

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Rat Prof.
Dr. O. Lubarsch].)

Zur Kenntnis der Häufigkeit und der Lokalisation von Krebs- metastasen mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Baus.

Von

Dr. H. Kitain,
Ljubawitschi, Rußland.

(Eingegangen am 2. Februar 1922.)

Die Frage der Metastasenbildung der Gewächse ist zwar sehr eingehend untersucht, aber immer noch nicht genügend geklärt worden. Besonders stehen sich noch die Ansichten in dem Punkt gegenüber, ob für die Metastasenbildung ausschließlich die Natur der Gewächszellen maßgebend ist oder örtliche und allgemeine Faktoren des Gesamtorganismus. Schon *Virchow*, mehr noch *Klebs* und *Lubarsch* haben die Ansicht bestimmt vertreten, daß grundsätzlich alle Gewächsarten zum destruierenden Wachstum und zur Metastasenbildung befähigt seien, und *Cohnheim* meint, daß die Bösartigkeit eines Gewächses nicht von der Geschwulstart, sondern von dem Wegfall physiologischer Widerstände abhinge. Die sich immer mehrenden Erfahrungen über Metastasenbildung bei Gewächsen von typischem und histioidem Bau sind geeignet, diese Ansichten zu stützen. Doch soll hier auf diese Fragen nicht näher eingegangen werden.

Aufgabe dieser Arbeit soll es vielmehr sein, durch statistische Erhebungen an einem größeren Sektionsmaterial einige Beiträge zur Lehre der Metastasen zu liefern; insbesondere soll untersucht werden: die Lokalisation der Metastasen, die Häufigkeit ihres Vorkommens sowohl in bezug auf die einzelnen Organe, in denen sie auftreten, als auch in bezug auf die histologischen Besonderheiten des Primärkrebses.

Die Statistik erstreckt sich auf 452 Krebssektionsbefunde, die im Pathologischen Institut der Universität in der Zeit vom 15. X. 1917 bis 1. III. 1920, erhoben wurden. Es wurden alle Fälle von Carcinomen berücksichtigt, die in der genannten Zeit zur Beobachtung kamen, wobei auch die Fälle inbegriffen sind, welche als Nebenefunde bei der Sektion diagnostiziert wurden, sowie Fälle, bei denen der Primärtumor durch Operation entfernt worden war. Die Diagnose wurde in diesen Fällen teils durch Untersuchung der durch Operation gewonnenen

Tabelle

Sitz des Primärtumors	Zahl der Fälle	Zahl d. Fälle ohne Metastasen	Lymphdrüsen				Seröse Häute					Leber	Lunge	Knochen	N-niere	Niere	Darm	Ovarium	Milz
			reg.	reg. u. entf.	entf.	Sa.	Periton	Pleura	Netz	Perikard	Sa.								
Magen . .	112	20	40	28	9	77	37	8	20	1	.	45	12	2	7	4	5	8	6
	.	17,9	35,7	25,0	8,1	68,8	33,0	7,1	17,9	0,9	.	40,2	10,7	1,8	6,2	3,6	4,5	7,1	5,3
Darm . .	66	31	14	5	1	20	4	5	1	.	.	23	7	1	3	3	4	1	.
	.	47,0	21,2	7,6	1,5	30,3	6,1	7,6	1,5	.	.	34,8	10,6	1,5	4,5	4,5	6,1	1,5	.
Uterus . .	49	26	9	7	4	20	4	3	2	1	.	6	1	.	1	2	2	.	1
	.	57,1	18,4	14,3	8,2	40,8	8,2	6,1	4,1	2,0	.	12,2	2,0	.	2,0	4,1	4,1	.	2,0
Mamma . .	41	1	21	14	1	36	8	26	1	2	.	26	22	23	11	7	6	7	3
	.	2,4	51,2	34,1	2,4	87,8	19,5	63,4	2,4	4,9	.	63,4	53,7	56,1	26,8	17,0	4,5	17,0	7,3
Oesophagus . .	28	9	13	5	.	18	.	1	.	.	.	9	2	1	.	1	.	.	.
	.	32,1	46,4	17,9	.	64,3	.	3,6	.	.	.	32,1	7,1	3,6	.	3,6	.	.	.
Haut . .	18	9	5	2	.	7	.	1	.	1	.	2	4	2	.	1	.	1	2
	.	50,0	27,8	11,1	.	38,9	.	5,6	.	5,6	.	11,1	22,2	10,0	.	5,6	.	5,6	11,1
Ovarium .	15	2	4	1	3	8	9	3	4	.	.	5	1	1	1	.	4	1	2
	.	13,2	26,7	6,7	20,0	53,3	60,0	20,0	26,7	.	.	33,3	6,7	6,7	6,7	.	26,7	6,7	13,2
Gallenbl. .	14	.	3	4	5	12	4	.	1	.	.	14	.	.	1	1	1	2	1
	.	.	21,4	28,6	35,7	85,7	28,6	.	7,1	.	.	100,0	.	.	7,1	7,1	7,1	14,3	7,1
Kehlkopf. .	14	8	6	.	.	6	2
	.	57,1	42,8	.	.	42,9	14,3
Bronchien .	13	.	5	5	.	10	1	3	.	.	.	4	7	3	2	2	2	.	1
	.	.	38,5	38,5	.	77,0	7,7	23,1	.	.	.	30,8	53,8	23,1	15,4	15,4	15,4	.	7,7
Zunge . .	12	2	10	.	.	10	.	1	1	.	.	1	.	.	1
	.	16,7	83,3	.	.	83,3	.	8,3	8,3	.	.	8,3	.	.	8,3
Pankreas .	10	2	7	.	.	7	2	.	1	1	.	7	1	.	.	1	1	1	1
	.	20,0	70,0	.	.	70,0	20,0	.	10,0	10,0	.	70,0	10,0	.	.	10,0	10,0	10,0	10,0
Gallenweg .	9	3	3	3	.	6	3	2	.	.	.	6	2	1	1	1	.	.	.
	.	33,3	33,3	33,3	.	66,7	33,3	22,2	.	.	.	66,7	22,2	11,1	11,1	11,1	.	.	.
Oberkiefer .	9	4	3	.	.	3	1	2
	.	44,4	33,3	.	.	33,3	11,1	22,2
Harnblase .	8	4	3	.	1	4	1	1
	.	50,0	37,5	.	12,5	50,0	12,5	12,8
Prostata .	7	2	2	3	.	5	.	1	.	.	.	1	1	3	1	1	.	.	.
	.	28,6	28,6	42,9	.	71,4	.	14,3	.	.	.	14,3	14,3	42,9	14,3	14,3	.	.	.
Pharynx .	7	3	4	.	.	4
	.	42,9	57,1	.	.	57,1
Niere . .	4	.	1	2	.	3	.	2	2	.	1
	.	.	25,0	50,0	.	75,0	.	50,0	50,0	.	25,0
Periton. .	3	.	.	1	.	1	1	1	.	.	1	.	.	1
	.	.	.	33,3	.	33,3	33,3	33,3	.	.	33,3	.	.	33,3
Thymus. .	3	.	.	2	.	2	1	2	3	2	1	1	1	1	.
	.	.	.	66,7	.	66,7	33,3	66,7	100,0	64,7	33,3	33,3	33,3	33,3	.
Thyreoid. .	3	1	1	.	.	1	1
	.	33,3	33,3	.	.	33,3	33,3
Lunge . .	3	.	1	2	.	3	.	1	1	1
	.	.	33,3	66,7	.	100,0	.	33,3	33,3	33,3
Nase . .	2	1	1	.	.	1
	.	50,0	50,0	.	.	50,0
Pleura . .	1	.	1	.	.	1
	.	.	100,0	.	.	100,0
Trachea .	1	.	1	.	.	1
	.	.	100,0	.	.	100,0
	452	128	158	84	24	266	73	57	30	6	166	153	72	41	31	27	26	22	19

A.

Haut	Schilddrüse	Magen	Zwerchfell	Pankreas	Knochenmark	Gehirn	Muskel	Mamma	D'mater	Harnblase	Uterus	Tuben	Oesophagus	Gallenblase	Pia mater	Gallenweg	Myokard	Endokard	Pharynx	Kehlkopf	Vagina	Prostata	Hoden	N-Hoden	Ureter	
.	.	5	5	3	1	.	.	.	1	1	.	1	1	1	.	1	1.
1	.	4,5	4,5	2,7	0,9	.	.	.	0,9	0,9	.	0,9	0,9	0,9	.	0,9	2.
1,5	.	.	.	2	3.
.	.	.	1	.	1	1	.	.	1	1	.	1	.	.	1	4.
11	8	2	3	3	5	4	4	5	2	2	3	1	5.
26,8	19,5	4,9	7,3	7,3	12,2	9,8	9,8	12,2	4,9	4,9	7,3	2,4	6.
.	.	4	.	1	1	.	.	.	1	3,6	7.
2	1	1	1	1	8.
11,1	5,6	5,6	5,6	5,6	9.
.	1	1	.	.	1	1	1	10.
.	.	.	1	.	.	.	6,7	6,7	.	.	6,7	6,7	6,7	11.
.	.	.	7,1	.	.	.	7,1	.	.	.	7,1	7,1	1	1	1	12.
.	1	1	1	13.
.	7,1	7,1	7,1	14.
.	.	1	2	2	2	2	15.
.	.	7,7	15,4	15,4	15,4	16.
1	.	1	1	17.
8,3	.	8,3	8,3	18.
.	1	10,0	10,0	19.
.	20.
.	1	21.
.	11,1	22.
.	11,1	23.
.	24.
.	25.
.	26.
.	27.
.	28.
.	29.
.	30.
.	31.
.	32.
.	33.
.	34.
.	35.
.	36.
.	37.
.	38.
.	39.
.	40.
.	41.
.	42.
.	43.
.	44.
.	45.
.	46.
.	47.
.	48.
.	49.
.	50.
.	51.
.	52.
.	53.
.	54.
.	55.
.	56.
.	57.
.	58.
.	59.
.	60.
.	61.
.	62.
.	63.
.	64.
.	65.
.	66.
.	67.
.	68.
.	69.
.	70.
.	71.
.	72.
.	73.
.	74.
.	75.
.	76.
.	77.
.	78.
.	79.
.	80.
.	81.
.	82.
.	83.
.	84.
.	85.
.	86.
.	87.
.	88.
.	89.
.	90.
.	91.
.	92.
.	93.
.	94.
.	95.
.	96.
.	97.
.	98.
.	99.
.	100.
15	14	13	12	12	11	9	7	7	6	5	5															

Präparate gestellt, die mir in lebenswürdiger Weise von den Kliniken der Herren Geheimräte *Hildebrand, Franz, Kilian* und *Bier* überlassen wurden; teils wurde sie auf Grund der vorhandenen Metastasen erschlossen.

Als Metastasen wurden lediglich die sekundären Geschwülste aufgefaßt, die durch Zellverschleppung an vom Primärtumor entfernte Orte entstanden sind; die durch kontinuierliches, infiltrierendes Wachstum erzeugten wurden nicht als Metastasen bezeichnet. Folgende Tabelle A gibt einen Überblick über den Sitz des Primärtumors und die Anzahl der von ihm verursachten Metastasen. Gleichzeitig gibt sie Aufschluß darüber, in welcher Weise sich die verschiedenen Organe an der Metastasierung beteiligten.

Es ergibt sich, wie in den meisten Statistiken, daß der Sitz des Primärtumors am häufigsten im Verdauungstractus und im weiblichen Genitalapparat ist. Die übrigen Organe treten gegen diese an Zahl bei weitem zurück. Bezüglich der Metastasisierung zeigt sich folgendes: Von 452 Fällen verliefen 128 ohne Metastasen. Die übrigen 324 Fälle haben zahlreiche Metastasen gemacht, und zwar in fast allen Organen mit Ausnahme des peripheren Nervensystems. Am häufigsten war ihr Sitz in den Lymphknoten und in den serösen Häuten, die im Grunde funktionell nichts sind als weite Lymphräume.

Von Organen waren wie in den meisten Statistiken am häufigsten beteiligt Leber, Lunge und Knochen, am seltensten Pia mater, Gallenblase, Gallenwege, Myo- und Endokard, Pharynx, Kehlkopf, Vagina, Prostata, Hoden, Nebenhoden und Ureter. Ziemlich stark war im Verhältnis zu anderen Statistiken das Vorkommen von Metastasen in Nebenniere, Niere, Darm und Ovarien.

Dieses abweichende Verhalten ist wohl dadurch zu erklären, daß bei unseren Sektionen makroskopisch uncharakteristische, kleinste Knötchen mikroskopisch untersucht und als Ca diagnostiziert wurden; so zähle ich in meinem Material allein 110 solcher erst mikroskopisch sicher festgestellter Metastasen, was 11,5% der Gesamtmenge der Metastasen ausmacht. Daraus dürfte sich wohl auch der Umstand erklären, daß ich eine größere Gesamtzahl von Metastasen aufweisen kann als manche andere Autoren¹⁾. Eine Übersicht über ihre Verteilung auf verschiedene Organe sowie ihre Beziehungen zum Sitz des Primärtumors gibt Tab. B.

¹⁾ Die Arbeiten von *Redlich* (Dissert. Breslau 1907) und *Bejock* (Zeitschr. f. Krebsforschung **16**, 159) habe ich deswegen nicht berücksichtigt, weil sie alle Fälle, in denen es sich um Nebenfunde von Krebsen bei Sektionen handelt; ferner wo der Tod bald nach der Operation eintrat oder durch eine von Krebs unabhängige Krankheit der Tod eingetreten war, von ihrer Statistik ausgeschlossen haben. Dadurch erklärt es sich, daß sie fast durchgehend höhere Zahlen haben, als ich.

Tabelle B.

Sitz des Primär- tumors	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit M'sen	Gesamtzahl der einzelnen M'sen	Davon mikroskopisch										Ureter																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
				Lymphdrüsen				Seröse Häute			Summa	%	N.-Hoden	Hoden	Prostata	Vagina	Kehlkopf	Pharynx	Endokard	Myokard	Gallenweg	Pia mater	Gallenblase	Oesophagus	Tuben	Uterus	Harnblase	D'mater	Mamma	Muskel	Gehirn	Kn.-Mark	Pankreas	Zwerchfell	Magen	Schilddrüse	Haut	Milz	Ovarium	Darm	Niere	N.-niere	Knochen	Lunge	Leber	Perikard	Netz	Pleura	Periton.	Summa	entf.	reg.u.entf.	reg.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
				Summa	An- zahl	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.																																												entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.	reg.	entf.

Kehren wir zur genaueren Betrachtung der einzelnen Ergebnisse zurück, so fällt uns auf, daß auf die 128 Fälle, die frei von Metastasen sind, 64 operierte Fälle kommen; diese 64 Fälle betragen gleichzeitig die Hälfte der überhaupt operierten Fälle. In diesen Fällen kann das Ausbleiben von Metastasen dadurch erklärt werden, 1. daß, wie *Petersen* betont, sich bereits versprengte Keime nach der Entfernung des primären Herdes vollständig zurückgebildet haben, oder 2. durch die Folge der Operation (Peritonitis usw.) der Tod zu einer Zeit herbeigeführt worden ist, zu der sich noch keine Metastasen gebildet hatten.

In einzelnen solcher Fälle fand ich übrigens geschwollene Lymphknoten, die jedoch nicht krebsig verändert waren. Man kann annehmen, daß sie durch Ca-Zellen, die in ihnen zugrunde gingen, in einen Entzündungszustand versetzt worden sind. Es wäre damit, wie *Lubarsch*³⁾ meint, der Boden für neue Ankömmlinge bereitet und damit eine Metastasierung ermöglicht, wenn nicht eine neue Aussaat von Ca-Zellen durch Entfernung des Primärtumors verhindert worden wäre.

Aber auch die anderen 64 Operationsfälle weisen mit einigen wenigen Ausnahmen eine geringe Anzahl von Metastasen auf. So haben wir z. B. 28 Fälle mit je einer Metastasenlokalisation, 10 mit je 2, und nur $\frac{1}{5}$ der Gesamtzahl zeigt auch mehrere Metastasen, in vereinzelt Fällen sogar 7, 8, 9, 10, 11, 12 und 13 Metastasenlokalisationen. Aber alle diese mit zahlreichen Metastasen entfallen auf Mammaamputationen, wo infolge des Hereinwucherns der Ca-Zellen in die weite Umgebung selbst durch radikale Operation es nicht immer möglich zu sein scheint, Rezidiven vorzubeugen.

Die größte Anzahl von Metastasen sind in den Lymphknoten zu finden. Dies stimmt überein mit der Beobachtung sämtlicher Autoren und ist auch selbstverständlich, da ja die Verbreitung des Ca hauptsächlich und zuallererst auf dem Lymphwege erfolgt. Bei 452 Fällen fanden sich Lymphknotenmetastasen 206 mal, d. h. in 58,9%. Das ist etwas weniger als bei *Buday*⁴⁾, der bei 306 Fällen 244 mit Lymphknotenmetastasen aufweisen kann, demnach 60%, dagegen mehr als bei *V. Mielecki*⁵⁾, der auf 487 Fälle 168—34,5% fand. Es ist dabei zu bemerken, daß die beiden Autoren unter denselben Voraussetzungen wie ich ihre statistischen Erhebungen gemacht haben. Dagegen hat *Bejack*, der, wie schon oben erwähnt, bei seinen Untersuchungen andere Grundsätze anwendet, über 77% Lymphnotenmetastasen gefunden.

Daß nicht nur die regionären, sondern auch entfernte Lymphknoten, die dem Sitz des Primärtumors nicht tributär sind, erkranken können, ist eine altbekannte Tatsache, jedoch ist es noch nicht genügend in zahlenmäßiger Aufstellung angegeben worden. In unserer Zusammenstellung ist ihre Verteilung getrennt aufgeführt worden, und zwar kommen zuerst die Fälle mit Metastasen in regionären

Lymphknoten, dann die Fälle mit regionären und entfernten, endlich aber auch die Fälle, wo nur die entfernten Lymphknoten befallen sind. Wir können Herrn *Buday* darin zustimmen, daß „die Häufigkeit, entfernte Lymphdrüsen zu affizieren, keine spezielle Eigenschaft irgendeines gewissen Organs“ sei, wie auch darin, daß die Krebse der Lippe, Zunge, Pharynx eine geringe Neigung zur Bildung solcher Metastasen zeigen. Wir können auf Grund unseres Materials auch Kehlkopf und Oberkiefer zu diesen Organen hinzurechnen, müssen aber auf die große Häufigkeit dieses Vorkommens in manchen Organen: Gallenblase, Ovarium, Uterus, Magen, Bronchien, Lunge, Prostata und Mamma hinweisen.

So finden wir bei Gallenblasen-Ca mit im ganzen 12 mal Lymphknotenmetastasen 9 mal weit entfernte Lymphknoten ergriffen, und zwar retroperitoneal, prävertebral, 2 mal supra- und infraclavicular links, ein drittes Mal sogar bis zum Rande des Sternocleidomastoideus hinreichend. Auch das Ovarium zeigt in der Hälfte der Fälle nicht nur mesenteriale, retro-peritoneale neben der Aorta, sondern auch mediastinale, bronchiale, peritracheale und cervicale Lymphknotenmetastasen. Bronchien und Lunge machen in der Hälfte der Fälle und mehr Lymphknotenmetastasen überall im ganzen Abdomen. Der Uterus macht nicht nur peripankreatische und im Abdomen weit entlegene Lymphknotenmetastasen, sondern auch im Lungenhilus, Mediastinum, 1 mal supra- und infraclavicular links, 2 mal am Hals. Der Magen macht Lymphknotenmetastasen retroperitoneal bis ins kleine Becken hinein, manchmal mit Kompression der Ureteren. Man muß hierbei an eine Entstehung der Metastasen durch retrograden Transport denken, wie er von *v. Recklinghausen*, *Lubarsch*, *Ernst* u. a. vertreten wird. Auch in den bronchialen, mediastinalen, jugularen und cervicalen Lymphknoten findet man Metastasen, die vom Magen ausgehen. (In einem Falle von Magenkrebs fanden sich hühnereigroße Metastasen außer in den regionären Lymphknoten auch in der Cysterna chyli des D. thoracicus.) Es wird auch nicht ohne Interesse sein, die Aufmerksamkeit auf die Fälle zu lenken, wo Metastasen nur in regionären Lymphknoten stattgefunden haben. Ihre Zahl ist, wie aus Tab. C ersichtlich ist, nicht unbedeutend.

Von den 324 Fällen, die Metastasen gemacht haben, betragen sie 10%. Im Anschluß an die Lymphknoten sollen die Metastasen in den serösen Häuten (Peritoneum, Pleura, Netz und Perikard) besprochen werden, da sie erstens, wie schon oben erwähnt, nichts anderes als große Lymphräume darstellen und zweitens insgesamt auch an Zahl die zweite Stelle einnehmen. Wie auch schon oben erwähnt worden ist, ist hier die Verbreitung des Krebses per continuitatem nicht als Metastase aufgefaßt worden, was bei diesen Organen besonders betont werden muß, da diese Art der Verbreitung bei ihnen eine recht große ist. Die meisten

Tabelle C.

Sitz des Primärtumors	Zahl der Fälle mit M-sen	Davon nur in region. Lymphknot.	
Magen	92	12	13
Darm	35	2	5,7
Uterus	23	6	26,1
Mamma	40	1	2,5
Oesophagus	19	6	31,6
Haut	9	2	2,5
Ovarium	13	—	—
Gallenblase	14	—	—
Kehlkopf	6	2	33,3
Bronchien	13	1	7,7
Zunge	10	7	70
Pankreas	8	—	—
Gallenwege	6	—	—
Oberkiefer	5	3	60
Harnblase	4	3	75
Prostata	5	1	20
Pharynx	4	3	75
Niere	4	—	—
Periton.	3	—	—
Thymus	3	—	—
Thyreoid.	2	—	—
Lunge	3	—	—
Nase	1	1	100
Pleura	1	1	100
Trachea	1	1	100
	324	52	16

Ca des weiblichen Genitalapparates greifen kontinuierlich auf das Douglasperitoneum über, ebenso wachsen die Ca des Magens in das benachbarte Netz und Mesenterium hinein; Gallenblasenkrebs wachsen fortlaufend in das Lig. hepato-duodenale weiter. Tiefgreifende Mammaca dringen kontinuierlich gegen Pleura und Perikard vor.

Abgesehen hiervon gibt es an den serösen Häuten eine große Zahl auch wirklicher Metastasen. Von den 73 Metastasen im Peritoneum gingen die meisten von abdominalen Organen aus, 37, also etwa die Hälfte vom Magen, 9 vom Ovarium, je 4 vom Uterus, Darm und Gallenblase, 3 von Gallenwegen. Aber auch Organe, die oberhalb des Zwerchfells liegen, haben hier ihre Metastasen abgelegt; so verursachten Mammaca 8 mal, Thymus und Bronchien je 1 mal Metastasen im Peritoneum. Im Netz metasta-

sierten hauptsächlich Magen und weibliche Genitalien. In einem Falle von Magenkrebs ist das Netz zu einem dicken, quer durch das Abdomen verlaufenden carcinomatösen Strang umgewandelt worden. Von den Pleurametastasen entfallen fast die Hälfte auf primäre Mammaca, aber 24 Metastasen stammen von subphrenisch gelegenen Organen. Von den Metastasen in Perikard stammen 2 von der Mamma, 1 vom Magen, 1 von der Haut, 1 vom Pankreas und eine sogar vom Uterus her. Gehen wir zu anderen Organen über, so finden wir die meisten Metastasen in der Leber. Von 452 Fällen weist ungefähr jeder 3. Fall Lebermetastasen auf. Ich betone dies, weil *Buday* angibt, daß in seinem Material auf jeden 5. Fall eine Lebermetastase kommt. Dasselbe Verhältnis wie sie fand auch *v. Mielecki*, der in einem Material von 487 Fällen 157 Lebermetastasen angibt. Die Häufigkeit der Lebermetastasen läßt sich dadurch erklären, daß die Organe des Pfortadersystems am meisten von Ca befallen werden. In unserem Material nehmen diese Organe fast die Hälfte der Fälle ein.

So ist die Gallenblase 14 mal = 100% aller Gallenblasenca, Pankreas 7 mal = 70%, Gallenwege 6 = 66,7%, Magen 45 mal = 40%, Darm 23 mal = 34,8% der Ausgangspunkt für Lebermetastasen. In 16 Fällen (Magen 6 mal, Darm 8 mal, Gallenblase 2 mal) war die Leber das einzige von Metastasen befallene Organ, 28 mal waren Leber und Lymphknoten ergriffen.

Aber auch Mamma, Thymus, Bronchien, Oesophagus und Ovarium sind an der Bildung von Lebermetastasen (wie aus der Tab. A ersichtlich ist) mit großen Zahlen beteiligt.

Vereinzelt bildeten Lebermetastasen Haut 2 mal, Peritoneum, Prostata, Harnblase und Oberkiefer je 1 mal.

An zweiter Stelle nach der Leber steht in unserem Material die Lunge mit 72 Metastasen. Auch hier besteht ein auffallend großer Unterschied zwischen unseren Ergebnissen und denen von *Mielecki*, der in einem Material von 487 Fällen nur 40 Lungenmetastasen aufweisen kann. Aber ein Blick auf die Tab. B, wo die Lunge allein 20 mikroskopische Metastasen zählt, gibt die Erklärung für diese Differenz.

Von Organen, die an der Bildung der Lungenmetastasen hauptsächlich beteiligt sind, nimmt der Thymus mit 3 = 100% aller Fälle die erste Stelle ein. Dann folgen die Bronchien und Mammae mit 7 = 53,8% und 22 = 53,7% aller Fälle. Sie sind also etwa im gleichen Prozentverhältnis vertreten. Auch die Niere und das Peritoneum sind prozentual stark beteiligt mit 50% und 33% ihrer Fälle. Prozentual gleich häufig vertreten sind Magen und Darm mit etwa 11% ihrer Fälle, nicht unbedeutend auch Haut mit 4 Fällen = 22,2%; vereinzelt folgen Uterus, Ovarium, Pankreas, Zunge, Harnblase und Prostata. Unsere Angaben hinsichtlich der Beteiligung des weiblichen Genitaltractus in der Ausbildung von Lungenmetastasen stehen in völligem Widerspruch zu denen von *Buday*. Um zu zeigen, daß von dem weiblichen Genitaltractus mehr Lungen- als Lebermetastasen ausgehen, daß die zum Gebiete der Vena Portae gehörigen Organe mehr Lebermetastasen machen, führt er folgende Tabelle an:

Ausgangsstelle	Metastasen (in Prozenten)	
	der Leber	der Lunge
Krebs des Ovariums	7	14
Krebs des Uterus	6	10
Krebs des Magens	38	20
Krebs des Darmes	16	12
Krebs des Pankreas	55	44
Krebs der Gallenblase	60	50

Die entsprechenden Tabellen von uns und von *v. Mielecki*, die weiter unten angeführt werden, bestätigen, wie es auch zu erwarten war, daß die Organe des Pfortadersystems mehr Metastasen in der Leber als

in der Lunge machen, daß sich aber auch die weiblichen Genitalien ebenso verhalten. Nach *v. Mielecki*:

Ausgangsstelle	Metastasen (in Prozenten)	
	der Leber	der Lunge
Krebs der weiblichen Genitalien.	16,8	6,3
Krebs des Magens	39,1	5,1
Krebs des Darms	50	5,3
Krebs des Pankreas	50	12,4
Krebs der Gallenblase	57,8	5

Nach unserem Material:

Ausgangsstelle	Metastasen (in Prozenten)	
	der Leber	der Lunge
Krebs des Ovariums	33,3	6,7
Krebs des Uterus	12,2	2
Krebs des Magens	40,2	10,7
Krebs des Darms	34,8	10,6
Krebs des Pankreas	70	10
Krebs der Gallenblase	100	—

Der Zahl nach folgt nach Leber und Lunge das Knochensystem, wobei das Knochenmark gleichzeitig mit abgehandelt werden soll, denn für beide gilt als Hauptausgangsort Mamma und Prostata.

Dies ist auch leicht erklärlich, wenn man bedenkt, daß *v. Recklinghausen* und *Erbslöh*⁶⁾ den Ursprung der Knochenmetastasen ins Knochenmark verlegen. Die Knochenmarkmetastasen sind also wahrscheinlich die Vorstufen der Knochenmetastasen, die sich beim weiteren Fortschreiten des Prozesses entwickelt hätten.

In meinem Material stehen an der Spitze Thymus mit 64,7%, Brustdrüse mit 56,1%, Prostata mit 42,9%, Schilddrüse und Lunge mit je 33,3% und Bronchien mit 23,1%, während Gallenwege (11,1%), Haut (10%), Eierstock (6,7%), Operierte (3,1%), Magen (1,8%), Darm (1,5%), stark zurücktreten.

Wir haben 8,8% Knochenmetastasen zu verzeichnen, *v. Mielecki* gibt 7,6%, *Buday* 7% an. Andere Statistiken weisen erheblich größere Zahlen auf. So fand *E. Fraenkel*⁷⁾ 20%, *Fischer-Defay*⁸⁾ sogar 25,7%. Dieser große Unterschied läßt sich sicher damit erklären, daß in unserem Material nicht in allen Ca-Fällen die Knochen untersucht worden oder auch nicht immer notiert sind. Dasselbe geben auch *v. Mielecki* und *Buday* zu, während bei *Fischer-Defay* in jeder seziierten Ca-Leiche Wirbelsäule, Femur, Sternum und Rippen zersägt worden waren, im Material von *E. Fraenkel* zwar nur Wirbelsäule, aber in allen Ca-Fällen. Aber auch abgesehen davon, können unsere Zahlen — abgesehen von Mamma, Prostata, Schilddrüse, Lungen und Bronchien — nicht den geringsten Anspruch auf Allgemeingültigkeit machen, weil sie z. T. auf zu kleinem Material beruhen, wo Zufälligkeiten stark mitsprechen. So ist die Zahl für die Magenkrebs sicher erheblich zu klein, weil sich unter ihnen eine besonders große

Zahl von operierten und bald darauf gestorbenen Fällen befand, ebenso die für Nierenkrebs mit 0%, was schon daraus hervorgeht, daß in den nach Abschluß der Arbeit zur Sektion gekommenen Nierenkrebsen mehrmals Knochenmetastase vorhanden waren. Für die Häufigkeit, in der die einzelnen Knochen metastatisch erkranken, ist die Reihenfolge allgemein angenommen, die *Lubarsch*⁹⁾ in den „Ergebnissen“ anführt: Schädel, Wirbelsäule, Becken, Humerus, Femur, Sternum, Rippen. Die Reihenfolge in unserem Material ist ziemlich abweichend von der eben angeführten, und zwar: Wirbelsäule 26, Femur 23, Rippen 10, Sternum 8, Schädel 2, Becken 3. Daß die Wirbelsäule häufig befallen wird, bestätigen auch die Angaben von *Fischer-Defay*, der in seinen 24 Fällen sie nur 2mal verschont fand. Die sonstigen Abweichungen mögen sich mit der oben angeführten Begründung erklären lassen, daß nicht immer alle Knochen untersucht worden waren.

Haben wir oben erwähnt, daß Mamma, Schilddrüse und Prostata die Hauptaussgangsorte für Knochenmetastasen sind, so ist hierzu noch zu bemerken, daß gerade in diesen Fällen mehrere Knochen zugleich befallen werden, während bei dem Sitz des Primärtumors in anderen Organen ein, höchstens zwei Knochen erkranken.

Ziemlich die gleiche Zahl von Metastasen zeigen in unserem Material Nebenniere mit 30 und Niere mit 27 Fällen. *v. Mielecki* und *Buday* haben bedeutend weniger gefunden, nämlich *v. Mielecki* nur 9 mal Metastasen in der Nebenniere und 6 mal in der Niere, der andere 4 bzw. 9 mal. Der Unterschied bleibt immer noch groß, selbst wenn wir von unseren Zahlen die Fälle der rein mikroskopischen Metastasen (8 bzw. 10) abziehen. (S. Tab. B.) *Buday* nimmt auf Grund seiner geringen Zahl von Nierenmetastasen an, daß die Niere für die Entstehung von Metastasen „ungeeignet“ ist; auch *v. Mielecki* zählt die Niere zu den Organen, die einen „schlechten Nährboden“ für die Entwicklung von sekundären Geschwülsten bieten. Auf Grund unseres Materials können wir dies nicht behaupten; im Gegenteil sehen wir uns berechtigt, die Niere der Nebenniere gleichzustellen, die *Ribbert* zu den häufig von Metastasen befallenen Organen zählt. Der Primärtumor hatte in diesen Fällen seinen Sitz in der Mamma, Bronchien, Magen und Darm. Der Uterus hat in der Nebenniere 1 mal, in der Niere 2 mal metastasiert, nur vereinzelt waren an der Bildung von Metastasen in der Nebenniere Ovarium, Gallenblase, Gallenwege, Prostata, Niere, Thymus und Lunge beteiligt, in der Niere Oesophagus, Haut, Gallenblase, Zunge, Pankreas, Gallenwege, Prostata, Peritoneum und Thymus.

Es ist auffällig, daß die Bronchial- und Lungenca in die Nebenniere ebenso häufig wie in das Gehirn metastasieren. Daß diese Krebse häufig ins Gehirn metastasieren, ist eine längst bekannte Tatsache; vielleicht ist die Metastasierung in die Nebenniere auf die funktionelle

und genetische Verwandtschaft dieses Organs zum Gehirn zu beziehen. Darm, Ovarium und Milz waren ungefähr gleich häufig von Metastasen befallen, und zwar gar nicht so selten, nämlich 26, 22 und 19 mal. Ich betone dies besonders, weil die Milz allgemein als das Organ gilt, welches wenig Ca-Metastasen aufnimmt. (Von Sarkomen soll sie übrigens nach *Buday* häufiger ergriffen werden.) *Belliger*¹⁰⁾ sucht dies durch die Annahme zu erklären, daß in der Milz die Ca-Zellen in größerem Maße zugrunde gehen als in anderen Organen. Diese Meinung hat sogar dahin geführt, daß man den Versuch gemacht hat, aus der Milz einen Extrakt herzustellen, der die Fähigkeit besitzen sollte, Ca-Zellen anzutöten. Dies ist bekanntlich nicht gelungen.

Die Metastasen der Milz rühren in unseren Fällen von Primärtumoren her, die 6 mal im Magen, 3 mal in Mamma, je 2 mal in Haut und Ovarium, je 1 mal in Uterus, Gallenblase, Bronchien, Zunge, Pankreas und Peritoneum saßen. „Metastasen im Ovarium“, sagt *Ribbert*, „werden am häufigsten gefunden, wenn der Primärkrebs in einem Organ der Bauchhöhle, und zwar weitaus überwiegend im Magen, doch auch im Pankreas, in der Gallenblase, im Darm, besonders zum Rectum herunter seinen Sitz hat.“ Tatsächlich haben sich alle diese Organe auch bei uns an der Ausbildung der Ovarialmetastasen beteiligt: Magen 8 mal, Gallenblase 2 mal, Pankreas und Darm je 1 mal, aber auch andere Organe sind bei uns in der Bildung dieser Metastasen vertreten, und zwar Mamma 7 mal, Haut und Thymus je 1 mal und 1 mal sogar Ovarium selbst, ein Fall, der, wie besonders *Ribbert* betont, zu den größten Seltenheiten gehört. *Schlagenhaufer*¹¹⁾ gibt als Sitz des Primärtumors neben Mamma, Vagina und Uterus auch Magen, Darm und Gallenblase an. In unserem Material ist der Uterus in der Bildung von Ovarialmetastasen kein einziges Mal vertreten. Derselbe Autor hat bei Magenkrebs zuweilen doppelseitige Ovarialmetastasen beobachtet. In unserem Material ist die Hälfte aller Fälle doppelseitig betroffen, und zwar bei Mammata 5 mal, bei Magen 3 mal, bei Gallenblase, Haut und Pankreas je 1 mal. Die Metastasen der Submucosa des Darms stammen in 5 Fällen vom Magen, je 4 mal vom Ovarium und Darm selbst, je 2 mal von Bronchien und Uterus, 6 mal von Mamma und je 1 mal von Gallenblase, Pankreas und Thymus.

Die nun folgenden Organe: Haut, Schilddrüse, Magen, Zwerchfell und Pankreas werden weniger von Metastasen befallen. Dabei ist zu bemerken, daß von den 13 Metastasen des Magens 5 vom Magen selbst ausgingen; von 15 Hautmetastasen stammen 11, von 14 Schilddrüsenmetastasen 8 von der Mamma.

Noch seltener ist das Gehirn Sitz von Metastasen, in unserem Material 9 mal. In der Regel gehen sie von Lunge und Bronchien aus; bei uns kamen sie nur 3 mal von Lungen und Bronchien her, 6 mal von anderen

Organen, und zwar 4 mal von Mamma, je 1 mal von Uterus und Niere. Diese Zahlen sind jedoch zu klein, als daß man daraus irgendwelche verallgemeinernden Schlüsse ziehen könnte. In den übrigen Organen (siehe Tab.) werden nur sehr selten Metastasen abgelagert. Interessant ist hierbei, daß von den 7 Fällen von Mammametastasen die eine Mamma in die andere 5 mal metastasierte. Dieses Verhalten wird von *Ribbert* als große Seltenheit bezeichnet.

Unsere Uterusmetastasen gehen 3 mal von der Mamma aus, 1 mal vom Ovarium, 1 mal von der Gallenblase. Das häufigere Vorkommen von Uterusmetastasen nach Mammaca wird von *Chiari*¹²⁾ mit der großen Fähigkeit der Mamma, überall Metastasen zu verursachen, erklärt. Uterusmetastasen, von der Gallenblase ausgehend, sind in der Literatur 2 mal beschrieben worden, von *M. Müller* und *Tilp*.

Wenn bisher untersucht worden ist, in welchen Organen am meisten Metastasen auftreten, so soll im folgenden untersucht werden, ob sich einzelne Organe bezüglich der Häufigkeit der von ihnen ausgehenden Metastasen unterscheiden. Die Frage muß in diesem Falle von 2 Gesichtspunkten aus betrachtet werden: Erstens, wieviel Fälle eines Organs gänzlich ohne Metastasen verlaufen, und zweitens wie groß die durchschnittliche Menge von sekundären Geschwülsten ist, die der Rest verursacht. Um das Verhalten unserer Fälle bezüglich dieser Frage zu veranschaulichen, siehe Tab. D Seite 302.

Lassen wir die Organe, die in geringer Zahl vertreten sind, außer acht, da sie nicht beweisend sind, und sehen wir ab von Zufälligkeiten, wie z. B. daß ein Fall von Hautkrebs 11 Metastasen gemacht hat, wodurch der Durchschnitt künstlich erhöht worden ist, so ergeben sich 2 Gruppen von Organen. Die erste Gruppe umfaßt solche Organe, deren Primärtumoren in einer größeren Anzahl überhaupt ohne Metastasen verlaufen, und bei denen der Rest durchschnittlich wenig Metastasen gemacht hat, die 2. Gruppe umfaßt dagegen solche Organe, deren Primärtumoren in einer geringeren Anzahl ohne Metastasen verlaufen, während der Rest durchschnittlich viel Metastasen macht.

Zur 1. Gruppe gehören Kehlkopf, Uterus, Haut, Harnblase, Darm, Oberkiefer, Pharynx und Zunge; sie machen mit Ausnahme der letzten in 57,1% bzw. 50% usw. absteigend bis zu 32,1% gar keine Metastasen, und der Rest verursacht durchschnittlich nur 1–2,1 Metastasen pro Fall.

Zur 2. Gruppe gehören Prostata, Gallenwege, Pankreas, Magen, Ovarium, Mamma, Gallenblase und Bronchien, bei denen die Zahl der Fälle ohne Metastasen von 28,6% bis zu 2,1% bei Mamma und gar keine bei Gallenblase und Bronchien betragen. Dementsprechend beträgt die durchschnittliche Menge der Metastasen von 2,7 bis 5,8 pro Fall. Den Grund hierfür müssen wir hauptsächlich in dem mikro-

Tabelle D.

Sitz des Primärtumors	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle ohne Metastasen		Zahl der Fälle mit M-sen	Gesamtmenge der Metastasen	
		Anzahl	%		Anzahl	Durchschnitt pro Fall
Magen	112	20	17,9	92	252	2,7
Darm	66	31	47	35	75	2,1
Uterus	49	26	57,1	23	50	2,1
Mamma	41	1	2,4	40	231	5,8
Oesophagus	28	9	32,1	19	39	2
Haut	18	9	50	9	27	3
Ovarium	15	2	13,2	13	44	3,4
Gallenblase	14	—	—	14	43	3,1
Kehlkopf	14	8	57,1	6	11	1,8
Bronchien	13	—	—	13	42	3,2
Zunge	12	2	16,7	10	17	1,7
Pankreas	10	2	20	8	24	3
Gallenwege	9	3	33,3	6	23	3,8
Oberkiefer	9	4	44,4	5	7	1,4
Harnblase	8	4	50	4	7	1,7
Prostata	7	2	28,6	5	16	3,2
Pharynx	7	3	42,9	4	5	1,2
Niere	4	—	—	4	9	2,2
Peritoneum	3	—	—	3	5	1,7
Thymus	3	—	—	3	19	6,3
Thyreoid	3	1	33,3	2	2	1
Lunge	3	—	—	3	9	3
Nase	2	1	50	1	1	1
Pleura	1	—	—	1	1	1
Trachea	1	—	—	1	1	1
	452	128	28,3	324	960	

skopischen Bau der Tumoren suchen, worüber die Tabellen E und F Aufschluß geben. Wir gehen dabei aus von der Einteilung der Carcinome, wie sie ziemlich allgemein üblich ist und die von *Lubarsch* so formuliert wird, daß er nach dem Verhältnis zwischen Krebsstroma und -parenchym Scirrhus, Medullarkrebs und Ca simplex; nach der Art der Anordnung der Zellen innerhalb des Krebses adenomatösen (Drüsenform), soliden (solide Zapfen und Stränge) und reticulären (Netzform) Krebs unterscheidet und diese Gruppen wieder miteinander kombiniert.

Aus Tabelle E geht mit Deutlichkeit hervor, daß Cancroide in 39% der Fälle überhaupt keine Metastasen machen, aber auch daß die 83 Cancroidfälle, die metastasieren haben, insgesamt 166 Metastasen, d. h. durchschnittlich 2 Metastasen pro Fall verursacht haben. Teilt man die Cancroide entsprechend ihrer Struktur in verschiedenen Gruppen ein, so ergeben sich auch hier Unterschiede. Die 72 reinen Cancroide,

Tabelle E. Über den Charakter des Krebses geben 420 Befunde Aufschluß.

	Zahl der Fälle	Metastasen		
		mit	ohne	Gesamtzahl
I. Cancroid	136			
a) Cancroid (rein)		72	47	133
b) „ scirrhus		8	5	24
c) „ medullär		2	1	5
d) „ Ca simplex		1	—	4
		83	61	53
II. Scirrhus	75	60	80	15
III. Medullärca	44	35	79,5	9
IV. Carcinoma simplex	15			20,5
a) Ca simplex (rein)		14	—	71
b) „ „ solidum		1	—	2
		15	100	—
V. Adenoca	119			73
a) Adenoca (rein)		67	28	181
b) „ scirrhus		17	3	53
c) „ medullär		2	—	5
d) „ Ca simplex		2	—	10
		88	74	31
VI. Ca solidum	25			26
a) Ca solidum (rein)		10	—	33
b) „ „ scirrhus		7	—	22
c) „ „ medullär		4	—	10
d) „ „ simplex		3	1	27
		24	96	1
VII. Ca reticulare	6			4
a) Ca reticulare (rein)		2	1	6
b) „ „ scirrhus		1	—	7
c) „ „ Ca. simplex		2	—	3
		5	83,3	1
	420	310	73,8	110
			26,2	16

die meistens aus großen Plattenepithelien aufgebaut sind, welche durch eine Kittsubstanz fest verbunden werden, machen insgesamt 133 Metastasen, also durchschnittlich 1,8 Metastasen pro Fall, d. h. um ein geringes weniger als der Durchschnitt der Hauptgruppe Cancroid.

Die 8 Fälle von Cancroid mit scirrhus-ähnlichem Charakter, die meistens kleinzellig sind und stets infiltrierend wachsen, weisen 24 Metastasen auf, also durchschnittlich 3 pro Fall. Die Cancroide von medullärem Typus, bei denen die Zellen wegen ihres lockeren Zellverbandes leichter abgesprengt werden können, machen etwas mehr Metastasen als das reine Cancroid, nämlich 5 bei 2 Fällen. Noch mehr tritt die Fähigkeit zu metastasieren beim Cancroid hervor, wenn es nach dem Typus des

Ca simplex aufgebaut ist; ihm fehlt die große Masse von Bindegewebe, das den Scirrhus auszeichnet, und das immerhin einen gewissen hemmenden Einfluß auf die Metastasierung ausüben kann, dagegen besitzt es denselben kleinzelligen Aufbau wie der Scirrhus und mehr Zellen als der letzte, was wieder ein günstiges Moment für die Metastasierung darstellt. Der einzige Fall von Cancroid mit Ca simplex-Charakter, den wir aufweisen können, macht schon 4 Metastasen.

Allerdings sind in diesen Fällen die Zahlen zu klein, um für unsere Erklärungsweise beweisend zu sein, dagegen wird sie ausreichend gestützt durch die Zahlen, die sich bei der Aufstellung dieser Ca-Gruppen ergeben, wenn sie selbständig als Scirrhus, Medullärca und Ca simplex auftreten.

Die Gruppe II der Tab. E zeigt, daß der Scirrhus nur in 20% ohne Metastasen verläuft, also beinahe halb so häufig als das Cancroid, und seine 60 Fälle mit Metastasen haben 251, d. h. durchschnittlich 4,2 Metastasen pro Fall. Diese große Neigung der Scirrhien zur Metastasierung beruht wohl auf ihrem kleinzelligen Charakter. Die Kleinheit der Zellen gestattet ihnen, durch enge Spalten und Capillaren zu passieren und so an mehrere und entlegene Orte zu gelangen und bei günstigen Bedingungen sich anzusiedeln, entsprechend den Umständen, die *Lubarsch*⁹⁾ für die Möglichkeit der Metastasierung aufgestellt hat: 1. Größe der Zellen; 2. Zirkulatorische Verhältnisse; 3. Entwicklungsgeschichtliche und biologische Verwandtschaft zwischen Zellen und Organen.

Die Gruppe III der Tab. E zeigt, daß auch der Medullärkrebs wenig Metastasen macht, wenn auch etwas mehr als das Cancroid. Die Großzelligkeit, die Anordnung in Alveolen bedingt eine trägere Ausbreitungsfähigkeit. Die 35 Fälle mit Metastasen machen nur 83, also durchschnittlich 2,4 Metastasen pro Fall.

Am meisten metastasiert in unserem Material das Ca simplex, das in keinem einzigen Fall ohne Metastasen verlief und eine Durchschnittszahl von 4,9 pro Fall aufweist. Hier kann man die zahlreiche Metastasierung auf seine Verwandtschaft mit dem Scirrhus zurückführen.

Etwas größer als beim medullären Krebs, aber bedeutend kleiner als beim Scirrhus ist die Metastasierungsfähigkeit des adenomatösen Krebses. Die 119 Fälle von Adenoca machen 249 Metastasen, also 2,8 pro Fall. Zwar zeigt er gegenüber dem Medullärkrebs eine größere Zahl ohne Metastasen, 26% gegenüber 20,5%, doch läßt sich dies dadurch erklären, daß die meisten dieser Gruppe Darmkrebse waren,¹⁾ die besonders langsam wachsen¹⁰⁾ und vielfach zur Operation gekommen sind. Aber auch hier treten die reinen Adenoca gegenüber denen mit scirrhösem Charakter zurück. Die 67 reinen Adenoca machen 187 Metastasen, nämlich

2,7 pro Fall, also etwas unter dem Durchschnitt für die Gesamtgruppe, während die 17 Fälle von Adenoca mit scirrhösem Bau 53 Metastasen aufweisen, also 3,1 pro Fall. Die 2 Fälle von medullärem Bau, wo man aber noch deutlich den Adenoca-Charakter erkennen kann, sind unter dem Durchschnitt geblieben, 2 Fälle mit 5 Metastasen. Es läßt sich bei einer solchen kleinen Zahl schwer entscheiden, ob es nicht auf Zufall beruht, daß diese 2 Krebse weniger Metastasen gemacht haben, oder ob die Zylinderzellen der Drüsenform in ihrer Proliferationsfähigkeit einbüßen, wenn sie erweichen und ihre Drüsenform zu verlieren beginnen.

Bei der Ca simplex-Form aber nimmt die Metastasierungsfähigkeit, wie wir es beim Cancroid beobachtet haben, zu, und der Durchschnitt steigt, so daß die 2 Fälle allein schon 10 Metastasen aufweisen, 5 pro Fall. Das Ca solidum zeigt eine größere Neigung zur Metastasierung als das Adenoca, erinnert in dieser Beziehung mehr an den Scirrhus. Es ist deswegen der Durchschnitt bei der scirrhösen Form nicht viel dem der reinen überlegen: 7 Fälle mit 22 gegenüber 10 reinen Fällen mit 33 Metastasen.

Die medulläre Form zeigt auch hier wie überall eine größere Trägheit, und die 4 betreffenden Fälle können nur 10 Metastasen aufweisen.

Die Ca simplex-Form hat auch hier viel Metastasen gemacht, in 3 Fällen 27 Metastasen, also 9 pro Fall. Das Ca reticulare ist in geringfügiger Anzahl in unserem Material vertreten, immerhin zeigt auch hier der einzige Fall mit scirrhösem Bau eine hervorragende Metastasierungsfähigkeit. Insgesamt zeigt es einen Durchschnitt von 3,2 pro Fall.

Fassen wir noch einmal die Ergebnisse der Tab. E kurz zusammen, so ergibt sich: Die größte Neigung zur Metastasierung besitzen der Scirrhus und der Ca simplex, die geringste das Cancroid. Dazwischen stehen Ca solidum, reticulare, Adenoca und Medullärca, wobei die beiden letzteren dem Cancroid sich nähern. Aus den Ergebnissen der Tab. E ergibt sich bereits die oben angedeutete Erklärung für die Tatsache, daß die eine Gruppe von Organen wenig Metastasen machte die andere mehr.

Wir stehen damit in völligem Widerspruch zu *v. Mielecki*, der auf Grund seiner Zahlen zu der Annahme kommt, daß die weichen Krebse die größte Metastasierungsfähigkeit besitzen. Aus Tab. F sehen wir, daß gerade auf die Organe, die wenig Metastasen aufweisen, hauptsächlich die Cancroide, teilweise Adenoca und Medullärca entfallen. So gehören von Kehlkopf, Zunge, Pharynx, Oberkiefer sämtliche Fälle, von Uterus, Oesophagus und Haut die überwiegende Mehrzahl zur Gruppe der Cancroide. Von den 60 Ca Fällen des Darms sind 46 Adenoca und 5 Medullärca, von den 8 der Harnblase entfallen 3 auf Cancroid, 2 auf Medullärca und 2 auf Adenoca. Andererseits weisen die Organe mit besonders zahlreichen Metastasen in der Hauptsache

Tabelle F. Über den Charakter des Krebses geben 400 Befunde Aufschluß.

Sitz des primären Tumors	Zahl	Canceroid				Medul- lärca	Ca simplex		Adenoc.			Ca solid.			Ca. reticul.																		
		Zahl	rein	scirrhus	Ca simplex medull.		Zahl	rein	Zahl	rein	scirrhus	Ca simplex medull.	Zahl	rein	scirrhus	Zahl	Ca simplex																
Magen	107	4	3,7	3	1	33	30,8	23	20,4	1	0,3	1	1	38	35,5	29	6	1	2	5	47	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Darm	60	1	1,7	1	1	6	10	5	8,3	1	2,4	1	1	46	77	41	5	1	1	1	1	1,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Uterus	42	38	90	35	2	1	1	2,4	1	1	2,4	1	1	2	5	2	2	2	2	2	2	4,8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mamma	40	1	2,5	1	1	19	47,5	6	15	9	22,5	8	1	2	5	2	2	2	2	2	3	7,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Oesophagus	28	24	85,7	17	6	1	1	3,6	2	7,1	1	5,6	1	2	5	2	2	2	2	2	1	3,6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Haut	18	17	94,4	15	2	1	1	8,3	1	8,3	1	8,3	1	1	6	50	6	6	6	6	2	16,6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ovarium	12	1	7,7	1	1	4	30,8	3	23	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gallenblase	13	1	7,7	1	1	4	30,8	3	23	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kehlkopf	12	12	100	12	1	4	33,3	3	23	1	8,3	1	1	1	8,3	1	1	1	1	1	1	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Bronchien	12	4	33,3	3	1	4	33,3	1	1	1	8,3	1	1	1	8,3	1	1	1	1	1	1	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Zunge	12	12	100	11	1	2	20	1	10	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pankreas	10	1	10	1	1	2	20	1	10	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gallenweg	7	9	100	9	1	2	28,6	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Oberkiefer	9	3	37,5	2	1	1	1	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Harnblase	8	3	37,5	2	1	1	1	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Prostata	7	7	100	6	1	1	14,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pharynx	7	7	100	6	1	1	14,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Niere	3	1	33,3	1	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Peritoneum	3	3	100	3	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Thymus	2	2	100	2	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Thyreoid	2	2	100	2	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lunge	3	3	100	3	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nase	2	1	50	1	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pleura	1	1	100	1	1	1	33,3	1	1	1	8,3	1	1	5	38,5	3	3	3	3	3	2	16,7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Trachea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	420	136	32,4	119	13	3	1	75	17,9	44	10,5	15	3,6	14	1	119	28,3	95	20	2	2	25	6	10	7	4	4	6	1	4	3	1	2

Scirrhus und Ca simplex auf. Bei Mamma sind beispielsweise $\frac{3}{4}$ der Fälle Scirrhus und Ca simplex.

Schon früher ist durch Tab. C darauf hingewiesen worden, daß fast $\frac{1}{6}$ der metastasierenden Fälle sich nur auf reg. Lymphknoten beschränkt. Man hätte mit *Ribbert*²⁾ denken können, daß es daran liegt, daß „das Befallenwerden der Lymphdrüsen im allgemeinen eine Verlangsamung der Metastasierung bedeutet“, wenn es nicht hervorstechend wäre, daß nur gewisse Krebsarten dabei bevorzugt werden, und zwar diejenigen, die überhaupt spärlich Metastasen machen.

Aus unserer Tab. G geht hervor, daß es die Cancroide und die Medullärkrebse sind, die den größten Teil dieser Fälle liefern. Folglich liegt es möglicherweise nicht etwa daran, daß die Lymphdrüsen, wie *Ribbert* meint, einen hemmenden Einfluß auf die Metastasierung ausüben, weil sie als Filter dienen, sondern daran, daß bei den Krebsarten, die wenig Metastasen machen, die Metastasierung auf die Lymphdrüsen beschränkt bleibt.

Es könnte als Gegenbeweis höchstens die Adenocagruppe dienen, die auch wenig Metastasen macht und trotzdem unter diesen Fällen nicht zahlreich vertreten ist. Aber auf diese Gruppe entfallen die Darmca, wo viel operiert worden ist, und wo man zweifellos annehmen kann, daß die reg. Lymphdrüsen auf dem Tische des Chirurgen liegen geblieben sind und diese Fälle als „Fälle ohne Metastasen“ gelten. Auch die Anschauung von *Buday*, daß der Plattenepithelkrebs sich mit Vorliebe auf dem Wege der Lymphbahnen verbreitet und deswegen viel Lymphdrüsenmetastasen macht, kann nicht zur Erklärung dieser Tatsache herangezogen werden; denn erstens zeigen, wie wir in Tab. G sehen, auch die Medullärkrebse dieselbe Neigung dazu, und zweitens meiden auch die Organe, die viel hämatogene Metastasen machen, z. B. Mamma, Gallenblase usw. (Tab. A) diesen Weg nicht. Die Plattenepithelkrebse und die Medullärkrebse, die beide meist die größte örtliche Entwicklung zeigen und daher die größten Primärgewächse hervorbringen, zeigen nicht selten Verhältnisse, die im Sinne der *Ehrlichschen* Athrepsietheorie (*Ehrlich* und *Apolant*¹⁵⁾ gedeutet werden könnten.

Manche Autoren, z. B. *v. Mielecki*, wollen zur Erklärung der verschiedenen Metastasierungsfähigkeit auch den Einfluß des Alters heranziehen. Unserer Meinung nach spielt das Alter fast gar keine

Tabelle G.

	Zahl der Fälle mit M-sen	Davon nur in reg. Lymph- drüsen	
I. Cancroid . .	83	29	35
II. Scirrhus . . .	60	6	10
III. Medullärca . .	35	7	20
IV. Ca simplex . .	15	—	—
V. Adenoco . . .	88	7	8
VI. Ca solidum . .	24	2	8,3
VII. Ca reticulare .	5	—	—
	310	51	16,4

Rolle dabei, was an Hand der Tab. H näher besprochen werden soll. Zwischen 30—70 Jahren hält sich die Metastasierungsfähigkeit prozentual auf ziemlich gleicher Höhe. Wesentliche Unterschiede zeigen sich nur zwischen dem 3. und 8. Dezennium, wobei zwischen 20 und 30 Jahren nur 15,8% ohne Metastasen verliefen, während zwischen 70 und 80 Jahren diese Zahl die Höhe von 42,9 erreicht.

Die hohe Zahl von metastasenfren Fällen im hohen Alter aber ist vielleicht darin begründet, daß die Personen in diesem Alter sterben, bevor die Metastasen Zeit haben, sich auszubilden. Dies entspricht

Tabelle H. Die Verteilung der Metastasen nach dem Alter.

Alter	Zahl der Fälle	Ohne Metastasen	Mit 1 Metastase	Mit 2—4 Metastasen	Mit 5 u. mehr Metastasen
20—30	19	3 15,8	2 10,5	5 26,3	9 47,4
31—40	36	12 33,3	8 22,2	12 33,3	4 11,1
41—50	109	30 27,5	24 22	41 37,6	14 12,8
51—60	159	42 26,4	42 26,4	51 32,1	24 15,1
61—70	96	27 28,1	24 25	35 36,5	10 10,4
71—80	28	12 42,9	7 25	6 21,4	3 10,7
81—90.	1	—	1 100	—	—
	448	—	—	—	—

Bem.: In 4 Fällen ist das Alter nicht angegeben.

ja der allgemeinen Ansicht, daß die Krebse im höheren Alter weniger bösartig seien als im jugendlichen. Doch sollte man in der Aufstellung von solchen allgemeinen Regeln sehr vorsichtig sein. Gewiß kann man aus der geringeren Anzahl von Fällen ohne Metastasen im jugendlichen Alter sowie aus der Tatsache, daß in diesem Alter das gleichzeitige Vorkommen von Metastasen in 5 und mehr Organen größer ist als in anderen Dezennien, eine erhöhte Neigung zur Metastasenbildung ableiten, aber worauf dies beruht, ist noch nicht genügend geklärt. Vielleicht darauf, daß in den jüngeren Jahren, wie z. B. bei unserem Material, im 3. Dezennium prozentual gerade mehr Scirrhen und Ca simplex als beispielsweise im 8. Dezennium auftreten, und dies gerade die Krebsarten sind, die am meisten Metastasen machen.

Hiermit läßt sich auch wahrscheinlich erklären, daß im 5. Dezennium die Zahl der Fälle mit 5 und mehr Metastasen etwas größer ist, weil auf dieses Dezennium die meisten Mammakrebse fallen, die, wie früher angeführt, hauptsächlich als Scirrhus und Ca simplex vorkommen.

Es könnte übrigens auch die stärkere Wachstumstendenz der Geschwülste im jugendlichen Alter für die größere Zahl der Metastasen verantwortlich gemacht werden; eine besondere Disposition zur Metastasierung im jugendlichen Alter anzunehmen, liegt aber keine Veranlassung vor.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Zahl der Metastasen im einzelnen Falle meist viel größer ist, als allgemein angenommen wird. Bei eingehender mikroskopischer Untersuchung aller Organe würden bedeutend mehr Metastasen aufgedeckt werden. Ferner: Die Häufigkeit der Metastasen steht in enger Beziehung zum histologischen Bau und der örtlichen Ausbreitung des Primärtumors. Je mächtiger er sich lokal entwickelt, um so beschränkter pflegt im allgemeinen die Metastasenbildung zu sein.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Zit. bei *Lubarsch*, Metastasen, Ergebnisse, Jhrg. 1, 2. — ²⁾ *Ribbert*, Carcinome des Menschen. Bonn 1911, S. 298. — ³⁾ *Lubarsch*, Metastasen und Rezidive. Ergebnisse, Jhrg. 1, 12. — ⁴⁾ *Buday*, Statistik, Zeitschr. f. Krebsforsch. 6. 1908. — ⁵⁾ *Mielecki, v.*, Metastasen. Zeitschr. f. Krebsforsch. 2. 1913. — ⁶⁾ *Erbslöh*, Fünf Fälle von osteoplastischem Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 163, 20. — ⁷⁾ *Fraenkel, E.*, Sekundäre Knochenkreise. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 9, S. 383. — ⁸⁾ *Fischer-Defay*, Vier Fälle von osteoplastischem Prostatacarcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch. 3, H. 2. — ⁹⁾ *Lubarsch*, Metastasen und Rezidive. Ergebnisse 10. — ¹⁰⁾ *Belliger*, Über die Entstehung von Metastasen bei Carcinom. Inaug.-Diss. Zürich 1899. — ¹¹⁾ *Schlagenhauser*, Über die metastatischen Ovarialca nach Krebs des Magens. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1902, Ergänzungsheft. — ¹²⁾ *Chiari, H.*, Zur Kenntnis der hämatogenen Geschwulstmetastasen im weiblichen Genitalapparat. Prager med. Wochenschr. 1905, Nr. 17 u. 18. — ¹³⁾ Zit. bei *Ribbert*, Carcinome des Menschen. — ¹⁴⁾ *Lanz*, Darmkrankheiten. Lehrbuch der Chirurgie. Waullstein u. Wilms. 1916. Bd. II. S. 191. — ¹⁵⁾ *Ehrlich* und *Apolant*, Verhandlg. d. dtsh. pathol. Ges. Jena 1908.