihr grösster Durchmesser von rechts nach

Fig. 1.

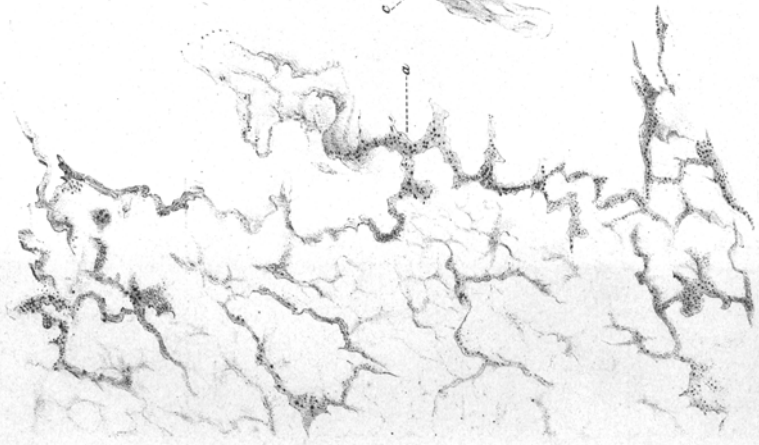


Fig. 2.

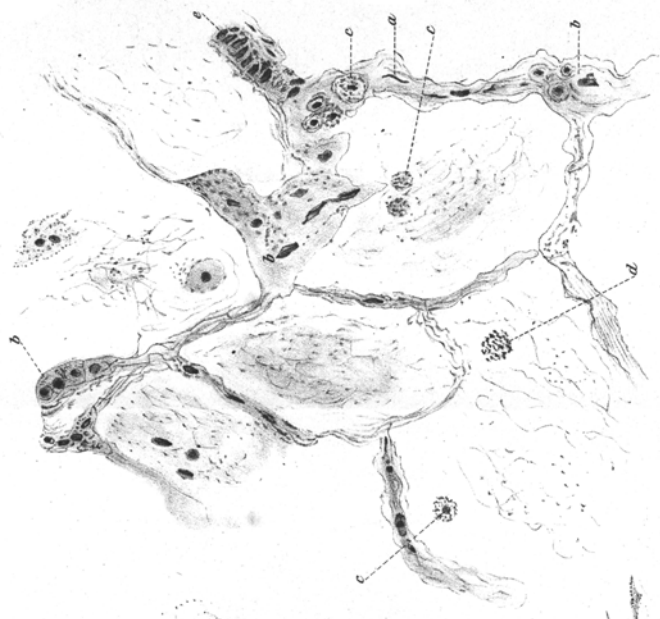
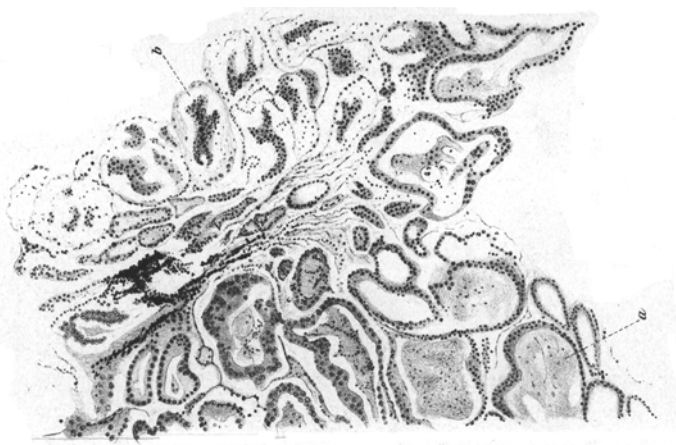


Fig. 3.



links 33 cm. Der rechte Lappen sendet rechts von der Gallenblase einen von der Höhe desselben noch etwa 10 cm nach abwärts gegen das Hypogastrium reichenden, breiten, massigen Fortsatz, der als umschriebene, feste Geschwulst durch die schlaffen Bauchdecken zu fühlen war. Die Entfernung der Spitze dieses Lappentheils von dem höchsten Punkte des rechten Lappens beträgt 30 cm; der grösste Diameter antero-posterior des rechten Lappens ist 15 cm. Im linken Lappen ist der maximale Frontal- und Höhendurchmesser 17 cm, der grösste Dickendurchmesser 12 cm. Die Substanz im Allgemeinen fest, brüchig; die Kapsel überall verdickt, besonders stark in der Nähe der Gallenblase auf der convexen Fläche. Am Boden einer von dem hier sehr tiefen Einschnitt für die Gallenblase nach der convexen Oberfläche des rechten Lappens ziehenden, einige Centimeter langen, seichten Furche ist die Kapsel 2—3 mm dick, porzellanartig weiss, fibrös. An der Oberfläche des linken, wie auch an der convexen, weniger an der concaven des rechten Lappens zahlreiche hirsekorn-, erbsen- bis nussgrosse, kugelsegmentartig prominirende, subcapsuläre, grauweisse Geschwulstknoten, viele mit centraler Delle. Auf der Schnittfläche erscheinen diese Knoten mehr oder minder grauweiss, weich, bei genauerem Hinsehen wie porös, und lassen beim Schaben einen zwar trüben, doch von der Krebsmilch durch seine an Zellen ärmere, an Flüssigkeit reichere Beschaffenheit verschiedenen Saft austreten. — Die zwischen den Geschwülsten noch erhaltene Lebersubstanz ist theilweise blutarm, von hellorange gelber Farbe, theilweise dunkelbraun, von Hämorrhagien durchsetzt. Die unmittelbar an die Geschwulstknoten angrenzenden Acini erscheinen stark comprimirt, concentrisch geschichtet, dunkler gefärbt, als die Umgebung, grünlich-gelb. Im Allgemeinen zeigt die Schnittfläche der Leber, am meisten im hinteren, oberen Theil des rechten Lappens, eine noch erhaltene, normale Acinuszeichnung; im grösseren Theil des Organs vermissen wir aber dieselbe und an ihrer Statt tritt eine alveoläre Struktur hervor, gebildet durch ein zartes grauweisses Reticulum, in dessen Lücken vorherrschend transparente Gallertmassen von eben sichtbarer bis Erbsengrösse sitzen; letztere offenbar durch Confluenz der kleineren entstanden, wofür die in ihnen sichtbaren graugelben, citronen- oder schwefelgelben Flecke und Streifen als Reste des fettig oder auch schleimig zerfallenen, icterisch gefärbten Reticulums sprechen, wobei nicht zu vergessen ist, dass ein Theil jener Streifen und Flecken noch erhaltenen Leberzellenreihen, freilich in starker Verfettung, entsprechen, die also der Verdrängung durch die wuchernde Geschwulstmasse noch Stand gehalten haben. — Das Reticulum selbst ist an vielen Stellen heller oder dunkler gelb, und ihre Fäden von ziemlich ungleicher Dicke.

Dieses durch die Gallertmassen, durch Verfettung und icterische Verfärbung bedingte bunte Bild der in ihrer Grundfarbe grünlich-gelben Schnittfläche findet sich am schönsten im convexen Theil des rechten Lappens und in demjenigen Theil, der gegen das rechte Hüftbein hinunterragt.

Gegen den linken Lappen erscheinen umschriebene Knoten von eben sichtbarer bis zur Nussgrösse, gelbbraun, mit gelben Flecken und hie und

da auch mit kleinen Hämorrhagien gesprenkelt; auf ihrer Schnittfläche Gallerttropfen, auch Erweichungshöhlen, die einen trüben, schleimigen, fadenziehenden Saft austreten lassen.

Die Gallenblase im Ganzen etwas vergrössert, mit starrer, etwa 8 mm dicker Wandung; ihre Aussenfläche ist uneben, höckrig, vorn mit der Lebersubstanz stark verwachsen oder besser gesagt, führt die die Blasenwand durchsetzende Geschwulstmasse direct in die der Lebersubstanz über. Beim Einschnitt entleert sie eine wenig gallig gefärbte, stark fadenziehende, zähe Schleimmasse, in deren Mitte ein haselnussgrosser Gallenstein. Die Schleimhaut der Blase ist geschwürig, uneben, feinzottig; sonst ist die ganze Wand von bräunlichen Gallercysten durchsetzt, die gegen die Schleimhaut bis mohnkorngross, gegen die tieferen Schichten, aus Gruppen jener bestehend, bis etwa hirsekorngross sind.

Die portalen Lymphdrüsen sind haselnuss- bis taubeneigross, viele zum grössten Theile oder auch ausschliesslich von alveolärem Gallertgewebe gebildet, gelbbraun, brüchig.

Die Milz von normaler Grösse, Kapsel verdickt, weisslichgrau, mit höckriger Oberfläche, das Parenchym verdicktes Stützgewebe zeigend, fest, blassrothbraun.

Magen erweitert, Schleimhaut schiefrig gefärbt, verdünnt. Auch im Darm Zeichen eines chronischen Katarrhs.

Die Nieren etwas zähe, verkleinert, blutarm, die Kapsel schwer ablösbar, Oberfläche fein granulirt.

Die Blase enthält dunkelbraunen Urin.

An den Genitalien nichts Bemerkenswerthes.

Aus dem so eben geschilderten Befund ergibt sich folgende Diagnose: Gallertkrebs der Gallenblase in diffus infiltrirender Form; eine ähnliche Geschwulst der stark vergrösserten Leber mit noch mehreren markig aussehenden, scharf umschriebenen Tumoren dieses Organs; den letzteren ähnliche Metastasen der Lunge; reine Gallertgeschwulst des Kleinhirns und der portalen Lymphdrüsen; Icterus gravis, offenbar durch die starke Compression der noch erhaltenen functionirenden Lebersubstanz; schliesslich ein Stein in der Gallenblase.

Ich will nun zunächst den Befund der mikroskopischen Untersuchung folgen lassen:

Es war schon von vornherein zu erwarten, dass die rein gallertigen Massen der Leber wohl wenige, noch erhaltene Formelemente unter dem Mikroskope zu Tage fördern würden. Wir sehen glashelle, fadige, oft im Grossen und Ganzen concentrisch geschichtete, aber auch körnig zerfallene Massen mit spärlichen Zellkerneinschlüssen, die, mehr oder weniger von ihrer ursprünglichen Form abweichend, geschrumpft erscheinen, oder auch schon ganz bröcklig zerfallen sind. Andere Kerne haben noch ziemlich gut erhaltene Contouren und einen schleimig verquollenen, hellen Protoplasmaleib. All' das findet sich in den Maschen eines Reticulums, dessen dicke

Fäden aus fasrigem Bindegewebe bestehen mit reichlichen spindelförmigen Zellen, auch Gruppen von Wanderzellen an vielen Orten beherbergend; Gefässe enthält es spärlich, und entsprechend dem Icterus Gallenpigment in Form amorpher, gelbbrauner, glänzender Körner. — Die feineren Fäden führen schon bedeutend weniger Zellkerne, sind hell, wie die Gallertmasse in ihren Lücken, Faserung undeutlich; die feinsten Ausläufer sind ganz ohne zellige Einschlüsse und von Schleimfäden schwer zu unterscheiden, verrathen aber ihren Charakter durch die Continuität mit den stärkeren Zügen des Stromas; anderentheils verlieren sie sich wieder in der Schleimmasse der Nester.

Wenn auch mehrere Gesichtsfelder in einem Schnitte fast ausschliesslich durch dieses einförmige Bild des in seinen Nestern schon fast gänzlich gallertig entarteten Krebses beherrscht werden, so treffen wir doch bei etwas eingehenderer Betrachtung des Schnittes Bilder, welche die Entwicklung des Gallertkrebses aus adenomatöser oder vielmehr aus adeno-carcinomatöser Anlage vor Augen führen. Da finden wir einen starken, zellreichen, bindegewebigen Stock mit zahlreichen anastomosirenden, sich mehr und mehr verjüngenden Ausläufern, die zahlreiche papillöse Cysten umschliessen, deren Wand mit ein- und mehrschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet ist, dessen Kerne länglich oval oder mehr rundlich und intensiv färbbar sind; in den Cysten körnige Schleimmasse und zerfallene Zellbestandtheile. Es zeigen sich ferner Alveolen mit ungefärbtem Inhalt, die, mit oder ohne wohlgefärbte zellige Auskleidung ihrer Wand, im Lumen bei näherem Hinsehen starre Zellcontouren in verschiedener Form mit wenig gefärbten Kernen aufweisen, die manchmal eine Anordnung erkennen lassen, welche das Ganze als aus einer Totalnekrose einer Partie des papillären Adenoms entstanden verräth. Solche Nekrosen der Geschwulst kommen an verschiedenen Orten und zahlreich vor; es sind Coagulationsnekrosen, d. h. die Masse zeigt keine rechten Zellgrenzen mehr, ist homogen glänzend und scheint brüchig. Diese Nekrosen dürften sowohl durch den lange bestandenen Icterus, wie auch durch die mangelhafte Ernährung der grossen Geschwulst, bedingt durch relative Gefässarmuth, verursacht worden sein; letzteres Moment hat auch die Verfettung im Gefolge, die wir schon makroskopisch constatiren konnten. Die zuletzt beschriebenen Stellen der Geschwulst bilden ferner eine Annäherung an den markigen Krebs mit nekrotischen Heerden, indem wir hier eine sehr zellreiche, wenig Bindegewebe führende Neubildung mit alveolärer Struktur vor uns haben, deren mikroskopisches Bild nichts von Schleim oder von dessen Bildung in den Zellen erkennen lässt. — Allerdings habe ich auch Stellen an den Schnitten gesehen, wo dieses starre Bild der Weigert'schen Coagulationsnekrose in das glashelle, körnig-fadige Schleimcoagulum überführte, die also auch für sich allein betrachtet über die allgemeine Natur der Neubildung nicht im Zweifel liessen.

Was nun die histologische Struktur der oben erwähnten grauweissen Geschwulstknoten betrifft, so bieten sie durchaus das Bild eines papillösen, tubulösen Adenoms mit hohem, mehrschichtigem Cylinderepithelbelag: Zellkern intensiv gefärbt, länglich oval, Zellkörper schwach

gekörrt, hoch, mit hellen Schleimtropfen (Becherzellen). Die Zellkörperschicht ist gegen das Lumen der Cyste scharf abgegrenzt, oder geht in die im Lumen mit wenigen noch gefärbten Zellüberresten untermischte Schleimmasse über; zwischen den Cylinderzellen etwelche Wanderzellen, in einigen mitotische Kerntheilungsfiguren; innerhalb mancher Cysten, wie das bei ähnlichen Neubildungen öfter vorkommt, quer oder schief geschnittene Cylinderzellengruppen mit oder ohne Durchschnitt des bindegewebigen Stockes (Papillendurchschnitte). — Mit diesen rein adenomatösen Theilen, die also ein gelatinöses Cystadenom repräsentiren, wechseln solide Krebsnester ab, die aus kleinen, rundlich ovalen oder länglichen Gruppen weniger Zellen inmitten von Schleimmasse bestehen, oder deren Inhalt reine Gallerte ist; anderentheils geht dieses Bild in dasjenige eines überaus zellreichen, carcinomatösen Adenoms über mit reichlichem Zellzerfall einerseits, mit Zeichen von Zellwucherung andererseits; diese Partien bedingen zugleich eine Annäherung der Geschwulst an die medulläre Adenocarcinomform.

Der ganze mikroskopische Befund der Leberneubildung lässt sich dahin zusammenfassen, dass wir es hier mit einem schleimigen, oder besser gesagt, gallertigen papillösen Cystadenom und Adenocarcinom zu thun haben, wobei die markig aussehenden Knoten Bilder des reinen muciparen tubulösen Becherzellenadenoms, des stark wuchernden Adenocarcinoms mit Nekrose der Zellnester, in Abwechselung mit kleinen, in Gallertmassen eingebetteten Krebsnestern bieten. — Die makroskopisch gallertigen Partien bestehen hauptsächlich aus reinen Gallertalveolen mit wenigen Zellen, das makroskopisch sichtbare Reticulum aus Bindegewebe, dessen breitere Züge reichlich Zellnester einschliessen, papillös sind und die Begrenzung von grossen cylinderzelligen Cysten, die dann in die Gallertmasse überführen, bilden.

Es scheint mir daher, dass zwischen diesem Fall und dem, welchen Hutyrä, damaliger Assistent des patholog.-anat. Instituts, im „Orvosi Hetilap“ 1886 beschreibt, eine nur partielle Aehnlichkeit besteht: denn es sind hier Adenombilder und überhaupt Zellen in den Alveolen nur sehr spärlich vorhanden. Hutyrä ist geneigt, für seine Geschwulst die Klebs'sche Benennung Adenocarcinoma muciparum zu wählen, beschreibt aber keine Becherzellen, sondern nur einen allmählichen Uebergang der vorhandenen Zellkörper in die Gallerte. In Ermangelung von Gallertgeschwülsten in anderen Organen, die als primäre gelten könnten, vorzüglich des Darmtractes und der Milchdrüse,

hält Hutyra die Lebergeschwulst für primär und möchte ihre Entwicklung eher vom Epithel der Gallengänge, als von den Leberzellen herleiten, und dabei speciell den Schleimdrüsen jener Gänge eine Rolle bei Erzeugung des Schleimes zugetheilt wissen.

In unserem Falle war die primäre Neubildung in der Gallenblase; zwar ist diese nicht bedeutend vergrößert, aber die Neubildung hat so ziemlich die ganze Wand durchsetzt und sie dabei dick und starr gemacht. Die Schleimhaut, soweit sie noch erhalten, ist gegen die übrigen Wandschichten nicht abzugrenzen: ganz oberflächlich nekrotisches Gewebe mit deutlich alveolärer Struktur, die Nester mit nekrotischen Zellen erfüllt, oder auch mit Gallercysten mit Cylinderepithelauskleidung (*Adenoma gelatinosum*), abwechselnd mit gewöhnlichen Gallertkrebsnestern ohne Zellformen. Ebenso sind auch Submucosa, Muscularis und Serosa von der Geschwulst gleichmässig durchsetzt; zwischen den Alveolen ist ein zellreiches und auch entzündlich infiltrirtes, breites Stroma. Da, wo die Gallenblase an die Unterfläche des Leberlappens fest angelöthet ist, findet ein directes Uebergreifen des Geschwulstgewebes von der Blase auf die Leber statt.

Aus all' dem ist ersichtlich, dass das Neoplasma, wie es sich makro- und besonders mikroskopisch präsentirt, an die gallertigen Darmkrebse erinnert, und es ist wohl auch am plausibelsten den Ursprung auf eine pathologische Wucherung des Cylinderepithels der Gallenblase zurückzuführen. Wodurch diese angeregt wurde, bleibt dunkel. Die Cholelithiasis mag die Folge der schweren Entartung der Blasenwand gewesen sein; der Stein selbst war klein und füllte die Blase ganz aus.

Der Gallertkrebs der Leber ist sowohl primär, wie secundär eine sehr seltene Erkrankung. Primären Gallertkrebs beschreibt Hutyra (s. oben). Sonst sind in der Literatur nur secundäre Lebercolloidkrebse erwähnt. Bevor durch Virchow mit Entschiedenheit auf das Vorkommen des *Echinococcus multilocularis* hingewiesen wurde, sind Colloidgeschwülste der Leber („Alveolarcolloide“) als Gallertkrebse beschrieben worden, die nachher stark in Verdacht kamen, *Echinococci multiloculares* gewesen zu sein. So ist es mit dem Gallertkrebs von

Luschka (dieses Archiv Bd. 4) der Fall gewesen. Angeblich war der Magen, der Quergrimmdarm, das Netz und die Leber von der Geschwulst ergriffen, hauptsächlich aber letzteres; alle diese Partien waren in eine äusserlich fast gleichförmige Masse umgewandelt und schienen die ganze Bauchhöhle zu erfüllen; zusammengesetzt schien die Masse aus bald sehr prominenten, bis faustgrossen, bald zuckererbsengrossen Knoten, die sulzeartig durchscheinend waren; Magen- und Darmschleimhaut schiefergrau, glatt; die Leberoberfläche hatte ein grobhügeliges Ansehen mit stellenweiser Verdickung der Kapsel; auf der Unterfläche waren zahlreiche erbsen- bis wallnussgrosse Höcker mit sulzigwässrigem Inhalt und dünner, sehr zerreisslicher Wandung. Gallenblase und Leberpforte untergegangen, ebenso auch das Leberparenchym bis auf einen kleinen verfetteten Rest des linken Lappens; an seiner Stelle ein fasrig-lamellöses Gerüst mit Gallerthhöhlen, die auf der Schnittfläche in ihren Anfängen als kaum hanfkorngrosse, noch nicht als abgesonderte Räume erscheinende Lücken, oder als ein zartfasriges Netzwerk, mit dünner Gallerte durchsetzt, erschienen. Schade, dass sowohl die Obduction, wie auch die Beschreibung mangelhaft ist. Wir erfahren nichts über die Schnittfläche der Magen-Darmwand; war die Geschwulst wirklich Krebs, so dürfte im Magen-Darm der Sitz der primären Erkrankung gewesen sein. — Immerhin muss aber als wahrscheinlicher gelten, dass es sich in diesem Falle um einen *Echinococcus multilocularis* handelte, der von abnormer Grösse war und zu adhäsiver Peritonitis von Leber, Netz, Magen und Quercolon führte, daher diese Gebilde zu einem Klumpen verbunden bei einer oberflächlichen Untersuchung sämtlich als von der Geschwulst ergriffen erschienen. Es ist aber bekannt, dass der multiloculäre *Echinococcus* fast ausschliesslich in der Leber vorkommt; makroskopisch einem Alveolarcolloid ähnlich, lassen sich bei mikroskopischer Untersuchung die chitinösen Lamellen der Blasen nachweisen und, bei Vorhandensein von nicht sterilen Bläschen, auch Haken und Kalkkörperchen. Frerichs fand letztere in der Geschwulst Luschka's nicht; jedoch hat Böttcher (dieses Archiv Bd. 15) in einem Präparat des Dorpater Museums, das mit Luschka's Krebs auffallend übereinstimmte, Häkchen in der Lebergeschwulst nachgewiesen.

Frerichs (Klinik der Leberkrankheiten) theilt einen Fall mit, in welchem bei einem 42jährigen Manne in der Leber links neben dem Ligamentum suspensorium eine rundliche Geschwulst mit alveolärer Struktur vorhanden war, die Gallertmassen in sich einschloss. Sitz des primären Krebses war der Blinddarm.

Van der Byl (Transact. of the patholog. Soc. Vol. IX) sah neben einem Bauchfellgallertkrebs Lebermetastasen oder vielmehr ein Uebergreifen der Geschwulst auf dieses Organ.

Sehr selten sind endlich secundäre Lebergallertkrebse nach primärem Krebs der Gallenblase. In der Literatur findet sich ein hierhergehöriger Fall von Dittrich (Prager Vierteljahrsschrift. 1848. III), den aber Virchow für zweifelhaft hält, indem er der Annahme nicht abgeneigt ist, dass es sich auch hier um einen *Echinococcus multilocularis* handelte. Dann Pertik's Fall (Orvosi Hetilap. 1884) von metastatischem Leberkrebs nach primärem Gallertkrebs in der Gallenblase mit 4 Steinen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

- Fig. 1. Reines Gallertcarcinom der Leber. Krebsstroma mit Gallerte in den Alveolen. An mehreren Stellen, wie z. B. bei a, noch erhaltene Leberzellenbalken. Hartnack Oc. 3, Obj. 4.
- Fig. 2. Gallertkrebs der Leber. a Bindegewebszellen des Stroma. b erhaltene Leberzellengruppen. c fettig zerfallene Leberzellen. d Pigmentscholle. e Gallengangsepithel. Hartnack Oc. 3, Obj. 8.
- Fig. 3. Schnitt aus einem metastatischen Lungenknoten (*Adenocarcinoma gelatinosum cysticum*). a gelatinöse Cysten mit mehrschichtigem Cylinderepithelbelag. b Krebsalveolen mit gelatinös-zelligem Inhalt. Hartnack Oc. 3, Obj. 4.