

(Aus der anatomischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Ein seltener Fall von Doppelkrebs.

Von

Dr. Hitoshi Watanabe (Japan).

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1924.)

Das Vorkommen mehrfacher, voneinander unabhängiger primärer Krebse gehört bekanntlich zu den seltenen Befunden. Es ist daher in jedem einzelnen Fall nötig, genau zu prüfen, ob tatsächlich die verschiedenen, in verschiedenen Organen vorhandenen krebsigen Neubildungen unabhängig voneinander entstanden sind. Die Entscheidung ist in den Fällen leicht, in denen die Krebse aus ganz verschiedenen Epithelien sich zusammensetzen (z. B. verhornter Plattenepithelkrebs und tubulöser Zylinderepithelkrebs), in anderen Fällen bestehen aber erhebliche Schwierigkeiten, die dadurch noch erhöht werden, daß bekanntlich Primärtumoren und Metastasen in bezug auf die Anordnung der Epithelien in den Wucherungen, sowie das Verhältnis zwischen Krebsparenchym und -stroma nicht übereinzustimmen brauchen, also z. B. die Metastasen eines scirrhösen tubulösen Krebses medullär und solide sein können. Es ist daher keine Seltenheit, daß eine Entscheidung lediglich durch die grob-anatomische Untersuchung unmöglich ist und auch die mikroskopische Untersuchung keine ganz sichere objektive Lösung bringt. Der im nachfolgenden zu schildernde, in vieler Hinsicht eigenartige Fall gibt ein gutes Beispiel hierfür. Es handelt sich um einen 58jährigen Mann, bei dem die klinische Diagnose auf Bronchialkrebs lautete und bei der Leichenöffnung folgender Befund erhoben wurde.

Sektionsprotokoll: 58jahr. Mann. Beruf: Klempner.

Klinische Diagnose: Lungenschwulst (Carcinom).

Anatomische Diagnose: Bronchialkrebs im rechten Oberlappen mit gangränösen Zerfallskaverne und frischer doppelseitiger Aspirationspneumonie. Peritonitis carcinomatosa. Schwartige Perihepatitis. Metastasen im Lebergewebe. Hämosiderosis des Magens. Milzschwellung. Meckelsches Divertikel. Thrombose der Pfortader und der paraproktalen Venen. Geringes Ödem der Pia und des Gehirns.

Makroskopischer Befund. Mittelgroße, schlanke, männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Gebiß im Oberkiefer ziemlich defekt. Hautfarbe leicht gelb-

lich; an beiden Unterschenkeln besonders regelmäßig ausgebreitete graurötliche Flecke, in deren Bereich die Haut ziemlich derb ist.

In der *Bauchhöhle* etwa $1\frac{1}{2}$ l Wasser (trübe, gelbliche Flüssigkeit).

Am *Peritoneum parietale et viscerale* zahlreiche hirsekorn- bis linsengroße graue derbe Knötelchen. Das stark geschrumpfte und von Knötelchen durchsetzte Omentum majus ist mehrfach mit der Bauchwand und den Eingeweiden verwachsen.

Zwerchfell teilweise sehr fest verklebt. Zwerchfellstand beiderseits 5. Rippe.

Rippenknorpel schneiden sich sehr schwer.

L. Lunge: An der Spitze leicht verwachsen, in der Pleurahöhle etwa 50 ccm leicht trübe, gelbliche Flüssigkeit. — *R. Lunge:* Vorn oben an einer fast handtellergroßen Stelle so fest mit der Brustwand verwachsen, daß sie mit dem Messer gelöst werden muß. Auch hier etwa 50 ccm leicht trübe, gelbliche Flüssigkeit. — *Herz:* Gut faustgroß, enthält reichlich Speckhaut und Cruorgerinnsel; Muskulatur bräunlich, ziemlich fest, am l. Ventrikel 8—12, am r. 2—4 mm dick. Auf Flachschnitten sieht man mäßig zahlreiche feine graue Knötelchen. Großes Mitralsegel am Schließungsrande leicht verdickt. Übrige Klappen zart. An der Intima der Coronararterien ziemlich viele gelbe, leicht erhabene Fleckchen. — *L. Lunge* zeigt spiegelnde Pleura, Oberlappen gebläht, hellgrau mit schwarzen Fleckchen, Unterlappen größtenteils blaurot, luftarm; unter der Pleura ziemlich viele stecknadelkopfgroße dunkelrote Pünktchen. Schnittfläche des Oberlappens rosa, des Unterlappens kirschart mit zahlreichen hirsekorngroßen grauroten Pünktchen, die etwas hervorragen und sich derb anfühlen. Von der Schnittfläche des Unterlappens fließt reichliche feinschaumige Flüssigkeit. — Die *Bronchien* enthalten etwas gelblichen Schleim, Schleimhaut stark gerötet. Gefäße o. V. Bronchialdrüsen linsengroß, schwarz, ziemlich derb. — *R. Lunge* zeigt graugrünlische, leicht abziehbare Beschläge auf der Oberfläche des Unterlappens. In der Umgebung der beschriebenen Verwachsung mit der Brustwand, die dem vordersten Teil des Oberlappens entspricht, finden sich gleichfalls Auflagerungen ähnlicher Art. Der Unterlappen ist äußerlich gerötet und fühlt sich derb an. Die verwachsene, mehrfach erwähnte Stelle reißt beim Herausnehmen ein, und es entleert sich graugrünlische, trübe, ziemlich dicke Flüssigkeit. Mittellappen gebläht, hellgrau bis rosa. Von der kirscharten Schnittfläche des Unterlappens fließt reichlich feinschaumige Flüssigkeit. — In den unteren Teilen ragen einige bohnengroße hellrote derbe Stellen, von denen eine in Erweichung begriffen ist, hervor. Um den zum Oberlappen führenden Bronchialast herum sitzt eine walnußgroße graurötliche, mäßig derbe Geschwulst mit feinen gelben Pünktchen auf der Schnittfläche. Sie greift auf die Bronchialwand über und verengt die von dem genannten Bronchus abgehenden Äste 2. Ordnung, die erweitert und mit gelbgrünlichem zähen Schleim erfüllt sind. Unmittelbar hinter den Verzweigungen dieses Bronchus sitzt eine gut hühnereigroße Höhle, mit buchtiger, teils schiefriger, teils graurötlicher fetziger Wandung, die mit ziemlich dickflüssigen graurötlichen Massen erfüllt ist. Die nächste Umgebung dieser Kaverne ist nur wenig verhärtet, das Parenchym von schmutziggrauer Farbe. Bronchien des Unterlappens, Gefäße Bronchial-Lymphknoten wie links. — *Halsorgane:* Rachenschleimhaut gelbrötlich, Oesophagusschleimhaut in den untersten $\frac{3}{4}$ blaurot, geschwollen. — *Kehlkopf, Trachea, Schilddrüse:* o. V. — *Aorta* zeigt an der Innenfläche nur einzelne bis hanfkorngroße gelbe Verdickungen — *Milz:* 15 : 8 : $3\frac{1}{2}$ cm, außen graurot, mit leicht gerunzelter Kapsel, an der zahlreiche hirsekorngroße gelbweißliche Verdickungen sitzen. Schnittfläche dunkelrot, Trabekel sehr deutlich, Pulpa nicht abstreifbar. Konsistenz mäßig derb. — *Netz* stark geschrumpft, von derben,

grauen Zügen und sehr kleinen, vielfach konfluierenden, grauen Knötchen durchsetzt. — *Mesenterium* mäßig fettreich, Drüsen kaum bohnengroß, grauröthlich weich. An der Oberfläche des Mesenteriums sehr zahlreiche miliare und submiliare, graue, derbe Knötchen. Eben solche finden sich auch zahlreich an der Serosa der Därme. — Die *Darmwand* ist durchweg etwas verdickt; die Serosa gerötet. — Schleimhaut gelblich, nur im untersten Ileum gerötet und leicht geschwollen. Die Kerkring schen Falten reichen bis tief ins Ileum hinab. 78 cm oberhalb der Ileocöalklappe ein $3\frac{1}{2}$ cm langes, etwas gekrümmtes, aus sämtlichen Wandsschichten bestehendes Divertikel. Im Duodenum mäßig reichlicher, grünlicher Schleim, Schleimhaut dunkelgraugrün. Vatersche Papille gut durchgängig. Zwischen Duodenum, Magen und Leberunterfläche bestehen ziemlich feste Verwachsungen. — Im *Magen* einige Eßlöffel dunkelgrüner, schleimiger Inhalt. Lumen sehr klein, Schleimhaut schiefergrau mit einzelnen dunkelroten Fleckchen. — *Leber* mit dem stark verdickten Zwerchfell, namentlich im Bereich des r. Lappens, außerordentlich fest verwachsen. Zwischen den Verwachsungen abgesackt finden sich einige Eßlöffel klare, gelbe Flüssigkeit. Die Oberfläche zeigt an diesen Stellen unregelmäßige Einzackungen. Die Unterfläche des Zwerchfells und die Oberfläche des r. Leberlappens sind mit einer grauweißlichen bis gelblichen, zuckergußartigen Masse überzogen, die zahlreiche leistenartige Rippen und Vorsprünge aufweist. Die Unterfläche der l. Zwerchfellhälfte hat einen ähnlichen Überzug, der aber nicht so dick ist und mehr aus zusammenfließenden, gelbweißen Knötchen zusammengesetzt erscheint. 29 : 15 : 11 cm Oberfläche grob höckerig und bräunlich gefärbt, soweit sie nicht mit den beschriebenen, zuckergußartigen Massen bedeckt ist. Auf der Schnittfläche ist das Lebergewebe graubraun mit im allgemeinen deutlicher Läppchenzeichnung. An der Stelle der stärksten Verwachsungen des r. Lappens mit dem Zwerchfell findet sich ein gut walnußgroßer, röthlichgrauer, derber Herd, der mit zahlreichen zackigen Fortsätzen in die Nachbarschaft ausstrahlt, vor allem gegen die Oberfläche und die Leberpforte hin. In diesem Herd findet sich eine haselnußgroße, buchtige, mit röthlichgelben, eiterähnlichen Massen gefüllte Höhle mit glatten Wänden. Bei Anlegung eines Sagitalschnittes durch diesen Herd findet sich in der Tiefe des Parenchyms nahe dem Ligamentum coronar. hepatis ein zweiter, der mit zahlreichen Fortsätzen in die Nachbarschaft ausstrahlt. Das Lebergewebe zwischen diesen beiden Knoten ist auffallend derb und von sehr zahlreichen hellgelben bis rötlichen, narbenartigen Zügen durchwachsen. — *Gallenwege* und *Gallenblase* enthalten schwarzgrüne, zähschleimige Galle. Schleimhaut ebenfalls schwarzgrün. Der Stamm der Pfortader ist durch einen dunkelrot und braunrot gefleckten Ppropf nahezu verschlossen. — *Pankreas* und *Nebenniere* o. V. — *Nieren*: 11 : 5 : $3\frac{1}{2}$ cm, dunkelgrauröthlich mit einem Stich ins Grünlische, sonst o. V. — *Beckenbauchfell* außerordentlich dicht mit konfluierenden grauen Knötchen durchsetzt, die vielfach noch von gelben, membranartigen, abziehbaren Auflagerungen bedeckt sind. — *Blase* enthält etwa 120 ccm dunkelgelben, leicht getrübten Urin; Schleimhaut hellgelb. — *Prostata*: Kastaniengroß, gelb, mäßig derb. In den paraproktatischen Venen stecken dunkelrote, ziemlich derbe, obturierende Pfröpfe. — *Rectum* enthält ziemlich viel geballten, grüngelben Kot. Schleimhaut grau, in der Ampulla leicht gerötet. — *Hoden* o. V. — *Bauchaorta* zeigt an der Innenfläche einige linsengroße schiefrechte, flache Erhabenheiten. — Im *Knochenmark* des r. Femurschaftes einige rote Stellen im obersten Drittel. — *Dura* o. V. — *Pia* an der Konvexität leicht getrübt, enthält zwischen ihren Blättern ziemlich viel wasserklare, gelbe Flüssigkeit; je ein Eßlöffel voll in den Seitenventrikeln. Die Wand der letzteren ist glatt. — *Hirnsubstanz* auf fallend feucht, die auf die Schnittfläche austretenden Blutstropfen laufen rasch auseinander.

Mikroskopisches Bild.

Leber: In dem gewucherten Bindegewebe finden sich neben vermehrten Gallengängen mit kubischen Epithelzellen zahlreiche kleine und große Nester und Stränge von Geschwulstzellen in ein-, zwei- und mehrreihiger Anordnung (Abb. 1, 2). Der Kern der Tumorzellen ist rundlich und oval, von sehr großem Durchmesser, oft 2–3fach größer als der Kern des Gallengangsepithels. An manchen Stellen ist jedoch die Unterscheidung zwischen beiden nicht ganz leicht. Das Protoplasma ist unregelmäßig, nicht sehr reichlich. An verschiedenen Stellen finden sich mehrfach Mitosen. Irgendwelche Fasern zwischen den Zellen findet man nicht, dagegen läßt sich feststellen, daß um die Geschwulstzellen herum es in großer Ausdehnung zur Entwicklung von Bindegewebe gekommen ist, das

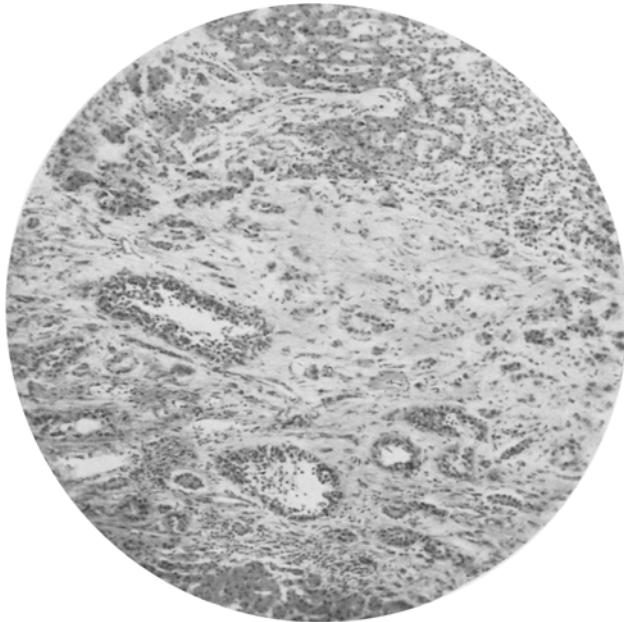


Abb. 1. Gallengangskrebs der Leber mit cirrhotischer BindegewebSENTwicklung und Zerstörung des Leberparenchyms. Leitz Obj. 3, Ok. 2.

narbenartig in das angrenzende Lebergewebe ausstrahlt und dieses vielfach zum Schwund gebracht hat (Abb. 1, 2). In den älteren Bindegewebszügen sind meist die Tumorzellen sehr spärlich und oft nur in einzelnen Exemplaren zu entdecken. Wo der Prozeß frischer ist, ist das Bindegewebe faserärmer und deutlich von lymphocytären Zellen durchsetzt. Es sind diese Teile in der Regel von besonders zahlreichen Reihen von gallencapillärähnlichen Leberzellen durchsetzt, die sich manchmal schwer, aber meist doch deutlich bei Sudanfärbung dadurch von den Geschwulstelementen unterscheiden lassen, daß sie immer Körnchen von sudanfarbbarer Substanz, Fett oder Pigment, aufweisen. Durch die diffuse Ausbreitung des Krebses in den Gewebsspalten und durch seinen ausgesprochen fibroblastischen Charakter sind die Parenchymteile von schmalen und breiten, oft narbig ausschenden Bindegewebszügen wie auseinandergesprengt und in ausgedehnter Weise zum Schwund gebracht. Es gibt einzelne Leberabschnitte, in denen überhaupt

nichts mehr von unveränderten Parenchym zu erkennen ist. Mehrere große Pfortaderäste sind durch bindegewebige Massen vollständig verschlossen und auch innerhalb dieser Bindegewebspfropfe in verödetem Lumen der Gefäße sieht man Krebszellen in ein- oder doppelreihigen Strängen oder auch als für sich liegende Gebilde (Abb. 3). An einzelnen dieser Gefäßverschlüsse gewinnt man den Eindruck, als sei vorher eine einfache Thrombose zustande gekommen, die dann durch den einwachsenden fibroblastischen Krebs wie organisiert und in einen vorwiegend bindegewebigen Pfropf umgebildet worden ist. In den vom Krebs am meisten betroffenen Leberabschnitten findet sich in den Kupffer'schen Sternzellen der Läppchen deutliche Lipoidablagerung. Zeichen von Gallenstauung sind in wechseln-

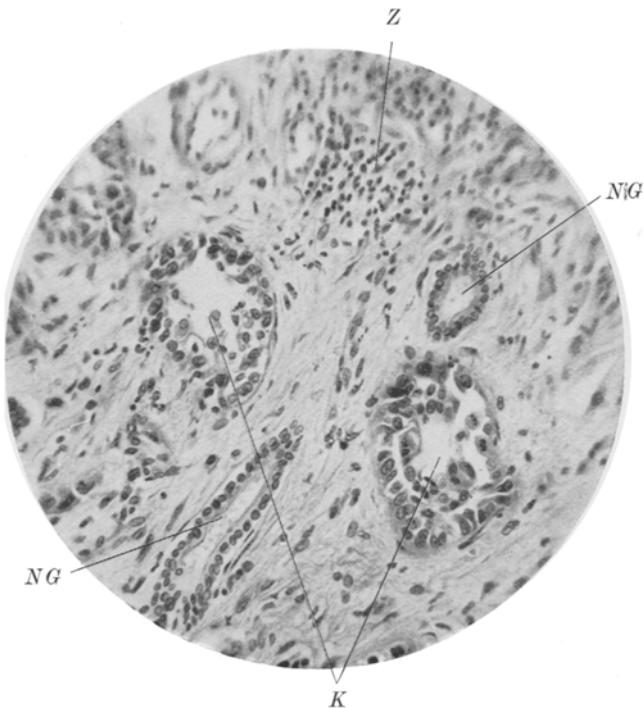


Abb. 2. Gallengangskrebs in der Leber bei starker Vergrößerung (NG = Normaler Gallengang, K = Krebsbildung, Z = Kleinzellige Infiltration.) Leitz Obj. 5, Ok. 1.

der Stärke festzustellen, und zwar in Form von scholligen intracellulären Pigmentklumpen wie in Form von Gallenzylin dern. Auch Hämosiderin tritt vorwiegend in den Bindegewebsszellen der cirrhotischen Abschnitte, aber zum Teil auch in den Leberzellen auf. Die Kapsel der Leber ist stark bindegewebig verdickt und ebenfalls von zahlreichen, bisweilen drüsigen angeordneten, krebsigen Zellzügen durchsetzt.

In den mit der Leber verwachsenen Zwerchfellabschnitten finden sich nur noch ganz geringe Reste von Muskulatur. Die Muskelsubstanz ist bis auf geringe, im Bindegewebe eingebettet liegende Trümmer zerstört. Die schwieligen Bindegewebsszüge sind durchsetzt von schmalen Krebszellzügen. Nur hie und da haben die Krebszellnester etwas größeren Umfang und sind von Entzündungszellen, vorwiegend Plasmazellen, umgeben.

Lunge: Die im r. Oberlappen gelegene Bronchialgeschwulst zeigt einen aus kleinen runden und schmalzylindrischen Zellen zusammengesetzten Krebs, der die ganze Bronchialwand durchsetzt und verdickt, die Schleimhaut flächenhaft zerstört hat. Die meisten Geschwulstzellen sind so klein und haben einen so schmalen Protoplasmasaum, daß der epitheliale Charakter nur schwer zu erkennen ist (Abb. 4). In den angrenzenden Lungenabschnitten liegen knotige Geschwulstnester von demselben Charakter ohne nennenswerte Stromabildung, aber mit starker Neigung zu nekrotischem Zerfall. Nun ist bemerkenswert, daß sowohl in den Lymphgefäßern des erkrankten Bronchus, wie in den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen der übrigen Lungenlappen eine Krebsbildung von großzelligem Charakter festzustellen ist, die vielfach drüsenaartig angeordnet ist,

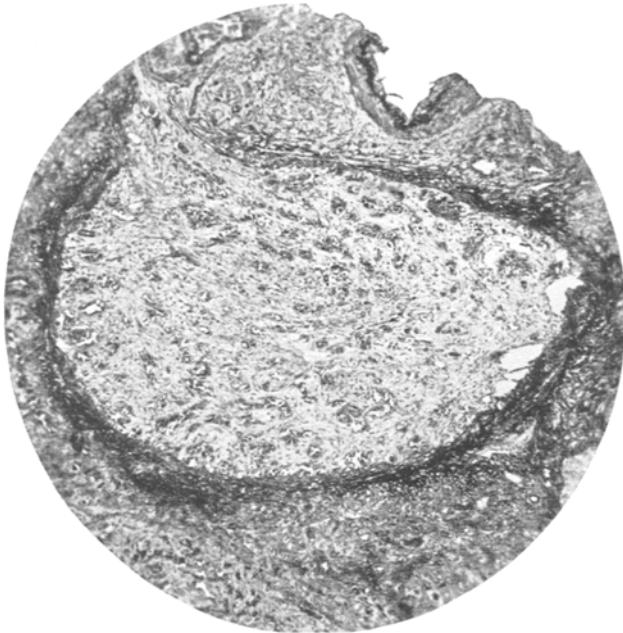


Abb. 3. Pfortaderthrombose, Bindegewebiger Verschluß eines Pfortaderastes mit zahlreichen eingelagerten Krebsnestern. Leitz Obj. 2, Ok. 2.

aus deutlichen epithelialen (großer Kern und Protoplasmaleib!) Gebilden sich zusammensetzt und sich infiltrierend in den Lymphgefäßen der Lungen und der Pleura ausbreitet. Die Geschwulstzellen unterscheiden sich scharf von der Bronchialgeschwulst und ähneln in mannigfachster Beziehung den Elementen des Leberkrebses. Auch in einzelnen großen Lungengefäßen finden sich, wie in der Pfortader, kanalisierte Geschwulstthrombosen. Alle Lungenabschnitte enthalten in großen Massen Kohlepigment und weisen namentlich im peribronchialen und perivasculären Bindegewebe kleine runde, aus schwieligem Bindegewebe bestehende Knoten auf.

Die Frage, die im vorliegenden Fall am meisten interessiert, ist die: Handelt es sich um einen Lungen- bzw. Bronchialkrebs, der sich metastatisch in der Bauchhöhle ausgebreitet und zu einer sekundären

carcinomatösen Lebercirrhose geführt hat, oder bestehen zwei primäre Krebse, ein Bronchial- und Leberkrebs, von denen der letztere als Lymphgefäßkrebs infiltrierend durch das Zwerchfell in die Pleurahöhlen und Lungen eingewachsen ist, so daß in und um den primären Bronchialkrebs ein sekundärer, metastatischer Leberkrebs entstanden ist. Für die erste Erfassung sprach zunächst der makroskopische Befund. Entsprechend der klinischen Annahme fand sich im rechten Oberlappen ein kleines Bronchialcarcinom mit knotiger, etwa walnußgroßer Ausbreitung auf das angrenzende Lungengewebe, nekrotischem Zerfall und

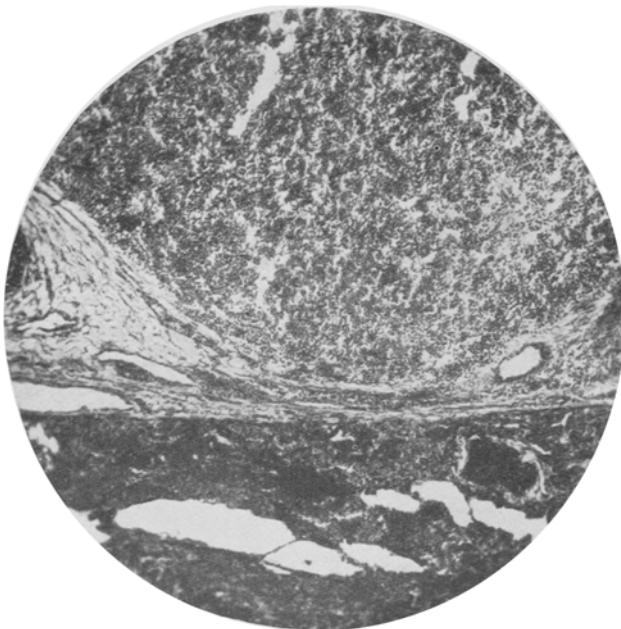


Abb. 4. Kleinzeliger Lungenkrebs (primäres Bronchialcarcinom). Leitz Obj. 3, Ok. 2.

Höhlenbildung. Auf der Schnittfläche beider Lungen traten einzelne geschwulstverdächtige Knötchen vor, die als kleine Metastasen angesehen wurden. In demselben Sinne mußten zunächst die beiden in das angrenzende Parenchym ausstrahlenden Leberknoten sowie die Carcinose des Peritoneums gedeutet werden. Da die schwartigen Verdickungen des Bauchfells und die narbigen Ausläufer der Lebergeschwülste auf einen stark fibroblastischen Charakter des Gewächses hinwiesen, lag der Gedanke nahe, die höckrige cirrhotische Beschaffenheit der Leber auf eine scirrhöse, infiltrierende sekundäre Krebsbildung in diesem Organ zurückzuführen. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte zwar die Auffassung, daß die Leber diffus von Krebs durchsetzt und die Cirrhose

tatsächlich mit einer Krebsbildung verbunden war, nur erschien der metastatische Charakter dieser Veränderung nicht haltbar. Wie aus dem mikroskopischen Protokoll hervorgeht, handelt es sich bei dem Bronchialkrebs um einen sehr kleinzelligen Krebs mit runden und kurzzyklindrischen Kernen von stellenweise direkt sarkomähnlichem Aussehen. Daneben aber findet sich ein metastatischer Krebs, der sich aus großen, deutlich epithelialen, polygonalen Zellen zusammensetzt mit rundovalen Kernen und gut ausgeprägtem Protoplasmaleib. Es sind diese Krebsstränge sehr verschieden von dem kleinzelligen Bronchialcarcinom, sie haben dagegen große Ähnlichkeit mit dem Leberkrebs. Dieser hat zweifellos seinen Ausgang von den Gallengängen genommen und durch seine fibroblastische Neigung stellenweise zu einer ausgedehnten schwieligen Umwandlung des Leberparenchyms geführt. Auch die Krebsinfiltrate des Zwerchfells und Peritoneums gleichen den krebsigen Leberveränderungen, stehen also mit diesen und nicht mit dem Bronchialkrebs im Zusammenhang. Es ist noch erwähnenswert, daß in der Lunge des Patienten, der Klempner war, zahlreiche pneumonokoniotische Herde in Form von kleinen fibrösen Knoten festgestellt wurden, daß also vielleicht eine gewisse Disposition der Lungen zur Krebskrankung durch die Berufsart des Mannes geschaffen war.

Zusammenfassend kann man feststellen: Bei einem 58jährigen Mann fand sich ein kleinzelliger Bronchialkrebs im rechten Oberlappen ohne nennenswerte Metastasenbildung. Daneben bestand ein primärer, von den Gallengängen ausgehender, mit Cirrhose verbundener Leberkrebs, der sich infiltrierend im Bauch-, dem Zwerch- und dem Lungenfell ausbreitete und zu teils peri- und intravasculären streifenförmigen, teils kleinknotigen Metastasenbildungen in den Lungen führte, so daß in der einen Lunge neben einem primären Bronchialkrebs ein sekundärer Leberkrebs festgestellt wurde.
