

XIV.**Ein casuistischer Beitrag zur Multiplicität der primären Carcinome.**

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain. Prosector Dr. Hansemann.)

Von Dr. H. Cordes,
Volontärassistenten der Anstalt.

Unter den Fällen, die in der Literatur als Beweis für das Vorkommen zweier primärer Krebse bei demselben Individuum veröffentlicht sind, kann man eine Gruppierung nach folgenden Gesichtspunkten treffen. Eine besondere Stellung nehmen erstens die Fälle ein, in denen zwei Carcinome von demselben Charakter zu derselben Zeit in einem bestimmten Organ-system, z. B. dem Darmtractus, insbesondere häufig in der Haut auftreten. Zu den letzteren gehören die sich durch Multiplicität auszeichnenden Russ-, Theer-, Paraffinkrebs, die Krebs bei seniler Seborrhoe und bei Xeroderma pigmentosum. Ferner sind hierher zu rechnen die Fälle, in denen zwei symmetrische Organe von zwei gleichartigen Krebsen befallen werden. Ausgeschlossen muss in diesen Fällen, wie ich besonders bemerken möchte, sein eine Uebertragung auf dem Blut- oder Lymphwege, das Vorhandensein eines dritten etwa primären Neoplasmas und die Möglichkeit der Ueberimpfung oder Implantation, Uebertragungsmodi, für die unzweifelhafte Beweise vorliegen. Der Nachweis für die primäre Natur der Tumoren ist in solchen Fällen dann insbesondere noch dadurch zu erbringen, dass an jeder Geschwulst ein allmählicher Uebergang des gesunden Epithels, der gesunden Schleimhaut oder des Parenchys des betreffenden Organes in Krebsgewebe sicher gestellt wird.

Eine zweite besondere Stellung nehmen die Fälle ein, in denen der zweite Krebs viele Jahre nach operativer Heilung des ersten beobachtet wurde und in denen so ein Zusammenhang mit der ersten Erkrankung sicher ausgeschlossen ist.

Die einwandsfreisten Fälle sind endlich unzweifelhaft diejenigen, in denen die beiden Tumoren ganz verschiedene anatomische Struktur aufweisen.

Die einzelnen, hiergehörigen, beschriebenen Fälle sind in mehrfachen statistischen und kritischen Arbeiten, so insbesondere von Michelsohn¹⁾, Schimmelbusch²⁾, Bard³⁾ und Bucher⁴⁾ zusammengestellt und ver-

¹⁾ Michelsohn, Zur Multiplicität der primären Carcinome. Inaug.-Diss. Berlin 1889.

²⁾ Dr. C. Schimmelbusch, Ueber multiples Auftreten primärer Carcinome. Langenbeck's Archiv. Bd. XXXIX. Heft 4.

³⁾ L. Bard, De la coexistence de deux cancers primitifs chez le même sujet. Arch. général. de Méd. Mai 1892.

⁴⁾ R. Bucher, Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Casuistik und Beurtheilung der multiplen Carcinome. Ziegler's Beiträge. Bd. XIV. S. 71.

werthet worden. Aus diesem Grunde kann hier von einer weiteren Berücksichtigung der Literatur abgesehen und auf die genannten Abhandlungen verwiesen werden. Im Folgenden soll nur den bekannten Fällen ein ausgezeichneter und einwandsfreier der letzten Art, der vor Kurzem in der anatomischen Anstalt des Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin, zur Obduction kam, und mir von Herrn Dr. Hansemann zur Bearbeitung und Publication überwiesen wurde, hinzugefügt werden. Bemerkenswerth ist dieser Fall insbesondere, weil er alle Forderungen, die für die Entscheidung der Frage, ob ein mehrfacher Primärkrebs vorliegt oder nicht, in Betracht kommen können, erfüllt. Als solche sind schon vor längerer Zeit von Billroth¹⁾ die Folgenden aufgestellt worden:

1. Die Carcinome müssen eine verschiedene anatomische Struktur haben,
2. muss jedes der Carcinome histogenetisch vom Epithel des Mutterbodens abzuleiten sein,
3. muss jedes Carcinom seine eigenen Metastasen machen.

Beobachtungen, in denen jene drei oben genannten Bedingungen zusammen treffen, sind die seltensten, und daher dürfte der nachstehend beschriebene Fall auch wohl Anspruch auf weiteres Interesse machen.

Marie E., geb. K., 77 Jahre alt, Almosenempfängerin, wurde am 4. December 1895 auf der inneren Abtheilung des hiesigen Krankenhauses aufgenommen, war jedoch schon in einem so schwachen Zustande, dass es unmöglich war, noch eine Anamnese zu erheben.

Status praesens: Alte, hochgradig, kachektische Frau von blassen Aussehen. Am rechten Unterschenkel ein etwa fünfmarkstückgrosses Hautcarcinom. Temperatur 35,8. Ueber der ganzen Lunge voller Schall und reines Vesiculärathmen hörbar. Herzdämpfung nicht verbreitert. Spitzentstoss an normaler Stelle. Herztonen rein. Herzaction unregelmässig. Abdomen stark aufgetrieben. Freie Flüssigkeit nicht mit Sicherheit nachweisbar. In der Magengegend ein deutlicher Tumor fühlbar, der sich besonders nach links erstreckt und sich nach unten abgrenzen lässt. Der Tumor ist nicht mit der Athmung verschieblich und auf Druck empfindlich. Es wurde die Diagnose auf Hautkrebs mit Metastasen gestellt.

Am 6. December 1895 erfolgte unter Zunahme der Schwäche der Exitus.

Bei der Section liess sich folgender Befund feststellen:

Stark abgemagerte, weibliche Leiche mit leichten Oedemen. An der Innenfläche des rechten Fusses, etwas unterhalb des Malleolus findet sich eine fungöse, oberflächlich ulcerirte Geschwulst mit schmierigem Belag von etwas über Fünfmarkstückgrösse und ziemlich kreisrunder Form. Dieselbe geht in die Tiefe und hat die angrenzenden Muskeln und Sehnen ergripen, dringt aber nicht in den Knochen ein. In der Inguinalgegend findet sich eine stark vergrösserte, mit Geschwulstmassen durchsetzte Lymphdrüse.

Bei Eröffnung des Abdomens entleert sich eine klare, gelbe, nur mit wenigen Flocken untermischte Flüssigkeit. Von dieser befinden sich etwa 2 Liter in der Bauchhöhle. Das Peritoneum ist besetzt mit zahlreichen flachen, bis erbsengrossen Knötchen. Besonders zahlreich finden sich dieselben im Netz, das stark retrahirt zwischen Dickdarm und Magen liegt. Auf dem Zwerchfell zahlreiche Geschwulstmetastasen. Zwerchfell mit der Leber ziemlich fest verwachsen. Milz ganz von Geschwulstmassen umgeben. Die Kapsel stark fibrös verdickt. Nieren blass, klein. Oberfläche ziemlich glatt. Beim Abziehen der Kapsel entstehen nur sehr geringe Substanzverluste. In der linken Niere ein über hanfkorngrosser Geschwulstknoten. Pankreas mit Geschwulstmassen bedeckt, aber in seinem Innern frei. Beim

¹⁾ Billroth, Allgemeine chirurgische Pathol. und Ther. 1889. S. 908.

Aufschneiden des Magens zeigt sich an der Innenfläche eine fungöse, kaum ulcerirte Geschwulst von fast Hühnereigrösse, welche die Magenwandungen bis an die Serosa heran durchsetzt und in der Nähe derselben eine zweite ulcerirte Geschwulst von etwa Zweimarkstückgrösse. Im Douglas'schen Raume finden sich zahlreiche Verwachsungen. Uterus äussert klein, sein Collum obliterirt. In der etwas erweiterten Höhle etwas blutige Flüssigkeit. In der Arteria iliaca communis sinistra findet sich auf einem atheromatösen Geschwüre ein wandständiger Thrombus. Am letzten Brustwirbel bemerkt man eine Kyphose. Der Wirbelkörper ist mit dem Messer leicht schneidbar, besonders auf der rechten Seite und hier von einer Neubildung durchsetzt.

Lunge bis auf einige strangförmige Verwachsungen frei beweglich. Auf der Pleura keine Geschwulstmetastasen. In der rechten Pleurahöhle etwas seröse Flüssigkeit. Die Lungen enthalten sehr viel Kohlenpigment. Sie sind stark ödematos. Aus den Bronchien entleert sich schaumige, leicht eitrige Flüssigkeit. Pericardblätter fest mit einander verwachsen. Herz klein. Musculatur sehr braun und dürtig. Klappen etwas sklerotisch, sonst intact. Halsorgane blass, sonst ohne Besonderes.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden je mehrere Stücke von der Fussgeschwulst, der Inguinaldrüse, den beiden Magentumoren, sowie von den Darm- und Netztumoren genommen. Die kleine Metastase in der rechten Niere wurde leider nicht für die mikroskopische Untersuchung aufgehoben. Die Präparate wurden nach verschiedenen histologischen Methoden behandelt und von allen eine grössere Anzahl von Schnitten angefertigt.

Der erste Magentumor lässt in einem spärlich entwickelten, bindegewebigen Stroma, das ziemlich starke Infiltration mit Rundzellen zeigt, unregelmässig verzweigte, regellos angeordnete, theils kleinere, theils sehr grosse, meist schlachtförmige Hohlräume erkennen. Ausgekleidet sind dieselben mit hohen, grossen, cylindrischen, auf dem Querschnitt polygonale Begrenzung zeigenden Zellen. Die Kerne sind meist oval und lassen deutlich einen oder mehrere Kernkörperchen erkennen. Sie sitzen immer in der Nähe der Basis der Zellen. Das beschriebene Epithel ist zum grössten Theil mehrschichtig, doch auch in einfacher Lage angeordnet und sendet oft zapfenförmige, solide Wucherungen nach aussen aus. In dem Lumen der Drüsen finden sich Schleimmassen und Anhängungen von Rundzellen. Die Neubildung durchsetzt alle Schichten der Magenwand bis an die Serosa, diese selbst freilassend. Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass es sich hier um ein typisches, destruierendes Adenom des Magens handelt.

Der zweite Magentumor zeigt ein wesentlich anderes Bild, wie der eben beschriebene. An den hergestellten Präparaten sieht man, was ich vorweg bemerken möchte, dass die Neubildung Mucosa, Submucosa und Muscularis ergriffen hat und bis an die Serosa heranreicht. Die Zellen dieser Geschwulst sind nur an manchen Stellen deutlich cylindrisch und diejenigen, die diese Form zeigen, sind etwa um die Hälfte kleiner, wie die im ersten Tumor beschriebenen. Deutliche Drüsenumamina finden sich nur noch an einzelnen Stellen. Der grösste Theil der Zellen ist in soliden Strängen angeordnet und von einem ziemlich reichlich entwickelten, entzündlich infiltrirten Stroma umgeben. Diese letzteren haben den cylindrischen Typus ganz verloren; sie sind rund oder polymorph. Was nun die Deutung der eben beschriebenen Bilder betrifft, so handelt es sich jedenfalls hier um eine Metastase vom zuerst beschriebenen Tumor her, in der jedoch eine stärkere Anaplasie der Zellen im Hansemann'schen Sinne zu Tage getreten ist.

Die im Folgenden beschriebenen beiden Metastasenbildungen nähern sich in ihrer Configuration wieder viel mehr der ersten Magengeschwulst.

Die kleinen Netztumoren lassen in einem allerdings reichlicher, als in der ersten Magengeschwulst, entwickelten bindegewebigen Stroma, das stark

mit Rundzellen durchsetzt ist, unregelmässig verzweigte, verschieden grosse, runde und längliche Hohlräume erkennen. Ausgekleidet sind die letzteren mit schönen, theils ein-, theils mehrschichtigen Cylinderzellen. In den Hohlräumen findet sich meist ein schleimiger, mit Rundzellen untermischter Inhalt. Die Cylinderzellen sind etwas kleiner, als die des primären Magentumors. Sie haben gleichfalls einen ovalen, in der Nähe der Basis sitzenden Kern mit deutlichen Kernkörperchen.

Die Untersuchung der Darmtumoren ergiebt folgenden Befund: Die kleinen Knoten liegen in der Subserosa. Die etwas verdickte Serosa zieht über dieselben hinweg und wird durch die Tumoren vorgewölbt. Ein Uebergreifen auf die Muskelschichten konnte nirgends nachgewiesen werden. Die kleinen Tumoren zeigen einen deutlich alveolären Bau. In einem ziemlich reichlich entwickelten, bindegewebigen Stroma finden sich kleine, unregelmässig angeordnete Hohlräume, die mit hohen Cylinderzellen, wie in den vorher beschriebenen Bildungen, ausgekleidet sind.

Nach obigen Auseinandersetzungen dürfte es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass es sich beide Male um Metastasen vom ersten Magentumor aus handelt.

Einen wesentlich anderen Bau, wie die eben beschriebenen Neoplasmen zeigt die Geschwulst am Fusse und die inguinale Lymphdrüsenmetastase. In einem alveolär angeordneten, im Ganzen jedoch nur ziemlich spärlich entwickelten, bindegewebigen Gerüst, das grössere runde und kleinere, mehr langgestreckte Hohlräume bildet, liegen den Raum prall ausfüllend epitheliale Zellen, die sehr verschiedene Grösse und die mannigfachsten Formen angenommen haben. Die Neubildung nimmt, wie man an einigen der angefertigten Schnitte deutlich erkennen kann, ihren Ausgang von den Zellen der Epidermis. Man sieht an denselben nehmlich einen Epithelzapfen der Epidermis continuirlich in die Geschwulstmasse übergehen. Die Zellen des Rete nehmen an diesen Punkten weiter nach der Tiefe zu allmählich jene Formen an, die den ganzen Tumor auszeichnen. Neben Zellen, die ihren ursprünglichen Charakter noch bewahrt haben, und deren Kerne zum Theil Mitosen in den verschiedenen Stadien aufweisen, zum Theil schon geheilt sind, finden sich außerordentlich grosse Elemente. Dies sind platte polymorphe Zellen mit meist mehreren zackigen Fortsätzen, einem feinkörnigen, mit Eosin gut gefärbten Protoplasma und einem oder zwei sehr grossen, bläschenförmigen Kernen, die einen oder mehrere grosse Kernkörperchen und ein spärliches Chromatingerüst aufweisen. In den Zellen finden sich häufig Vacuolen und Zelleinschlüsse, auf deren Herkunft und Bedeutung näher einzugehen, den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde.

Die Inguinaldrüse erweist sich vollständig mit Geschwulstzellen, die genau denselben Typus und alle Formen des eben beschriebenen Tumors am Fusse aufweisen, infiltrirt.

Wir haben demnach ohne Zweifel in den beiden zuletzt erörterten Bildern einen zweiten primären Krebs, und zwar einen Plattenepithelkrebs nebst Metastase in der Lymphdrüse vor uns.

Diagnose: Pericarditis adhaesiva. Atrophia fusca myocardii. Endocarditis chronica deformans. Adhaesiones filiformes pleurae utriusque. Anthracosis et Oedema pulmonum. Hydrothorax dexter. Perisplenitis chronica fibrosa. Atrophia lienis, renum et hepatis. Peritonitis chronica. Adenocarcinoma cylindrocellulare ventriculi et Carcinomata metastatica ventriculi, peritonei, glandularum lymph. retroperit., renis sinistri [?] ¹⁾). Parametritis

¹⁾) Der Tumor konnte durch ein Versehen nicht mikroskopisch untersucht werden.

chronica. Atrophia uteri. Ulcus atheromatosum arteriae iliaca communis sin. et thrombus parietalis. Kyphosis. Carcinoma metastaticum corporis vertebrae XII [?]!). Tumor cancroides pedis dextri et Carcinoma metastaticum glandulae lymphaticae regionis inguinalis dextrae. Macies universalis.

Aus obiger Beschreibung geht also hervor, dass es sich in dem beobachteten Falle um eine an Krebskachexie zu Grunde gegangene Person handelt, bei der die anatomische Untersuchung das Vorhandensein zweier primärer Carcinome zweifellos feststellen konnte. Beide Neoplasmen haben durchaus verschiedene anatomische Struktur und lassen sich histogenetisch vom Epithel ihres Mutterbodens, dem der Magenschleimhaut und dem der äusseren Haut ableiten. Der primäre Magentumor, ein typisches Adenocarcinom, hat eine Metastase im Magen, wahrscheinlich eine in der linken Niere und im Körper des XII. Brustwirbels, und zahlreiche im grossen Netz, dem Peritoneum, den retroperitonealen Lymphdrüsen hervorgebracht, die alle mehr oder weniger den typischen Bau der Muttergeschwulst zeigen. Der zweite primäre Tumor ist ein Pflasterzellenkrebs am Fusse. Derselbe hat nur eine inguinale Lymphdrüse derselben Seite ergriffen.

Zum Schlusse möchte ich noch einmal kurz die Aufmerksamkeit auf die beiden Magentumoren lenken. Während der Magen eins jener Organe ist, das einen primären Lieblingssitz für Carcinom bildet, finden sich in ihm secundäre Tumoren nur äusserst selten. So konnte Alphonso de Castro²⁾ in einer Arbeit aus dem Jahre 1890 nur 25 sicher beobachtete Fälle von secundärem Magencarcinom, unter denen sich in 56 pCt. der Sitz der Primärgeschwulst im Oesophagus fand, zusammenstellen. Der oben beschriebene Fall ist also auch noch in dieser Beziehung sehr bemerkenswerth.

¹⁾ Der Tumor konnte durch ein Versehen nicht mikroskopisch untersucht werden.

²⁾ A. de Castro, Ueber das secundäre Magencarcinom. Inaug.-Diss. Berlin 1890.