

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité
(Leiter: Prof. R. RÖSSLE).

Über die Metastasierung bösartiger Geschwülste auf dem Schleimhautwege und ihre Bedeutung für das Problem der Malignität.

Von
R. RÖSSLE.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. September 1948.)

Bei der Erörterung der Frage, ob eine Metastasierung auf dem Schleimhautwege vorkommt, ist eine Verständigung über den Umfang des Begriffs Metastase im vorhinein erforderlich. Im Falle einer etwaigen infektiösen Natur des Krebses ist eine doppelte Form der Metastase möglich: Erstens eine Verschleppung und Neuansiedlung des Erregers als solchen, also ein Vorgang, der im weiteren Reich der Mikroorganismen uns durchaus geläufig ist, etwa bei der Metastasierung von Eitererregern, Pilzen usw. In diesem Falle ist ein Transport durch Zellen nicht erforderlich und selbst unter der Voraussetzung, daß das Virus seiner Natur nach ein intracelluläres und an die Zellen eines ersten Krebses verhaftet wäre, würde die Möglichkeit bestehen, daß es, frei gekommen und intracanalicular weiter verfrachtet, an einer zweiten Stelle desselben Schleimhautweges auf gleichem Boden eine gleiche Geschwulst erzeugt. Oder es wäre etwa beim Übergang aus Mundhöhle oder Speiseröhre in Magen und Darm nicht einmal erforderlich, daß die beiden Krebse die gleiche Bauart und die gleichen Parenchymzellen besitzen müßten.

Beispiele dieser Art wären leicht in größerer Zahl beizubringen, etwa gleichzeitiger zerfallender Plattenepithelkrebs der Oberkiefergegend und Adenocarcinom des Magens neben Magenpolyp (Sekt.-Nr. 19/31, 66jähriger Mann). Da die Serosa außen am Magenkrebs strangförmig verwachsen war, so war ein Ulcuscarcinom wahrscheinlich und somit die Frage aufgeworfen, ob etwa gar die peptische Geschwürbildung durch Beseitigung des Epithelschutzes die „Krebsimpfung“ an zweiter Stelle begünstigt haben könnte. Letztere Annahme erscheint angesichts ähnlicher gelagerter Fälle nicht ganz abwegig. So fand sich bei einem mit tuberkulöser Lungenschwindsucht behafteten 56jährigen Manne (Sekt.-Nr. 691/32) ein geschwüriges Carcinom des rechten Stimmbandes und ein zweiter, als Schleimhautmetastase dieses ersten angesehener papillomatöser Krebs der aryepiglottischen Falte, in dessen Innerem sich tuberkulöse Veränderungen dieser Stelle ergaben.

Voraussetzung wäre dabei freilich, daß es sich nicht um ein Virus handelt, das auf eine beschränkte Epithelart spezifisch abgestimmt

wäre, sondern um ein mehr ubiquitäres oder multipotentes, wie ein solches von gewissen englischen Krebsforschern angenommen wurde (ANDREWES). Dieser Annahme gegenüber steht die entgegengesetzte, ebenfalls schon vertretene Ansicht, daß die hypothetischen Krebsviren jeweils Parasiten bestimmter Epithelarten, also die örtlich verschiedenen Krebse ätiologisch verschiedene „Epitheliosen“ wären, wofür etwa die ansteckenden Warzen oder das SHOESCHE Papillom sprechen könnten.

Angewendet auf unsere Frage von der Metastasierung auf dem Schleimhautwege würden die beiden genannten Möglichkeiten über die Natur etwaiger Krebserreger folgendes besagen: Im ersten Falle — Metastasierung eines Krebserregers — können Krebse zweier Körperorte, die in offener Schleimhautverbindung miteinander stehen, die Beziehung von Primärtumor und Metastase zueinander haben; sie müßten nicht einmal von gleicher Art sein. Also würden etwa Doppelkrebs des Verdauungskanals, wie etwa Zungen- und Magenkrebs, Gallenblasen- und Dickdarmkrebs, ursächlich zusammengehören.

Im anderen Falle — Metastasierung durch Zellen — würde man den metastatischen Charakter des zweiten, im allgemeinen weiter abwärts gelegenen Tumors nur anerkennen können, wenn er denselben Bau wie der höher im Schleimhautsystem gelegene andere Tumor besäße. Nur dieser Fall kommt hier zur Erörterung; denn bei der heutigen Unklarheit über die Ätiologie der menschlichen Schleimhautkrebsen müssen wir uns zunächst an die morphologische Übereinstimmung zweier solcher Krebse halten. Es wird sich also im folgenden nur um die kritische Beurteilung von Vorkommnissen handeln, wo gleichgeartete Krebse *ohne andere erkennbare Verbindung* an demselben Schleimhautweg ansaßen. Ich habe im Anschluß an einige auffällige Beobachtungen mein Augenmerk seit mehr als 20 Jahren auf solche Vorkommnisse gerichtet und einige Erfahrungen gesammelt, die vielleicht mitteilungswert sind. Im übrigen sind diese Beobachtungen auch unabhängig von der Virusfrage; denn im Grunde handelt es sich um die Klärung der Möglichkeit von Implantationsmetastasen auf Schleimhäuten durch die gleichen Geschwulstzellen, welche dazu auf serösen Häuten ohne weiteres befähigt sind. Die Seltenheit der Metastasen auf dem Schleimhautweg im Vergleich zur Häufigkeit anderer Impfmetastasen verringert nicht, sondern betont eher ihre theoretische Bedeutung. Worauf der bisher ohne weitere Erörterungen angenommene Unterschied zwischen serösen und Schleimhäuten dabei in Wirklichkeit beruht, ist meines Wissens nicht hinreichend geklärt; Fragen des „Nährbodens“ für Geschwulstzellen und der örtlichen Fixierung im Zusammenhang mit „Epithelschutz“ und mit „Resorption“, sowie die Möglichkeit eines besonderen hohen Grades von

Malignität spielen eine Rolle. Nicht alle Krebsforscher lehnen die Metastasierung auf dem Schleimhautwege ab. M. BORST z. B. gibt diese Möglichkeit in seiner Allgemeinen Pathologie der Geschwülste (Leipzig 1924, S. 33) ohne weiteres mit den Worten zu: „Fälle von multiplen gleichartigen Geschwülsten im Bereich großer Röhrensysteme des Körpers können so gedeutet werden, daß nach Einbruch der primären Geschwulst in die Lichtung Tumorzellen im Lumen verschleppt und an anderen Stellen des Systems festgehalten wurden, so daß sie von neuem in die Wand eindringen und zu metastatischen Geschwülsten heranwachsen konnten.“ BORST vergleicht diese Entstehung mit derjenigen der sog. Kontakt- oder vis-à-vis-Carcinome. Ein grundsätzlicher Unterschied ist zwar in der Tat kaum anzunehmen: in beiden Fällen wäre zu fragen, ob die Inokulation der malignen Zellen in die Haut oder Schleimhaut (etwa von Lippe zu Lippe) auch ohne unterstützenden Epitheldefekt möglich ist; ein Unterschied läge aber in dem Umstand, daß letzterer bei Kontaktkrebsen viel eher vorauszusetzen ist, da die Berührung mit einem vielleicht schon entzündeten oder mechanisch scheuernden Tumor durch Epitheldefekte auf der Gegenseite die Inokulation von Tumorzellen erleichtert haben kann. Von älteren Fachgenossen sind z. B. E. KLEBS und J. ORTH, neuerdings auch LETULLE für die Metastasenbildung auf und durch die Schleimhäute eingetreten; von chirurgischer Seite hat diese Ansicht auch Verteidiger gefunden (CZERNY, HOCHENEGG, zit. nach HEIDENHEIN). In diesem Zugeständnis lag damals gleichzeitig ein möglicher weiterer Schritt, nämlich die Bejahung der Ansteckung durch Übertragung von Mensch zu Mensch.

Im Gegensatz zu BORST lehnen andere, ich nenne aus dem neueren Schrifttum nur WALTHER, BORRMANN und BÜNGELER, die Entstehung von Metastasen durch Transport von Geschwulstzellen auf dem Schleimhautwege ab und zwar mit der Begründung, daß unversehrtes Epithel das Eindringen von bösartigen Geschwulstzellen verwehre und daß — besonders auf weitere Strecken — die meist schon von vornherein beschädigten, sich abstoßenden Teile nicht mehr wachstumsfähig sein dürften. Wenn man bedenkt, wie verhältnismäßig selten es gelingt, aus dem Sputum bei zerfallenden Bronchialkrebsen diese zu diagnostizieren¹, leuchtet das letztgenannte Bedenken ohne weiteres (vgl. S. 504) ein. Dabei liegt die Annahme einer intracanalikulären Ausbreitung des Lungenkrebses angesichts der sog. Krebspneumonien mit Ausfüllung der Alveolen durch Krebszellen durch ihre Verbreitung auf dem Bronchialweg besonders nahe und stößt, wie die Ausführungen von A. DIETRICH (1941) zeigen, offenbar kaum auf Zweifel. Im allgemeinen wird man ja bei Vorhandensein zweier gleichartiger Krebse an einem

¹ Dies sei im Hinblick auf die neueren gegenteiligen Angaben von PAPANIKOLAOU betont.

Röhrensystem überhaupt eher zur Annahme einer Zusammengehörigkeit der beiden neigen, wenn sie nahe beieinander liegen und nicht etwa in der Entfernung von Magen und Dickdarm; im letzteren Fall wird man von vornherein eher an zwei primäre Carcinome denken.

Andererseits wird man mit der Deutung einer Schleimhautmetastasierung um so vorsichtiger sein müssen, je näher benachbart 2 Schleimhautkrebs sind, weil in solchen Fällen etwa vorhandene Lymph- und Blutgefäßverbindungen unter Umständen schwer auszuschließen sind. Es sei nur auf die häufige, schon mit bloßem Auge feststellbare krebsige Lymphangitis der Submucosa der Speiseröhre bei Kardiakrebs oder Ösophaguscarcinom hingewiesen; dabei sieht man zunächst von der Schleimhautseite vielleicht nur zwei, möglicherweise handbreit auseinanderstehende Schleimhautkrebs; bei genauerem Zusehen und erst recht bei histologischer Untersuchung entdeckt man längere verbindende Stränge in Form einer carcinomatösen Lymphangitis der Submucosa. Ähnliches geschieht leicht an anderen Stellen mit einem sehr reichen und weitreichenden Lymphgefäßnetz, wie am uropoetischen System (s. unten). Auch BÜNGELER macht auf den histologischen Nachweis versteckter lymphogener Ausbreitung bei Doppelkrebsen an Schleimhäuten aufmerksam. In einem Falle von dreifachem Speiseröhrenkrebs (Sekt.-Nr. 41/27, Basel, 60jähriger Mann) war der lymphangiotische Zusammenhang nur für 2 Carcinome zu erweisen; diese saßen an bekannten Prädilektionsstellen. In einem Falle von dreifachem zottigen Magenkrebs fand sich ebenfalls sozusagen eine „unterirdische“, d. h. submuköse Verbindung durch krebsige Lymphangitis (Sekt.-Nr. 1313/31).

Fälle mit ungewöhnlich ausgreifender, auch retrograder lymphogener Aussaat, wie ein solcher durch meinen Schüler OBIDITSCH mitgeteilt wurde (Sekt.-Nr. 1312/38) (Lymphangitische Ausbreitung eines Magenkrebses in der Magenschleimhaut und in sämtlichen Lymphwegen des Rumpfes und Halses, sowie zahlreichen Schleimhäuten, darunter lymphogene Ausbreitung vom Ureter in die Blase), mahnen in dieser Beziehung zur Vorsicht. Desgleichen das Vorkommen ausgedehnter lymphangitischer Ausbreitung von Krebs in ein und derselben Schleimhaut; so beobachtete ich einmal ausgehend von einem exstirpierten Kehlkopfcarcinom die Unterwucherung der Luftröhrenschleimhaut bis zur Bifurkation der Trachea (Sekt.-Nr. 610/35, 50jähriger Mann).

Es kommt für den Nachweis der intracanalikulären Metastasierung erschwerend hinzu, daß dem zweiten, im Röhrensystem weiter abwärts gelegenen Krebs fast nie anzusehen ist, ob er von der Submucosa nach oben durch die Schleimhaut oder umgekehrt von letzterer nach der Submucosa gewachsen ist. Daß es in der Tat auch recht erstaunliche

hämatogene Metastasen in Schleimhäuten gibt, dafür mögen als Beispiele ein von mir beobachteter Fall von isolierten Zahnfleischmetastasen eines Adenocarcinoms des Mastdarms, weiter von einer Metastase der Stirnhöhle bei Plattenepithelkrebs der linken Lunge (Sekt.-Nr. 613/46, 77jähriger Mann) und einer Metastase der Epiglottis bei Adenocarcinom der Niere (Sekt.-Nr. 717/30) genügen. Es gibt sogar Fälle, die eine absonderliche Neigung zu multiplen Schleimhautmetastasen bei mangelnden oder spärlichen anderen Metastasen zeigen: bei einem primären Pankreaskrebs (möglicherweise aber Schilddrüsencarcinom) (Sekt.-Nr. 104/31, 51jähriger Mann) fanden sich multiple Metastasen in Bronchien (!), Magen, Gallenblase und Dünndarm (hier geschwürig). Als belanglos muß natürlich der Befund von mehrfachen Geschwülsten am selben Schleimhautrohr angesehen werden, wenn gleichzeitig sehr zahlreiche andere Schleimhautmetastasen vorliegen, wie etwa bei einer Melanosarkomatose, die unter anderem die beiderseitige Nierenbecken- und die Harnblasenschleimhaut neben Darm, Gallenblase und viele Parenchyme befallen hatte (Sekt.-Nr. 699/28).

Es ist oben als Voraussetzung für die Anerkennung der metastatischen Natur des zweiten Schleimhautkrebses am gleichen Schleimhautkanal gefordert worden, daß beide den gleichen histologischen Bau besitzen müssen; im allgemeinen wird man diese Forderung als berechtigt ansehen müssen, sie hat aber ihre Grenzen in der bekannten Tatsache, daß zweifellose Metastasen in ihrer Struktur durchaus nicht immer mit dem Primärtumor übereinstimmen; so ergibt sich bei der Beurteilung des vorliegenden Problems eine weitere Schwierigkeit. Ich führe folgenden Fall an:

Neben einem kleinzelligen Medullarkrebs eines Bronchus mit mikroskopischer Ulceration der Schleimhaut und regionärer lymphangitischer Ausbreitung fanden sich in beiden Tonsillen Krebse, mit teilweiser Vernichtung dieser Organe, mikroskopisch im ganzen ebenfalls medulläre kleinzellige Carcinome, stellenweise aber mit Andeutung von Adenocarcinom mit kleinen cubischen Epithelien (Sekt.-Nr. 343/37, 55jähriger Mann); da letztere nicht wohl primär von den Tonsillen ausgegangen sein können, liegen also wohl Metastasen des Bronchialkrebses vor; freilich bleibt es unentschieden, ob diese hämatogen oder intracanalicular entstanden waren. Eine sicher hämatogene Metastase war in der Schleimhaut der Gallenblase! In einem weiteren Fall von gleichzeitigem Krebs von Bronchus und Tonsille (Sekt.-Nr. 407/37, 64jähriger Mann) entschieden wir uns für einen doppelten primären Krebs, weil die beiden Carcinome zweifellos verschiedenen Bau hatten.

Im folgenden sollen nicht alle Fälle wiedergegeben und kritisch beleuchtet werden, die wir im Laufe der Jahre gesammelt haben, sondern es sei nur eine Auswahl im Bereich derjenigen Schleimhautrohre angeführt, die für unsere Frage in Betracht kommen, nämlich die Atemwege, der Speiseweg, die Harnwege und die Geschlechtsgänge.

Zunächst die *Atemwege*. Hier seien Fälle übergangen, wo es sich unter Umständen um eine Überkreuzung von den Speisewegen (Mundhöhle, Hypopharynx) nach den Luftwegen handeln konnte. Sie bleiben zweifelhaft, da nicht zu entscheiden war, ob der „zweite“ Krebs im Lungenbereich ein primäres oder ein metastatisches Plattenepithelcarcinom war. Dasselbe „Unentschieden“ liegt auch in Fällen von gleichzeitigem Kehlkopfkrebs und Bronchuskrebs vor, selbst dann,

wenn letzterer etwa klein und isoliert ist. Ein in seiner Eigenart bemerkenswerter, freilich auch unentschieden gebliebener Fall ist folgender:

Bei einem 52jährigen Manne (Sekt.-Nr. 276/39) fand sich eine als primär anzusehende krebsige Papillomatose der Luftröhre; histologisch lag ein bis in die Bronchialschleimhaut sich fortsetzender krebsiger Rasen vor, der aus zottig-weichen, wie Bläschen auf der Schleimhaut aufsitzenden, bis erbsengroßen kugeligen Knötchen sich zusammensetzte (Abb. 1). Es bestand eine hochgradige Abschilferung von Krebszellen und eine ausgedehnte krebsige Lymphangiosis der Submucosa. In der Lunge

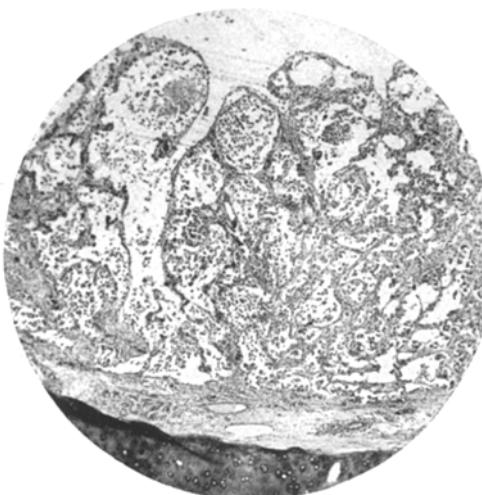
carcinomatöse Lymphangiosis, eine als primärer Krebs der Bronchialschleimhaut anzusehende Geschwulst,

Abb. 1. Wahrscheinlich primäre krebsige Papillomatose der Luftröhrenschleimhaut als Ausgangspunkt einer krebsigen Pneumonie (Sekt.-Nr. 276/39, 52jähriger Mann). Vergr. 25fach.

zweierlei Veränderungen: erstens auch da eine carcinomatöse Lymphangiosis, zweitens, von dieser anscheinend unabhängig, eine krebsige Pneumonie mit frei in den Alveolen — und in den Bronchien! — liegenden Krebszellen. Hier war natürlich nicht die Rede eines zweiten primären Lungenkrebses, sondern nur das Dilemma vorliegend, ob die krebsige Pneumonie die Ursache oder die Folge der Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge war und ob angesichts der ungewöhnlichen Desquamation von Krebszellen aus der Trachea die krebsige Pneumonie als aspiratorisch bedingte Massenmetastase der Lunge auf dem Schleimhautwege gelten konnte.

Eine als primärer Krebs der Bronchialschleimhaut anzusehende Geschwulst, die für beide Erscheinungen, nämlich die krebsige Pneumonie und die Lymphangiosis von Lunge und Trachea hätte verantwortlich gemacht werden können, fand sich nicht. Der Krebs war ein Plattenepithelcarcinom. Auch für eine sekundäre carcinomatöse Lymphangiosis der Trachea wäre das histologische Bild der Krebsausbreitung in der Luftröhrenschleimhaut sehr ungewöhnlich: die einzelnen Knötchen daselbst hatten den Bau von Alveolen mit teilweiser Ausfüllung der Lichtungen mit Krebszellen und auffallend gefäßreichen Septen (Abb. 1).

Man wird bei der Beurteilung dieses Falles angesichts der Seltenheit primärer Luftröhrenkrebsen vielleicht sogar fragen, ob die krebsige



Papillomatose der Trachea nicht ihrerseits als metastatisch anzusehen war. In einem anderen Fall von Trachealkrebs (Sekt.-Nr. 689/39, 66jähriger Mann) war vor 9 Jahren ein Cancroid des rechten Nasenflügels abgetragen worden; obwohl auch der Luftröhrenkrebs sich als verhorndes Plattenepithelcarcinom erwies, scheint es angesichts des langen Zeitabstandes sehr zweifelhaft, ob es berechtigt ist, den späteren Luftröhrenkrebs (dessen Wachstumstempo freilich nicht zu schätzen ist) in Abhängigkeit von dem Nasenkrebs zu bringen (vgl. die Beobachtungen von ZUPPINGER S. 512 und ähnlicher eigener Fall).

Die im vorletzten Fall beobachtete, nicht so seltene pneumonische Form des Lungenkrebses, die von A. DIETRICH eine genauere Beschreibung erfahren hat, wirft übrigens immer wieder die Frage auf, welchen Umständen sie ihre Entstehung verdankt; ob sie aus Einbrüchen einer interstitiellen krebsigen Infiltration der Alveolarsepten in die Alveolarräume oder aus Aspiration über die Bronchiolen erfolgt; welches sind dann aber im letzteren Fall die Bedingungen, die das Zustandekommen dieser immerhin nicht gewöhnlichen Ausbreitung begünstigen? Etwa ein pneumonisches Exsudat (entzündliches Ödem), welches das Gedeihen freiliegender Krebszellen in den Alveolen gewährleistet?

Für die intracanaliculäre Ausbreitung, wenn auch nicht für die ursprüngliche Entstehung auf dem Schleimhautwege, spricht in solchen Fällen der Befund des Durchtritts der Krebszellen durch die Stomata der Alveolarsepten in Zügen, ähnlich den die Alveolen bei der croupösen Pneumonie verbindenden Fibrinfäden.

In ausgesprochenem Maße war dies bei folgender Beobachtung der Fall: Ein zerfallender Plattenepithelkrebs des Epipharynx (Sekt.-Nr. 674/35, 40jähriger Mann) hatte, außer regionären Lymphknotenmetastasen am Kieferwinkel, zahlreiche knotige Metastasen der Lungen gesetzt; an ihnen war die ausschließliche intraalveoläre Wucherung unter Erhaltung der stark hyperämischen Alveolarsepten auffällig; eine eigene Stromabildung schien gänzlich zu fehlen. Die intraalveolären Krebsnester standen durch breite, die Septen überquerende Züge miteinander in Verbindung. Die Entstehung der Lungenmetastasen auf aspiratorischem Weg blieb natürlich auch hier, trotz der pneumonischen Form der Lungenlokalisierung nicht erweisbar, zumal weiter vorhandene Lebermetastasen auf den Blutweg verwiesen.

Verhältnismäßig oft drängt sich die Frage auf, ob bei primärem Bronchialkrebs die weiteren krebsigen Ansiedlungen von Krebs in derselben oder in der anderen Lunge aspiratorischen Vorgängen ihre Entstehung verdanken. Es müssen zur Bejahung dieser Frage schon besondere Umstände vorliegen. Solche schienen beispielsweise in einem Fall vorhanden zu sein, wo neben einer größeren Krebskaverne des rechten Oberlappens mit tödlicher Arrosionsblutung bei einem 59jährigen Manne (Sekt.-Nr. 1689/38) ein isolierter (!), nicht zerfallener zweiter Krebs als fragliche Metastase im linken Oberlappen vorlag.

Hier war der Gedanke an eine intracanaliculäre Metastase deshalb naheliegend, weil ich eine Woche vor dem Tode im Sputum freie erhaltene Krebszellen gefunden hatte, was nach meiner Erfahrung im Auswurf von Lungenkrebskranken, wie schon gesagt, doch viel seltener ist, als man gemeinhin, offenbar auch von klinischer Seite, annimmt. Im vorliegenden Fall ergab aber die mikroskopische Untersuchung, daß die beiden Lungenkrebs verschiedene Art waren; es war nämlich der rechtsseitige Oberlappenkrebs ein Plattenepithelkrebs, der linksseitige ein kleinzelliger Krebs mit mehreren weiteren Eigentümlichkeiten (Verkalkung, Cholesterinablagerung usw.). Der erstgenannte Krebs hatte eine ihm gleichartige Metastase in der Niere gesetzt, was auch für die primäre Natur beider Lungenkrebs sprach.

Im Schrifttum wird die Entstehung von Lungenkrebs durch Aspiration von Krebszellen öfter zugegeben. Eine Beobachtung von HRTZ und ÖSTERLIN hat große Ähnlichkeit mit meinem S. 506 geschilderten Fall: Eine warzige multiple Papillomatose von Epiglottis, Kehlkopf und oberer Luftröhre bei einem 3jährigen Mädchen führte zur Ausfüllung der Bronchiolen und zugehörigen Alveolen (ohne begleitende Lymphangiosis carcinomatosa). Im Zusammenhang mit der Aspiration von Geschwulstzellen waren dagegen kleine Hohlräume im Lungengewebe, deren Wand von warziger Beschaffenheit war. Die Beobachter halten Implantationsmetastasen für vorliegend und beziehen sich auf ein mir nicht zugängliches Zitat von RIBADEAU-DUMAS über eine „greffe bronchique“ durch Aspiration von Zellen aus einem Speiseröhrenkrebs. VORZIMER und PERLA beschrieben ein bösartiges Adamantinom des Kiefers und sahen dabei als Aspirationsmetastasen gedeutete, sekundäre Tumoren der beiden Unterlappen mit Ausfüllung von Bronchien; die Veranlassung hatten wiederholte Operationen am Primärtumor in Narkose gegeben.

Die Entscheidung, ob vorhandene Metastasen auf dem Schleimhautwege entstanden sind, ist gerade an der Lunge mit ihrem Reichtum an Blut- und Lymphgefäßen und deren enger Nachbarschaft mit Bronchien sehr schwierig. Mikroskopische Befunde von Durchbrüchen durch die Wände kleinerer Bronchien und so entstandene Verbindungen von Bronchiallichtungen und peribronchialen Gewebspalten lassen keine Entscheidung über die Richtung des Durchbruchs zu; desgleichen gibt es unzweifelhaft auch Einbrüche in die Alveolen aus embolisierten Alveolarsepten und die Möglichkeit so entstandener krebsiger Pneumonie. Selbst ein Fall wie die folgende, kürzlich von mir gemachte Beobachtung, läßt nur mit Wahrscheinlichkeit die Deutung einer bronchogenen Metastasierung zu: Bei einem Bronchialkrebs eines Oberlappens fanden sich gehäufte Metastasen nur im Unterlappen derselben Lunge, aber aus den genannten Gründen konnte, zumal bei der durchschnittlichen Kirschkerngröße der Metastasen, der mikroskopische Beweis einer aspiratorischen Entstehung nicht erbracht werden. In 2 Fällen aus der jüngsten Zeit wurde der Verdacht für eine derartige Genese der Metastasen dadurch besonders nahe gelegt, als neben dem sicheren primären Bronchialkrebs überwiegend

subpleurale Metastasen in Form flacher Knoten vorlagen, die an bronchial entstandene tuberkulöse Herde erinnerten. Die Fälle seien kurz wiedergegeben:

1. Krebs des rechten Oberlappens (Sekt.-Nr. 345/47, 59jähriger Mann) mit eigenartig plattenförmigen, subpleuralen Metastasen, besonders der gleichen Seite; die spärlichen der Gegenseite konnten jedenfalls nicht durch pleurogene Implantation entstanden sein, da dieser Pleuraraum obliteriert war. Der primäre Krebs war wahrscheinlich ein kavernös umgewandelter Narbenkrebs der Lunge, wobei die Krebskaverne in einen davor gelegenen Bronchus eingebrochen war; hier hatte er eine fein-papilläre Form, ohne Stenose der Lichtung, war also für den Luftstrom gut durchgängig. In den Metastasen waren die Lichtungen kleiner Bronchien mit bloßem Auge zu sehen, was natürlich nichts bewies. Es wurde eine größere Anzahl der subpleuralen Metastasen mikroskopisch untersucht; zum Teil erwiesen sie sich als miliare krebsige Pneumonien; hiluswärts angeschlossen konnte in einem Stück ein Bronchus festgestellt werden, dessen Epithel teilweise abgeschilfert und mit sicheren Krebszellen gemischt war. Der Krebs war ein großzelliges Carcinom mit plattenepithelialtigen, leicht identifizierbaren Krebszellen, die oft stark vakuoliert waren und in größeren Ansammlungen Nekrosen aufwiesen. Die Vacuolen waren oft so groß, daß die Zellen Feittzellen glichen, die Krebsnester wie Fettgewebe aussahen. In nekrotischen Bezirken waren von ursprünglichem Bestandteilen Bronchien und Gefäße als solche nicht mehr erkennbar, wohl aber begleitendes ruhshaltiges Bindegewebe in Resten, was wenigstens den Schluß zuließ, daß der Ausgangspunkt des Krebses an solchen Stellen entweder der Gefäß- oder der Bronchialbaum gewesen sein muß. In einem anderen Block fand sich die nekrotische Krebsmasse sicher noch innerhalb eines Bronchus; bestärkt wird die Deutung, daß die Krebsmetastase hier von der Bronchiallichtung ausgegangen ist, durch den Befund, daß die Bronchialwand an einer Stelle von einem nekrotischen Krebszapfen durchbrochen war, der außerhalb des Bronchus in einen lebenden Krebsfortsatz ausließ. Zwei weitere Befunde sind ebenfalls bemerkenswert: an mehreren Stellen fanden sich leicht erweiterte Bronchien, deren katarrhalisch epithelentblößte Wände von Krebsepithel besetzt waren und solche, wo letzteres sich frei in der Lichtung befand, ferner Stellen mit stark hyalinisierten Ringen, die nur frühere Blutgefäße oder Bronchien gewesen sein können und ebenfalls Krebszellen enthielten. Die Elasticafärbung sicherte die Unterscheidung von Blutgefäßen und Bronchien und zeigte, daß in der Tat kleine Bronchiolen von Krebs erfüllt sein konnten und im Zusammenhang damit krebsige Bronchopneumonien vorhanden waren.

2. Der zweite Fall von eigenartigen gehäuften subpleuralen Metastasen betraf ein verjauchtes Carcinom der Zunge (Sekt.-Nr. 164/47, 65jähriges Weib) mit Übergreifen des Krebses auf die Epiglottis. Auch hier für das unbewaffnete Auge peripherste peribronchiale, überwiegend in den Unterlappen sitzende Metastasen, in Form von krebsigen platten Flecken. Der Eindruck aspiratorischer Entstehungsweise drängte sich schon bei der Sektion auf, zumal weder regionäre lymphogene noch irgendwelche hämatogene Metastasen gefunden wurden.

Auch in diesem Falle ergab die mikroskopische Untersuchung, daß die Krebsplättchen am Lungenfell *unter* der Pleura sitzen und miliare krebsige Pneumonien sind; innerhalb dieser Bezirke sind nicht nur die Alveolen und die interacinarösen Interstitien, sondern auch die Alveolarsepten von Krebs erfüllt; es sind Zellhaufen ohne eigenes Stroma; solche finden sich auch in den kleinen peripheren Bronchiolen, mit deren reihenweise oder einzeln abgeschilfertem Epithel vermischt. In den mit Krebszellen gefüllten, erweiterten Alveolen hat sich das Epithel in kubischer Form meist noch erhalten, aber die Elastinfärbung ergibt eine gewisse

Rarefikation des Gerüstes. Die desquamierten Alveolarepithelien sind verfettet, die Krebszellen auch in ihren größeren Haufen dagegen nicht. Oft sind die Bronchialwände zerstört und der Krebs im Lymphgefäßsystem der Lunge zu sehen aber nur ebendort, hingegen nicht in der übrigen Lunge. Zuweilen ist das Bronchialepithel auffällig geschichtet, hochzylindrisch, so daß sich der Eindruck eines vom Krebs induzierten Wachstums aufdrängt (ähnlich den atypischen Epithelwucherungen des Plattenepithels in Haut und Schleimhäuten über Sarkomen).

Im ganzen müssen diese Befunde doch wohl als subpleurale, durch Aspiration von Krebszellen entstandene, miliare Pneumonien gedeutet werden. Es kommt hinzu, daß in diesem Falle außerdem eine tuberkulöse Bronchiolitis bestand, indem mehrere der erwähnten subpleuralen Herde sich als typische, zentral anthrakotisch pigmentierte acinös-nodöse Tuberkulosen entpuppten.

Man kann gelegentlich bei Lungenmetastasen aus primären Krebsen außerhalb der Lunge Durchbrüche in die Bronchien schon bei der Sektion in größerer Zahl feststellen, wird aber bei Verfolgung der Frage, ob hierdurch weitere *bronchogene* Metastasen in der Lunge entstanden sind, auf die größten Schwierigkeiten stoßen. Je maligner der Krebs oder das Sarkom ist, desto eher wird man, wie ich noch betonen werde, auch mit dieser Form der Ausbreitung rechnen dürfen, desto hemmungsloser und vielgestaltiger werden sich aber auch die übrigen Ausbreitungsformen erweisen. Aus der letzten Zeit erinnere ich mich zweier solcher Fälle, wo es mir trotz Untersuchung einer ganzen Anzahl von Lungenstücken nicht mit Sicherheit gelang, die Metastasierung auf dem Blut- oder Lymphweg mit Durchbrüchen in die Bronchiolen auszuschließen (Sekt.-Nr. 264/48, 30jähriges Weib und 263/48, 48jähriger Mann) und die nach dem makroskopischen Befund naheliegende bronchogene Ausbreitung zu beweisen.

Die Berechtigung zu kritischen Zweifeln liegt also sicherlich vor, eine generelle Ablehnung des Vorkommens von Krebsmetastasen innerhalb der Lunge auf dem Wege der Bronchien, wie sie noch jüngst (1947) H. E. WALTHER ausgesprochen hat, scheint mir indessen nicht richtig. Die Einwände, welche nach ihm schon 1893 R. BUCHER erhoben hat, und die später noch MILNER, BORRMANN, WILLIS u. a. wiederholt haben, läßt er noch heute gelten. Er lehnt auch die schon eingangs zitierte Beobachtung von M. LETULLE und A. JAQUELIN (1924) ab, die bei einer miliaren Carcinose der rechten Lunge infolge eines Zylinderepithelkrebses der linken Lunge von einer „Embolie bronchique“ (besser ist ihre andere Bezeichnung „métastases aériennes“) gesprochen haben. Auf die Frage der primären Multiplizität von Lungenkarzinomen, welche WALTHER im Falle LETULLES und JAQUELINS eher annehmen möchte und wobei er sich auf das „bilateral miliary carcinoma“ von FRISSL-KNOX (1937) und auf das „diffuse primäre Alveolarepithelcarcinom der Lunge“ von S. WEISSMANN (1935) beruft, möchte ich mangels eigener entsprechender Befunde nicht eingehen.

Wir haben im Vorhergehenden die Krebse zweiter Orte des Luftweges nur unter dem Gesichtspunkte der Entstehungsmöglichkeit eines zweiten Carcinoms durch Aspiration berücksichtigt, müssen aber natürlich, gerade angesichts des (eben erwähnten) Vorkommens von lebenden Krebszellen im Auswurf bei Lungenkrebs auch die umgekehrte Entstehung eines höher gelegenen zweiten Carcinoms durch Inokulation ausgehusteter Krebszellen berücksichtigen. Hierfür besitze ich keinen einwandfreien Beweis.

Ich verweise aber kurz auf den S. 505 angeführten Fall von Bronchuskrebs mit beiderseitigen Metastasen in den Gaumentonsillen.

Im Bereich des *Verdauungskanals* drängt sich die Frage nach der Metastasierung auf dem Schleimhautwege schon aus dem Grunde häufiger auf, weil sowohl im Magen als im Dickdarm das Vorkommen zweier gleichzeitiger Krebse oder auch das Vorkommen eines Dickdarm- neben einem Magenkrebs nicht so selten ist, wobei man entsprechend der einsinnigen Bewegung des Darminhaltes höchstens für den Colonkrebs die Möglichkeit der metastatischen Entstehung von der Lichtung aus annehmen kann. Für den Magen lehnt KONJETZNY im Gegensatz zu KLEBS die Implantation von Krebszellen in die Schleimhaut von der Magenlichtung aus ab. Besonders vorsichtig wird man, wie schon oben bemerkt wurde und worauf auch BÜNGELER aufmerksam gemacht hat, bei mehrfachen Krebsen der Speiseröhre sein; wiederholt habe ich bei scheinbar getrennten, voneinander weit entfernten Ösophaguscarcinomen durch Untersuchung dazwischen gelegener Wandausschnitte ganz feine krebsige Lymphstränge nachweisen können. Manchmal lässt sich diese Art der Metastasierung schon vermuten, wenn zwar der eine, etwa der untere Krebs geschwürig, der zweite (obere) von wohlerhaltenem Epithel überzogen ist (Sekt.-Nr. 87/39, 59jähriger Mann); in einem Fall (Sekt.-Nr. 29/38, 58jähriger Mann) war der obere Krebs stenosierend, der untere ulceriert und das Zwischenstück mikroskopisch frei; trotzdem bleibt der Zweifel an der Metastasierung auf dem Schleimhautweg berechtigt wegen der Möglichkeit der diskontinuierlichen lymphogenen Ausbreitung nach oben oder unten.

Etwas schwieriger lag die Deutung des Zusammenhangs bei folgendem Fall: Neben einem großen abgeweideten, geschwürigem und leicht jauchenden Krebs der unteren Hälfte der Speiseröhre (Sekt.-Nr. 269/46) fand sich als einzige Metastase ein Schleimhautknoten im rechten Sinus piriformis von derselben leicht bröckeligen und papillomatösen Bauart wie die Ränder des Speiseröhrenkrebses; mikroskopisch war diese Neubildung auf Schleimhaut und obere Submucosa beschränkt und, wie dort, ein schwach verhorndes Plattenepithelcarcinom. In der Nachbarschaft war die Schleimhaut mäceriert (Begünstigung der Implantation?); die tieferen Wandschichten, vor allem Blut- und Lymphgefäße, waren frei von Krebs, desgleichen Querschnitte durch die obere Speiseröhre. Mithin bestand, wenn man zwei primäre Carcinome ausschließen will, immerhin die Möglichkeit einer durch Erbrechen entstandenen Implantationsmetastase.

Die bekannte Duplizität der Fälle lieferte mir kurz hintereinander zweimal eine multiple Metastasenbildung im Magen bei höher sitzendem primären bösartigen Tumor.

Der erste Fall betraf einen 65jährigen Mann (Sekt.-Nr. 127/31), bei dem ein angeblicher Krebs der linken Tonsille durch Radiumbestrahlung vor 4 Monaten zur Vernarbung gebracht worden war; regionäre Lymphknotenmetastasen waren durch Operation entfernt worden. Die Sektion ergab multiple münzenförmige, zum Teil zentral genabelte Metastasen der Magen- und der Duodenalschleimhaut (ohne Befall zugehöriger Lymphknoten!); sie entpuppten sich mikroskopisch

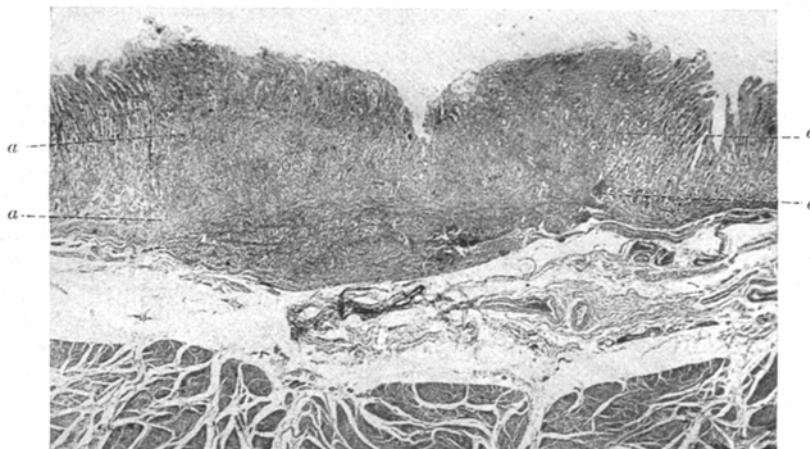


Abb. 2. Inokulationsmetastase eines Retothelsarkoms der Tonsille in der Magenschleimhaut (a); krebsfreie Submucosa (Sekt.-Nr. 127/31, 65jähriges Weib). Vergr. 18fach.

als Metastasen eines Retothelsarkoms, zum Teil *ganz auf die eigentliche Schleimhaut beschränkt* oder höchstens mit Aufsplitterung der Muscularis mucosae, im Duodenum allerdings bis auf die BRUNNERSchen Drüsen und die Muscularis propria vorgedrungen (Abb. 2).

Eine eigentümliche Beobachtung von Metastasen auf dem Schleimhautwege in die Schleimhaut der Speiseröhre nach vorher radiologisch geheiltem Krebs des Meso- und Hypopharynx will ZUPPINGER wiederholt gemacht haben. Er will dabei eine Ausbreitung auf dem Lymphweg ausschließen und bringt den sekundären Krebs mit der Vornahme der Probeexcisionen am primären Rachenkrebs und der hierdurch erfolgenden Verschleppung von Krebszellen durch den Schluckakt in Verbindung. Auffällig ist allerdings zweierlei: erstens daß in rund der Hälfte seiner Fälle die Metastase im *unteren* Drittel der Speiseröhre saß und daß 10 Fälle sich bei der Obduktion als sonst frei von hämatogenen Metastasen erwiesen, somit die Entstehung der Schleimhautmetastasen auf dem Blutwege unwahrscheinlich war.

Eine gleiche Möglichkeit liegt bei einem Plattenepithelkrebs des rechten Unterlappenbronchus vor, den wir bei einer 56jährigen Frau untersucht haben (Sekt.-Nr. 40/45); bei ihr war 7 Monate vor dem Tode ein gleich beschaffener verhornernder Plattenepithelkrebs aus der Wangenschleimhaut operativ entfernt worden; allerdings waren in diesem Falle Metastasen in Hals- und Bronchialdrüsen, sowie vereinzelte Knochenmetastasen vorhanden, so daß die Beziehungen

zwischen dem Bronchialkrebs und dem örtlich geheilten Wangenkrebs tatsächlich unsicher sind (vgl. auch die auf S. 507 [Sekt.-Nr. 689/39] und auf S. 508 erwähnten eigenen und fremden Fälle).

Der zweite Fall war ein plattenartiger, leicht geschwüriger Scirrus des Magens in der Nähe der Kardia bei einem 56jährigen Autolackierer (Sekt.-Nr. 231/31). Über die ganze Innenfläche des Magens ausgestreut, besonders in der Nähe des Krebses und im Fundus, vereinzelt aber bis zum Pylorus, fanden sich flache, bis linsengroße, weiße Plättchen bildende Metastasen; ich zählte bis über 180 an der Zahl (Abb. 3). Histologisch bot schon der Primärtumor einige bemerkenswerte Besonderheiten; zunächst das Bild eines flachen, in der Submucosa besonders bindegewebreichen, andeutungsweise gallertigen und oberflächlich zerfallenden

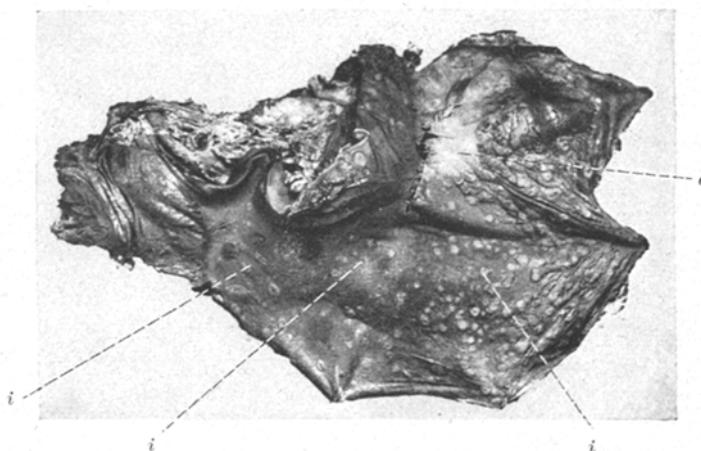


Abb. 3. Multiple Inokulationsmetastasen (i) der Magen- und Duodenalschleimhaut bei primärem Scirrus der Kardiagegend (c) (Sekt.-Nr. 231/31, 56jähriger Mann).

Carcinoms mit Umbau der zum Teil erhaltenen Schleimhaut, hier nur gewöhnlich großzellig zwischen erhaltenen Fundusdrüsen, gelegentlich mit verschleimten Krebsriesenzellen. *Die kleinen Metastasen sind auf die Schleimhaut beschränkt* und erscheinen als warzige Verdickungen derselben; sie sind gleichsam in die Schleimhaut als deutlich begrenzte Bezirke eingeschaltet und scharf von der nichtkrebsigen Umgebung zu unterscheiden, obwohl die Metastase jeweils den Bau der Schleimhaut nachzuahmen scheint (Abb. 4); der Krebs reicht höchstens an wenigen, oft nur an einer einzigen Stelle, meist überhaupt nicht unter die Muscularis mucosae. Er besteht zum Teil aus genau denselben eigentümlichen lockeren Riesenepithelien wie der Primärtumor unter der Kardia, und auch hier sind diese mehr oder weniger, zum Teil total verschleimt. Der primäre Gallertkrebs läßt in seiner oberflächlich zerfallenden Zellage ohne weiteres erkennen, daß er große lebende, plumpe Krebszellen an die Lichtung abgegeben hat. Die jüngsten Metastasen lassen erkennen, wie die Krebszellen in die Drüsenlichtungen eingedrungen sein müssen, da sie dort *unter Erhaltung des Schleimhautgerüstes* zunächst nur die Drüsenepithelien verdrängt bzw. ersetzt haben. *Die Submucosa und die tiefen Wandschichten sind jeweils frei von Krebszellen*, besonders auch die Gefäßumgebungen. Eigenartig war noch, wie rasch beim Eindringen der Krebszellen in die Drüsenschläuche der Schleimhaut deren normale Zellen in Berührung mit den Krebszellen unter feinvakuoliger Entartung zugrunde gingen.

Hier liegt ein Fall vor, der am ehesten den Forderungen gerecht wird, die an die Entstehung von Metastasen auf dem Schleimhautweg gestellt werden müssen, nämlich ausschließlicher Befall der Schleimhaut allein, Mangel anderer Verbindungen zwischen Primärtumor und verschiedenen weit entfernten Schleimhautmetastasen, gleichartiger Bau beider und Abgabe von Krebszellen, zum Teil eigentümlicher Art durch ersteren infolge oberflächlichen Zerfalls. Auch einzelne Metastasen zeigten zentrale Eindellung und beginnende Geschwürsbildung.

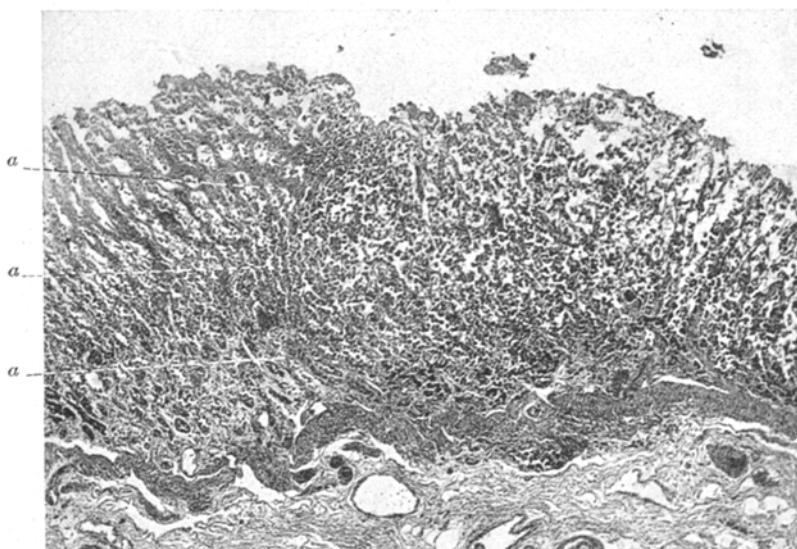


Abb. 4. Teil einer linsengroßen, auf die Schleimhaut begrenzten Impfmetastase des Magens bei primärem Scirrus ventriculi der Kardiaregion. *a* Grenzen der Metastase. Vergr. 40fach.

Über den Anfangsteil des Duodenums hinaus fanden sich keine Metastasen. Aber ihr Vorkommen über den Pylorus hinaus kann für die Inokulation der Schleimhaut sprechen, da bekanntlich sonst Scirren des Magens mit dem Pylorusring abzuschneiden pflegen, d. h. auf den Magen begrenzt sind.

Im Bereich der *Harnwege* kann ich mich nur eines beweisenden Falles von Impfmetastasen aus deren Lichtung in die weiter entfernten Schleimhautoberflächen erinnern (s. unten). Sonst vermißt man solche gewöhnlich beim Krebs der Niere oder des Nierenbeckens im Bereich von Ureter oder Harnblase. Der sekundäre Krebs des Ureters in einem Fall von Nierenbeckenkrebs (Sekt.-Nr. 393/30, 64jähriger Mann) war ein Einbruch von außen durch Krebs der Lymphgänge. Dagegen kamen Fälle vor, wo etwa Krebse des Uterus eine zuerst nicht erkennbare carcinomatöse Lymphangitis längs der Ureteren mit Einbruch

in ihre Lichtung verursacht hatten, der auf den ersten Blick bei Harnrückstauung den Eindruck von reinen Schleimhautmetastasen machte und in einem Falle, wo ein isolierter Krebsherd in der Schleimhaut des Harnblasenscheitels saß, war zudem eine weitere Impfmetastase dieser Schleimhautstelle — ein linsengroßes Knötchen — vorgetäuscht gewesen; die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch, bei geheiltem Portiocarcinom, eine ausgedehnte versteckte krebsige Lymphangitis der Harnblasenwand (Sekt.-Nr. 69/37, 38jähriges Weib). Ähnlich in einem zweiten Fall (Sekt.-Nr. 63/37, 51jähriges Weib).

Aus dem Schrifttum seien 2 Beobachtungen kurz wiedergegeben: W. GEISLER veröffentlichte einen Fall von Impfmetastasen in der Fossa navicularis der Harnröhre von einem sehr unreifen, fast sarkomartigen Krebs der Pars prostatica urethrae. A. BÖGER beschrieb eine urinogene Metastasierung eines Rectumcarcinoms in die Niere bei einem 51jährigen Manne; der primäre Krebs war, ohne lokales Rezidiv zu machen, operativ entfernt gewesen. Eine regionäre Lymphknotenmetastase war in den Ureter ungefähr in seiner mittleren Höhe an 2 Stellen eingebrochen; eine dadurch bedingte Stenose hatte vermutlich mit Rückstauung des Harns Krebszellen ins Nierengewebe gepreßt; dort fanden sich ulcerierte Nierenmarkmetastasen; hämatogene Metastasen wurden in diesem Fall vermißt. Bei BÖGER finden sich noch weitere Literaturnachweise (BEJACH u. a.). Weitere Angaben aus dem Schrifttum gibt HÜCKEL in seiner Neubearbeitung der Pathologie der Harnwege aus dem KAUFMANNSchen Lehrbuch an.

Wie aus den einleitenden Darlegungen zu dieser Arbeit hervorgeht, wird das Vorkommen von Implantationsmetastasen auf dem Schleimhautwege durchaus nicht allgemein anerkannt; sollte der kritische Leser der hier mitgeteilten Beobachtungen auch noch nach Kenntnisnahme des Falles von miliaren Schleimhautmetastasen des Magens S. 513 und der Abb. 3 Zweifel an solcher Deutung haben, so dürften diese wohl angesichts der nun folgenden Schilderung eines Falles von *Ausscheidungscarcinose der Nieren und ableitenden Harnwege* unrechtfertigt sein. Er ist meines Erachtens ein sicherer und in dieser Form noch nicht erbrachter Beweis für das Vermögen maligner Zellen, sich ihren Weg durch Epitheldecken zu bahnen.

Die Sektionsdiagnose bei der 41jährigen Frau (Sekt.-Nr. 762/47) lautete: Generalisierte, überwiegend kleinknotige Carcinomatose fast sämtlicher Organe (Lymphknoten, Lunge, Leber, Pankreas, Schilddrüse, Eierstöcke, Tuben, Magen, Duodenum, Mastdarm, Nieren, einschließlich des Skelets mit Ausnahme des Gehirns) nach früherer Bestrahlung und später vorgenommener linksseitiger operativer Entfernung der linken Mamma wegen Carcinom (Operation 2 Monate vor dem Tode). Allgemeine Anämie und Abzehrung. Carcinomatöse Perikarditis und Pleuritis, Carcinomatose des Endokards; Implantationsmetastasen beider Nierenbecken, der Ureteren und der Harnblase; krebsige Durchwachung des großen Netzes; vereinzelte subdurale Metastasen, zahlreiche solche der Haut. Eitrige Parotitis. Gallensteine.

Aus dem ausführlichen Sektionsprotokoll: Im Endokard finden sich zahlreiche kleinste bis kleinknotige, weißliche Geschwülste, am meisten im rechten Vorhof, weniger in der rechten Kammer, noch weniger im linken Herzen; kleinste strichförmige und punktförmige Metastasen im Herzmuskel.

Beide Nieren von mittlerer Größe, ihre Kapsel schwer abziehbar, auf der Oberfläche zahlreiche kleinste bis kleinknotige Geschwülstchen von grauweißlicher Farbe, auf der Schnittfläche solche auch im übrigen Parenchym und im Nierenbecken. Die Nierenbecken leicht erweitert, unterhalb des rechten ist eine Knickung des Harnleiters durch anliegende, stark vergrößerte Lymphknoten im Zusammenhang mit den vergrößerten aortalen Lymphknoten.

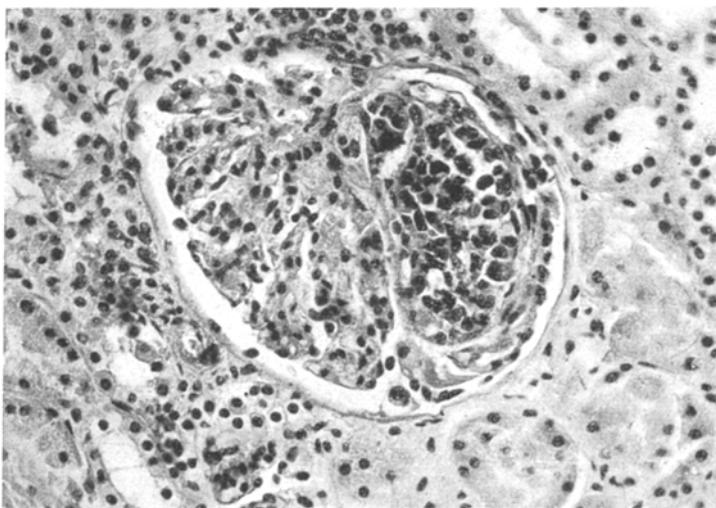


Abb. 5. Embolische Carcinose eines Glomerulus bei primärem Brustdrüsencarzinom (Sekt.-Nr. 762/47, 41jähriges Weib) mit beginnender Auswanderung von Krebszellen in den Kapselraum (K). Vergr. 300fach.

Der linke Harnleiter ist im unteren Drittel durch Krebsmassen im kleinen Becken gleichmäßig eingeengt. Die Schleimhaut beider Harnleiter zeigt kleinste weiße und derbere, polypenartige Verdickungen, zahlreich sind solche auch in der erweiterten Harnblase.

Mikroskopische Befunde: Nieren. Miliare Carcinose mit Zerstörung von Rindenstückchen, zuweilen noch mit Resten eingeschlossener Glomeruli. Unscharfe Begrenzung der Metastasen. Der Krebs ist ein kleinnestriges, alveoläres, aber nur andeutungsweise und selten drüsig gebautes Carcinom mit zahlreichen Mitosen, die frei liegenden Krebszellen eher kleinen Plattenepithelien ähnlich, die Haufen sehr dicht mit sehr chromatinreichen Kernen. Zahlreiche Stellen mit reinen Glomerulusmetastasen (Abb. 5), wobei oft nur eine Gruppe der Schlingen von Krebs ergriffen ist (Abb. 6). Öfter freie Krebszellen im Kapselraum, ferner in benachbarten Tubuli; an anderer Stelle eine HENLESche Schleife voll von Krebszellen.

Im *Sudanpräparat* scheinen einzelne, in Glomeruli embolisierte Krebszellen verfettet, sonst der Krebs fettfrei. Einmal Krebszellen im Vas afferens. In den geraden Harnkanälchen konnten keine einzelnen Krebszellen und keine Anhäufungen solcher innerhalb oder außerhalb der Lichtung gefunden werden. Von

den gewundenen Rindenkanälchen gehen, wie von den Glomeruli, die miliaren und submiliaren Metastasen aus, wobei man erkennen kann, wie die Krebszellen

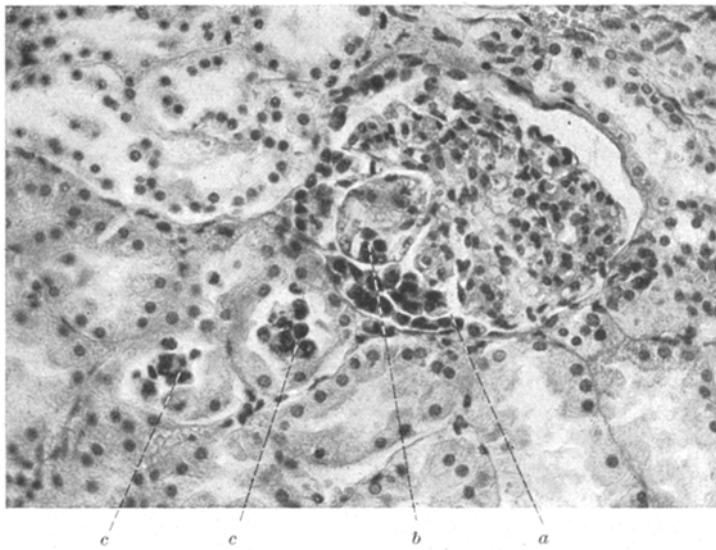


Abb. 6. Ausscheidungscarcinose der Niere (vgl. Abb. 5): Füllung des Kapselraumes (a) eines Glomerulus aus embolisierten Capillarschlingen (b) und benachbarter Kanälchen (c). Vergr. 400fach.

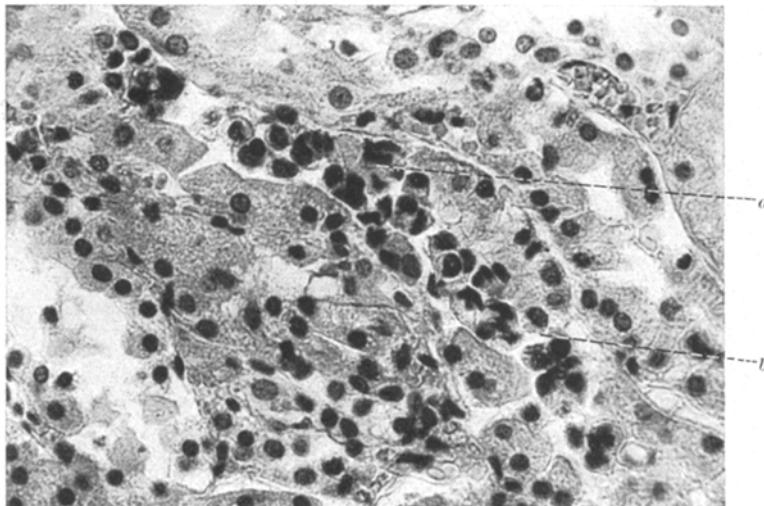


Abb. 7. Ausscheidungscarcinose der Nieren (vgl. Abb. 5 und 6): Implantationsmetastase eines Harnkanälchens mit Destruktion der Tubulusepithelien (a) und Durchbruch durch die Basalmembran (b). Vergr. 400fach.

unter Vernichtung der Tubulusepithelien die Kanälchenwand von innen her durchdringen (Abb. 7).

Ureter. Implantationsmetastasen in Form krebsiger Warzen, die der epithelentblößten Schleimhaut aufsitzen (Abb. 8). In der Wand kein Krebs, insbesondere

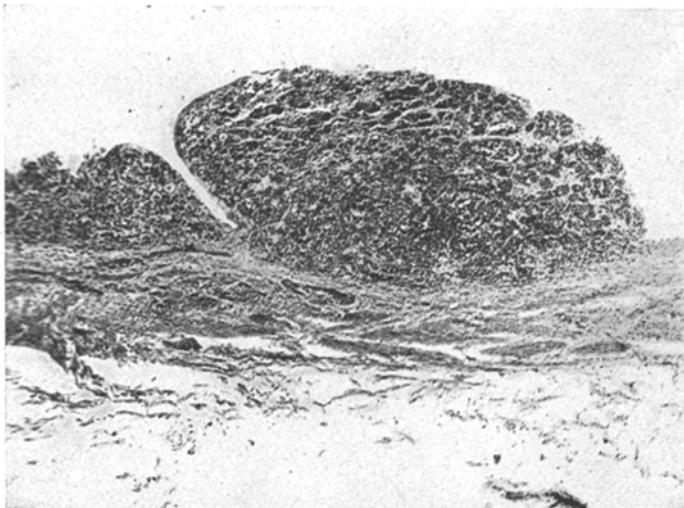


Abb. 8. Implantationsmetastase im Harnleiter bei Ausscheidung von Krebszellen durch die Nieren. Lupenvergrößerung.

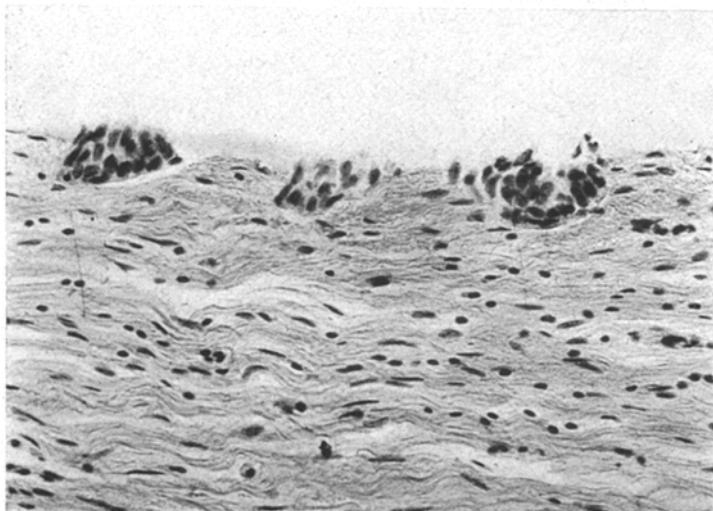


Abb. 9. Jüngste Implantationsmetastasen auf der epithelentblößten Ureterschleimhaut bei Ausscheidung von Krebszellen durch die Nieren. Vergr. 400fach.

keine krebsige Lymphangitis. Der Krebs vom selben Bau wie in der Niere und in den Metastasen des Herzens und der Leber. Die jüngsten Implantationsmetastasen bestehen aus kleinsten Krebsnestern an Stelle von Epithellücken der Ureterschleimhaut (Abb. 9); sodann schieben sie sich etwas zwischen die Binde-

gewebsfasern der Submucosa, wachsen aber nie weiter in die Wand, sondern häufen sich ausschließlich zu polypenartigen Erhebungen gegen die Lichtung zu.

Als besonders bemerkenswert an dieser Beobachtung wäre noch folgendes hervorzuheben: die ungewöhnliche Generalisierung des Krebses im Körper mit Häufung sowohl der gewöhnlichen hämatogenen Metastasenorte, als auch der Beteiligung von serösen und von Schleimhäuten, die unscharfe Begrenzung der Metastasen, was neben ihrer Zahl und der aus dem mikroskopischen Befunde hervorgehobenen Zahl der Mitosen für eine besondere Bösartigkeit des Krebses spricht; möglicherweise mit hervorgerufen durch die Aufeinanderfolge von Bestrahlung und nachheriger Operation. Leider fehlt in einem solchen Falle — begreiflicherweise — die klinische Untersuchung des Blutes auf Krebszellen. Sie hätte vermutlich bei der Massenhaftigkeit der Krebszellenembolien der Nierenglomeruli zu einem positiven Ergebnis geführt; von unserer Seite fehlt leider eine mikroskopische Untersuchung der Lungen; sie hätte durch Nachweis besonders reichlicher krebsiger Capillarembolien (die aber bekanntlich an sich auch sonst keine Seltenheit sind) das Kreisen von Krebszellen in der Blutbahn in diesem Falle noch unterstrichen. Auch negative Feststellungen können erwähnenswert sein, so die, daß eine makroskopisch sichtbare Lymphangiosis carcinomatosa der Lungen nicht vorhanden war, daß Hirnmetastasen fehlten und daß in der Niere das Mark nicht der Sitz von Metastasen war und seine Harnkanälchen keine Epitheleinbrüche durch den Krebs aufwiesen.

Trotz der krebsigen Umklammerung der Ureteren ist nicht zu bezweifeln, daß die Schleimhautmetastasen der Harnleiter von innen her entstanden sind; möglicherweise hat aber die im Befundbericht angegebene Knickung des Harnleiters eine Harnstauung hervorgerufen, welche die Implantation der aus der Niere herabgeschwemmt Krebszellen begünstigt hat.

Grundsätzlich erscheint an diesem Fall die besonders hochgradige Inokulationsfähigkeit der Krebszellen wichtig; sie ist wohl als ein Zeichen besonders ausgesprochener Malignität anzusehen. Wir kommen auf diesen Punkt noch zurück (S. 522). Aus diesem Grunde wurde an dem besonders günstigen Objekte des Harnleiters auf die allerersten Anfänge der Schleimhautbesiedelung durch die vorbeifließenden Krebszellen geachtet. Offenbar erhielten sich diese im Harn eine Zeitlang am Leben; sonst wären ja auch die Schleimhautmetastasen der Harnblase nicht möglich gewesen. Aber es gelang nicht — trotz der durch ihren dunklen chromatinreichen Kern leichten Identifizierung der Krebszellen — die allerjüngsten Anfänge, etwa durch nur eine oder wenige Krebszellen bewirkte Siedelungen im Epithel des Harnleiters aufzufinden. Dies mag mit der raschen Vermehrung der einmal festhaftenden

Carcinomzellen und ihrer besonders ausgeprägten destruktiven Wirkung zusammenhängen. Allem Anschein nach erfolgte der Vorgang der Vernichtung des normalen Schleimhautepithels durch die Berührungen mit den Carcinomzellen ebenfalls sehr schnell. Die in Abb. 9 wiedergegebenen kleinen Implantationsmetastasen der Ureterschleimhaut sind allerdings nicht die jüngsten, die wir gesehen haben.

In diesem Zusammenhang sei an die Arbeiten der Gewebezüchter erinnert, in denen der Versuch gemacht wurde, *in vitro* Krebszellen im Beisein von normalen Geweben verschiedener Art zum Wachstum zu bringen. Das Ergebnis war die Überwucherung jeder zugesetzten normalen Gewebsart durch die Krebszellen. Wir kommen am Schluß unserer Ausführungen nochmals auf diese Arbeiten zurück, wenn es sich um die Beantwortung der Frage handeln wird, unter welchen Umständen eine Metastasierung auf dem Schleimhautwege wahrscheinlich ist. Hier sei nur bemerkt, daß die Beobachtung des destruierenden Verhaltens der Krebszellen *in vitro* gegenüber normalen Zellen keine Aufklärung über das Wesen des Vorgangs, d. h. über die chemische Natur der Aggressivität gebracht hat, etwa den Beweis besonderer proteolytischer Eigenschaften der Krebszellen, und auch der mikroskopische Vorgang ist bisher ungenügend geschildert worden. Nur diejenigen unter den normalen Zellen, die sich in der Kultur in unmittelbarer Nachbarschaft der wachsenden Krebszellen befinden, werden nekrotisch; welcher Art aber diese Nekrose ist, wurde nicht geklärt. Die Krebszellen jedoch gewinnen bei diesem Prozeß an Wachstumsenergie, ihre Vermehrung wird beschleunigt (E. KNAKE).

Über die Teilfrage des Vorkommens von Metastasen auf dem Schleimhautwege im Bereich des *Genitaltractus* — in Betracht kommen wohl höchstens die weiblichen Geschlechtsorgane — kann ich mangels befriedigender Beobachtungen kurz hinweggehen. In absteigender Richtung fehlen insbesondere alle Beispiele dafür auch im Schrifttum; es sei nur kurz daran erinnert, daß bisher meines Wissens niemand bei den nicht seltenen Scheidenmetastasen der Chorionepitheliome bezweifelt hat, daß sie auf dem Blutwege entstehen, wiewohl mir das selbst nicht ganz sicher erscheint. In einem selbst beobachteten Falle (20. 11. 41, 51jähriges Weib) von gleichzeitigem Tuben- und Uteruskrebs drängte sich die Frage auf, ob etwa ab- oder aufsteigend von einem ersten Krebs aus diskontinuierlich die Schleimhaut des zweiten Organs befallen worden sei. Nachdem die bekannte Implantationstheorie von SAMPSON die Einpflanzung sogar nichtgeschwulstartiger Gewebsteile für die Entstehung der extrauterinen Endometriose als Erklärung angenommen hatte, lag der Gedanke an einen analogen Vorgang bei bösartigen Schleimhautgewächsen im Genitalschlauch nahe. In dem angegebenen Falle war es ein schleimbildendes, zum Teil papillär-

gebautes Adenocarcinom; die Epithelien waren hochzylindrisch, ohne Flimmern, mit aufgehelltem Protoplasma und Schlußleiste.

Im Schrifttum (zit. bei GöGL und LANG in der 9./10. Aufl. des E. KAUFMANN-schen Lehrbuchs) wird die intracanaliculäre Metastasierung weiblicher Genital-krebs zum Teil zugegeben, zum Teil abgelehnt. Welches von den beiden Organen den primären Tumor hatte, läßt sich histologisch nicht und makroskopisch, etwa aus der verschiedenen Größe von Primärtumor und Metastase, nicht mit Sicherheit entscheiden.

Fassen wir das Ergebnis unserer über 2 Jahrzehnte sich erstrecken-den Beobachtungen zusammen, so müssen wir bei aller gebotenen vorsichtigen Bewertung der Fälle doch zu dem Schluß kommen, daß es eine Metastasierung von bösartigen Geschwülsten auf dem Schleim-hautwege gibt; dabei bleibt der Begriff der Metastase gefaßt als diskontinuierliche Entstehung von Tochtergeschwülsten durch Ver-schleppung und Kolonisation der vermehrungsfähigen malignen Zellen an zweiten Orten. Bei diesen Metastasen innerhalb eines Röhren-systems aus Schleimhäuten paßt zwar der Ausdruck Impfmetastasen eben so gut wie für seröse Häute, jedoch ist damit nicht viel gesagt, da im Grunde ja auch die auf dem Blut- und Lymphwege durch Em-bolisation entstehenden Metastasen Impfmetastasen sind. Dagegen wären Bezeichnungen wie „Embolie bronchique“ der Franzosen für die Lunge besser zu vermeiden; ROUSSY spricht dagegen richtiger von „greffes à distance“.

Gibt man das Vorkommen von Metastasen auf dem Schleimhaut-wege zu, so hat man zu erklären, warum sie in Wirklichkeit so selten sind, zumal die Voraussetzungen dazu zunächst häufig gegeben zu sein scheinen, wie etwa bei einem Magenkrebs. Voraussetzung ist das Vorhandensein eines der Schleimhautoberfläche aufsitzenden Krebses, der lebende Krebszellen an die Lichtung abgibt, welche lebend weiter-transportiert werden. Einen Sonderfall bietet die Ausscheidung von Krebszellen durch Embolisation von Glomeruli und Einbruch in den BOWMANSchen Kapselraum. Die abgegebenen Krebszellen müssen, ohne Verbindung mit einem Stroma, wenigstens eine Zeitlang existenzfähig und gegen den transportierenden strömenden Inhalt des Schleim-hautrohres (Schleim, Magensaft, Harn usw.) widerstandsfähig sein.

Man könnte also die Seltenheit der Metastasierung auf dem Schleim-hautwege damit erklären wollen, daß entweder von zerfallenden Schleimhautkrebsen nur geschädigte und tote oder wenigstens keine resistenten Zellen abgegeben werden. Ferner könnte es daran liegen, daß es besonderer Begünstigungen zur Inokulation bedarf, d. h. daß im allgemeinen gesundes Deckepithel nicht angreifbar ist und daß vielleicht nur geschädigtes Epithel oder epithelentblößte Stellen für die Ansiedlung der Krebszellen geeignet sind. Eine solche Vermutung spricht z. B. ROUSSY aus, und im selben Sinne könnte die Abb. 9

der Harnleitermetastasen sprechen. Ich möchte jedoch glauben, daß eine andere Erklärung der Wahrheit näherkommt.

Es fällt auf, daß in einer Anzahl der Fälle mit Metastasierung auf dem Schleimhautwege es sich um offenbar besonders maligne Tumoren gehandelt hat, sowohl nach dem makroskopischen wie dem mikroskopischen Befunde. Ich verweise als Beispiel auf die Sektionsdiagnose und die Abbildungen im Falle der Ausscheidungscarcinose der Nieren (S. 516 ff). Dieser Fall hat noch in zweifacher Hinsicht weiter eine Bedeutung für unsere Frage: Erstens zeigt er, daß Krebszellen aus Schleimhautkrebsen nicht auf homologe Schleimhäute angewiesen sind, wie es die Mehrzahl unserer positiven Fälle vortäuschen könnte; denn in dieser besonderen Beobachtung einer Ansiedlung in den Harnwegen und aus dem Harn heraus, hat es sich um einen primären Mammakrebs gehandelt. Zweitens beweisen die histologischen Bilder, daß es zur Ansiedlung der Krebszellen in Harnkanälchen und in der Schleimhaut der Ureteren keiner vorausgehenden Läsionen der Schleimhautdecke bedurft hatte. Vielmehr konnte man erkennen, daß die Berührung der normalen Epithelien durch die Krebszellen es war, welche erst die Lücken in den normalen Epithelreihen der Harnkanälchen und dem Verband der Ureterepithelien hervorrief. Das gleiche war der Fall bei dem Eindringen der malignen Zellen in die Drüsenschläuche des Magens von deren Mündungen aus im Falle des primären Kardiakrebses mit dem runden Hundert miliarer Schleimhautmetastasen (vgl. S. 513 und Abb. 3).

Damit komme ich auf die Befunde der Gewebezüchter zurück, die oben wiedergegeben worden sind. Ihre, für die Erklärung der Schleimhautmetastasierung so wichtigen Ergebnisse sind noch dahin zu ergänzen, daß keineswegs alle transplantablen und *in vitro* angehenden Tierkrebs auch jenes destruktive Verhalten gegenüber den in der Kultur beigegebenen normalen Geweben gleichmäßig zeigten. Die verschiedenen Tierkrebsen haben einen verschiedenen Grad von destruierenden Eigenschaften in der Gewebskultur. Da die zellzerstörende Eigenschaft von Krebszellen als das kennzeichnendste Merkmal ihrer Malignität angesehen werden kann, so ergibt sich, daß wir gewissermaßen mit einer Skala von Bösartigkeit bei den verschiedenen Tumoren zu rechnen haben, und diese Annahme ist ja auch stillschweigend in der Praxis der histologischen Geschwulstdiagnose üblich, wenn auch im Einzelfall aus dem mikroskopischen Bilde allein nur ungefähre Gradbestimmungen der Bösartigkeit möglich sind. Man wird aber nicht fehlgehen, wenn man als Gradmesser das Angehen der irgendwie verschleppten Geschwulstzellen als Metastasen auf ganz verschiedenen Organen ansieht, und so kann man als Faustregel wohl auch sagen, daß je massenhafter und allgemeiner die Metastasierung im Einzelfall

ist, man die Berechtigung zum Urteil besonderer Bösartigkeit hat. In diesem Sinne wird man zwischen Metastasen zu unterscheiden haben, die an irgendwie erfahrungsgemäß „disponierten“ Gewebsorten vorzukommen pflegen und solchen, welche an ungewöhnlichen Orten sich finden, wie etwa Muskulatur, Myocard, Milz. Geschwülste, welche sich so „generalisieren“, darf man ja auch aus anderen Gründen, wie etwa das Melanosarkom, zu den besonders bösartigen zählen. Aus diesem Grunde dürfte es wohl berechtigt sein, die oben gestellte Frage nach der Seltenheit der Metastasierung auf dem Schleimhautwege dahin zu beantworten, daß eben ein solcher Grad von Malignität nur selten erreicht wird, daß die destruktive Gewalt der Krebszelle auch die im allgemeinen wenig disponierten, bzw. gut geschützten Epithelien der Schleimhäute anzugreifen vermag. Die Überwindung der Epitheldecke derselben versetzt dann die vermehrungsfähigen Krebszellen bereits in den Genuß eines entblößten Stromas, und die Bedingungen eines Übergangs von rein zelligem Wachstum in organisches (histioides) Wachstum sind damit gegeben. In gemischten Kulturen wird durch die Anwesenheit von lebenden Fibroblasten das Wachstum von Carcinomzellen gefördert. Nach den schon oben angegebenen Erfahrungen der Gewebezüchter gewinnen übrigens die Krebszellen durch die Vernichtung der berührten normalen Zellen noch an Malignität, gemessen am Wachstum in der Kultur. ALBERT FISCHER (1930) schildert eine solche Kultur aus normalem und krebsigen Epithel mit den Worten: „Das Ganze sieht aus wie ein von Carcinomzellen infiltriertes nekrotisches Gewebe“.

Aus diesen Tatsachen dürfte sich ein hinreichendes Verständnis für die Entstehung von Metastasen auf dem Schleimhautwege ergeben: Sie sind das Ergebnis einer besonders hochgezüchteten Malignität von Krebszellen, als deren wesentlichste Eigenschaft ihr ausgeprägtes destruktives Vermögen gegen andere Zellen, insbesondere gegen anderes Epithel anzusehen ist.

Zusammenfassung.

Die Frage, ob es eine Metastasierung auf dem Schleimhautwege durch Transport überlebender Krebszellen innerhalb von drüsigen Röhrensystemen gibt, wird von der Mehrzahl der Untersucher bisher verneint.

Diese Ablehnung ist nicht berechtigt. Es wird eine Anzahl von Beobachtungen mitgeteilt, wo Krebse und auch Sarkome der Luft-, Speise- und Harnwege zu Implantationsmetastasen an anderen Stellen desselben Schleimhautrohres führten, und ein Fall beschrieben, in welchem eine Ausscheidung von Krebszellen durch die Glomeruli zu multiplen Schleimhautmetastasen der Harnwege geführt hat.

Die Seltenheit solcher Befunde wird darauf zurückgeführt, daß die bösartigen Geschwulstzellen nur ausnahmsweise einen so hohen Grad von Malignität erreichen, daß sie bei Berührung der normalen Schleimhautdeckzellen diese vernichten. Die Erfahrungen bei der Züchtung von Tiertumoren haben gezeigt, daß nur bei hochgetriebener „Virulenz“ Krebszellen die mit ihnen *in vitro* zusammengebrachten normalen Gewebszellen vernichten und überwuchern. Ein solches destruierendes Wachstum bösartiger Geschwulstzellen ist somit als die höchste Stufe der Malignität anzusehen. Unter der Voraussetzung, daß diese Stufe bei den menschlichen Neubildungen ausnahmsweise erreicht wird, ist die Seltenheit der Metastasierung auf dem Schleimhautwege zu verstehen; darin dürfte die theoretische Bedeutung dieses Befundes zu sehen sein.

Literatur.

- BÖGER, A.: Zbl. Path. 80, 640 (1928). — BORMANN, R.: Virchows Arch. 284 (1932). — BORST, M.: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. — BUCHER, R.: Beitr. path. Anat. 14, 71 (1893). — BÜNGELER, W.: Med. Welt 1938, Nr 45/46. — DIETRICH, A.: Z. Krebsforsch. 51, 274 (1941). — Klin. Wschr. 1941, Nr 34, 869. — FISCHER, A.: Gewebezüchtung, 3. Aufl. München 1930. — FRISSEL, L. F. and LULA KNOX: Amer. J. Canc. 30, 219 (1937). — GEISLER, W.: Virchows Arch. 281 (1931). — HEIDENHAIN, L.: Münch. med. Wschr. 1932, Nr 31. — HITZ, HENRY B. and E. OESTERLIN: Amer. J. Path. 8, No 3 (1932). — HÜCKEL, R.: Harnorgane. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, von E. KAUFMANN, 9. u. 10. Aufl., Bd. 2, Teil 1. Berlin 1941. — KNAKE, E.: Z. Krebsforsch. 52 (1942). — KONJETZNY, G. E.: Magenkrebs. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938. — LETULLE, M. et A. JAQUELIN: Presse méd. 1924, 825. — OBIDITSCH, R. A.: Z. Krebsforsch. 48, 298 (1939). — ORTH, J.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 732. Berlin 1887. — ROUSSY, G.: Le cancer. Paris: Masson & Cie 1929. — VÖRZIMER and PERLA: J. Path. a. Bacter. 8 (1932). — WALTHER, H. E.: Schweiz. Z. Tb. 4, 319 (1947). — WEISSMANN, S.: Frankf. Z. Path. 47, 534 (1935). — ZUPPINGER, A.: Z. Krebsforsch. 47, 413 (1938).