

Mäusen angetroffen zu werden. Vielleicht gestattet ein eingehendes Studium dieser Verhältnisse einen tieferen Einblick in die Beziehungen der Langerhansschen Inseln zum Drüsenparenchym, zumal die Bedingungen für diese Untersuchungen bei der Maus infolge der starken Ausbildung der Inseln besonders günstig sind.

VII.

Einige Bemerkungen zum Aufsatz des Herrn Dr. Victor Mirolubow in diesem Archiv (Bd. 209, Heft 3, Seite 367).

Von

Dr. K. Yamagiwa,

Professor für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie an der medizinischen Fakultät der kais. Universität zu Tokyo.

Dankbaren Herzens dafür, daß Herr Dr. V. Mirolubow in seinem Aufsatz: „Über das parenchymatöse Leberkarzinom (Carcinoma hepatis parenchymatosum s. hepatocellulare)“ freundlicherweise meinen und Kikas Namen öfters angeführt und in vielen Stellen unsere Ansicht zitiert hat, hoffe ich hier einige Bemerkungen zu seinem Aufsatz machen zu dürfen. In den folgenden Zeilen soll einmal auf gewisse Mißverständnisse aufmerksam gemacht werden, und dann möchte ich mir erlauben, Kritik an einigen Punkten seiner Darlegung auszuüben.

Vor allem hat es uns sehr erfreut, daß wir mit ihm in bezug auf die Fragen des parenchymatösen Leberkarzinoms im wesentlichen einig sind, so namentlich: in der Klassifikation, in der Anerkennung der Tatsachen, wie die frühzeitige ausgeprägte, intrahepate Metastase mittels der Portaläste, am häufigsten Lungenmetastase unter den später und seltener auftretenden extraheparen Metastasen; direkter Übergang der Leberzellen in die Geschwulstzellen; „die Schnüre sind eine Nachahmung der Balken der normalen Leber und nicht ihrer Gallengänge“; „Multiplizität der primären Geschwulstherde“; Stroma „besteht am häufigsten aus Kapillaren“; die Entwicklung des Blastoms aus dem Leberparenchym, und zwar am häufigsten auf der Basis der Leberzirrhose, aber auch unter andern Bedingungen — außer den sonstigen, bekannten, allgemein anerkannten „morphologischen Erscheinungen“ und Statistiken des parenchymatösen Leberkarzinoms. Nun zur Sache!

I. Erstens bringe ich eine Korrektur in seiner Anführung unseres Berichtes in bezug auf Metastasenbildung an. Auf Seite 397 steht geschrieben: „Yamagiwa zitiert die Ansicht von Kika, wonach das Hineinwachsen der Geschwulst in die Gefäße sehr früh stattfindet, und daß dies ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen dem parenchymatösen Leberkarzinom und dem von den Gallengängen ausgehenden Karzinom abgibt.“ Soweit ist das richtig. Aber auf der nächsten Seite (398) schreibt er fälschlicherweise: „Sie kommt so häufig vor, daß Kika (zitiert nach Yamagiwa) sogar die irrtümliche Behauptung aufstellte, daß das parenchymatöse Leberkarzinom zur Unterscheidung von von den Gallengängen ausgegangenem Karzinom Metastasen stets nur inner-

halb der Leber selbst gebe. Dieses „stets nur“ wird man weder in Kik a s japanischem Original noch in meinem Zitat finden können. Hier sei nur mein Zitat der Kik a schen Arbeit auf der Seite 441 in meinem Aufsatz: „Zur Kenntnis des primären, parenchymatösen Leberkarzinoms (Hepatoma)“ wiedergegeben: „Konstante, meist in beiden Lappen frühzeitig auftretende, also intrahepate Metastasen, oft auch makroskopisch sichtbare Geschwulstthrombose des Stammes und der Hauptäste der Vena portae erfährt man als Regel beim parenchymatösen Leberkrebs, während dabei noch keine extrahepate Metastase vorkommt. Dagegen viel frühere extrahepate Metastasen und spätere oder seltenere, makroskopisch sichtbare Geschwulstthrombose in der Leber findet man bei allen Formen von Gallengangskrebs.“ Wie hat Herr Dr. Mirolubow dieses „dabei noch keine“ verstanden, um dafür sein „stets nur“ einzusetzen?

II. „Die Schnüre sind eine Nachahmung der Balken der normalen Leber und nicht ihrer Gallengänge.“ In dem Punkte bin ich mit dem Verf. ganz der gleichen Meinung. Allein, wenn er seine Höhlen in der Geschwulst in zwei Arten trennt, nämlich eine solche infolge von Zerfall der zentral gelegenen Zellen bei den dicken, mehrschichtigen Schnüren (Balken) und eine andere in den dünnen, einschichtigen Schnüren (Balken) ohne bemerkenswerten Zerfall der Zellen, ebenfalls durch die Anstauung der von den Geschwulstzellen abgesonderten Galle, und wenn er sich nicht veranlaßt sieht, die Schnüre „als Produkte der regressiven Differenzierung (Entdifferenzierung) des Lebergewebes zu deuten, wie dies Kik a und Yamagiwa tun“, so muß ich ihm bemerken: a) daß ich und Kik a auch Zerfallshöhlen gesehen haben, wie sie Verf. beschreibt, welche aber als solche von geringerer Bedeutung außer unserer Betrachtung blieben, und daß nur eine andere Art Höhle mit glatter Umgrenzung von nicht zerfallenen Geschwulstzellen, unsere Rosetten, oder zweite Art Höhle des Verf. von uns genau und wiederholentlich beschrieben und als pathologische Formation hervorgehoben wurde, welche in der ikterischen Leber, in hyperplastischen Knoten ihr Prototyp hat und durch die Anstauung der von Geschwulstzellen sezernierten Galle in den Interzellularräumen entsteht, wobei kein Zerfall von Geschwulstzellen beobachtet wird. Wir haben uns somit auch unsere Rosetten einmal als eine Art Retentionszyste vorgestellt; b) daß ich später durch eine glückliche Beobachtung beider Fälle von parenchymatösem Adenokarzinom der kindlichen Leber auf einer teratoiden Anlage, in welchem ich die Geschwulstzellen von Leberzellentypus auch ohne Zerfall drüsenkanalartige Rosetten mit Galle als Inhalt bilden sah, auf den Gedanken kam, daß die Leberzellen in verschiedenem pathologischen Zustande, also auch bei parenchymatösem Adenom, Adenokarzinom, Karzinom der Leber oder einem Hepatoma durch den Rückschlag wieder den einmal durchlaufenen Charakter in Embryonalzeit annehmen kann. Nach dieser Auffassung kann die Entstehung unserer Rosetten als pathologische Formation, nicht aber Zerfallshöhle von solcher in der ikterischen Leber, knotigen Hyperplasie, auch in den früheren Stadien der embryonalen Entwicklung nicht so sehr verschieden sein, wie Verf. betont.

Jedenfalls scheint es mir nach seiner Ausführung, daß der Verf. hoffte, es möchte im parenchymatösen Leberkarzinom kein drüsenkanalartiges Gebilde gefunden werden, um den Satz: „Die Schnüre sind eine Nachahmung der Balken der normalen Leber und nicht ihrer Gallengänge“ aufzustellen. Nun, dazu ist nach unserer Meinung gleichgültig, ob ein drüsenkanalartiges Gebilde in der Geschwulst vorhanden ist oder nicht; denn es braucht eine solche Höhle nicht ohne weiteres als Äquivalent von Gallengängen betrachtet zu werden, indem die Leberzellen oder ihre pathologischen Deszendenzten nach unserer Auffassung auch wie Gallengangsepithelien den Charakter, Kanäle zu schließen, beibehalten.

III. Zu der Ausführung des Verf. in bezug auf Stroma der Geschwulst: „Daselbe besteht am häufigsten aus Kapillaren. Dies wird von sehr vielen Autoren, namentlich von Wegelin, hervorgehoben, der darin eines der wesentlichsten Merkmale der Geschwulst erblickt“, muß ich ihm nochmals bemerken, daß es schon vier Jahre vor Wegelin von mir betont wurde („Über die knotige Hyperplasie und Adenome der Leber.“ Mitteil. a. d. med. Fakult. d. kais. Univ. zu Tokyo Bd. 5, Nr. 1, 1901; Virch. Arch. Bd. 206, 1911).

IV. Die Entscheidung der Frage, ob die von mir vorgeschlagene Benennung „Hepatoma“ unzumutbar und gekünstelt sei und „statt der erwarteten Deutlichkeit nur eine Verwirrung in die Nomenklatur der epithelialen Leberblastome hineinbringe“ oder ob die Meinung des Verf. berechtigt sei, „daß es zweckmäßig wäre, maligne Blastome des Leberparenchyms direkt als Karzinom zu bezeichnen und, zur Kennzeichnung der Artenunterschiede: einfaches Karzinom (Cancer simplex Eucancer) und Medullarkrebs (Cancer medullaris) zu verwenden, überlasse ich dem unbefangenen Urteil im internationalen Pathologenkreise.

Jedoch kann ich hier nicht zustimmen, wenn der Verf. für weitere Charakterisierung der Worte „einfaches Karzinom“ und „Medullarkrebs“, ferner „gutartiges Adenom“, um die mit Galle gefüllte Höhle im Blastome zum Ausdruck zu bringen, anstatt der Bezeichnungen wie „Adenoma“, „Adenokarzinoma“, „adenomatosus“ die Ausdrücke: „cysticus“, „cystoides“, „tubularis“ sowie auch „adenoides“ anwenden will, somit also jedem hepatozellularen Epithelioma mit der gallenhaltigen Höhle eine drüsenartige Natur absagen möchte. Abgesehen von seinen Zerfallshöhlen (erste Art nach dem Verf.) sind unsere Rosetten pathologische Formationen, welche man auch in der ikterischen Leber und in den hyperplastischen Knoten wahrnimmt, drüsenkanalähnlich, so daß ich glaube, diese Rosettenbildung komme durch den Rückschlag der Leberzellen zustande. Nach meinem Dafürhalten ist also das Epitheliom aus den Leberzellen um so mehr adenomatös, je mehr Rosetten in ihm vorkommen. In der Tat sind die letzteren im allgemeinen in typischen Fällen als gewöhnlicher Befund sehr reichlich, aber in atypischen Fällen weit seltener anzutreffen. Ferner versteht man seit Virchow unter Stroma von Schilddrüse, Nebenniere und Hirnanhang eine Art Adenoma aus Drüse ohne Ausführungsgang, und so wird es auch gewiß ganz berechtigt sein, wenn man ein Blastom aus dem Drüsenparenchym, dem sezernierenden Teil allein, hier speziell

aus Leberzellen, auch ohne drüsenkanalartige Gebilde Adenom bzw. Adenokarzinom nennt. Demnach scheint es mir schon gezwungen und gewissermaßen willkürlich, wenn der Verf. ein Epithelioma hepatocellulare mit drüsenkanalartigem Gebilde — unseren Rosetten —, einer pathologischen Formation, nicht Zerfallshöhlen — den berechtigten Namen „Adenoma“ oder „Adenokarzinoma“ nicht tragen lassen will.

Was weiter die vom Verf. vorgenommene Trennung des malignen Epithelioms aus dem Leberparenchym in „einfaches Karzinom“ („sämtliche Blastomformen mit ausgeprägtem Stroma und deutlich begrenzten Zellgruppen“) und „Medullarkrebs“ („diejenigen Blastome, bei denen die Zellen ohne bestimmte Planmäßigkeit liegen und ein kaum wahrnehmbares Stroma haben“) anbetrifft, so scheint mir solche Einteilung nicht gerade präzise und korrekt, auch das praktische Bedürfnis nicht befriedigend zu sein; denn in der Diagnose des Epithelioma hepatocellulare kann man ohne Würdigung des Kapillarstromas und der Rosetten nie ein Richtiges treffen. Zwar sagt Verf.: „Ein wesentliches Merkmal des parenchymatösen Leberkarzinoms ist nicht das Stroma, sondern der Lebertypus der Zellen.“ Ja, da hat der Verf. gewiß ganz recht. Daran zweifle ich auch nicht. Daß die Zellen Hauptsache im Gewebe sind, das haben wir durch unseren schon lange verewigten Lehrer, *Virchow*, kennen gelernt. Aber die Geschwulstzellen, speziell hier auch solche des Epithelioma hepatocellulare oder meines „Hepatoma“, sind so polymorph, auch äußerst variabel in ihrer Größe und sonstigen Eigenschaften, daß in der praktischen Onkologie eine Physiognomie der Geschwulstzellen allein für eine richtige Diagnose nicht viel leistet. In solchem Falle ist es doch wohl angebracht, daß man nicht allein aus der Beschaffenheit der Zellen selbst, sondern auch aus der Beachtung des durch die Anregung der Zellen entstandenen Stromas oder der durch die Tätigkeit der Zellen gebildeten Interzellulärsubstanz auf die Natur der Zellen zurückschließt. An seinem großen Werke „Zellulärpathologie“ erkennen wir *Virchow*s Größe, nicht an seiner kleinen Statur und seinem milden Antlitz. Sonst sind sowohl „gut ausgeprägtes Stroma“, „deutlich begrenzte Zellgruppen“ als auch Lagerung der Zellen ohne „bestimmte Planmäßigkeit“ und „kaum wahrnehmbares Stroma“ für die Differenzierung der Unterarten von Epithelioma hepatocellulare nichts sagend; denn man trifft bei allen Formen dieses Blastoms ausgeprägtes Kapillarstroma (mit Ausnahme der fibrösen Entartung des Kapillarnetzes bei atypischen Fällen) und deutlich begrenzte Zellgruppen, so daß es im strengen Sinne des Wortes kein Epithelioma hepatocellulare gibt, wo man keine bestimmte Planmäßigkeit in der Zellagerung und kaum wahrnehmbares Stroma finden könnte. Bei allen typischen adenomatösen und atypischen karzinomatösen Fällen von Hepatoma konstatiert man Kapillarstroma als ein immer entbehrliches Merkmal. Bei den mehr adenomatösen Fällen trifft man mehr Rosettenbildung mit Gallensekretion der Geschwulstzellen.

Unter „medullar“ versteht man „markig-weiche Konsistenz“, aber nicht direkt zellenreiche Natur und irreguläre Anordnung der Zellen. Nun, bei jedem Epithelioma hepatocellulare, sowohl bei gutartigen adenomatösen als auch bei

bösartigen adenokarzinomatösen bzw. karzinomatösen Formen findet man eine markig-weiche Konsistenz. — Geschwulstherde liegen nur häufig in der zirrhotischen derben Leber. — Die Farbe ist dabei nicht immer markig-weiß. In jedem Falle des Hepatoma trifft man jedoch deutlich begrenzte Alveolen oder Balken und Kapillarstroma. Man wird aber fast in keinem Falle solch einem irregulären, histologischen Bilde begegnen wie beim Medullarkarzinom der Mamma z. B.

V. Endlich sei mir gestattet, noch eine Kritik zu üben an der Ansicht des Verf.: Das parenchymatöse Leberkarzinom „kann aber auch ohne diese letztere (Leberzirrhose) infolge von andern Ursachen entstehen, welche karzinomatöse Metamorphose der Leberzellen ohne vorangehende Hypertrophie derselben hervorrufen“. So schreibt der Verf. auf Seite 426: „Daß es in unmittelbarer Nähe derselben (Knötchen) weder Bindegewebe noch Hypertrophie der Leberzellen gibt, und daß viele Zellen sogar kleiner sind als die gewöhnlichen Leberzellen, und zwar sowohl außerhalb als auch innerhalb der Knötchen.“ K i k a hat knotige Hyperplasie als Matrix des Hepatoma in den meisten Fällen angenommen und teilweise nachgewiesen, so daß das Epithelioma hepatocellulare auch ohne Zirrhose in Stauungsleber, einfach atrophischer Leber usw. entstehen kann, wo überhaupt auch knotige Hyperplasie vorkommen kann. Ferner habe ich auf die Entstehung des Hepatoma auf einer überschüssigen Anlage aufmerksam gemacht. Der Verf. behauptet nun eine dritte Quelle für die Entstehung des Leberepithelioma parenchymatöser Natur (also außer auf der präkarzinomatösen Veränderung durch Regeneration und Hyperplasie des Leberparenchyms, oder auf der teratoiden Basis).

Wollte der Verf. vielleicht damit einen spezifischen Reiz, einen gewissen Karzinomerreger annehmen? Ohne solche Voraussetzung wird Verf.s Annahme der dritten Quelle schwer verständlich sein. Indes hat man bekanntlich bis jetzt vergebens nach Karzinomerregern gesucht. Übrigens scheint es bei der Entstehung des Epithelioma hepatocellulare aus der knotigen Hyperplasie nicht notwendig zu sein, daß der hyperplastische Knoten direkt an einer verdickten G l i s s o n s c h e n Kapsel anliegt, oder daß dem Knoten direkt benachbartes Leberparenchym hypertrophisch sein muß. Nein, im Gegenteil, inmitten der atrophischen Partie findet man gewöhnlich einen hyperplastischen und hypertrophischen Teil des Leberparenchyms. So hat neuerdings Dr. F u j i i in unserem Institute wieder einen Fall von Hepatoma in einer kleinen, zirrhotischen Leber untersucht und glücklicherweise einen mikroskopisch kleinen hyperplastischen Knoten in der Mitte von einem relativ intakten Leberazinus vorgefunden, wo man die hepatomatöse Umwandlung an den hyperplastischen Leberzellen mit Riesenmitose, Kernknospung, multipolarer Kernteilung usw. deutlich erkennen konnte („Gann“, 6. Jahrg., 1. Heft, 1912).
