

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
[Direktor: Prosektor Dr. Plenge].)

Über einen Fall von Metastasenbildung eines Carcinoids der Bronchialschleimhaut.

Von

Dr. med. Wolfgang Schneider,
Assistent am Institut.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Dezember 1941.)

Es ist das Verdienst *Hampel's*, in jüngster Zeit eine Gruppe von Bronchialgeschwülsten abgegrenzt sowie diese im Hinblick auf ihre Beziehung zu anderen bekannten Geschwulstarten des menschlichen Körpers als festen Bestandteil in den Formenkreis der allgemeinen Geschwulstlehre eingereiht zu haben. Rückgreifend auf die bereits im Jahre 1931 durch *Geipel* gegebene Beschreibung dieser recht seltenen Geschwülste und ihre Deutung als Basalzellenkrebs, wurde diese Geschwulstgruppe von ihm in Anlehnung an die bekannten Carcinoide des Darms als Carcinoide der Bronchialschleimhaut bezeichnet. Wie *Hampel* betont, sind dies absolut gutartige, langsam wachsende Bronchialtumoren, die im Gegensatz zu echten Bronchialkrebsen mit überwiegender Häufigkeit zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr klinisch in Erscheinung treten. Jedoch sind als eigentlicher Zeitpunkt ihrer Entstehung die noch jüngeren Lebensjahrzehnte anzunehmen. Sie stellen entweder gestielte, polypöse Gebilde von Kirschkern- bis Taubeneigröße dar, welche von Bronchialschleimhaut allseitig kapselartig umgeben sind, oder sie kommen innerhalb der Bronchialwand zur Entwicklung und wölben die Schleimhaut gegen die Lichtung zu mehr oder weniger vor. Fast regelmäßig lässt sich ein beschränktes, infiltratives Wachstum von Geschwulstzellen in die als Kapsel fungierende Bronchialschleimhaut hinein feststellen. Bei weiterer Größenzunahme führen beide Wuchsformen dieser Geschwülste schließlich zu einer Unwegsamkeit des betreffenden Bronchus. Sekretstauung und Bronchiektasienbildung mit Bronchitis, chronische Pneumonien und hartnäckige Pleuraentzündungen treten als Folgeerscheinung der Bronchialstenose auf. Es sind somit die durch den Sitz des Tumors bedingten Lungenveränderungen, welche bei den Trägern solcher Geschwülste im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes stehen. Histologisch stellen diese Geschwülste einsteils von den Bronchusdrüsen ausgehende Cylindrome dar, zum anderen sind es Tumoren, die mehr aus epithelialen Strängen und Feldern und einem spärlichen Bindegewebsgerüst bestehen. Am Aufbau der Epithelzellkomplexe sind im wesentlichen zwei Arten von Geschwulstzellen beteiligt: zylindrisch gestaltete

Zellen, die wegen ihrer regelmäßigen, senkrecht zur Verlaufsrichtung der Stränge nebeneinander eingestellten Anordnung als Palisadenzellen bezeichnet werden und kleinere polygonale Zellen. Eine nicht in allen Geschwülsten anzutreffende Besonderheit stellen auffallend große, scharf begrenzte, polygonale Zellen dar, welche als Onkocyten (*Priesel, Hamperl*) bezeichnet werden. In den von diesen genannten Zellarten aufgebauten Epithelfeldern und -strängen können kleine schleimhaltige Lichtungen auftreten, um welche die Zellen strahlig angeordnet sind; auch kommt Verschleimung einzelner Palisadenzellen vor. Als Ausgangspunkt der Bronchialcylindrome glaubt *Hamperl*, im Hinblick auf ihre gestaltliche Übereinstimmung mit den Speicheldrüsenzyndromen die gemischten Drüsen der Bronchialschleimhaut annehmen zu können. Jedoch werden die als Carcinoide bezeichneten Bronchialtumoren von ihm nur mit einer gewissen Zurückhaltung als Adenome der Bronchialdrüsen aufgefaßt.

Die in den Jahren 1937—1939 von *Weiser, Womack* und *Graham, v. Eicken, Greineder* und *Ausbüttel* mitgeteilten Fälle von gutartigen Bronchialtumoren weisen durchweg die von *Hamperl* in seiner grundlegenden Arbeit über die gutartigen Bronchialtumoren eingehend beschriebenen Kennzeichen der Carcinoide auf. Es erübrigts sich somit, irgendwelche Einzelheiten dieser Arbeiten der letzten Jahre noch einmal besonders hervorzuheben.

In keinem der Fälle *Hamperls* Durchbrach das Geschwulstgewebe die umgebende Bronchialschleimhaut. Auch waren sämtliche Lymphknoten, sowohl die intrapulmonal gelegenen als auch die des Lungenhilus frei von Geschwulstgewebe. Lediglich in einem Falle wies ein kleines venöses Gefäß in seiner Lichtung Geschwulstanteile auf. In den beiden von *Geipel* erwähnten Fällen (*Geipel II* und *Heck*) einer extrabronchialen Ausbreitung wurde die Knorpelschicht des Bronchus von Geschwulstepithel durchbrochen, welches bis an einen benachbarten Bronchial- bzw. Hiluslymphknoten heranreichte. Die übrigen von *Geipel* zur vergleichenden Betrachtung herangezogenen Fälle von *Müller, Horn, Kreglinger, Kirch* und *Malkwitz* sowie die von *Weiser, Womack* und *Graham, v. Eicken, Greineder* und *Ausbüttel* beschriebenen Neubildungen zeigten in der Mehrzahl nur ein geringes Tiefenwachstum. Metastasen in entfernteren Organen wurden in keinem der bearbeiteten Fälle gefunden.

In dieser Richtung nunmehr neu und beachtenswert erscheint mir ein von *Baumgarten* im Jahre 1937 mitgeteilter Fall eines haselnußgroßen, weißen Tumors in der linken Lungenspitze mit Lebermetastasen. Eine derselben wurde nach operativer Entfernung 3 Jahre vor dem Tode des Patienten histologisch als fragliche Metastase eines „Zylinderzellencarcinoms“ auffallend hoher Reife“ diagnostiziert. In der Umgebung der als Primärtumor aufgefaßten Lungengeschwulst wurden in der Bronchialwand Zellen gefunden, die eine weitgehende Übereinstimmung mit der von *Hamperl* als Onkocyten bezeichneten Zellform aufwiesen. Leider ist eine eingehende Würdigung dieser interessanten Beobachtung nicht möglich, da ein ausführlicher histologischer Befund der Geschwulst noch nicht veröffentlicht worden ist.

Im folgenden möchte ich nun selbst über einen eigenartigen Fall berichten, der mir unlängst bei einer Institutssektion als Nebenbefund in die Hände gefallen ist. Ob er vielleicht eine Parallele zu der Beobachtung Baumgartens darstellt oder nicht, mag vorläufig dahingestellt bleiben. Immerhin scheint mir eine Veröffentlichung desselben schon allein aus dem Grunde von Interesse zu sein, weil durch seine Besonderheit einige neue Gesichtspunkte in die Auffassung vom Wesen der nach Hamperl als Carcinoide der Bronchialschleimhaut bezeichneten Geschwulstform gebracht werden.

Eigener Fall.

64jährige Ehefrau. Seit 2 Jahren Herzbeschwerden. Häufig Atemnot, besonders beim Treppensteigen. Zeitweise Schwellung der Knöchel und der Unterschenkel. Vor 14 Tagen Grippe und Fieber über 39°. Nach ständiger Bettruhe leichte Besserung. Jedoch fühlte Patientin sich noch sehr schwach und litt unter hartnäckigem Husten und starker Atemnot. Zeitweise traten leichte Schmerzen in der Herzgegend auf. Die Einweisung in das Krankenhaus erfolgte unter der Diagnose „Myokarditis in sehr schlechtem Zustande“. 12 Stunden nach der Aufnahme Exitus letalis unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

Die von mir vorgenommene Obduktion der Leiche ergab folgenden Befund: Gut hühnereigroßer, von Blutungen und fettigen Nekrosen durchsetzter Tumor des linken Lungenunterlappens. Scharfe Abgrenzung des Tumors gegen das umgebende Lungengewebe durch ein denselben allseitig fest umschließendes, kapselartiges Gebilde. Hiluslymphknoten makroskopisch o. B. Zylindrische Erweiterung der linken Unterlappenbronchien mit schwerer eitriger Bronchitis. Neben ausgedehnten Bezirken chronischer Pneumonie zahlreiche frische, zum Teil abscedierende Herdpneumonien im linken Untergeschoß. Katarhalisch-eitrige Bronchitis sowie einzelne frische Herdpneumonien im Unterlappen der rechten Lunge. Randemphysem beider Lungenoberlappen. Außerordentlich feste, flächenhafte Pleuraverwachsungen über dem linken Lungenunterlappen.

Durchsetzung der Leber mit zahlreichen, nicht sehr dichtstehenden Geschwulstknötchen von Kirschkern- bis Taubeneigröße.

Abgelaufene Endokarditis der Mitrals mit beträchtlicher bindegewebiger Verdickung und geringer Schrumpfung der Klappenränder und Sehnenfäden. Mäßige Stenose und Insuffizienz der Mitralklappe. Geringe Dilatation des linken Vorhofes. Beträchtliche Wandhypertrophie und starke Erweiterung der rechten Herzkammer. Stauungsbłutüberfüllung aller Organe. Geringe Stauungsinduration der Milz. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Starke Atheromatose der Bauchaorta, teilweise mit geschwürartigem Aufbruch. Relativ geringe Coronarsklerose. Ver einzelle kleine Schwielen in der Vorderwand der linken Herzkammer. Senile Involution des Uterus und der Ovarien.

Aus dem Befundbericht der Brustorgane seien hier nur die Angaben hervorgehoben, die im Rahmen des Themas von Bedeutung sind:

Nach der Herausnahme des Brustbeins sinken die Lungen nur wenig zurück. Über dem linken Unterlappen bestehen flächenhafte Verwachsungen mit dem Rippenfell, die sich nur schwer lösen lassen. Die Lungenspitzen sind frei; in den Brustfellräumen ist kein Erguß.

Der Überzug der linken Lunge ist über dem Obergeschoß glatt und spiegelnd. Über dem Untergeschoß ist er weißlich verdickt und ihm hängen zottige Reste der bindegewebigen Verwachsungen mit dem Rippenfell an. Bei Betastung zeigt die linke Lunge in den einzelnen Abschnitten verschiedenartige Konsistenz. Während

sich im Oberlappen das Lungengewebe daunenkissenartig anfühlt, besitzt es im Bereich des Unterlappens eine derbe, fast leberartige Konsistenz. Die Schnittfläche des Oberlappens zeigt einen hochroten Farbton. Hier ist reichlich Blut sowie schaumige, klare Flüssigkeit abstreifbar. Im linken Unterlappen findet sich inmitten des Lungengewebes ein etwas über hühnereigroßer, geschwulstartiger Knoten, der gegen die Umgebung mittels einer deutlichen Kapsel scharf abgegrenzt ist (Abb. 1). Die Dicke dieser Kapsel beträgt 2—3 mm. Sie enthält stellenweise streifige, blauschwarze Pigmenteinlagerungen. Die Schnittfläche der Geschwulst zeigt in ihrer Gesamtheit ein recht wechselndes Aussehen. Unmittelbar unter, aber auch schon innerhalb dieser sogenannten Kapsel finden sich größere Bezirke, die eine schwefelgelbe Farbe aufweisen und verhältnismäßig leicht herausbröckeln,



Abb. 1. Von einer deutlichen Kapsel *K* begrenzter Solitär-tumor des linken Lungenunterlappens. *N* verfettete Nekrosbezirke. *B* Blutungen im Geschwulstparenchym. *Z* zylindrisch erweiterter Unterlappenbronchus.

während auf anderen, in einiger Entfernung dazu parallel gelegten Einschnitten sich an die Kapsel das eigentliche Geschwulstgewebe direkt anschließt. Das letztere besitzt einen grauweißen, teils einem etwas mehr bräunlichen Farbton. An einigen Stellen, besonders in den gut erhaltenen Randgebieten, ist eine gewisse Felderung des Geschwulstparenchyms deutlich erkennbar. Die zentralen Anteile der Geschwulst zeigen unregelmäßig begrenzte Blutungsherde. Daneben finden sich ausgedehnte graubraune, leicht bröckelnde Massen, zwischen denen hin und wieder die oben erwähnten schwefelgelben Bezirke eingestreut sind, welche hier teils eine rundliche Form und etwa Linsengröße besitzen, teils sehr unregelmäßig gestaltet sind, aber auch dann Bohnengröße nicht überschreiten. Die Geschwulst, bzw. ihre sogenannte Kapsel, ist fest mit dem umgebenden Lungengewebe verwachsen, welches eine derbe Konsistenz aufweist. Die Schnittfläche desselben ist im wesentlichen trocken und von mehr grauer Farbe. Sie wird nur von einzelnen streifig blauschwarz pigmentierten Gewebszügen unterbrochen. Unterhalb des Geschwulst-knotens gegen die Lungenbasis hin fallen innerhalb des Lungengewebes ein kirschgroßer, scharf begrenzter, gelblich-weißer Bezirk sowie einzelne stecknadelkopfgroße, unscharf begrenzte Herde der gleichen Art auf.

In den Ästen der Lungenschlagadern findet sich lediglich Leichengerinnel und flüssiges Blut. Die Luftröhrenäste enthalten in den oberen Lungenabschnitten mäßige Mengen gelblichtrüben, zähen Schleims. Darunter hat die Schleimhaut eine rote Farbe. In den unteren Abschnitten sind die Luftröhrenäste fast durchweg zylindrisch erweitert und enthalten reichlich dickes gelbes Sekret. Bei der Sonderung der vom linken Unterlappen Hauptast abzweigenden größeren Luftröhrenäste fällt auf, daß einer derselben blind an der Kapsel des geschwulstartigen Knotens endigt, während die übrigen mit der Sonde bis unter die Pleuraoberfläche verfolgbar sind. Die Lymphknoten der Lungenwurzel sind ziemlich schwarz. In ihrer Konsistenz sind sie nicht wesentlich verändert.

Histologisch besteht die Geschwulst der *Lunge* aus epithelialen Anteilen und einem verschieden stark entwickelten, gefäßführenden Bindegewebsgerüst. Letzteres verläuft teils als zarte bindegewebige Scheide zwischen den Epithelzellsträngen, teils umschließt es in feineren und größeren Zügen größere Epithelfelder, in welche hinein gefäßführende Sprossen dieses Gerüstes ziehen. Die größeren bindegewebigen Scheidewände enthalten die größeren, ernährenden Gefäße, deren feinere Verzweigungen wohl in bezug auf den Bau ihrer Wand als Capillaren bezeichnet werden können, jedoch abweichend von diesen zum Teil eine recht bedeutende Weite aufweisen. Vielfach müssen sie sogar besser als endotheliale Bluträume bezeichnet werden. Der Reichtum des Stromas an diesen weiten Blutgefäßen ist ungewöhnlich groß. Häufig tritt ihr begleitendes Stroma stark in den Hintergrund oder fehlt völlig.

Das eigentliche Geschwulstepithel ist besonders in den Randgebieten des öfteren in Strängen angeordnet, die entweder gerade oder mehr oder weniger gewunden verlaufen. Die einzelnen kubisch bis zylindrisch gestalteten Zellen eines jeden Stranges liegen vielfach palisadenartig nebeneinander. Ihr feinkörniges Protoplasma färbt sich gut mit Eosin. Ihr Kern ist von rundlicher bis leicht ovaler Form, ziemlich chromatinreich und enthält mehrere Kernkörperchen. Bisweilen wechselt die Färbbarkeit der Kerne in geringen Grenzen. Zumeist liegen sie in einem breiten mittleren Streifen des Zellstranges. Einzelne von ihnen finden sich jedoch auch unmittelbar an der Zellbasis. Mehrfach sind die Stränge palisadenartig angeordneter Zylinderzellen mit ihrer begleitenden, feinen Bindegewebs scheide quergetroffen, so daß der Eindruck einer von Zylinderzellen rosettenartig umgebenen Drüseneinheit entsteht. Jedoch sind meist in den Hohlräumen, welche den Eindruck eines Drüsenumens erwecken könnten, noch Teilstücke einer Capillare oder Bindegewebsreste sichtbar. Nicht selten finden sich Zylinderzelloseren, deren auffallend kleine Lichtungen keinen eigentlichen Inhalt aufweisen. Die Ähnlichkeit dieser Bildungen mit echten tubulösen Drüsen ist sehr groß. Ungemein charakteristisch sind Form und Anordnung der Geschwulstepithelen um die weiten Blutgefäße. Die Zellen stellen hier hochzylindrische Gebilde dar, welche das zarte Gefäßbindegewebe in regelmäßiger Anordnung palisadenartig umgeben oder in den Fällen, wo das Bindegewebe völlig fehlt, in der gleichen Weise unmittelbar dem Gefäßendothel aufsitzen (Abb. 2). Ihr leicht ovaler und ziemlich chromatinreicher Kern liegt stets in dem von der Basis — falls man das Gefäßendothel als Basis ansieht — abgewandten Zellbezirk. Mehr zum Geschwulstinneren hin finden sich Nester und Felder, deren epitheliale Zellen von recht unregelmäßiger Gestalt sind. Die Kerne dieser polygonalen Zellen sind vorwiegend rundlich und ziemlich chromatinreich. Ihre Größe zeigt mitunter einige Unregelmäßigkeiten, vereinzelt kommen Riesenkerne vor. Meist sind diese polygonalen Zellen, welche offenbar hinfälliger sind als die zylindrischen Formen, weitgehend aus ihrem Verband gelöst. Ihr Protoplasmaleib ist dann zerfetzt und nur noch in Resten vorhanden. An einer Stelle fallen Epithelfelder auf, welche verschieden große, runde Hohlräume umschließen, die eine homogene, von feinsten Bläschen durchsetzte Masse enthalten. Die Verbände polygonaler Epithelzellen, welche diese teils miteinander

in Zusammenhang stehenden Lichtungen umgeben, zeigen keine Besonderheiten in bezug auf ihre Zellgestalt, so daß diese Gebilde wohl als Lymphspalten (*Hamperl*) aufzufassen sind. Mitosen sind an keiner der beschriebenen Zellarten nachweisbar.

Vorwiegend im Geschwulstinneren finden sich neben ausgedehnten Blutungen Bezirke, die jegliche Zell- und Kernstruktur vermissen lassen und reichliche Einlagerungen von Fettsubstanzen aufweisen. Fettfärbungen an anderen noch gut erhaltenen Epithelzellkomplexen führten zu keinem Ergebnis. Ferner sei noch erwähnt, daß im Geschwulstparenchym mehrere kleine Spangen aus hyalinem

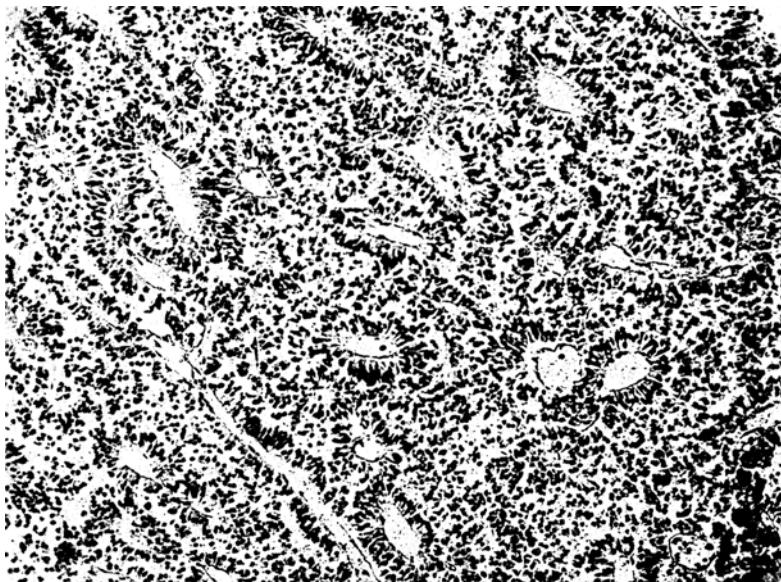


Abb. 2. Zahlreiche, nur aus Endothelrohren gebildete, weite Blutgefäße im Tumor der Lunge mit strahliger Einstellung des umgebenden Zylinderepithels. (Vergr. 130fach, Färbung Hämatox.-Eosin.)

Knorpel eingebettet sind, welche teils Verkalkungserscheinungen aufweisen. Daneben sind noch einzelne Schleimdrüschen erhalten. Nach ihrer Struktur handelt es sich fast ausschließlich um muköse Drüsen, während sich seröse Anteile nur ganz vereinzelt nachweisen lassen.

Das als Geschwulstkapsel bezeichnete Gebilde besteht vorwiegend aus einem kernarmen, vielfach hyalin degenerierten Bindegewebe, welches von wenigen Faserzügen glatter Muskulatur und dünnwandigen Blutgefäßen unterbrochen wird. Das Vorkommen einzelner Knorpelspangen sowie zahlreicher gemischter Drüsen vervollständigt noch die Zahl der mesenchymalen Bestandteile, welche gewöhnlich nur ein Bronchus aufweist. Die Abgrenzung dieser Kapsel gegenüber dem Tumorgewebe erscheint mehrfach verwischt. An zahlreichen Stellen dringen zarte, manchmal auch gröbere Geschwulstgewebsstränge, kaum von Stroma begleitet, zwischen die innersten Bindegewebsslagen vor (Abb. 3). Das außerordentlich zarte Gefäßbindegewebe, welches dieses infiltrierend wachsende Geschwulstepithel begleitet, zeigt, sofern es überhaupt mit Sicherheit nachweisbar ist, bezüglich seines Feinbaues keine wesentlichen Abweichungen von dem Stroma der übrigen Geschwulstanteile. Somit kann das Vorhandensein einer sogenannten Stromareaktion mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Mehrfach wird das Bindegewebe in den geschwulstnahen Anteilen der so genannten Kapsel durch nekrotische Massen unterbrochen, die reichlich Lipide enthalten und stellenweise in Verkalkung begriffen sind. Bisweilen finden sich recht ausgedehnte Nekrosebezirke nicht nur innerhalb der Geschwulstkapsel, sondern auch unmittelbar unterhalb derselben. Sie sind dann gegen das Geschwulstgewebe durch eine feine Bindegewebsslage abgegrenzt, welche auffallende Ähnlichkeit mit einer Kapselmembran besitzt, wie sie als Folge eines Demarkationsprozesses um



Abb. 3. Bei a_1 und a_2 infiltratives Wachstum des Geschwulstgewebes in die Kapsel. K Kapsel. T Tumorgewebe. (Vergr. 60fach, Färbung Hämatox.-Eosin.)

einen länger bestehenden Abscess auftreten kann. Es dürfte sich hier um Geschwulstmassen handeln, welche teils unmittelbar unterhalb der Kapsel, teils schon in dieselbe eingedrungen, in einen fettigen Gewebedetritus verwandelt worden sind. Eine Anzahl bedeutender kleinerer Nekrosebezirke findet sich ferner innerhalb der Kapsel in weiterer Entfernung vom eigentlichen Tumor, was daran denken läßt, daß auch ohne direkte Beziehung zum Tumorgewebe in der Kapsel degenerative Prozesse abgelaufen sind.

Das umgebende Lungengewebe ist überall frei von Geschwulstbestandteilen. Es zeigt eine erhebliche, der fortgeschrittenen Karnifikation entsprechende Verbreiterung des interstitiellen Bindegewebes. Daneben findet sich eine schwere, chronisch-eitrige Bronchitis mit Bronchiektasienbildung. Da einige Bezirke frische Entzündungsprozesse zum Teil mit Abscedierung aufweisen, muß diese kollaterale Pneumonie als eine chronisch-rezidivierende bezeichnet werden.

Die Versuche, durch Serienschnitte eine Beziehung der Geschwulst zu dem im Befundbericht erwähnten, blind an der Geschwulstkapsel endigenden, mittleren Bronchus aufzufinden, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. An keiner Stelle war ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen demselben und dem Geschwulstgewebe erkennbar.

Die auf vielen Schnitten getroffenen, dem Tumor anliegenden intrapulmonalen Lymphknoten weisen lediglich die Zeichen eines Sinuskatarrhs auf. Geschwulstgewebe findet sich in ihnen nicht.

Überblicken wir die gegebene Beschreibung des histologischen Baues der Lungengeschwulst, so ist, abgesehen von kleinen Einzelheiten, die weitgehende Übereinstimmung ihres Feinbaues mit den einleitend nach *Hamperl* charakterisierten Carcinoiden der Bronchialschleimhaut augenfällig. Palisadenzellen (*Hamperl*) und polygonale Zellen sind hier wie da die wesentlichen Geschwulstbestandteile. Eine gewisse Besonderheit scheinen diejenigen hochzyklindrischen Zellformen einzunehmen, welche in großer Regelmäßigkeit die zarten Gerüstsprossen mit den auffallend weiten Gefäßen strahlenartig umgeben oder letzteren unmittelbar aufsitzen. Allerdings weichen diese Zellen nur im Hinblick auf ihre Höhe etwas von denen ab, welche die erwähnten Epithelstränge aufbauen. Dennoch verdienen sie besonders erwähnt zu werden, zumal sie bei *Heck*, *Malkwitz* und *Ausbüttel*, die ebenfalls auf einen bedeutenden Blutgefäßreichtum bzw. auf ein Vorkommen von relativ weiten Bluträumen (*Malkwitz*) bei ihren mitgeteilten Fällen hinwiesen, nicht beobachtet werden konnten. Das Vorhandensein von echten Drüsennichtungen wird von *Malkwitz* als sehr wahrscheinlich angenommen, von *Hamperl* sogar in einigen Fällen als sicher bezeichnet. In meinem Fall kann echte Lumenbildung wie bei *Malkwitz* nur für möglich gehalten werden. Die Lichtungen, die in meinem Fall als Drüsenträume bezeichnet werden könnten, werden stets leer gefunden und enthalten nicht wie in den Fällen *Hamperls* ein Schleimtröpfchen. Auch sind die als Drüsenzellen angesehenen Zellgebilde bei *Malkwitz* höher und protoplasma-reicher als die übrigen Zellformen, was für meinen Fall nicht zutrifft. Schleimbildung in Palisadenzellen sowie das Auftreten von den als Onkocyten (*Hamperl*, *Priesel*) bezeichneten Zellformen lässt sich nicht feststellen. Die von mir beobachteten, ausgedehnten Nekrosen innerhalb des Geschwulstparenchyms, welche sich in nennenswertem Umfang nur noch bei *Geipel II* finden, sind offenbar durch das hohe Alter der Neubildung bedingt. Ihrem Vorhandensein braucht daher kein besonderes Gewicht beigelegt zu werden. Besondere Farbreaktionen, eine Versilberung nach *Bielschowsky* sowie Fettfärbungen guterhaltener Geschwulstzellen hatten kein nennenswertes Ergebnis. Das Auftreten von Riesenkernen wurde schon von *Kirch* erwähnt. Diese Beobachtung findet sich auch bei *Hamperl* und kann von mir nur bestätigt werden. Mitosen sind bei *Kirch* in reichlichem Maße vorhanden, bei den übrigen Autoren jedoch nur spärlich. In meinem Falle sind sie nirgends nachweisbar.

Die Anordnung des Geschwulstepithels in Strängen und Feldern ist außerordentlich gleichmäßig, wie sie eigentlich nur bei reifen gutartigen Gewächsbildungen zu finden ist. Die Geschwulst stimmt also auch in

ihrem histologischen Gesamteindruck völlig mit den von *Geipel* und *Hampel* beschriebenen Neubildungen überein, deren Ruhe und Regelmäßigkeit in ihrer geweblichen Struktur als eine dieser Geschwulstgruppe in hohem Maße zukommende Besonderheit hervorgehoben wird.

Das bindegewebige Stroma ist in Übereinstimmung mit den Fällen *Hampels*, *Geipels* u. a. nicht besonders stark entwickelt. Eine Stromareaktion am Geschwulstrande fehlt ebenfalls.

Die bisher im Schrifttum mitgeteilten Fälle von Bronchialtumoren, die zur Gruppe der Carcinoide gerechnet werden müssen, sind stets von einer gut ausgebildeten Bindegewebskapsel umgeben. Diese stellt offenbar einen mehr oder minder gut erhaltenen Teil der Bronchialwand dar, von welchem die Geschwulst ihren Ausgang genommen hat (*Geipel*, *Hampel*). Auch in meinem Fall kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die bindegewebige Geschwulstkapsel mit ihrem Gehalt an glatten Muskelfasern, Knorpelspangen und gemischten Drüsen als Rest des Bronchus aufzufassen ist, der den Mutterboden der Geschwulst geliefert hat und in welchen hinein ihre Entwicklung zu einer ungewöhnlichen Größe erfolgt ist. Das infiltrative Wachstum des Geschwulstepithels innerhalb der umgebenden Bronchialwand ist nirgends sonderlich tiefgreifend. Immerhin dürfte das Vorhandensein kleiner Spangen hyalinen Knorpels sowie einzelner Inseln von bronchialen Schleimdrüsen inmitten des Geschwulstparenchyms beweisen, daß im Laufe der Entwicklung der Geschwulst an verschiedenen Stellen eine beachtliche Ausbreitung der Tumornbestandteile in den als Kapsel fungierenden Bronchus stattgefunden haben muß (*Hampel*).

Nach der ausführlichen Darstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde des Lungentumors und dem kurzen Vergleich der wesentlichsten Beobachtungen meines Falles mit den bisher beschriebenen anderer Autoren wenden wir uns nun der Betrachtung der Geschwulstknoten in der Leber zu.

Die *Leber* ist mittelgroß, von fester Konsistenz. Maße: 26 : 23 : 6 cm. Gewicht: 1600 g. Ihre Oberfläche ist, abgesehen von einigen Verwachsungsstellen zum Zwerchfell hin, glatt, gelblich-braunrot. Unter der zarten Kapsel wölben sich verschiedentlich mehrere Geschwulstknoten von grauweißer Farbe und wechselnder Größe etwas vor. Auf der Schuittfläche ist das Lebergewebe mehr dunkelbraunrot mit einer sehr deutlich sichtbaren, regelmäßigen Läppchenzeichnung. Es enthält zahlreiche, rundliche Geschwulstknoten von Kirschkern- bis Taubeneigröße, die gegen die Umgebung gut abgegrenzt sind, ohne daß sie eine eigentliche Kapsel besitzen (Abb. 4). Das angrenzende Lebergewebe erscheint schon makroskopisch etwas komprimiert. Die Farbe dieser Knoten ist im wesentlichen grauweiß, jedoch sind in den mehr zentralwärts gelegenen Anteilen vielfach ausgedehnte, fleckige, dunkelrote Bezirke vorhanden, die offenbar Blutungen darstellen. Diese sind stellenweise von den schon bei der Beschreibung der Lungen erwähnten schwefelgelben Nestern und Strängen unterbrochen. Letztere sind hier nur bedeutend feiner und spärlicher. Die dort ebenfalls beobachtete Felderung des Geschwulstparenchyms läßt sich bei den Geschwulstknoten der Leber nur andeutungsweise

feststellen. Der Blutgehalt der Leber ist im ganzen beträchtlich. Die Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten, desgleichen nicht die größeren Gallengänge. Die portalen Lymphknoten sind klein und blaß.

Die Geschwulstknoten in der Leber sind, was ihre feinere *histologische Struktur* anbetrifft, wesentlich besser erhalten als der große Solitär-tumor der Lunge. Jeder dieser Knoten stellt ein fast ausschließlich aus epithelialen Anteilen bestehendes Gewächs dar, welches von ganz zarten Gerüstsprossen durchsetzt ist, die feinste Capillargefäße mit sich führen. Nur äußerst selten ist das Bindegewebe etwas stärker entwickelt und umschiedet dann zuweilen ein größeres, ernährendes Gefäß. Gröbere bindegewebige Scheidewände, wie sie in dem Solitär-tumor der Lunge festgestellt und beschrieben worden sind, fehlen gänzlich. Auch haben die vielen, in dem zarten Stroma verlaufenden Capillaren durchweg eine ziemlich enge Lichtung gegenüber den vielfach ausgesprochen weiten Gefäßen in dem Tumor der Lunge.



Abb. 4. Geschwulstknoten in der Leber. Die größeren weisen ausgedehnte Blutungen auf.

Das oben erwähnte spärliche Bindegewebsgerüst bildet auf der einen Seite die Scheide zwischen einem Gitterwerk verschieden stark gewundener und girlandenartig verlaufender Epithelstränge, zum anderen umschließt es größere, unregelmäßig gestaltete Epithelfelder. Die Epithelzellen, welche jeden dieser Stränge aufbauen, gleichen im wesentlichen denjenigen Zylinderzellformen, die im histologischen Befund des Lungentumors als ausschließliche Bestandteile der „Palisadenzellstränge“ (*Hampert*) beschrieben worden sind, so daß es sich erübrigts, weitere Feinheiten noch einmal hervorzuheben (Abb. 5). Sehr häufig werden drüsenartige Bildungen vorgetäuscht, wenn ein Stromazapfen mit den umgebenden Palisadenzellen auf dem Schnitt quergetroffen ist. Jedoch lassen sich in den meisten Fällen noch ein feiner Rest von Bindegewebe und einzelne Erythrocyten nebst Resten einer Capillare im vermeintlichen Drüsenumlumen nachweisen. Die Ähnlichkeit mit echten Drüsenebildungen wird noch größer, wenn die Lichtungen vollkommen leer erscheinen. Hier ist offenbar der feine, im Untergang begriffene Inhalt, falls er nicht schon durch Resorption beseitigt worden ist, postmortal vollständig zugrunde gegangen und seine Reste sind durch die histologischen Behandlungsmethoden herausgebrockelt und herausgespült worden. Aus diesen genannten Gründen und auch im Hinblick darauf, daß diejenigen prismatischen Palisadenzellen, welche für Drüsenzellen gehalten werden könnten, sowohl färberisch als auch in ihrem Feinbau genau denen gleichen, die noch Gefäß- oder Bindegewebsreste enthaltende Lichtungen umgeben, sind die beobachteten und oben beschriebenen Bildungen keinesfalls als echte Drüsen anzusehen. Letztere sind in den vorliegenden Präparaten mit Sicherheit nirgends nachzuweisen.

Gegen das Innere der Geschwulst verbreitern sich mehrfach die erwähnten Palisadenzellstränge zu verschiedenen großen Nestern und Feldern, welche durch die

relativ zarten Bindegewebszüge unvollständig voneinander getrennt werden (Abb. 6). Feinste, bisweilen gefäßführende Sprossen dieses Stromas ziehen in die Epithelzellkomplexe hinein, um sich in ihrem Innern zu verlieren. Die Zellen, welche am Aufbau dieser Felder beteiligt sind, stimmen in jeder Beziehung überein mit den polygonalen Zellen, die in dem Tumor der Lunge beobachtet wurden. Bezüglich



Abb. 5. Fast ausschließlich aus Palisadenzellsträngen *P* aufgebautes Randgebiet einer Lebermetastase. *L* von Fettvakuolen durchsetztes Lebergewebe. (Vergr. 130fach, Färbung Hämatox.-Eosin.)

weiterer Einzelheiten kann somit auf die dort gegebene Beschreibung derselben verwiesen werden. Riesenzell- oder kernähnliche Bilder sind nirgends vorhanden. Innerhalb des Parenchyms besonders der größeren Geschwulstknoten finden sich mehr oder minder ausgedehnte Blutungen. Die Abgrenzung dieser Gewächsbildungen gegen das umgebende Lebergewebe ist scharf, wenn auch eine eigentliche Kapsel fehlt. Eine Stromareaktion am Geschwulstrand läßt sich nicht feststellen.

Der histologische Befund der geschwulstartigen Neubildungen der Leber gleicht, wie aus der eben gegebenen Beschreibung hervorgeht, bis in seine Einzelheiten dem des Solitärtaumors der Lunge. Diese Über-

einstimmung läßt den Schluß zu, daß es sich hier um einen außerordentlich seltenen und bisher vielleicht von *Baumgarten* ebenfalls beobachteten Fall von Metastasenbildung eines Carcinoids der Bronchialschleimhaut in der Leber handelt. Bei der Durchsicht des Schrifttums finden sich wohl einige Fälle, die eine krebsige Ausartung gutartiger Bronchialtumoren beweisen sollen. So beschreibt *Boemke* ein histologisch sicher gestelltes Cylindrom des linken Hauptbronchus, welches sowohl polypös



Abb. 6. Unvollkommene Aufteilung der zentralen Anteile einer Lebermetastase in Epithelfelder. Rechts oben besonders deutliche Zylinderzellrosetten um Gerüstsprossen.
(Verg. 110fach, Färbung Hämatox.-Eosin.)

in die Lichtung vorragt als auch entlang einiger Hauptverzweigungen des Bronchialbaumes sich ausbreitet und diese zum Teil völlig ausfüllt. Diese Beobachtung *Boemkes* ist bei *Hamperl* ebenfalls erwähnt, jedoch wird sie von diesem nicht als beweisend für den bösartigen Charakter der Wucherung angesehen, da ein gewisses infiltratives Wachstum sowohl bei Cylindromen als auch bei Carcinoiden die Regel ist. Mir erscheint es jedoch sehr schwierig, eine scharfe Grenze zwischen den Begriffen des gutartigen infiltrierenden und bösartig destruierenden Wachstums zu ziehen. Vielmehr wird es letzten Endes, solange Metastasen in den übrigen Organen nicht vorhanden sind, immer eine Sache der persönlichen Einstellung des Untersuchers bleiben, ob eine Geschwulst wie im Falle *Boemkes* trotz stark ausgeprägten, die ganze Bronchialwand durchsetzenden und in das angrenzende Lungengewebe hineinwuchernden,

infiltrativen Wachstums noch als gutartig zu bezeichnen ist oder nicht. Es ist sogar möglich, daß Metastasen einer Geschwulst in entfernteren Organen beobachtet werden und man dennoch, wie weiter unten ausgeführt werden soll, über den gut- oder bösartigen Charakter der betreffenden Neubildung im Zweifel sein kann. 2 weitere von *Wessler* und *Rabin* mitgeteilte und von *Hamperl* ebenfalls angeführte Fälle krebsig ausgearteter, gutartiger Bronchialtumoren sind leider nicht mit genügender Genauigkeit und Ausführlichkeit dargestellt, so daß hier der Einwand *Hamperls*, es könnte sich den Beschreibungen nach ebensogut um ein primär polypöses Carcinom handeln, ohne Zweifel gerechtfertigt ist. Eine Sonderstellung nimmt jedoch trotz der Kürze der Beschreibung der schon mehrfach erwähnte Fall *Baumgartens* ein. Die von *Baumgarten* betonte, stark ausgeprägte Reife der Geschwulstbestandteile war für *Hamperl* ein möglicher Beweis für die Annahme, daß eine „krebsige Ausartung“ ursprünglich gutartiger Bronchialtumoren, nämlich daß sie Metastasen setzen, „ohne Änderung ihres Feinbaues“ eintreten könnte. Derartige Fälle sind bekanntlich bei den Carcinoïden des Dünndarms mehrfach beobachtet worden, so daß die Ansicht *Hamperls* zweifellos zu Recht besteht. Allerdings möge es mir an Hand meines Falles gestattet sein, einige Bedenken gegenüber der Formulierung *Hamperls*, „krebsige Ausartung ohne Änderung des Feinbaues“ zu äußern. Es ist meiner Ansicht nach nicht ohne weiteres angängig, daß allein das Auftreten von Metastasen einer epithelialen Gewächsbildung als eine krebsige Ausartung bezeichnet wird. Die Bezeichnung „Krebs“ umfaßt allgemein bösartige epitheliale Neubildungen, wenn man von dem etwas verschwommenen Begriff der „gutartigen Basalzellkrebs“ (*Krompecher*) absieht. Zwar gelten nach den Begriffsbestimmungen der allgemeinen Pathologie Geschwülste, sofern sie Metastasen setzen, in der Regel für bösartig, denn gewöhnlich führen letztere rasch zum Tode des Geschwulsträgers. Diese Tatsache ist auch von *Hamperl* mit zur Voraussetzung für seine oben erwähnte Formulierung gemacht worden. Allerdings wird in einer seiner späteren Arbeiten¹ klar zum Ausdruck gebracht, daß die Metastasenbildung einer Geschwulst allein kein Kriterium ihrer Bösartigkeit ist. Vielmehr „stellt jede Geschwulstart gewissermaßen eine Einzelindividualität dar, die gestaltlich und biologisch, besonders aber in ihrem Verhalten zum Leben ihres Trägers — ob gut- oder bösartig — untersucht und gewertet werden muß“ (*Hamperl*). Was das später noch genauer erörterte „klinische“ Verhalten der von mir mitgeteilten Geschwulst sowie ihrer Metastasen anbetrifft, so muß schon an dieser Stelle betont werden, daß letztere bei der Patientin keinerlei Krankheitsscheinungen verursacht haben. Berücksichtigt man daneben die histologischen Besonderheiten dieser Gewächsbildung und ihrer Metastasen, insbesondere das Fehlen der Zellatypien und Mitosen sowie

¹ *Hamperl*: Klin. Wschr. 1940 II.

die weitgehende Ausdifferenzierung des Geschwulstgewebes, so wird man sich kaum entschließen können, die Neubildung als krebsig ausgeartetes Carcinoid der Bronchialschleimhaut zu bezeichnen, selbst wenn man diesen Begriff durch den Zusatz „ohne Änderung des Feinbaues“ bedeutend einschränkt. Daher möchte ich den von mir beobachteten und ausführlich beschriebenen Fall von Metastasenbildung eines Carcinoids der Bronchialschleimhaut in der Leber wohl als ein weiteres Beweisstück für die grundsätzliche Richtigkeit der Ansicht *Hampers* aufgefaßt sehen, nämlich daß ein histologisch gutartiges Bronchialcarcinoid ohne irgendeine Änderung seiner typischen geweblichen Struktur Metastasen setzen kann. Jedoch halte ich es auf Grund der oben angeführten Überlegungen für angebracht, einem Bronchialcarcinoid, wenn es einmal, ohne seinen Feinbau zu ändern, sogar Metastasen setzt, dennoch seine Sonderstellung innerhalb der allgemeinen Geschwulstlehre zu belassen. Denn auch in diesem Falle wird die Bösartigkeit sicherlich stets nur eine beschränkte sein, so daß ein solches *metastasierendes Carcinoid der Bronchialschleimhaut* weder im pathologisch-anatomischen noch im klinischen Sinne mit vollem Recht als krebsig ausgeartet bezeichnet werden kann.

Über den Ausgangspunkt dieser Geschwülste sind im Laufe der Zeit die verschiedensten Theorien entstanden. Jedoch ist keine von ihnen — das möge zu Anfang gleich festgestellt werden — durch eine einwandfreie Beobachtung bewiesen. Während bei *Kreglinger*, *Heck* und *Malkwitz* die Theorie der Versprengung von Epithelkeimen zur Grundlage ihrer Erörterungen über den Ursprung dieser Geschwülste gemacht wird, befürwortet *Geipel* hingegen die Ansicht *Kirchs*, welcher die Entwicklung vom Epithel der Bronchialschleimhaut für wahrscheinlich hält und spricht im Sinne *Krompechers* von gutartigen Basalzellkrebsen der Bronchialschleimhaut. *Hampel* neigt in seinen Ausführungen mehr dazu, in Analogie zu der sicher erscheinenden Herkunft der Bronchialeylindrome die bronchialen Schleimdrüsen als den Mutterboden dieser Bronchialgeschwülste anzunehmen. Was den von mir mitgeteilten Fall anlangt, so ist es nicht möglich, zu den theoretischen Erwägungen entscheidend Stellung zu nehmen. In meinem Fall ist weder das bronchiale Schleimhauptepithel, zu dem eine Beziehung herzuleiten wäre, an irgendeiner Stelle erhalten, noch ist der Übergang von Schleimdrüseneipithel in Geschwulstgewebe nachzuweisen.

In bezug auf das *klinische Verhalten* der von mir mitgeteilten Lungengeschwulst bestehen insofern Abweichungen von den Beobachtungen anderer Autoren, als dieses Carcinoid der Bronchialschleimhaut trotz seiner ungewöhnlichen Größe dank seines ziemlich weit peripheren Sitzes im Bronchialbaum offenbar während der vielen Jahre seines Bestehens kaum Beschwerden gemacht hat. Jedenfalls waren anamnestisch dafür keine Angaben zu erhalten. Dennoch ist dieser Tumor

nicht ohne Einfluß auf das umgebende Lungengewebe geblieben. Die anatomisch festgestellten, ausgedehnten Bezirke chronisch-rezidivierender entzündlicher Veränderungen sowie die Pleuraverwachsungen über dem linken Untergeschoß mögen hierfür als Beweis angesehen werden. Daß der Blick der untersuchenden Ärzte nicht auf das Bestehen einer Lungenerkrankung an sich hingelenkt wurde, ist insofern verständlich, als im Vordergrund des Krankheitsbildes zweifellos das Mitralvitium stand, auf welches die Atemnot und der Bronchialkatarrh wahrscheinlich allein zurückgeführt wurden. Jedoch kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die durch den Tumor bedingten Lungenveränderungen sowohl wesentlich zum schlechten Allgemeinzustand der Kranken beitrugen, als auch schließlich das Versagen des Herzens beschleunigten.

Die metastatischen Carcinoidknoten in der Leber konnten wahrscheinlich wegen ihrer relativ geringen Anzahl, der im ganzen fehlenden Lebervergrößerung und der recht ansehnlichen Entwicklung des subeutanen Bauchdeckenfettpolsters bei der Kranken nicht diagnostiziert werden. Da noch genügend funktionstüchtiges Lebergewebe vorhanden war und Kompressionserscheinungen am Choledochus nicht bestanden, sind sie klinisch nicht in Erscheinung getreten. Die Beobachtung derselben ist somit in meinem Fall lediglich vom pathologisch-anatomischen Standpunkt von Interesse. Sie lehrt, daß einem gewöhnlichen Carcinoid der Bronchialschleimhaut neben der Tendenz zu einem gewissen infiltrativen Wachstum auch die Fähigkeit der Metastasenbildung innewohnt, ohne daß es deshalb den Charakter der Gutartigkeit verliert.

Zusammenfassung.

Es wird über einen reichlich hühnereigroßen Lungentumor berichtet, der histologisch die wesentlichen Merkmale der von *Hamperl* beschriebenen und von ihm als Carcinoide bezeichneten Geschwülste der Bronchialschleimhaut aufweist. Da sich außerdem in der Leber Geschwulstknoten finden, die in ihrer histologischen Struktur völlig mit der des Solitärtumors in der Lunge übereinstimmen, wird ausgeführt, daß es sich hier um Metastasen dieses Carcinoids der Bronchialschleimhaut handelt. Somit kann die von *Hamperl* angedeutete Möglichkeit der Metastasenbildung eines Bronchialcarcinoids ohne Änderung seiner typischen geweblichen Struktur für bewiesen betrachtet werden. Jedoch werden gegenüber der Auffassung *Hamperls*, daß das Auftreten von Metastasen bei einem gewöhnlichen Bronchialcarcinoid als eine „krebsige Ausartung“ desselben „ohne Änderung des Feinbaues“ anzusehen ist, einige Bedenken erhoben, da diese Formulierung weder pathologisch-anatomisch noch klinisch vollauf gerechtfertigt ist. Es wird daher vorgeschlagen, einer derartigen Geschwulst, selbst wenn sie ohne Änderung

ihres geweblichen Feinbaues Metastasen gesetzt hat, auch weiterhin die von *Hamperl* scharf umrissene Sonderstellung unter den epithelialen Tumoren einzuräumen.

Schrifttum.

- Aschoff*: Pathologische Anatomie, Bd. 1, 8. Aufl. 1936. — *Ausbüttel*: Frankf. Z. Path. **53**, 46 (1939). — *Baumgarten*: Zbl. Path. **67**, 349 (1937). — *Boenke*: Virchows Arch. **288**, 641 (1933). — *Eicken, v.*: Zbl. Hals- usw. Heilk. **31**, 235 (1938). — *Feyrer*: Beitr. path. Anat. **86**, 663 (1931). — Erg. Path. **29**, 307 (1934). — *Gripel*: Frankf. Z. Path. **42**, 516 (1931). — *Greineder*: Zbl. Hals- usw. Heilk. **31**, 235 (1938). — *Hamperl*: Virchows Arch. **286**, 811 (1923); **298**, 327 (1936); **300**, 46 (1937). — Klin. Wschr. **1940** II. — *Heek*: Inaug.-Diss. Bonn 1916. — *Heine*: Verh. dtsch. path. Ges. **1927**, 293. — *Horn*: Virchows Arch. **190**, 414 (1907). — *Kahler*: Zbl. Path. **67**, 349 (1937). — *Kirch*: Zbl. Path. **28**, 545 (1917). — *Kreglinger*: Frankf. Z. Path. **12**, 135 (1913). — *Krompecher*: Arch. f. Laryng. **31** (1918). — Beitr. path. Anat. **79** (1919). — *Malkowitz*: Frankf. Z. Path. **26**, 189 (1922). — *Marchesani*: Frankf. Z. Path. **30**, 158 (1924). — *Müller*: Inaug.-Diss. Halle 1882. — *Priesel*: Zbl. Path. **67**, 349 (1937). — *Rippert-Hamperl*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, 12. Aufl. 1939. — *Weiser*: Wien. klin. Wschr. **1937** II, 1665. — *Wessler and Rabin*: Amer. J. med. Sci. **183**, 164 (1932). — *Womack and Graham*: Arch. of Path. **26**, 165 (1938).