

V.

Über das primäre Karzinom der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

Von

Dr. Max Lissauer, Privatdozenten und I. Assistenten des Instituts.

(Hierzu Taf. I, Fig. 1 u. 2.)

Das primäre Karzinom der Leber gehört zu den seltenen Geschwülsten. Aber nicht nur seine Seltenheit rechtfertigt die Veröffentlichung neuer Fälle, sondern besonders der Umstand, daß bis in die jüngste Zeit hinein eine lebhaft diskussion über einige interessante Fragen, besonders über die Genese dieser Tumoren geführt worden ist, ohne daß eine Einigung der Autoren erzielt worden wäre. Ich hatte Gelegenheit, 4 Fälle näher zu untersuchen, von denen besonders der dritte Fall einige bemerkenswerte Erscheinungen zeigte, welche auch für die allgemeine Geschwulstpathologie von Interesse sind. Auf eine ausführliche Literaturangabe kann ich verzichten, da sie bereits sorgfältig zusammengestellt ist; bei Eggel findet sie sich bis zum Jahre 1901, bei Löhlein bis 1907 angegeben.

Die Sektionsprotokolle und Krankengeschichten gebe ich nur im Auszug wieder.

Fall 1. 29-jähriger Mann. Bei seiner Aufnahme in die Klinik gibt er an, daß seit 1½ Jahren der Leib langsam angeschwollen ist. Seit 6 Wochen besteht Ikterus. Keine Gewichtsabnahme. Die Untersuchung ergibt eine stark vergrößerte, höckerige Leber. Milz vergrößert. Im Harn findet sich Urobilin. Es besteht starker Aszites. Reichlicher Alkoholismus; keine Syphilis. Plötzlicher Exitus.

Klinische Diagnose: Leberzirrhose.

Die Sektion ergab folgenden Befund: Männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Haut und Sklera intensiv gelb gefärbt. In der Bauchhöhle über 4 Liter stark gelbgefärbte klare Flüssigkeit. Milz: stark vergrößert; 19 : 12 : 6½ cm. Kapsel vielfach fibrös verdickt. Auf dem Durchschnitt ist das Organ von bläulicher Farbe. Follikel nicht zu erkennen, Trabekel verdickt.

Leber: überragt den Rippenrand in der Mammillarlinie um Handbreite. Nach links reicht sie bis unter den linken Rippenbogen, wo sie die Milz in großer Ausdehnung überlagert. Zwischen Leber und Milz, sowie zwischen Leber und Bauchwand finden sich zahlreiche fibröse Stränge. Die enorm vergrößerte Leber erscheint auf der Oberfläche höckerig. Ihre Konsistenz ist stark vermehrt, Kapsel überall verdickt. An der Oberfläche sowohl wie auf dem Durchschnitt ist das ganze Organ gleichmäßig durchsetzt von zahlreichen, stechnadelkopf- bis über kirschgroßen, meist deutlich zirkumskripten Tumoren, welche teilweise in ausgedehnter Weise konfluieren. Diese sind von gelblichweißer oder rötlicher oder hellgrüner Farbe; sie prominieren leicht über die Schnittfläche. Zwischen ihnen finden sich derbe, weiße Bindegewebsstränge.

Anatomische Diagnose: Cirrhosis hepatis. Adenoma malignum hepatis. Hyperplasia chronica lienis. Ascites. Icterus. Perihepatitis et perisplenitis chronica.

Mikroskopischer Befund der Leber: Bei schwacher Vergrößerung fällt zunächst eine starke Vermehrung des Bindegewebes auf, welches zahlreiche Parenchyminseln von

verschiedener Größe umspinnt. Dieses Bindegewebe ist von sehr verschiedener Breite, stellenweise sehr breit, an anderen Stellen sehr schmal. Es ist im allgemeinen kernarm, sehr derbfaserig, verschiedentlich von kleinzelligen Herden durchsetzt. Die Kapsel ist überall stark verdickt. Besonders in den breiten Bindegewebszügen fällt eine starke Wucherung der Gallengänge auf. Nur in einzelnen Abschnitten ist die regelmäßige Azinuszeichnung noch erhalten; fast überall ist sie verloren gegangen, eine Zentralvene ist häufig nicht mehr aufzufinden.

Schon bei dieser Vergrößerung fällt ein deutlicher Unterschied in der Färbbarkeit einerseits zwischen denjenigen Leberabschnitten auf, in denen die Azinuszeichnung noch mehr oder weniger erhalten ist, und andererseits den Stellen, wo auch jede Spur einer balkenförmigen, regelmäßigen Struktur verloren gegangen ist. Erstere färben sich nämlich bei der gewöhnlichen Färbung mit Hämatoxylin und Eosin blaßrot, während die durch die Geschwulst eingenommenen Abschnitte eine dunklere, mehr violette Färbung annehmen. Auch zeigt schon diese Vergrößerung deutlich in diesen Teilen, daß die Zellen bedeutend größer sind, als normale Leberzellen. Im Zentrum dieser Herde finden sich zahlreiche nekrotische Partien.

Bei der Betrachtung mit starker Vergrößerung ergibt sich, daß in den noch erhaltenen Leberabschnitten die Zellen ziemlich hochgradig mit Fett infiltriert sind, auch findet sich in ihnen Gallenpigment; nirgends sind Mitosen an den Kernen aufzufinden.

Die von der Geschwulst eingenommenen Abschnitte bestehen aus mehrreihigen, verschieden breiten Zügen und Inseln von Zellen; hin und wieder findet sich in der Mitte dieser Stränge ein feines Lumen. Diese Zellgruppen bilden verschieden große Knoten, welche auch mikroskopisch scharf gegen das sie umschließende Bindegewebe abgesetzt sind. Zwischen den Zellsträngen findet sich ein zartes Kapillarnetz. Die Zellen selbst sind durchschnittlich größer als normale Leberzellen, ihre Gestalt ist im wesentlichen polygonal, doch ist die Regelmäßigkeit ihrer Konfiguration fast überall verloren gegangen. Die Kerne sind zum Teil sehr groß, chromatinreich, es finden sich zahlreiche Mitosen. In großer Anzahl finden sich Riesenzellen, zum Teil von enormer Größe. Zellen mit 10 Kernen sind häufig zu sehen; einmal konnte ich 30 zählen. Diese Riesenzellen finden sich nicht in allen Knoten in gleicher Anzahl; in einigen sind sie so zahlreich, daß sie schätzungsweise mindestens die Hälfte der hier vorhandenen Zellen bilden. Einige Knoten enthalten reichlich Gallenpigment, welches in scholligen Massen zwischen den Zellen gelagert ist. Die kleinen Pfortaderzweige enthalten Geschwulstthromben, wodurch die Gefäße zum Teil dilatiert sind.

Der zweite Fall ist dem eben geschilderten außerordentlich ähnlich; ich will ihn deshalb zunächst mitteilen, um dann beide Fälle gemeinsam zu besprechen.

Fall 2. 64jährige Frau. Die sehr fettreiche Frau erkrankt 14 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Schmerzen in der rechten Brustseite. Hier findet sich ein hämorrhagischer Pleuraerguß. Die Leber ist infolge des starken Fettansatzes nicht zu palpieren, auch nicht mit Sicherheit zu perkutieren. Keine Magendarmerscheinungen. Über Alkoholismus und Lues keine Angaben. 14 Tage nach der Aufnahme Exitus unter den Zeichen der Herzschwäche.

Klinische Diagnose: Pleuritis dextra. Insufficiencia cordis. Bronchitis. Emphysema pulmonum.

Die Sektion hatte folgendes Ergebnis:

Äußerst fettreiche weibliche Leiche. Hautfarbe blaß. Lungen: Pleurablätter beiderseits ausgedehnt strangförmig verwachsen. Zwischen den Verwachsungen findet sich hämorrhagisch gefärbte Flüssigkeit. Beiderseits finden sich in der Pleura zahlreiche weißlichgelbe, ziemlich derbe, teilweise flächenhaft angeordnete Tumoren, welche nirgends in die Tiefe einwachsen. Ähnliche Knötchen finden sich überall auf dem Peritoneum, sowohl auf dem viszeralen wie dem parietalen Blatte. Milz: Von gewöhnlicher Größe und Beschaffenheit.

Leber: Erheblich verkleinert, von derber Konsistenz; Oberfläche höckerig. Hier buckeln sich zahlreiche, etwa erbsengroße, derbe, weiße, meist zirkumskripte Tumoren vor. Die Kapsel

ist überall verdickt. Auf dem Durchschnitt bietet diese Leber ein ähnliches Bild, wie die im ersten Fall beschriebene, nur sind die Tumoren durchschnittlich kleiner und konfluieren nirgends.

Anatomische Diagnose: Cirrhosis hepatis. Adenoma malignum hepatis. Metastases pleurae utriusque et peritoneae. Pleuritis duplex. Bronchitis diffusa.

Zur mikroskopischen Untersuchung stand mir leider nur die Leber zur Verfügung; diese zeigte folgendes Bild:

Zunächst findet sich das Bild einer sehr stark ausgesprochenen Zirrhose; in den zum Teil sehr breiten Bindegewebszügen finden sich namentlich in der Nähe der verdickten Kapsel zahlreiche Entzündungsherde. Die reguläre, radiäre Anordnung um die Zentralvene ist teilweise verloren gegangen, aber immer noch ist die balkenförmige Anordnung der Leberzellen zu erkennen. Stellenweise findet sich in den Zellen reichlich Fett, sowie gelbes Pigment. Nirgends sind Mitosen zu finden. In den Bindegewebszügen finden sich einzelne gruppen- und reihenförmig angeordnete Leberzellen abgesprengt; sie sind oft von starken Entzündungsherden umgeben. Die Zellen selbst sind von sehr regelmäßiger Gestalt, nur sind die Kerne hin und wieder etwas vergrößert. Die Gallengänge sind deutlich gewuchert.

Von diesen Leberabschnitten sind nun andre durch ihr mikroskopisches Aussehen deutlich unterschieden. Sie sind überall scharf durch Bindegewebszüge begrenzt. Hier ist jede Anordnung in Balkenform verloren gegangen; statt dessen finden sich mehrreihige Züge und Inseln von Zellen, welche durch ihre dunklere Farbe gegenüber den noch erhaltenen Leberparenchyminseln auffallen. In der Mitte dieser Zellinseln ist hin und wieder ein feines Lumen bemerkbar. Die Zellen sind durchschnittlich kleiner als normale Leberzellen. Sie sind von rundlicher oder mehr eckiger Gestalt; ihr Kern ist rundlich, mit Hämatoxylin stark färbbar. Dazwischen finden sich unregelmäßig zerstreut zahlreiche, zum Teil sehr große Riesenzellen. Im Zentrum dieser in Knoten gelagerten Abschnitte finden sich ausgedehnte Nekrosen. In den Geschwulstknoten findet sich ein zartes Kapillarnetz. Zwischen den Zellen findet sich an zahlreichen Stellen reichlich Gallenpigment. In den kleinen Pfortaderzweigen finden sich reichliche Geschwulstthromben.

Nach dem Vorgang H u n o t s und G i l b e r t s unterscheidet E g g e l folgende Hauptformen des primären Leberkarzinoms:

1. Die knotige Form, bei welcher zahlreiche größere und kleinere, meist gut abgegrenzte Knoten gebildet werden.

2. Die massive Form, bei welcher sich ein großer Tumor findet, welcher einen ganzen Lappen oder doch einen großen Teil eines solchen einnimmt; daneben finden sich noch öfter kleinere, metastatische Knoten.

3. Die diffuse Form, bei welcher die ganze Leber durchsetzt ist von zahllosen, kleinen Geschwulstknoten, welche von derbem Bindegewebe umgeben sind; die Leber ist oft erst mikroskopisch von einer rein zirrhotischen zu unterscheiden.

Histologisch unterscheidet E g g e l das Carcinoma solidum und das Carcinoma adenomatosum.

Die beiden mitgeteilten Fälle gehören demnach in die dritte, als diffuse Form bezeichnete Kategorie; histologisch müssen sie als malignes Adenom bezeichnet werden.

Eine Anzahl Untersucher glaubt, daß das maligne Adenom eine besondere Geschwulstart ist. Demgegenüber hat es sich besonders von H a n s e m a n n angelegen sein lassen, dem malignen Adenom seine richtige Stellung in der Onkologie anzuweisen. v. H a n s e m a n n definiert das maligne Adenom als eine Ge-

schwulst von drüsigem Bau, die in die Umgebung zerstörend hineinwächst und Metastasen macht von gleichfalls drüsigem Bau. Es unterscheidet sich von dem Karzinom nicht prinzipiell, sondern nur graduell.

Ribbert gebraucht in Übereinstimmung mit Frohmann die Bezeichnung malignes Adenom für das von den Leberzellen ausgehende Karzinom; den Namen Adenokarzinom, welchen z. B. Siegenbeek van Heukelom hierfür anwendet, hält er nicht für richtig. Unter Adenokarzinom versteht er in der Leber nur ein von den Gallengängen ausgehendes Zylinderzellenkarzinom. Es gibt aber auch maligne Gallengangsadenome. Das maligne Adenom ist nach v. Hansemann nur diejenige Form des Karzinoms, welche am wenigsten vom physiologischen Typus abweicht.

Was zunächst die klinischen Symptome des malignen Adenoms der Leber betrifft, so verläuft es gewöhnlich wie eine Leberzirrhose. So war es auch in meinem ersten Falle, während im zweiten im Vordergrund die durch die Pleurametastasen hervorgerufene Pleuritis stand. Auch fanden sich nur im ersten Fall Ikterus, Aszites und Milztumor. Wie die Statistik von Eggel zeigt, finden sich diese drei Symptome zwar in der Mehrzahl der Fälle, doch bleiben immerhin noch eine ganze Anzahl übrig, bei welchen das Fehlen dieser Erscheinungen besonders hervorgehoben wird.

Das Durchschnittsalter der an primärem Leberkarzinom erkrankten Männer berechnet Eggel auf 53, das der Frauen auf 52 Jahre. Demnach ist das Alter in meinem zuerst geschilderten Falle als ziemlich früh anzusehen. Jedoch ist die Erkrankung schon in bedeutend jüngerem Alter beobachtet worden, wie Eggel angibt, schon bei einem 8 Wochen alten Kinde.

Die Krankheitsdauer, d. h. die Zeit vom Auftreten der ersten Beschwerde bis zum Tode, schwankt nach Eggel zwischen 3—4 Wochen und 21½ Jahren. Auch in meinen Fällen liegt die Krankheitsdauer innerhalb dieser Zeit.

Die Größenverhältnisse der Leber sind in meinen Fällen auffallend verändert; im ersten Fall findet sich eine starke Zunahme, im zweiten eine beträchtliche Abnahme des Volumens. Nach Eggels Statistik fand sich die Leber in weitaus den meisten Fällen von primärem Leberkarzinom vergrößert, nur in einer kleinen Anzahl hatte die gleichzeitig vorhandene Zirrhose zu einer Verkleinerung des Organes geführt.

In beiden Fällen ist die Leber diffus zirrhotisch verändert. Außerdem fielen schon makroskopisch Knötchen auf; diese haben verschiedenen Umfang, sind aber nicht sehr groß, von gelblich-weißer oder grüner Farbe, meist deutlich zirkumskript. Mikroskopisch zeigt sich, daß sie aus Zellen bestehen, deren Ähnlichkeit mit Leberzellen unverkennbar ist. Nur sind sie im ersten Fall bedeutend größer, im zweiten durchschnittlich kleiner als sie. Sie liegen in verschieden breiten Zügen und Inseln zusammen, in deren Innern hin und wieder ein feines Lumen sichtbar ist. Dazwischen finden sich zahlreiche Riesenzellen. Sehr auffallend ist die Färbbarkeit der Tumorzellen; sie färben sich bei der gewöhnlichen Färbung

mit Hämatoxylin-Eosin bedeutend dunkler als normale Leberzellen, und diese Färbbarkeit läßt eine Trennung beider Zellarten zu. Meist sind die Knoten von Bindegewebe scharf abgegrenzt.

Daß es sich um ein malignes Adenom handelt, ergibt sich, abgesehen von der mikroskopischen Untersuchung, aus der Erfüllung der von Ribbert aufgestellten Postulate: erstens sind die Tumoren gegen das übrige Lebergewebe scharf abgesetzt und zweitens finden sich intravaskuläre Wachstumsvorgänge. Hierzu kommt im zweiten Fall die Metastasenbildung auf der Pleura. In der scharfen Begrenzung der Tumoren sieht Ribbert besonders ein wichtiges Moment im Gegensatz zu den knotigen Hyperplasieen der Leber, welche keine deutlich abgehobenen Knoten bilden.

Auf die Genese dieser Tumoren, sowie auf ihr Verhältnis zur Leberzirrhose werde ich weiter unten näher eingehen.

Fall 3. 59jähriger Mann. Bereits vor 12 Jahren bestand 3 Wochen lang Anschwellung des Leibes und der Füße, dann anscheinend völlige Genesung. Patient suchte wiederholt die Klinik auf, zuerst vor 12 Jahren. Es wurde eine große höckerige Leber und eine vergrößerte Milz konstatiert. Am linken Sternoklavikulargelenk fand sich eine Gummigeschwulst; Besserung auf Jodkali. 2 Jahre später wurde außer den Leber- und Milzveränderungen auch Aszites konstatiert. Diese Veränderungen bestanden auch, als der Patient 7 Jahre später die Klinik abermals aufsuchte. Außerdem fanden sich kleine Drüsen am Halse; leichte diffuse Bronchitis; Sklerose der peripherischen Arterien. Einige Venenerweiterungen am Abdomen. Im Harn Spuren von Albumen, viel Indikan und Urobilin. Wassermannsche Reaktion positiv. Anwachsen des Aszites, häufiges Erbrechen. Zunehmende Kachexie, Ödem der Beine. Starke Hämatemesis. Exitus.

Klinische Diagnose: Lues hepatis, Ruptur eines Ösophagusvarix.

Das Ergebnis der Sektion ist folgendes:

Männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand; starkes Ödem der Beine. Das Abdomen ist stark aufgetrieben.

Lungen: Stark ödematös und emphysematös. In der Spitze der linken Lunge findet sich unmittelbar unter der Pleura ein erbsengroßer, zirkumskripter, gelber, nicht sehr derber Tumor. Im unteren Teil der linken Pleura einige kleinere Blutungen.

Zungengrund: Auffallend glatt.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle entleeren sich etwa 3 Liter blutig gefärbter Flüssigkeit. Im Peritoneum der Bauchwand finden sich vereinzelt derbe kugelige, weißliche, zirkumskripte Tumoren von etwa Erbsengröße. Das große Netz ist hochgeschlagen und vielfach mit der Leberoberfläche verwachsen. Peritoneum spiegelnd und glatt. Nach der Entfernung des adhärensten Netzes wird die sehr mißgestaltete Leber sichtbar.

Leber: An der Vorderfläche des linken Leberlappens fällt ein kindskopfgroßer Tumor auf, welcher von sehr weicher Konsistenz ist; an seiner Hinterfläche finden sich reichliche Gerinnsel und eine kleine Öffnung, die in den Tumor hineinführt. Der Hauptstamm der Pfortader ist frei, ebenso die großen Gallengänge; in der Gallenblase einige Konkremente. Ein größerer Durchschnitt durch die Leber ergibt noch weitere knollige Tumoren, welche unregelmäßig in beiden Leberlappen zerstreut sind. Diese Tumoren sind im allgemeinen zirkumskript, an einigen Stellen ist jedoch ihre Grenze gegen das umliegende Lebergewebe unscharf. Auf der Schnittfläche bieten diese Tumoren ein buntes Bild. Der ersterwähnte größte Tumor ist von gelblich-weißer Farbe, er ist im Zentrum stark zerfallen, hier finden sich Blutungen; die andern Tumoren, deren Größe zwischen der eines Kirschkernes und eines Apfels schwankt, sind von mehr gelber oder grünlicher oder rötlicher Farbe; auch sie sind teilweise im Innern stark zerfallen. Durch die Gesamtheit dieser

zum Teil konfluierenden Geschwülste ist ein großer Teil des rechten Leberlappens substituiert. Das noch erhaltene Lebergewebe ist stark ikterisch. Die ganze Leber ist durch Bindegewebsstränge, welche von der verdickten Kapsel aus in das Innere hineinziehen, in unregelmäßiger Weise stark gelappt und grobhöckerig.

Milz: Kapsel stark verdickt, mehrfach mit Leber und Darm verwachsen. In ihr finden sich vereinzelte, höchstens kleinerbsengroße, zirkumskripte, derbe, weiße Knötchen. Das Organ ist stark vergrößert; Maße: $14 : 9\frac{1}{2} : 4$ cm. Sie ist von vermehrter Konsistenz.

Im großen Netz finden sich erbsengroße, weiße, knollige, zirkumskripte Tumoren, welche von ziemlich derber Konsistenz sind. Au dem Durchschnitt sind sie von weißer Farbe.

Im Ösophagus findet sich, ebenso wie im Magen dünnflüssiges und geronnenes Blut. In der Schleimhaut des Ösophagus zahlreiche, bleistiftdicke, erweiterte Venen. In einer von ihnen, welche geplatzt ist, findet sich eine feine mit gelblichen Blutgerinnseln bedeckte Öffnung.

Anatomische Diagnose: *Hepar lobatum. Carcinoma hepatis. Metastases peritonei. Metastasis parva pulmonis sinistri. Haemorrhagia in cavum peritonei ex tumore hepatis. Ascites. Varices oesophagi. Ruptura varicis oesophagi. Arteriosclerosis. Anasarka. Atrophia levis fundi linguae.*

Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte folgendes: Von der verdickten Kapsel aus ziehen unregelmäßige, sehr große, derbfaserige Bindegewebszüge in das Lebergewebe hinein. In dem sehr kernarmen Bindegewebe verlaufen an einzelnen Stellen gewucherte, stark geschlängelte Gallengänge. Im allgemeinen sind diese Bindegewebszüge gefäßarm, nur an einzelnen Stellen sind die Gefäße stärker entwickelt. Diese Bindegewebszüge umfassen unregelmäßig gestaltete Leberläppchen, welche teilweise sehr starke Zeichen der Stauung aufweisen. Die Azinuszeichnung ist mehr oder minder gut erhalten, die Zellen liegen balkenförmig angeordnet, wenn auch die typische Radiärstellung zur Zentralvene stellenweise verloren gegangen ist. Die Zellen gleichen völlig normalen Leberzellen, nur finden sich hin und wieder Zellen mit doppeltem Kern.

Von diesen noch erhaltenen, wenn auch offenbar hyperplastischen Leberabschnitten, unterscheiden sich scharf kleinere und größere Knoten, welche teils von Bindegewebe umschlossen sind, teils mitten in normalem Lebergewebe liegen; sie sind meist zirkumskript. Hier zeigt dann das angrenzende Lebergewebe deutliche Kompressionserscheinungen, wie Abflachung und Schichtung der Leberzellen. Nur an einzelnen Stellen finden sich Leber- und Tumorgewebe nicht in scharfer Linie voneinander abgesetzt, aber auch hier ist eine deutliche Unterscheidung der Leberzellen einerseits, der Tumorzellen andererseits, möglich (Fig. 1, Taf. I). Die fraglichen Knoten sind aus Zellen zusammengesetzt, welche den normalen Leberzellen fast völlig gleichen; nur ist der Kern etwas dunkler gefärbt und auch das Protoplasma zeigt eine bedeutend dunklere, mehr violette Färbung. Hiervon ist die hellrosa Färbung der normalen Leberzellen deutlich verschieden. Vereinzelt finden sich an den Randpartien der Knoten Zellen, welche völlig normalen Leberzellen gleichen, auch in der Färbbarkeit, sich aber durch ihre Größe auszeichnen. Sie sind meist ein-
kernig, nur hin und wieder finden sich Zellen mit doppeltem Kern.

Die Anordnung der Zellen ist in den Randpartien der Tumoren schlauchförmig. Die Wandungen der Schläuche sind ein-, aber auch mehrreihig; in der Mitte ist häufig ein feines Lumen erkennbar. Zwischen den Schläuchen verläuft ein feines Kapillarnetz. Diese typische schlauchförmige Anordnung der Zellen geht meist in den mehr zentral gelegenen Abschnitten der Tumoren verloren; hier finden sich dann die Zellen unregelmäßig gelagert, statt des adenomatösen Typus zeigt sich dann ein medullärer Bau. In einigen Tumoren finden sich im Zentrum ausgedehnte Nekrosen und Blutungen. In diesen Nekrosen finden sich stellenweise Anhäufungen von Gallenpigment; dieses findet sich auch zwischen und in den Zellen, sowohl in den noch erhaltenen Leberabschnitten, wie auch in den Tumoren. Die kleineren Pfortaderäste sind mit Geschwulstmassen angefüllt; sie sind teilweise stark ausgedehnt.

Die Untersuchung einer im Peritonealüberzug der Milz sitzenden Metastase zeigt, daß in der stark verdickten Kapsel ein kleines, auch mikroskopisch völlig zirkumskriptes Knötchen sitzt. Durch das Innere des Knötchens ziehen einige kernarme Bindegewebszüge. In diesen findet sich vereinzelt braunes Blutpigment, welches die Eisenreaktion gibt. Der Tumor ist aus Zellen zusammengesetzt, welche an Größe und Form normalen Leberzellen gleichen, nur färben sie sich dunkler. Sie sind einkernig, der Kern ist rund, groß, meist bläschenförmig. Die Lagerung der Zellen ist in den verschiedenen Abschnitten der Metastase verschieden. Während sie an einzelnen Stellen unregelmäßige Züge und Haufen bilden, finden sich an anderen Stellen drüsenartige, mit deutlichem Lumen versehene Gebilde. Zwischen den Zellhaufen und Drüsenschläuchen findet sich ein zartes Bindegewebsgerüst und ein feines Kapillarnetz.

Einen analogen Bau zeigt das mikroskopische Bild einer Metastase im großen Netz.

Die Lungenmetastase ist mikroskopisch scharf begrenzt, an einzelnen Stellen findet sich eine sehr zarte Bindegewebskapsel. Die Metastase ist fast vollständig zusammengesetzt aus Zellen, welche denen in den anderen Metastasen beschriebenen gleichen. Nur erscheinen sie an einigen Stellen etwas höher und schmaler. Sie bilden überall Drüsenschläuche mit deutlichem, verschieden weiten Lumen; dieses ist bald sehr fein, bald weiter. In einer großen Anzahl Drüsenschläuche findet sich gelbes, galliges Sekret (Fig. 2, Taf. I). Im Innern der Metastase findet sich ein kleiner nekrotischer Herd. Zwischen den Drüsenschläuchen findet sich ein zartes, gefäßführendes Stroma.

Daß es sich auch hier um ein malignes Adenom handelt, beweisen neben dem drüsenartigen Bau des Lebertumors die zahlreichen Metastasen.

Dieser Fall gibt Veranlassung zu einigen interessanten Beobachtungen. Zunächst die Entwicklung des malignen Adenoms in einer typischen gelappten Leber. Diese syphilitische Leberaffektion war auch klinisch besonders in Erscheinung getreten; die ersten Erscheinungen liegen länger als 12 Jahre vor dem Tode zurück. Auch hier deutete kein Symptom auf das Vorhandensein eines malignen Tumors hin; wir haben keinen Anhaltspunkt für die Zeit, wann er sich entwickelt hat. Der Tod wurde durch Verbluten aus einem geplatzten Ösophagusvarix herbeigeführt.

Während die Bindegewebsentwicklung in der Leber in diesem Falle spezifisch syphilitischer Natur ist, entwickelte sich die maligne Geschwulst in den ersten beiden Fällen zusammen mit einer Leberzirrhose. Über die Beziehungen der Zirrhose zur Karzinombildung gehen die Ansichten der Autoren weit auseinander. Ein Teil von ihnen hält das Zusammentreffen dieser beiden Krankheitsformen für ein rein zufälliges, so Siegenbeek van Heukelom und Frohmann. Andere sehen in der Zirrhose die Folge des von dem Karzinom ausgehenden Reizes. Nach dem Urteil der meisten Autoren aber ist die Zirrhose als die primäre, das Karzinom als die sekundäre Erkrankung aufzufassen.

Gegen die Auffassung, daß Zirrhose und Tumor nebeneinander zufällig entstanden sind, spricht, wie schon Eggel hervorhebt, das außerordentlich häufige Zusammentreffen beider Prozesse.

Wenn die Zirrhose als ein sekundärer, durch die Geschwulstentwicklung veranlaßter Prozeß aufgefaßt wird, bleibt, worauf Eggel mit Recht aufmerksam

macht, unaufgeklärt, weshalb bei geringerer Ausbreitung des Tumors auch die nicht von der Geschwulst eingenommenen Leberabschnitte zirrhotisch verändert sind.

Die meisten Autoren neigen zu der Ansicht, daß in der Zirrhose der primäre, in der Tumorentwicklung der sekundäre Prozeß zu sehen ist. So ist nach Orth „die gegenseitige Beziehung der Zirrhose und Adenombildung noch nicht ganz klar, aber man wird doch unwillkürlich zu der Frage angeregt, ob nicht etwa hier eine, aus irgendeiner, leider unbekannten Ursache entstandene vikariierende Hypertrophie über das Ziel hinausgehe und durch atypisches Wachstum zur Geschwulstbildung führe.“ Von diesen Adenomen wird dann ein Übergang in Karzinom von vielen Autoren angenommen, und gerade diese Übergangsbilder sind es, welche zu einem lebhaften Streit der Meinungen geführt haben.

Nach dem Vorgange von Hauser haben verschiedene Autoren bekanntlich die Ansicht ausgesprochen, das Wachstum der Geschwülste könne auch so erfolgen, daß das Gewebe der Organe, wenigstens soweit es dem Tumorgewebe gleichwertig ist, in die Wachstumsdegeneration mit einbezogen wird, ein Vorgang, der als homologe Infektion der Nachbargewebe bezeichnet wird. In ähnlicher Weise sind bei malignem Leberadenom Übergangsbilder beschrieben worden, so von Siegenbeek van Heukelom und anderen. Die Deutung der beschriebenen Bilder als Übergänge von Leberzellen in Tumorgewebe ist besonders von Ribbert nicht anerkannt worden. Ich muß nun sagen, daß es mir nicht gelungen ist, an der Grenze der Geschwülste den Übergang von normalen Leberzellen in Geschwulstzellen zu beobachten. Auch dann, wenn die Grenze keine scharfe ist, gelang es doch immer, beide Zellarten durch ihr Aussehen, besonders durch ihre verschiedene Färbbarkeit, auseinanderzuhalten, wie ich es in Fig. 1, Taf. I abgebildet habe. Gerade auf diesen Unterschied in der Färbung legt Ribbert besonderen Wert.

Allerdings sah ich auch, besonders in meinem dritten Falle, an den Grenzabschnitten der Tumoren vereinzelt Zellen, welche völlig normalen Leberzellen gleichen, auch in der Färbbarkeit, sich aber von diesen durch ihre Größe unterscheiden. Sie sind meist einkernig, nur hin und wieder finden sich mehrkernige Zellen. Ähnliche Zellen sind auch von Wegelin beschrieben worden, aber auch er sieht in ihnen ebensowenig Übergangsbilder, wie ich es kann. Wegelin neigt zu der Annahme, daß es sich um Bestandteile des Tumorgewebes selbst handelt, welche eine große Ähnlichkeit mit Leberzellen bewahrt haben. Ich möchte eher glauben, daß diese Zellen Leberzellen sind, welche progressive Veränderungen zeigen, wie sie sich an Epithelien, welche an Neubildungen angrenzen, beobachtet werden und welche sich in Größenzunahme und Vermehrungsvorgängen äußern.

Was die Histogenese des malignen Leberadenoms betrifft, glaube ich, daß der Ausgangspunkt dieser Tumoren die Leberzellen sind. Aber ebenso wie v. Hanse-mann, Ribbert u. a. habe ich diese Ansicht nur wegen der weitgehenden Ähnlichkeit in dem morphologischen Verhalten der Tumor- und Leberzellen; ich habe niemals eine karzinomatöse Degeneration von Leberzellen beobachten können.

In meinem dritten Falle wird die unzweifelhafte Abstammung der Geschwulstzellen von den Leberzellen bewiesen durch das eigentümliche Verhalten der *Lungenmetastase*; es ist als besonders interessant hervorzuheben, daß sie die Fähigkeit, Galle zu produzieren, beibehalten hat. Auch bei anderen malignen Geschwülsten ist beobachtet worden, daß ihren Zellen eine sekretorische Funktion zukommen kann. So sind Fälle von metastasierender Struma thyroidea bekannt, bei denen, sowohl im Primärtumor wie in den Metastasen, kolloide Substanz gebildet wurde. Diese sekretorische Funktion der Tumoren kann sogar unter Umständen dem Organismus zum Nutzen gereichen, wie Beobachtungen beweisen, welche v. Hansemann gemacht hat. Er weist auf die Tatsache hin, daß bei dem Zugrundegehen des Pankreas in den meisten Fällen Diabetes entsteht, daß aber bei der Umwandlung des Pankreas im Karzinom der Diabetes fast regelmäßig fehlt. Er führt diese Erscheinung darauf zurück, daß die Karzinomzellen als Nachkommen der Pankreaszellen die Funktion des Organs beibehalten haben. Ferner macht derselbe Autor darauf aufmerksam, daß bei primärem Karzinom der Nebennieren kein Morbus Addisonii auftritt; auch hier nimmt er eine Erhaltung der Funktion der neugebildeten Tumorzellen an.

Was speziell die Gallensekretion in Karzinomen der Leber und deren Metastase betrifft, so sind derartige Fälle von Naunyn, Perls, Heller, Schmorl, v. Hansemann, Wegelin, M. B. Schmidt und Ribbert beschrieben worden. Es handelte sich immer um sezernierende Lungenmetastasen, nur M. B. Schmidt beobachtete die Sekretion in einer Metastase im Sternum und Schmorl in den Metastasen, welche ein primäres Leberkarzinom in den Lymphdrüsen an der Porta hepatis gesetzt hatte. Fast immer fand sich das sezernierte Produkt, wie auch in meinem Falle, nur im Lumen der die Tumoren bildenden Hohlschläuche, nur Ribbert erwähnt das Auftreten von galligen Tropfen im Innern der Zellen selbst.

Wir müssen mit v. Hansemann annehmen, daß die Tumorzellen in diesen Fällen dem physiologischen Typus sehr nahe geblieben sind und daß das Beibehalten der Funktion den geringsten Grad der Anaplasie bedeutet.

Ich habe noch hinzuzufügen, daß in allen Fällen der Beweis, daß das Sekret völlig mit normaler Galle übereinstimmt, durch die chemische Untersuchung ebenso wenig wie in meinem eigenen Falle erbracht worden ist. Nach dem Aussehen des Sekretes, wie nach der ganzen Sachlage handelt es sich aber sicher um ein der Galle sehr nahestehendes, wenn nicht gleiches Produkt.

Schließlich möchte ich noch erwähnen, daß gerade für die malignen Leberadenome wiederholt eine multizentrische Entstehung in Anspruch genommen worden ist, wie ich glaube, ohne daß der Beweis erbracht werden konnte. Denn auch mikroskopisch können wir den einzelnen Geschwulstknoten in der Leber nicht ansehen, ob es sich um einen Primärtumor oder um eine Metastase handelt. In allen meinen Fällen fanden sich in den Gefäßen der Leber Geschwulstthromben, und gerade dieses Einbrechen des Tumors in die Gefäße ist für Ribbert ein

Kennzeichen, daß die Multiplizität nur eine scheinbare ist. Immerhin ist auch die multizentrische Entstehung dieser Tumoren keineswegs erwiesen.

Endlich möchte ich hier noch die kurze Beschreibung eines Falles von primärem Leberkarzinom geben, welcher sich von den eben mitgeteilten wesentlich unterscheidet.

Fall 4. 21 jähriger Mann. Seit 9 Monaten Schmerzen in der rechten Brustseite; seit 6 Monaten bemerkt der Patient hier die Entstehung einer Geschwulst. Allmähliche Anschwellung des Leibes; Leibschmerzen, Diarrhoe. Starke Abmagerung. Bei der Aufnahme besteht hochgradige Kachexie. An der rechten Thoraxseite findet sich in der Axillarlinie ein über kirschgroßer mit der Rippe verwachsener, ziemlich derber Tumor. Die Leber ist stark höckerig. Aszites. Milz nicht nachweisbar vergrößert. Im Douglasschen Raum sind derbe Tumoren fühlbar.

Klinische Diagnose: Carcinoma hepatis secundaria. Carc. peritonei.

Sektionsergebnis: Hochgradig abgemagerte männliche Leiche mit blasser Haut. Rechts findet sich in der Axillarlinie an der VIII. Rippe unter der normalen Haut ein pflaumengroßer, derber, auf der Schnittfläche weißer Tumor mit glatter Oberfläche. Andere etwas kleinere, sonst gleiche Tumoren finden sich am Rippenansatz, wo sie sich in die Brusthöhle vorbuckeln, indem sie die Lunge leicht eindringen.

Lungen: In der Pleura diaphragmatica, sowie am scharfen Lungenrande finden sich beiderseits eine Anzahl kleinster, kugelförmiger, scharf begrenzter Knötchen. Sie sind weißlich, von derber Konsistenz.

Peritoneum: Ähnliche, bis erbsengroße Tumoren finden sich in großer Anzahl im Omentum maius, an der unteren Seite des Zwerchfells, im Douglasschen Raum, sowie im Peritoneum parietale und viscerale. Im übrigen ist das Peritoneum spiegelnd. In der Bauchhöhle finden sich 800 ccm blutige, seröse Flüssigkeit.

Leber: Der rechte Leberlappen ist in allen Durchmessern stark vergrößert. Er ist fast völlig eingenommen von einem großen, massiven, ziemlich derben Tumor, welcher sich an der Oberfläche mehrfach vorbuckelt. Er ist gegen das Lebergewebe meist scharf abgesetzt. In seiner Umgebung finden sich im Lebergewebe einzelne, etwa kirsch- und apfelgroße, scharf begrenzte weiße Knoten. Auf dem Durchschnitt bietet der Haupttumor ein sehr buntes Bild, indem sich in dem meist weißen Tumor gelbliche, bräunliche, rötliche und grüne Stellen finden. Im linken Leberlappen ist die Azinuszeichnung deutlich sichtbar; die Acini erscheinen teilweise vergrößert.

Die großen Gallengänge sind frei, ebenso die Lebergefäße.

Anatomische Diagnose: Carcinoma lobi dextri hepatis. Carcinosis peritonei et omenti maioris. Carcinomata metastatica glandularum mesenteriales, portae hepatis, pleurae utriusque. Ascites. Endocarditis verrucosa valvulae aortae, mitralis, tricuspidalis. Infarctus anaemicus renum et lienis.

Die mikroskopische Betrachtung des Lebertumors zeigt, daß die Geschwulst aus epithelialen Zellen besteht, welche in verschiedenen großen, unregelmäßigen Haufen zusammenliegen. Dazwischen findet sich ein Stroma, welches sehr verschieden ausgebildet ist. Es ist stellenweise äußerst schmal, an anderen Stellen aber sehr breit und derbfaserig. Die Zellen selbst haben eine außerordentliche Ähnlichkeit mit Leberzellen; sie sind aber bedeutend größer, ihre Gestalt ist sehr unregelmäßig, rundlich und eckig. Sie besitzen einen großen Kern, welcher sehr chromatinreich ist; häufig finden sich mehrkernige Zellen. Nirgends finden sich Zellen mit mehr als sechs Kernen. Das reichliche Protoplasma der Zellen ist sehr hell; an einigen Stellen findet sich in ihm reichlich gelbes Gallenpigment, welches auch zwischen den Zellen angehäuft ist. An den Randpartien des Tumors ist das Lebergewebe zusammengedrängt; die Leberzellen sind nicht nur bedeutend kleiner als die Tumorzellen, sondern sie fallen auch durch eine dunklere Färbung des Protoplasmas auf, während die Tumorzellen das Eosin fast gar nicht annehmen. Sehr verschieden stark ist das Gefäßsystem in dem Tumor entwickelt; stellenweise finden sich außerordentlich

reichliche, dünnwandige, erweiterte Blutgefäße. Am Rande des Tumors finden sich kleinzellige Herde. Das noch erhaltene Lebergewebe des linken Lappens zeigt zunächst die Zeichen der Stauung; außerdem fällt hin und wieder eine Unregelmäßigkeit in der Struktur auf, aber immer noch sind die Zellen balkenförmig angeordnet. Vereinzelt finden sich auch vergrößerte Zellen mit 2 und 3 Kernen. Es handelt sich hier offenbar um hyperplastische Vorgänge. In den kleinen Lebergefäßen finden sich Geschwulstthromben. Die Gallengänge sind stellenweise gewuchert. Der Bau der Metastasen weicht in nichts von dem Primärtumor ab, nur findet sich nirgends Gallenpigment.

Es handelt sich in diesem Falle um diejenige Form des primären Leberkarzinoms, welche als massive Form, *Cancer massif*, bezeichnet wird. Sie ist nach Eggel nicht so selten wie die diffuse Form. Der Sitz der Neubildung ist fast immer der rechte Leberlappen. Klinisch konnte in meinem Falle die Diagnose auf Leberkarzinom gestellt werden, wenn auch natürlich nicht konstatiert werden konnte, daß ein primäres Karzinom vorliegt.

Mikroskopisch bietet der Tumor das Bild eines medullären Karzinoms. Die Zellen stimmen morphologisch so mit Leberzellen überein, daß ich deswegen als Ausgangspunkt des Tumors die Leberzellen annehmen möchte. Im Gegensatz zu meinen anderen Fällen ist eine hellere Färbung der Tumorzellen gegenüber den normalen Leberzellen auffallend. Auch hier habe ich nirgends einen direkten Übergang von Lebergewebe in Karzinom beobachten können.

Literatur.

Eggel, Über das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beitr. 1901. — v. Hanse-
mann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 1902. Über prim. Krebs der
Leber. Berl. klin. Wschr. 1890. Über die Stellung des Adenoma malignum in der Onkologie.
Virch. Arch. Bd. 161. — Siegenbeek van Heukelom, Das Adeno-Karzinom der Leber
mit Zirrhose. Zieglers Beitr. 1894. — Heller, Ein Befund von Galle produzierenden Meta-
stasen in der Lunge. Verhandlungen der Ges. deutscher Naturforscher und Ärzte in Lübeck.
1895. — Löhleiu, Drei Fälle von primärem Leberkarzinom. Zieglers Beitr. 1907. —
Naunyn, Reicherts und Du Bois' Arch. f. Anatomie u. Physiologie 1866. — Orth, Lehr-
buch der spez. path. Anatomie Bd. I 1887. — Perls, Zur Histologie des Leberkarzinoms.
Virch. Arch. 1872. — Ribbert, Geschwulstlehre. 1904. Das maligne Adenom der Leber.
D. med. Wschr. 1909. — Schmorl, Ztbl. f. allg. Path. 1895, S. 718. — Schmidt, Über
Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen. Virch. Arch.
1897. — Wegelin, Über das Adenokarzinom und Adenom der Leber. Virch. Arch. 1905.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1. Fall III. Grenze von Tumor und Lebergewebe. Links die dunkelgefärbten Tumorzellen, rechts die hellen Leberzellen. Vordringen des Tumors in die Leber. Starke Vergrößerung.
- Fig. 2. Fall III. Lungenmetastase. In den verschieden getroffenen Drüsenschläuchen galliges Sekret. Mittlere Vergrößerung.

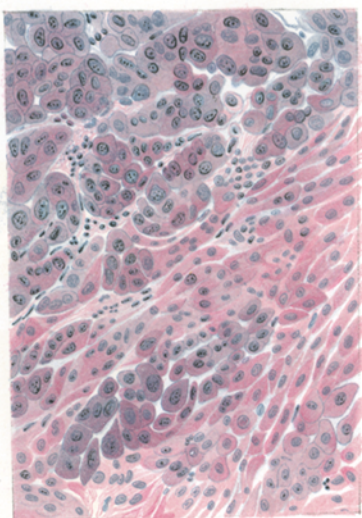


Fig. 1.

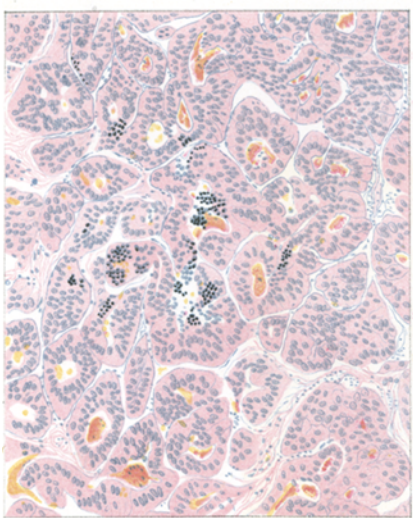


Fig. 2.

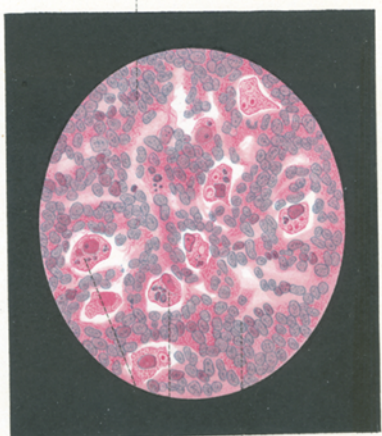


Fig. 3.