

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh.-Rat
Prof. Dr. *O. Lubarsch*.)

Beitrag zur Frage der Krebse mit ortsfremdem Epithel.

Von

Dr. Carl Plenge,
Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Oktober 1926.)

Die ortsfremden Cancroide, die sich dadurch auszeichnen, daß ihre Epithelart nicht mit der des Mutterbodens, auf dem sie gewachsen sind, übereinstimmt, haben immer große Beachtung beansprucht und sind in den verschiedensten Organen beschrieben worden. Ihren Ausgang nehmen sie von atypischen Epithelformationen, für deren Entstehung in der Hauptsache folgende 4 Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

1. Liegenbleiben schon in der Embryonalzeit besonders vorgebildeter Epithelzellen.
2. Versprengung von Keimen aus der Nachbarschaft.
3. Überwachsen einer Epithelart von benachbarten Bezirken auf eine anderes Epithel tragende Schleimhaut.
4. Echte Metaplasie, d. h. eine im späteren Leben eingetretene Um-differenzierung der Zellen.

Der letzte Punkt, die Frage der Metaplasie, die ja stets eine heiß umstrittene gewesen ist, ist auch bei dieser Gelegenheit besonders lebhaft erörtert worden. Nachdem lange Zeit ziemliche Unklarheit über den Begriff der Metaplasie geherrscht hatte, hat *Lubarsch* ihn scharf gekennzeichnet und gegen die sogen. Pseudometaplasie einerseits und die physiologische und pathologische Entdifferenzierung andererseits scharf abgegrenzt. Er versteht darunter: die Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur durch eine andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, von gleichartigem Gewebe gebildete Struktur. Dabei betont er, daß nie die neue Struktur in der alten Zelle entsteht, sondern erst junge gebildet werden, die dann die neue Struktur annehmen, daß somit Umbildungsvorgänge (Metaplasien) immer mit Neubildungsvorgängen verbunden sind. Es wird heute wohl von keiner Seite mehr ernstlich an dem Vorkommen echter metaplastischer Vorgänge gezweifelt. Sie sind ja keineswegs nur in der Geschwulstpathologie zu finden, sondern in ausgedehntem Maße auch bei anderen Vorgängen, insbesondere bei entzündlichen beobachtet worden. Ich erinnere nur an die Verhornung der Harnblasenschleimhaut bei chronischer Entzündung, das Auftreten von Plattenepithel an Stelle des Zylinderepithels in der Nase bei *Ozaena*, im

Kehlkopf, im Lungengewebe und in den Bronchien (bei Masern- und Grippepneumonien). Diese Beispiele ließen sich durch noch viele vermehren.

Auch experimentell ist es ja einwandfrei gelungen, ein Epithel in ein anders geartetes zu überführen. So konnte *Lubarsch* in der Harnblase des Kaninchens durch chronische Reizung und Heilungsverzögerung eine herdförmige Epithelmetaplasie erzeugen. *B. Fischer* sah in den Ausführungsgängen in der Brustdrüse des Kaninchens nach Einspritzung von Scharlachrot Plattenepithel auftreten, *Kawamura* durch chronischen Reiz bei Hunden und Kaninchen die Umwandlung von geschichtetem Zylinderepithel der Luftröhre in Plattenepithel.

Weitaus am häufigsten werden heterologe Cancroide in den Lungen und in der Gallenblase beobachtet.

Ich verweise auf eine Arbeit von *Awoki* im 258. Bande von Virchows Archiv, aus der hervorgeht, daß bis zum Jahre 1925, 33 Fälle von Cancroid der Gallenblase veröffentlicht sind. Außerordentlich selten sind Cancroide des Dickdarms beobachtet, ein Fall von *Schmidtmann* (Virch. Archiv, Bd. 226). Sehr viel seltener sind die Adenocancroide; meine weiteren Ausführungen sollen sich ausschließlich auf diese beziehen.

Bei den Adenocancroiden liegen nun noch ganz besondere Verhältnisse vor. Hier haben wir 2 Geschwulstarten nebeneinander, einen Zylinderzellenkrebs und einen Plattenepithelkrebs, von denen der eine als homolog, der andere als heterolog zu bezeichnen ist.

Loeb will diese Bezeichnung auf solche Gewächse beschränkt wissen, bei denen es sich um *ein* Gewächs handelt, beide Zellarten desselben also auf eine gemeinsame Matrix zurückzuführen sind. Das entspräche dem, was *R. Meyer* als Kombinationsgewächs bezeichnet. Im Gegensatz dazu rechnet er solche nicht zu den Adencancroiden, bei denen es sich um ein zufälliges Zusammentreffen beider Epithelarten in einem Gewächs handelt. (Kollisionsgewächse nach *R. Meyer*).

Im früheren Schrifttum ist diese Unterscheidung keineswegs immer durchgeführt.

Was die bisher beobachteten Fälle von Adencancroiden anbelangt, so finden auch sie sich in den verschiedensten Organen. An 1. Stelle steht die Häufigkeit nach der Uterus.

Hier sind sie beschrieben von *Emanuel*, *Kaufmann*, *Büttner*, *Eckhardt*, *Lubarsch*, *Lehmann*, *Hitschmann*, *Gellhorn*, *Schmidt*, *Stieda*, *Levinsohn* und *Loeb*. Von letzterem 2 Fälle. Das sind insgesamt 13. An 2. Stelle steht die Gallenblase mit 8 Fällen, mitgeteilt von *Mönckeberg*, *Goebel*, *Deetz*, *Buchmann*, *Milot*, *Simmonds*, *Marcora* und *Ceccarelli*.

An 3. Stelle folgt der Magen mit 3 Fällen von *Lubarsch*, *Pollack* und *Herxheimer*. Die gleiche Anzahl fand ich in der Brustdrüse beschrieben von *Kirchsteiner*, *Caldera* und *Loeb*. Es folgt dann der Dickdarm mit 2 Fällen von *Herxheimer* und *Probst*; ebenfalls sind 2 Fälle in der Vulva

festgestellt von *Schiffmann* und *Ruge*. Je ein Fall ist beobachtet worden in der Prostata von *Lubarsch*; im Pankreas von *Herxheimer*, in der Niere von *Scheel*. *Loeb* führt einen Fall von Metastasenbildung am Rippenbogen mit dem typischen Befunde eines Adenocancroids an, ohne den Sitz des Ursprungsgewächses angeben zu können.

In jüngster Zeit gelang es *Yamagiva* und *Murayama*, durch Einspritzung von Teerpräparaten in die Brustdrüse von Kaninchen Adenocancroide hervorzurufen, die aus den Milchgängen entstanden sein sollen.

An dieser Stelle möchte ich noch 2 Fälle von Adenocancroid einfügen, die beide im Jahre 1922 in unserem Institute seziert wurden und mir von Herrn Geheimrat *Lubarsch* zur Verfügung gestellt wurden. Sie waren bereits zur Veröffentlichung vorgesehen, doch konnte diese aus äußeren Gründen nicht erfolgen. Ich selbst konnte kein Material dieser Fälle mehr untersuchen und muß mich deshalb darauf beschränken, die schon vorhandenen Aufzeichnungen wiederzugeben.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen Krebs des Zwölffingerdarms bei einem 58jährigen Mann. Sektions-Nummer 682/22.

Klinische Diagnose: Pankreas-Ca. mit Verlegung der Gallengänge.

Sektionsbefund: Handtellergroßer, zentral zerfallener Krebs des Zwölffingerdarms in der Gegend der Papilla vateri. Einwachsen des Krebses in den Kopf des Pankreas mit Verlegung der Ausführungsgänge von Leber und Pankreas und starker Erweiterung des Ductus pancreaticus. Atrophie des Mittel- und Schwanzstückes des Pankreas, Verlegung des Ductus choledochus durch den Krebs. Starke Erweiterung der extra- und intrahepatischen Gallengänge. Schwerer allgemeiner Ikterus. Metastasen in den Lymphknoten der Leberpforte und in der Umgebung des Pankreas. Zahlreiche bis pflaumengroße Metastasen in der Leber, vereinzelte subpleurale Metastasen in beiden Lungen. Zahlreiche Abscesse in der Leber, besonders im linken Lappen. Ein großer Abscess im rechten Leberlappen mit fadenziehendem, gallig-eitrigen Inhalt. Fibrinös-eitrige Perhepatitis und Perisplenitis, fibrinös-eitrige Pleuritis. Braune Atrophie und Verfettung des Herzens. Thromben im Plexus prostaticus. Braune Pigmentierung der Leber. Geringe Sklerose im Arcus aortae und in der Bauchaorta. Katarhalische Tracheobronchitis. Herdpneumonien im linken Lungenunterlappen. Blutüberfüllung und Emphysem beider Lungen. Vernarbendes Ulcus an der Magenstraße.

Mikroskopischer Befund: Regelrecht gebaute Duodenalschleimhaut geht scharf abgesetzt in das Geschwulstgewebe über, das an der Oberfläche geschwürig zerfallen ist. Das Gewächs setzt sich zum großen Teil aus Strängen und Platten zusammen, die aus vielgestaltigen platten Zellen von verschiedener Größe bestehen, zwischen denen auch vielfach epitheliale Riesenzellen liegen. Das Protoplasma der platten Zellen ist homogen, ihre Kerne haben verschiedene Größe und Färbbarkeit. Die Zellen sind vielfach durch Intercellularbrücken miteinander verbunden und lassen bei entsprechenden Färbungen Epithelfasern erkennen. Stellenweise sind die Zellen kernlos geworden und ballen sich zu Schichtungskugeln zusammen. Dieses Bild ist in allen Schichten des Darmes vorhanden. In einigen Bezirken, insbesondere da, wo Geschwulstgewebe unmittelbar an normale Darmschleimhaut stößt, finden sich teils längliche teils rundliche Räume, die durch einen einreihigen Belag kubischer und zylindrischer Epithelien ausgekleidet sind, welche einer Membrana propria aufsitzen. Einige dieser Lumina sind ausgefüllt von Plattenepithelhaufen, in andern wird der auskleidende Zellbelag teils durch zylindrische,

teils durch plattc Zellen gebildet, die unmittelbar nebeneinander liegen, ohne daß Übergänge von einer Zellart zur andern vorhanden wären. Es handelt sich zweifellos um ein Adenocancroid. Es wurden auch Metastasen aus Leber, Lymphknoten und Lungen untersucht, die alle denselben Befund darboten. Auch hier adenomatös-carcinomatöse Teile mit canceroiden vermischt.

Bei dem 2. Fall, Sektionsnummer 1125/22 handelt es sich um einen Krebs des Pankreaskopfes bei einem 58jährigen Mann.

Sektionsbefund: Stark infiltrierend wachsender Krebs des Pankreaskopfes mit Einwachsen in den Zwölffingerdarm. Kompression des Ductus choledochus. Starke Erweiterung der Gallenblase, schwerer allgemeiner Ikterus, insbesondere der Leber, der Nieren und der harten Hirnhaut. Metastasen in peripankreatischen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphknoten. Vereinzelte bis kirschgroße Metastasen auf der Serosa des Dünndarms, mehrere bis talergroße auf dem Bauchfellüberzug des Douglasschen Raumes. Einzelne bis kirschgroße Metastasen in der Milzkapsel. Ausgedehnte Carcinomatose des Zwerchfells. Fibrinöse Peritonitis mit 2000 ccm serös-fibrinösem Exsudat. Mehrere kleine Metastasen in der Pleura der rechten Lunge. Vereinzelte bohnengroße Metastasen im Gewebe der rechten Lunge. Metastasen in bronchialen Lymphknoten. Einige bis apfelfarbige Metastasen in der Leber, kleine Metastasen in der rechten Nebenniere. Braune Pigmentierung der Herzmuskulatur und der Leber. Katarrhalisch-eitrige Tracheobronchitis, Ödem beider Lungen, einzelne Herdpneumonien im linken Lungenunterlappen mit frischer fibrinöser Pleuritis und 500 ccm serös-fibrinösem Exsudat. Kollaps des linken Lungenunterlappens. Geringe Lipoidsklerose des Aortenbogens und der absteigenden Aorta, zahlreiche Kalkkörperchen in beiden Nieren. Einzelne verfettete Adenome der rechten Niere.

Über den mikroskopischen Befund dieses 2. Falles sind nur ganz kurze Angaben vorhanden. Danach besteht die Primärgeschwulst zum Teil aus in soliden Strängen angeordneten Plattenepitheliern, die vielfach Hornperlen bilden, zum Teil aus adenomatösen Bezirken mit Hohlräumen, die mit zylindrischen und kubischen Zellen ausgekleidet sind. Ein Übergang von zylindrischen zu platten Zellen ist nirgends festgestellt. In den Metastasen der Leber, des Gekröses und des Bauchfells sind nur Plattenepithelanteile vorhanden, während die Lymphknoten in der Umgebung des Pankreas nur rein adenomatöse Krebsmassen enthalten. In den Lebermetastasen fanden sich Hornperlen und zahlreiche Plattenepithelien ließen die Eigentümlichkeiten der Stachelzellen erkennen.

Es handelt sich demnach um ein Adenocancroid des Pankreas, das in einigen Metastasen als reiner Plattenepithelkrebs, in andern als rein adenomatöser Krebs erscheint. Beide Anteile zusammen wurden in Metastasen nicht festgestellt.

Auf die Frage der Entstehung dieser beiden Fälle soll weiter unten eingegangen werden.

Ich hatte Gelegenheit, einen Fall von Adenocancroid des Dickdarms zu beobachten; schon die große Seltenheit der Gewächse rechtfertigt ja die Veröffentlichung eines jeden einzelnen Falles, doch scheint mir dieser Fall auch deswegen bemerkenswert, weil seine Befunde bezüglich der Entstehungsweise eine einigermaßen klare Deutung in einer bestimmten Richtung zu gestatten scheinen, was keineswegs von allen Fällen behauptet werden kann. Bevor ich zu seiner Beschreibung übergehe, möchte ich mit einigen Worten auf die beiden am Dickdarm bereits von anderen Untersuchern festgestellten Fälle eingehen.

Den einen hat *Herxheimer* veröffentlicht. Es handelt sich um einen Krebs des Coecums, der die Mucosa, Muscularis mucosae und Submucosa durchsetzt hatte. Doch nimmt *Herxheimer* an, daß er seinen Ausgang von der Submucosa genommen hat und erst sekundär in die Schleimhaut eingewachsen ist. Er fand solide, aus ziemlich indifferenten Zellen bestehende, aber doch im ganzen Zylinderepithel entsprechende Zellmassen, die manchmal Hohlräume umschlossen und vielfach gallertige Umwandlung zeigten. In der Tiefe, nicht in der Mucosa, waren andersartige Zellen vorhanden, die sich als typische Plattenepithelien erwiesen. Sie legten sich stellenweise lamellenartig aneinander und bildeten auch regelrechte Schichtungskugeln, die die Hornreaktion gaben. Er konnte in diesen Zellen Epithelfasern und Intercellularbrücken nachweisen. Ein unmittelbarer Übergang von Zylinderzellen zu Plattenepithelzellen konnte nirgends festgestellt werden. Den größten Teil des Gewächses bildeten gallertige Gliederepithel-Krebsmassen, in die Plattenepithelnester eingestreut waren. *Herxheimer* betont, daß er zu seinem Fall nirgends ein Analogon im Schrifttum gefunden hat, auch kein reines Cancroid in diesem Darmabschnitt.

Inzwischen wurde dann der 2. Fall von *Probst* beschrieben, der an der Flexura sigmoidea saß und ebenso wie auch *Herxheimers* Fall keinerlei Metastasen aufwies. Dieser Krebs hatte Mucosa, Submucosa und Muskulatur diffus durchsetzt. Ein Teil wies typische drüsige Struktur auf, hohe zylindrische Zellen, die Hohlräume umschlossen, in denen sich Gewebsrümmer und im Zerfall befindliche Leukocyten befanden. In diesen Zellen, die auch in soliden Verbänden auftraten, war hier und da Schleimbildung zu beobachten. Daneben fanden sich an andern Stellen typische Plattenepithelkrebsmassen, große flache Zellen mit Intercellularbrücken. Epithelfasern konnte *Probst* in ihnen nicht nachweisen, jedoch legten sie sich vielfach zu Schichtungskugeln zusammen, die Hornreaktion ergaben. Solche Plattenepithelhaufen lagen teils allein, teils mit drüsigen Teilen untermischt, und zwar in allen Schichten der Darmwand.

Auf die Erklärung der Entstehungsweise, die *Herxheimer* und *Probst* ihren Fällen geben, möchte ich erst weiter unten eingehen.

Bei dem von mir beobachteten Fall handelt es sich um eine 28jährige Frau. Sie soll früher nie ernstlich krank gewesen sein.

Am 13. IV. 1924 plötzlich mit Schmerzen in der rechten Unterleibsseite und mehrmaligem Erbrechen erkrankt und in das Elisabeth-Hospital in Oberschöneweide aufgenommen. Diagnose: Appendicitis und am 15. IV. Appendektomie. Appendix stark entzündet. An der Spitze beginnende Gangrän. Wurmfortsatz histologisch nicht untersucht. Am 3. V. als geheilt entlassen.

Am 20. X. 1925 normale Geburt. Bis dahin Wohlbefinden, keine Gewichtsabnahme. Bald danach Auftreten von Schmerzen im Leib an der Operationsstelle. Während der Behandlung blutige Durchfälle. Am 25. XI. 1925 an der früheren Operationsstelle ein Absceß eröffnet, aus dem sich nur wenig Eiter entleert.

Eiterabsonderung aus der Absceßhöhle hielt an, und es bildete sich in der Ileocoecalgegend eine Fistel, aus der sich dauernd unter Fieber Eiter entleerte. Am 25. XI. Wiederaufnahme ins Elisabethhospital, wo 2 Tage später ein abermaliger Einschnitt gemacht wurde. Durchfälle bestanden weiter. Am 23. XII. 1925 breite Eröffnung nach Ausschneiden der Appendektomienarbe. Es fand sich kein Absceß. Die an der früheren Operationsstelle vorhandenen Schwarten und verdicktes Gewebe mit dem scharfen Löffel ausgekratzt. Benachbarte Lymphknoten hart und vergrößert. Ferner ist ausdrücklich vermerkt, daß der Darm keine weiteren Befunde darbot. Das mit dem scharfen Löffel gewonnene Material wurde unserem Institut zur histologischen Untersuchung übersandt. Es bestand aus ziemlich bröcklichen und teilweise auch etwas derberen Massen von graugelber Farbe, deren Natur sich makroskopisch nicht näher feststellen ließ. Die histologische Untersuchung derselben ergab den seltenen Befund eines Adenocarcinoids. Bei der Pat. hatte sich inzwischen an der Operationsstelle eine Kotfistel gebildet, am 29. XII. Erscheinungen von Peritonitis, und am 30. XII. erfolgte der Tod.

Die von mir am nächsten Tage vorgenommene Leichenöffnung hatte folgendes Ergebnis:

Es fand sich eine stark zerfallene Neubildung an der Ileocoecalklappe. Die Größe des Gewächses ließ sich nicht genau feststellen, da es fest verbacken war mit ebenfalls stark zerfallenen Massen, die sich im Gebiet der Operationswunde befanden und so eine Verbindung der Ileocoecalgegend mit der vorderen und seitlichen Bauchwand schafften. Diese Verlötung wurde noch durch starke Bindegewebsmassen, die sich ringsherum gebildet hatten, verstärkt. Von der trichterförmigen Umschneidungswunde an den äußeren Haut gelangte man mit der Sonde in die Ileocoecalklappe (Kotfistel). Das Coecum war schätzungsweise in einer Strecke von 7 cm in diese zerfallenen Tumormassen umgewandelt, oberhalb und unterhalb davon zeigten sowohl Colon als auch Ileum normale Schleimhaut. Das Ileum erschien etwas erweitert. Im Geckröse fand sich, etwa an der Ansatzstelle der Ileocoecalklappe entsprechend eine kirschgroße, ebenfalls stark zerfallene Gewächsmetastase, eine zweite kleinere auf dem peritonealen Überzug des Douglaschen Raumes.

Weitere Metastasen wurden in keinem Organ festgestellt. Es bestand eine diffuse fibrinös-eitrige, ziemlich frische Peritonitis, ferner eine rechtsseitige Schenkelvenenthrombose mit tödlicher Lungenarterienembolie. Der Uterus war gut zurückgebildet. Sonst bot der Sektionsbefund nichts Bemerkenswertes.

Der Beschreibung des histologischen Untersuchungsbefundes der Gewächsmassen soll vorausgeschickt werden, daß die aus dem Fistelgang während des Lebens entfernten Gewebsteile histologisch denselben Befund zeigten wie die später bei der Sektion gewonnenen Gewächsmassen. Deshalb ist das im einzeln Gesagte auf beides zu beziehen.

Wegen des starken Zerfalls der Neubildung ist von einem Aufbau verschiedener Schichten nirgends mehr die Rede. Doch kann man aus dem Vorhandensein von Zügen glatter Muskulatur zwischen dem Stroma des Krebses schließen, daß er infiltrierend die Muskelschicht durchsetzt haben muß. In einigen wenigen Schnitten sieht man auch noch Schleimhautreste, allerdings auch stark zerfallen und mit starker, rundzelliger Durchsetzung.

Die Neubildung hat ein ziemlich reichliches Stroma, das teils in breiten Zügen verläuft, teils aber auch feinere Netzstrukturen dünnerer Fasern bildet. Es handelt sich in der Hauptsache um kollagene Fasern, zwischen denen mit entsprechenden Färbungen aber auch elastische Fasern nachweisbar sind.

In das Stroma eingebettet liegen nun Gewächsmassen von verschiedener Größe und in verschiedener Dichtigkeit, einmal durch mehr, einmal durch weniger Stroma voneinander getrennt. Es läßt sich schon bei schwacher Vergrößerung ein ganz verschiedenartiges Aussehen der einzelnen Zellkomplexe feststellen, sowohl bezüglich der Zellform, als auch der Art ihrer Anlagerung aneinander.

Zunächst sieht man Hohlräume, die von ziemlich regelmäßig angeordneten hohen Zylinderzellen gebildet werden, die teils einfach rund, teils aber auch unregelmäßig gestaltet sind und in ihrer Größe sehr schwanken. Vielfach buchtet sich das Epithel dieser Hohlräume papillen- oder zottenartig in das Lumen vor. Diese Abschnitte der Neubildung entsprechen durchaus dem Bilde des adenomatösen Zylinderzellenkrebses, wie er im Magen- und Darmtraktus in der Regel gefunden wird. Die Hohlräume legen sich zum Teil auch zu mehreren zusammen, so daß das Bild zusammengesetzter Drüsen in ausgiebiger Weise nachgeahmt wird. Was nun die Zellen selbst anlangt, so sind sie meist ziemlich hoch zylindrisch, haben einen chromatinreichen ovalen Kern und ein feingekörntes Protoplasma. Sie bilden vielfach einen palisadenartig angeordneten einschichtigen Epithelbelag, an anderen Stellen liegen sie mehrschichtig übereinander und hier sind die Zellen dann nicht mehr so hoch, sondern mehr kubisch.

An zahlreichen Hohlräumen läßt sich nun ein Übergang der Zylinderepithelien über die kubische Form in ein ganz anders geartetes Epithel beobachten. Die Zellen werden flacher und größer, ihr Kern ist im Verhältnis zur ganzen Zelle kleiner und ärmer an Chromatin; das Protoplasma erscheint heller und mehr homogen. Die Gestalt der Zellen wird polygonal, sie legen sich zu mehreren Schichten zusammen und bilden in das Lumen der Hohlräume vorspringende Zapfen und Platten. In den obersten Schichten werden die Zellen ganz flach, verlieren allmählich ihre Färbbarkeit und werden wohl auch in das Lumen der Hohlräume als kernlose Schüppchen abgestoßen. Man hat hier durchaus den Eindruck, daß es sich um Plattenepithelien handelt (Abb. 1).

So finden sich dann Hohlräume, die teils von Zylinderepithelien, teils von geschichteten Plattenepithelien umschlossen werden; an anderen ist die Entwicklung des Plattenepithels so stark, daß es in Form breiter Züge in die Hohlräume vordringt und sie vielfach auch ganz ausfüllt. Daneben findet man dann auch solide Stränge und Haufen, die ganz aus Plattenepithelien bestehen, und zwar liegen sie in unter Abwechslung mit Hohlräumen aus reinem Zylinderepithel und solchem mit gemischttem, teils zylindrischem, teils Plattenepithel. Es überwiegt manchmal mehr dieser, manchmal der andere Teil. Es sind auch größere Strecken vorhanden, die nur aus Zylinderepithel gebildete Hohlräume enthalten und hier dem reinen Typus des adenomatösen Krebses entsprechen, andererseits dann auch wieder solche, die nur Stränge und Haufen von Plattenepithelien enthalten. Im ganzen haben beide Zellarten etwa gleichen Anteil an der Geschwulstbildung (Abb. 2).

Daß es sich hier wirklich um echtes Plattenepithel handelt, läßt sich einwandfrei nachweisen. Man erkennt bei der Färbung nach *Benecke* deutlich in ihnen Epithelfasern und sieht von einer Zelle zur anderen ziehende Intercellularbrücken (Abb. 3).

Ferner lassen sich mit der Van Gieson und anderen geeigneten Färbungen in abgestoßenen Epithelien reichlich Hornmassen feststellen, die teilweise in erheblicher Menge in Form lamellenartig geschichteter Gebilde in den Hohlräumen liegen. Diese Hornmassen lassen sich besonders gut auch mit der Malloryfärbung darstellen, wobei sie sich in einem leuchtenden Orangefarben Ton gut von dem übrigen Gewebe abheben.

Als weiterer Beweis für die Natur der Plattenepithelien soll noch angegeben werden, daß sie sich hier und da zu Schichtungskugeln zusammenlagern, wie man sie in verhornten Plattenepithelkrebsen findet (siehe Abb. 1).



Abb. 1. Leitz, Oc. 1, Obj. 4. Eisenhämatoxylin v. Gieson-Färbung. Gliederepithel- und Plattenepithelanteile des Krebses. *a* = in Verhornung begriffene Plattenepithelien; *b* = ins Lumen abgestoßene verhornte Epithelmassen.



Abb. 2. Leitz, Oc. 1, Obj. 7. Hämalaun-Eosin-Färbung. Übergang von Gliederepithelien in Plattenepithelien. *a* = Solider Plattenepithelhaufen; *b* = Schichtungskugel.

Es wurde schon angegeben, daß das Gewächs starke Zerfallserscheinungen aufweist. Es sind eigentlich in allen Teilen starke Nekrosen vorhanden, in deren Umgebung die Krebszellen und auch das Stroma von zahlreichen Rundzellen (Lymphocyten und Leukocyten) durchsetzt sind, die sich manchmal auch in den von Krebszellen umschlossenen Hohlräumen finden.

Beide Metastasen, sowohl die im Gekröse als auch die im Douglasschen Raume festgestellten enthalten Anteile sowohl von Zylinderepithel- als auch von Plattenepithelkrebs. Da die Metastasen sehr stark zerfallen sind, ist die Anlagerung der Zellen zu größeren Verbänden nur selten vorhanden, doch ist die Art der Zellen aus der Form und Struktur genügend sicher erkennbar.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich um das Nebeneinander eines typischen adenomatösen Zylinderzellenkrebses und eines verhornten Plattenepithelkrebses handelt, dessen Natur durch verschiedene kennzeichnende Merkmale, wie Epithelfasern, Intercellularbrücken, Ver-

hornung und Schichtungskugeln sichergestellt ist. Deshalb sind wir berechtigt, von einem Adenocarcinoid zu sprechen, das auch in seinen Metastasen beide Anteile der Geschwulstbildung erkennen läßt.

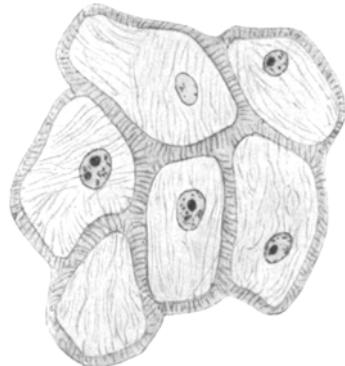
Daß es sich dabei nicht um zufälliges Zusammentreffen zweier primärer Gewächse handelt nach Art eines Kollisionsgewächses, ist schon auf Grund des makroskopischen Befundes wahrscheinlich, geht aber unzweifelhaft aus der mikroskopisch erkennbaren innigen Vermischung der beiden Gewächsanteile und vor allem aus den beschriebenen Übergangsbildern der beiden Epithelarten her-

Abb. 3. Leitz, Oc. 1, $1/14$ Ölimmersion. Plattenepithelien mit Epithelfasern und Intercellularbrücken. Färbung nach Benecke.

vor. Wir haben vielmehr ein echtes Adenocarcinoid im Sinne Loebs vor uns. Daß eine Krebsart oder gar beide als Metastasen eines entfernt sitzenden Tumors aufzufassen wären, kommt nach dem Sektionsbefund nicht in Frage. Ein Überwachsen von Plattenepithel aus der Nachbarschaft, das den Ausgangspunkt der Plattenepithelanteile hätte bilden können, ist bei diesem Sitz der Neubildung an der Ileocoecalklappe nicht in Betracht zu ziehen. Dasselbe gilt von einer Versprengung von Plattenepithelkeimen aus der Nachbarschaft.

Das hier von meinem Fall Gesagte, trifft in vollem Umfange auch für die beiden anderen oben bewiesenen Fälle aus unserem Institut zu, sowohl für das Adenocarcinoid des Duodenums als auch für das des Pankreas.

An dieser Stelle soll noch eine von Weigert zur Erklärung heterologer Cancroide aufgestellte Hypothese erwähnt werden, die aber wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat. Danach sollen ausnahmsweise auch entodermale Zylinderepi-



thelien des katabiotischen Vorganges der Verhornung fähig sein. Er setzt dafür latente, auch den entodermalen Zellen innewohnende Eigenschaften voraus. Dieser Vorgang soll durch innere Einflüsse bedingt sein, deren Natur gänzlich unbekannt ist. Schon *Herxheimer* hat diese Ansicht entschieden abgelehnt und betont, daß gerade innere Eigenschaften der Zellen für die Umwandlungsvorgänge wesentlich sein sollen. Auch *Cohn*, durch den Weigert seiner Zeit seine Annahme veröffentlichten ließ, deutet ja etwas Ähnliches an, indem er sagt, daß auch diesen Zellen bei den katabiotischen Vorgängen gewisse vorgebildete Eigenschaften anhaften müssen.

So bleiben noch die beiden Möglichkeiten zu erörtern, die bei den Erklärungsversuchen der Entstehung heterologer Cancroide und besonders der Adenocancroide stets die größte Rolle gespielt haben, das Liegenbleiben schon in der Embryonalzeit vorgebildeter Epithelinseln, die sich später unter bestimmten Bedingungen nach 2 verschiedenen Richtungen hin differenzieren, und eine echte Metaplasie. Für die erste der beiden Theorien haben sich unter anderem *Schridde* und insbesondere *Herxheimer* ausgesprochen, und letzterer nimmt dementsprechend für die von ihm beschriebenen Fälle diese Entstehungsweise als die wahrscheinlichste an und führt auch seinen Fall von Adenocancroid des Coecums auf das Stehenbleiben von Zellgruppen auf einer indifferenten Entwicklungsstufe zurück, aus denen sich dann sowohl die Zylinderzellenanteile, als auch die Plattenepithelanteile des Krebses entwickelt haben sollen. *Herxheimer* läßt im allgemeinen die Möglichkeit einer Metaplasie zu, jedoch nur in solchen Zellen, die an Grenzgebieten der beiden Epithelarten liegen, wo nach seiner Meinung Zellen zu finden sein sollen, die entwicklungsgeschichtlich bedingte indifference Stufen darstellen. Eine echte Metaplasie, ohne diese Vorbedingung, hält er wegen der Spezifität der Keimblätter für unwahrscheinlich und läßt diese Erklärung nur dann gelten, wenn jede andere Möglichkeit fehlt. Diese Behauptung schränkt er dann später allerdings etwas ein, indem er zugibt, daß durch die von *Lubarsch* bei den metaplastischen Vorgängen geförderte Neugestaltung junge Zellen entstehen können, die die Eigenschaft der metaplastischen Umwandlungsfähigkeit besitzen sollen.

Was den zweiten von *Probst* beschriebenen Fall von Adenocancroid des Dickdarms anlangt, so nimmt dieser für seine Entstehung dieselbe Ursache an wie *Herxheimer*. Eine Metaplasie lehnt er vor allen Dingen deswegen ab, weil er an keiner Stelle im histologischen Bilde unmittelbare Übergänge von Zylinderepithel- in Plattenepithelkrebs finden konnte.

In letzter Zeit hat *Loeb* 4 Fälle von Adenocancroid veröffentlicht. Für ihre Entstehung gibt er eine Erklärung, die im großen ganzen auf die von *Herxheimer* vertretene Anschauung hinausläuft. Auch er nimmt an, daß die Adenocancroide aus Zellen hervorgehen, die schon durch

entwicklungsgeschichtliche Vorgänge bedingte Eigenarten besitzen. Er bezeichnet den Umwandlungsprozeß als „Heteroplasie“ und unterscheidet 2 verschiedene Arten. Das eine Mal soll es sich um Entwicklungsgeschichtlich bedingte Hemmungen und Störungen der Zellentwicklung handeln, um eine Unreife gewisser Zellen, die von früheren Entwicklungsstufen her unterdifferenziert direkt verharren, wobei die Epithelumwandlung sowohl vor als auch gleichzeitig mit der Gewächsbildung angenommen werden könnte. Das andere Mal soll es sich um Zellen handeln, die bei Regenerationsvorgängen auf eine indifferente Stufe zurückgeführt sein sollen. Aber auch das soll nur in solchen Zellen möglich sein, die schon in der Embryonalzeit vorgebildete besondere Eigenschaften enthalten. Hier käme dann nach seiner Meinung die Epithelumwandlung erst im Gewächs zustande. Doch auch *Loeb* kann die Möglichkeit einer Metaplasie nicht ganz leugnen und beweist das, indem er sagt: ein Entstehen dieser Gewächse durch gewisse unreife Zellformen, die in der Ausdifferenzierung dem normal entwickelten Zylinderepithel ziemlich nahe kommen, scheint mir ebenfalls möglich. Wir sehen also, daß auch die Forscher, die im allgemeinen einen ablehnenden Standpunkt einnehmen, die Möglichkeit echter metaplastischer Vorgänge unter gewissen Bedingungen anerkennen müssen.

Das Wesentliche der Anschauung aller dieser Autoren ist, daß das ortsfremde Epithel sich nur aus ganz besonderen Zellgruppen entwickeln soll, denen besondere Eigenschaften schon in der Embryonalzeit mitgegeben sind, die sie befähigen, sich unter gewissen Bedingungen in anderer Richtung zu differenzieren, als ihnen normalerweise zukommt.

Vergleicht man hiermit die von *Lubarsch* vertretene Ansicht der Metaplasie, so ergibt sich als grundlegender Unterschied, daß er eine derartig anders gerichtete Entwicklung nicht nur an bestimmten Zellgruppen, sondern grundsätzlich an allen Zellen für möglich hält, daß also allen Zellen von der Embryonalzeit her die Umwandlungsfähigkeit gewissermaßen latent anhaftet, die aber nur unter bestimmten Umständen, wie z. B. bei der atypischen Regeneration, zur Auswirkung kommt, unter Bildung eines ortsfremden Epithels.

Es ist natürlich nicht möglich, hier nach dem histologischen Bild eine sichere Entscheidung zu treffen, da wir bei unseren Untersuchungen immer nur einen bestimmten Querschnitt sehen und den Zellen nicht ansehen können, auf welche Weise sie entstanden sind.

Für meinen Fall halte ich eine Metaplasie im Sinne von *Lubarsch* für wahrscheinlicher; wenn auch die beschriebenen Übergangsbilder nicht unbedingt beweisend dafür sind, so legen sie doch immerhin diesen Gedanken nahe. Ferner ließen sich ausgedehnte chronisch entzündliche

und nekrotisierende Prozesse im Gebiet der Neubildung feststellen. Es wäre also wohl möglich, daß diese die Veranlassung zu einer atypischen Regeneration gegeben haben, an die sich dann die Bildung der ortsfremden Krebsteile anschloß. Aber meiner Ansicht nach ist es nicht einmal unbedingt nötig, derartige Vorgänge zur Erklärung heranzuziehen, was auch bereits von *Awoki* betont worden ist. In einem Krebs sind ja an sich schon metaplastische Vorgänge durchaus denkbar; die Zellen haben eine erhöhte Wachstumsenergie, und es werden immerfort durch Zellteilung neue junge Zellen gebildet, was vielfach mit einer Entdifferenzierung derselben einhergeht, die sehr wohl mal so weit gehen kann, daß eine ganz indifferente Stufe erreicht wird, aus der sich dann ein ortsfremdes Epithel entwickelt, welches dann früher oder später auch nach Art einer bösartigen Neubildung wuchern kann.

Was nun die Entstehungsweise der beiden anderen von mir beschriebenen Fälle aus unserem Institut anlangt, so halte ich auch bei ihnen, obwohl sich hier weder Übergangsbilder noch entzündliche Vorgänge nachweisen ließen, eine Metaplasie für das wahrscheinlichste.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Awoki*, Über einen Hornkrebs der Gallenblase. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **258**. — ²⁾ *Büttner*, Histogenese der Adenocancroide des Uterus. *Arch. f. Gynäkol.* **94**. — ³⁾ *Buchmann*, Zur Lehre der Doppelcarcinome der Gallenblase. *Inaug.-Diss. Basel* 1910. — ⁴⁾ *Caldera*, Beiträge zur Kenntnis der Cancroide. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **200**. — ⁵⁾ *Cohn*, *Inaug.-Diss. Leipzig* 1903. — ⁶⁾ *Deetz*, 4 weitere Fälle von Plattenepithelcarcinom der Gallenblase. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **164**. — ⁷⁾ *Eckhardt*, Zur Kasuistik mehrfacher maligner Neubildungen. *Arch. f. Gynäkol.* **55**. — ⁸⁾ *Emanuel*, Über gleichzeitiges Vorkommen von Drüsenerkrankungen und Hornkrebs im Uteruskörper, zugleich ein Beitrag zur Histogenese der primären Hornkrebs. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **46**. — ⁹⁾ *Gellhorn*, Zur Kasuistik der Hornkrebs des Gebärmutterkörpers. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **36**. — ¹⁰⁾ *Hitschmann*, Ein Beitrag zur Kenntnis des Corpuscancroids. *Arch. f. Gynäkol.* **49**. — ¹¹⁾ *Herzheimer*, Über heterologe Cancroide. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **41**. — ¹²⁾ *Kaufmann*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1906, Nr. 7. — ¹³⁾ *Kavamura*, Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **203**. — ¹⁴⁾ *Lehmann*, Zur Kenntnis der primären Carcinome des Corpus uteri. *Arch. f. Gynäkol.* **62**. — ¹⁵⁾ *Levysohn*, Über 2 seltene Carcinomfälle; zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. — ¹⁶⁾ *Loeb*, Über Adenocancroide. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **25**. — ¹⁷⁾ *Lubarsch*, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. *Arb. a. d. Pathol. Institut Posen* 1901. — Einiges zur Metaplasiefrage. *Verhandl. d. pathol. Ges.* 1901. — ¹⁸⁾ *Marcora*, Intorno ad un tumore raro della cistitea. *Policlino, sez. med.* **1**. 1913. — ¹⁹⁾ *Meyer, Rob.*, Beiträge zur Verständigung über die Namengebung in der Geschwulstlehre. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **30**. — ²⁰⁾ *Mönckeberg*, Über einen Fall von Doppelcarcinom in der Gallenblase, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. *Virchows Arch. f.*

pathol. Anat. u. Physiol. **169**. — ²¹⁾ *Mulot*, Epitheliome pavimenteuse tubulé de la vesicule biliaire à globules epidermiques. Bull. de la soc. Avat. Paris. 17 Mars 1882. — ²²⁾ *Pollack*, Beitrag zur Metaplasiefrage. Arb. a. d. Pathol. Inst. Posen 1901. — ²³⁾ *Probst*, Zur Kasuistik heterologer Darmcarcinome. Inaug.-Diss. Würzburg 1909. — ²⁴⁾ *Ruge*, Über Vulvaaffektion und ihre gynäkologische Bedeutung. Zeitschr. f. Gynäkol. u. Gebursh. **56**. — ²⁵⁾ *Schiffmann*, Schweißdrüsadenocarcroide der Vulva. Zentralbl. f. Gynäkol. 1920. — ²⁶⁾ *Schmidt*, Monographie f. Gynäkol. u. Geburtsh. **11**. — ²⁷⁾ *Simmonds*, Über Mischkrebs der Gallenblase. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **22**, Nr. 13. — ²⁸⁾ *Stieda*, Über Psammo-carcinome d. Uterus. Arb. a. d. Pathol. Inst. Posen 1901. — ²⁹⁾ *Yamagiva*, Zusammenfassende Berichte der Ergebnisse von Versuchen über die Entstehung der epithelialen Geschwülste. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**.
