

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof (ehemaliger Leiter: Prof. Dr. R. RÖSSLE), der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses, Berlin-Grünwald, und dem Röntgeninstitut des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof (Chefarzt: Dr. E. BÜRGEI).

Die Narbenkrebsse der Lungen als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms.

Von

C. J. LÜDERS und K. G. THEMEL.

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1953.)

A. Einleitung und Fragestellung.

Die eindeutige Zunahme des Lungencarcinoms in den letzten Jahrzehnten und seine große klinische Bedeutung spiegeln sich in einer fast unübersehbaren Zahl von Arbeiten wider, deren Zielsetzung sich in erster Linie in der klinischen Diagnostik und in der statistischen Auswertung erschöpft. Den pathologisch-anatomischen Arbeiten verdanken wir dabei vor allem die Kenntnis der Topographie, Ausbreitung und die histologische Differenzierung der Lungenkrebsse, während den Untersuchungen zur Pathogenese mit Ausnahme der Berufskrebsse und ihrer experimentellen Erzeugung durch die Gegebenheiten des üblichen Obduktionsgutes naturgemäß Grenzen gesetzt sind. Sieht man von den Zufallsbefunden *beginnender* Lungenkrebsbildungen ab, so sind lediglich systematische Untersuchungen an chronisch entzündeten Bronchien bekannt, welche die große Bedeutung regenerativer Metaplasien für die Krebsentstehung hervorheben (SIEGMUND, WEGELIN, LINDBERG, NISKANEN u. a.). In diesem Zusammenhang ist es bei den bestehenden methodischen Schwierigkeiten um so erstaunlicher, daß die von RÖSSLE und FRIEDRICH erstmalig beobachteten und beschriebenen Narbenkrebsse der Lungen nicht zu systematischen Studien der Pathogenese herangezogen wurden; gerade diese erscheinen uns wegen ihrer Kleinheit und wegen der eindeutigen Beziehung zu chronisch entzündetem Lungengewebe als ein besonders geeignetes Studienobjekt.

RÖSSLE und FRIEDRICH bezeichnen als Lungennarbenkrebsse umschriebene, bösartige Gewächse, die sich um alte hyaline und pigmentierte Narben entwickelt haben. Sie sind überwiegend subpleural gelegen, die Pleura ist über dem Tumor in der Regel narbig eingezogen. Mikroskopisch überwiegen Plattenepithelkrebsse, daneben kommen Adenocarcinome und kleinzellige Krebsse vor. Die zentrale Narbe ist krebsfrei, sie kann drüsenartige Reste des alveolären Lungenparenchyms enthalten. Häufig finden sich Cholesterinkristalle. Die Ätiologie der Narbe ist vorwiegend tuberkulös oder infarktbedingt.

Nachdem durch die grundlegenden Studien von RÖSSLE und FRIEDRICH die Existenz der Narbenkrebse gesichert und anerkannt ist, berechtigt uns eine größere Anzahl derartiger Beobachtungen, eine *systematische*, zusammenfassende Untersuchung dieser Gewächse vorzunehmen, um verschiedene noch offenstehende Fragen einer Lösung zuzuführen:

1. Häufigkeit, Sitz und Ausbreitung der Narbenkrebse im Vergleich zu den übrigen Lungenkrebsen, insbesondere zum peripheren Lungencarcinom.

2. Verhältnis von Narbe und Krebs.

3. Ätiologie der Narbe.

4. Formale Histogenese unter besonderer Berücksichtigung des Entstehungsortes und der histologischen Differenzierung.

Neben der Gewinnung neuer Gesichtspunkte für die formale Histopathogenese der Lungenkrebse beansprucht die Aufklärung der vorgenannten Fragen insonderheit ein großes klinisches Interesse, ist doch die Diagnostik gerade des peripheren Lungencarcinoms trotz Anwendung zahlreicher neuer Methoden noch immer unbefriedigend. Wesentlich scheint uns in dieser Hinsicht die Erkenntnis der großen Bedeutung vorhandener Lungennarben für die Entstehung des peripheren Carcinoms. Es ist deshalb unser Bestreben, durch die exakte topographische Festlegung von Lungennarbe und Krebs, durch weitgehende Aufklärung der Ätiologie der Narbe und durch Aufzeigung der Ausbreitung derartiger Gewächse dem Kliniker neue Hilfsmittel zur Verbesserung der Diagnostik in die Hand zu geben.

B. Beobachtungsmaterial und Methodik.

Das der Arbeit zugrunde liegende Beobachtungsgut entstammt fast ausschließlich der Prosektur des Wenckebach-Krankenhaus, einem großen Allgemein-Krankenhaus Berlins von etwa 800 Betten mit verschiedenen Spezialabteilungen. Die Chirurgische Klinik hat keine spezielle lungenchirurgische Abteilung, so daß eine besondere Auswahl und Häufung von Lungencarcinomfällen zwecks Operation nicht vorliegt. Das Material ist somit sowohl hinsichtlich des Verhältnisses der beobachteten Lungencarcinome zur Zahl der Gesamtsektionen, als auch bezüglich der Relation der Lungenkrebse untereinander als dem Durchschnitt eines allgemeinen Klinikkrankengutes entsprechend anzusehen. In diesem Zusammenhang ist das Vorhandensein einer Neurologischen Abteilung erwähnenswert, insofern, als auch Fälle von Lungenkrebsen dem Krankenhaus zugeführt werden, deren erste klinische Erscheinungen sich durch cerebrale Symptome infolge von Hirnmetastasen kundtun.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf den Zeitraum vom 1. 6. 49 bis 30. 9. 53. Bei einer Gesamtzahl von 2032 Sektionen gelangten

in dieser Zeit 74 Fälle ($3,64\% \pm 0,415$) von Lungencarcinomen zur Obduktion. Unter diesen wurden erstaunlicherweise 21 Narbenkrebse entdeckt.

Bei der Beurteilung des Verhältnisses von Narbe und Krebs kam uns die jahrelange zielgerichtete Anleitung und Erfahrung der RÖSSLESchen Schule sehr zugute. Sämtliche Narbenkrebse wurden im Rahmen des üblichen Sektionsganges festgestellt. Nur gelegentlich, besonders bei sehr kleinen Primärtumoren gelang es erst, diese durch Zerlegung der fixierten Lungen in parallele Scheiben aufzufinden. Es wurden jeweils mehrere Stücke aus verschiedenen Stellen des Primärtumors im Gefrier- und Paraffinschnittverfahren mikroskopisch untersucht, wobei wir unser Augenmerk vor allem auf die ältesten Teile des Krebses und seine Beziehung zu narbigen Veränderungen richteten. Einzelne kleine Krebse wurden in Stufen aufgeschnitten. Insbesondere suchten wir sowohl makroskopisch als auch im histologischen Bild die Art der Narbe zu bestimmen. Dabei wurde vor allem dem Verhältnis vernarbter tuberkulöser Veränderungen zum Primärtumor Beachtung geschenkt. Es muß hervorgehoben werden, daß nicht nur Krebse in einzelnen Narben, sondern auch solche in Indurationsfeldern in die Untersuchung einbezogen wurden.

Die *färberische* Bearbeitung des Materials erfolgte mit den üblichen Verfahren, unter anderem der H.-E., Elastica-, van Gieson-, Azan- und Sudan-III-Färbung. In fast allen Fällen konnten *Röntgenaufnahmen* des Thorax zur vergleichenden Diagnostik herangezogen werden, was sich besonders bezüglich der Auffindung alter tuberkulöser Veränderungen als nützlich erwies. Über die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen des gleichen Beobachtungsgutes soll durch einen von uns¹ an anderer Stelle berichtet werden.

Dem Tempelhofer Material wurden 3 weitere Fälle von Narbenkrebsen hinzugefügt, die uns wegen ihrer Topographie und Pathogenese bedeutsam erschienen. Es handelt sich um 2 sog. Pancoasttumoren, welche 1948 im Charité-Krankenhaus und 1953 im Martin-Luther-Krankenhaus obduziert wurden. Der dritte Fall betrifft den seltenen Befund eines Carcinoms und Sarkoms als *Kollisionsgeschwülste* in einer tuberkulösen Spitzennarbe, beobachtet ebenfalls 1953 im Martin-Luther-Krankenhaus. Die Gesamtzahl der bearbeiteten Narbenkrebse beläuft sich somit auf 24 Fälle.

In der nachfolgenden kasuistischen Aufstellung wird aus Gründen der Raumersparnis nur ein kurzer Abriss der klinischen Befunde und der makroanatomischen Diagnose gegeben, wobei wir uns auf die für die Fragestellung wichtigen Punkte beschränken. Die mikroskopischen Befunde sind aus den gleichen Gründen nur in wenigen typischen Fällen ausführlich wiedergegeben².

Kasuistik.

Fall 1. 62jähriger Mann.

Klinik. Mehrmals schwere Grippe. 1914 Schußverletzung am rechten Oberschenkel mit Aneurysma der A. femoralis, das später operativ entfernt wurde.

¹ Gemeinsam mit E. BÜRCEL.

² Das gesamte Beobachtungsmaterial kann in der Prosektur des Wenckebach-Krankenhauses eingesehen werden.

Seit 1943 Magenbeschwerden. Seit einigen Jahren Atemnot, Husten und Auswurf; Raucher (10 Zigaretten). Im April 1949 Einweisung in die Klinik wegen Ulcus ventriculi. Bei klinischer Durchuntersuchung Auffindung eines langsam wachsenden peripheren Carcinoms des linken Oberlappens. Tod an Carcinose und Kachexie.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 148/49. Hühnereigroßes, aus einem Narbenfeld hervorgegangenes Carcinom des mittleren lateralen Teiles des linken Oberlappens mit regionärer krebsiger Lymphangitis und Fortwuchern in den Oberlappenbronchien unter sekundärem Verschluß ihres Hauptastes. Metastasen der Hilus- und der Bifurkationslymphknoten, Metastasen der paratrachealen, und der linksseitigen unteren Halslymphknoten. Carcinose des Ductus thoracicus; starke krebsige Durchsetzung der peripankreatischen und der unteren paraortalen Lymphknoten. Multiple Metastasen der Leber, mehrere kleinere solche beider Nieren, linsengroße und flächenhafte Metastasen der Pleura, Carcinose der Wirbelsäule. Strahlige Narbe der Vorderfläche des rechten Oberschenkels.

Mikroskopisch. Krebslose, breite, leicht eingezogene Pleuraschwiele mit streifighyalinem Narbenbezirk in Richtung auf eine etwa 1,5 cm tiefergelegene große hyaline Narbe. Hier reichlich Rußablagerung im Bindegewebe sowie in abgeschilferten Alveolarepithelien. Letztere inmitten von erweiterten Alveolarresten und Bronchiolektasen. Rund um den erwähnten Narbenbezirk reichlich Cholesterinkristalle. In weiterer Umgebung der Narbe sodann ein überwiegend plattenepithelial differenziertes Carcinom, zumeist in pneumonischer Form, mit großen, häufig nekrotischen konfluierenden Nestern; daneben lymphangitisches Wachstum entlang der Gefäße. Mehrere obliterierte Arterien im Narbengebiet sind zum Teil auch durch Krebs verschlossen. Unterhalb der Narbe ein *großes obliteriertes arterielles Gefäß*. Narbe daher möglicherweise infarktbedingt. Der Krebs dringt von den Rändern her in die Narbe ein und hat sie zwischen Pleura und Narbenzentrum ganz durchwachsen. Der wahrscheinliche Ausgangspunkt des Krebses liegt in den zentral im Narbengebiet gelegenen, erweiterten und deformierten Alveolarresten und Bronchioli respiratorii. Diese besitzen ein kubisches Epithel, in der Lichtung abgeschilferte Staubzellen. An mehreren Stellen sind neben den erwähnten Veränderungen Proliferationen krebsiger Zellen nachzuweisen, einmal in zylindrischer, zum anderen und überwiegend im plattenepithelähnlicher Form.

Diagnose. Teilweise zylindrisch differenzierter, überwiegend plattenepithelialer Krebs aus wahrscheinlicher alter Infarktnarbe hervorgegangen.

Fall 2. 64jähriger Mann.

Klinik. Seit 1918 rezidivierende Magen- und Duodenalgeschwüre. 1945 Rippenfell- und Lungenentzündung nach starker Erkältung. Seit dem Sommer 1949 Unwohlsein, Rückenschmerzen und stärker werdende Appetitlosigkeit, Brechreiz, Schwindelgefühl. Früher starker Raucher.

Röntgenuntersuchung. Status nach Pleuritis exsudativa rechts mit mäßiger basaler Pleuraschwiele; beiderseitige Pleurakuppenschwielen. Kleinhandteller-große Pleuraverdickung an der lateralen rechten Pleurawand. Klinikeinweisung Ende Oktober 1949. Behandlung wegen Verdacht auf apoplektische Blutung. Tod November 1949 durch Bronchopneumonie.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 155/49. Hühnereigroßes, subpleural gelegenes Carcinom des rechten Lungenunterlappens mit krebsiger Durchsetzung der anliegenden Pleura. Alte Obliteration der unteren $\frac{2}{3}$ der rechten Pleurahöhle. Metastasen der regionären Hiluslymphknoten, erbsengroße Metastasen beider Nebennieren; größtenteils erweichte, fast pflaumengroße Metastase der rechten Kleinhirnhemisphäre, vereinzelt kleinere Metastase des rechten Frontalhirns. Hypostatistische Pneumonie beider Unterlappen. Allgemeine Kachexie.

Mikroskopische Diagnose. Alveolärer Zylinderzellenkrebs mit polymorpher Entdifferenzierung in einem Indurationsfeld um verkalkten Ghonschen Primärherd.

Fall 3. 63jähriger Mann. Chemigraph.

Klinik. Anamnese nicht bekannt. Am 8. 2. 50 wegen Ischialgien aufgenommen. Später traten Bronchopneumonien und ein linksseitiger hämorrhagischer Pleuraerguß ein. Tod Mitte März 1950 in komatösem Zustand.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 72/50. Pflaumengroßes, subpleural und in einem anthrakotischen Narbenfeld gelegenes, zentral zerfallenes Carcinom des Spitzengebietes des linken Lungenunterlappens. Ausgebreitete kleinknotige Carcinose der linken Pleura mit krebsiger serös-fibrinös-hämorrhagischer Pleuritis (1300 cm³). Kompressionsatelektase des linken Unterlappens. Kleinknotige Metastasen der rechten Pleura. Doppelt faustgroße Metastase der rechten Beckenschaufel, vereinzelte Metastasen der retroperitonealen und der paraaortalen Lymphknoten. Allgemeine Anämie. Allgemeine Arteriosklerose.

Mikroskopische Diagnose. Alveolärer, teils zylindrisch, teils plattenepithelartig differenzierter Krebs in subpleuralem Indurationsfeld mit pleuraler Narbe. (Vermutlich Ghonscher Herd.)

Fall 4. 65jähriger Mann.

Klinik. Ein Sohn an Tbc gestorben. Keine Kinderkrankheiten. 1916 Dysenterie, sonst nie krank gewesen. Im August 1949 bei Reihendurchleuchtung unklarer Befund der linken Lunge festgestellt. Patient war jedoch beschwerdefrei, hatte nur Gewichtsverlust. Nach Kontrollen durch Lungenfürsorge im Februar 1950 Einweisung zur Röntgentiefenbestrahlung. Starke krampfartige Schmerzen der linken Thoraxseite. Appetitlosigkeit. Anfang Oktober 1950 Einweisung in moribundem Zustand; plötzlicher Tod an Arrosionsblutung in die linke Pleurahöhle.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 276/50. Hühnereigroßes, im Zerfall begriffenes peripheres Carcinom des linken Lungenoberlappens mit benachbarter schiefriger Lungeninduration. Diffuse krebsige Durchwachsung der linken Thoraxkuppe, ohne Durchbruch nach außen. Gekammerte krebsige, serösfibrinöse linksseitige Pleuritis mit Zeichen terminaler Verblutung in die Pleurahöhle, offenbar durch krebsige Arrosion einer Interkostalarterie (4800 cm³ Flüssigkeit, davon nach Hb.-Bestimmung gut 1000 cm³ reines Blut). Metastasierung des Krebses in die regionären Hiluslymphknoten, die Bifurkations- und beiderseitigen paratrachealen Lymphknoten; retrograde Metastasen der oberen paraaortalen Lymphknoten, krebsige Durchsetzung der Lymphknoten des vorderen Mediastinums mit Übergreifen des Krebses auf den Herzbeutel, serösfibrinöse Perikarditis (100 cm³). Multiple klein- und grobknotige Metastasen der rechten Lunge, apfelgroße solche des rechten Leberlappens. Allgemeine Anämie und Abzehrung. Bronchiektasen des rechten Unterlappens. Rechtsseitige Lungenspitzenkappe.

Mikroskopische Diagnose. Peripherer kleinzelliger Plattenepithelkrebs im Bereich eines tuberkulösen Indurationsfeldes.

Fall 5. 64jähriger Mann.

Klinik. 1918 Malaria, 1936 und 1940 Behandlung wegen Gallensteinbeschwerden; 1946 Pneumonie, 1947 Pneumonie, zugleich Beginn starker Atembeschwerden, die 1948/49 zunahmen. Angeblich Asthma. Anfang 1950 Gelbsucht, Leibschmerzen, Völlegefühl. Ende März Klinikaufnahme. Klinische Diagnose zunächst unklar. Später konnte Lungenkrebs wahrscheinlich gemacht werden. Tod Anfang Oktober trotz Rückbildung des verbreiterten linken Lungenhilus nach Röntgenbestrahlung. Mäßiger Raucher.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 302/50. Haselnußkerngroßer peripherer Krebs der mittleren Teile des linken Oberlappens im Bereich eines anthrakotischen Narbenfeldes bei gleichzeitiger verkäsender und in Abkapselung begriffener Tuberkulose desselben Lungenabschnittes. Ältere abgekapselte Tuberkulose der Hilus- und

Bifurkationslymphknoten mit Metastasen des Krebses in der Kapsel der genannten Lymphknoten. Metastasen beider Nebennieren, vereinzelte kleinknotige solche der Nieren; kirschgroße Metastase des Pankreasschwanzes; Carcinose der Wirbelsäule, multiple Hirnmetastasen, Zeichen plötzlichen Todes.

Mikroskopische Diagnose. Kleinzelliges Carcinom.

Fall 6. 68jähriger Mann. Werkmeister.

Klinik. Seit Anfang August 1950 ziehende Schmerzen der linken Schulter. Mehrere Ohnmachtsanfälle, schlechtes Befinden; Schlaflosigkeit. In der Neurologischen Klinik wurde ein Bronchialcarcinom mit Metastasenbildung im linken Humeruskopf festgestellt. Röntgentiefenbestrahlung und symptomatische Behandlung. Nach 3 Monaten (April 1951) unter Hinzutreten einer putriden Pleuritis schneller Verfall. Tod unter Herz- und Kreislaufversagen.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 173/51. Walnußgroßes Carcinom eines peripheren linken Unterlappenbronchusastes mit schiefriger Induration der Umgebung und starker schwieriger Verwachsung des Unterlappens, Restempyem daselbst. Obliteration der linken Pleurahöhle, ausgedehnte Carcinose der Leber, Metastasen der epigastrischen und portalen Lymphknoten. Kalkiger Schwielenherd im anthrakotischen rechten Oberlappen. Allgemeine Anämie und Kachexie.

Mikroskopische Untersuchung nicht durchgeführt.

Fall 7. 45jähriger Mann. Postbeamter.

Klinik. Als Kind Masern, Scharlach, Rheumatismus. Im November 1951 begannen spastische Lähmungen der rechtsseitigen Extremitäten und Sprachstörungen. Patient wurde in mehreren Nervenkliniken behandelt, zunächst mit der Diagnose „cerebrale Durchblutungsstörungen“, später nach Hinzutreten einer einseitigen Stauungspapille als „Gehirntumor“. Differentialdiagnostisch wurde wegen eines Intentionstremors auch an eine „Multiple Sklerose“ gedacht. Bei Röntgenaufnahme des Thorax im April 1952 kein eindeutiger Hinweis auf einen Lungenkrebs. Tod an Bröncnopneumonie am 28. 5. 52.

Pathologische Anatomie. Sekt.-Nr. 224/52. Haselnußgroßes peripheres Carcinom im Bereich eines schiefrig-indurierten, infraclaviculären Narbenbezirkes mit peribronchial-lymphangitischem Fortschreiten gegen den Lungenhilus. Pflaumengroße Metastasen beider Nebennieren. Hühnereigroße Metastase des linken Hinterhauptpols; walnußgroße solche der Brücke. Hirnswellung. Zeichen zentralen Todes. Konfluierende hypostatische Pneumonie des linken Unterlappens. Obliteration der rechten Pleurahöhle, Verwachsungen des linken Oberlappens; vernarbte Reinfekte der linken Lungenspitze. Rechtsseitige Spitzenkappe.

Mikroskopisch. Das Zentrum des Krebses wird durch eine ausgedehnte hyaline Narbe eingenommen, in der sich reichlich *granulomartig* angeordnete, sehr grobe Cholesterinkristallablagerungen finden, daneben anthrakotisches Pigment, vorwiegend gespeichert in Alveolarepithelien, sonst in der Umgebung verödetter Arterien und Venen. Die zentrale Narbe verliert sich mit breiten, netzartigen Ausläufern in die Umgebung. Inmitten der Narbe deformierte Alveolarreste, die mit großen, polymorphkernigen, gegeneinander abgekanteten Zellen besetzt sind. In der Umgebung des Narbengebietes ist das alveoläre Gerüst der Lunge weitgehend erhalten unter sklerotischer Verdickung der Alveolarwände. Die Lichtungen sind durch zylindrische Krebszellen ausgefüllt, die in weiten Gebieten noch als kontinuierlicher Saum rosettenartig den Alveolarwänden aufsitzen, andererseits jedoch abgeschilfert und regellos, zum Teil in protoplasmatischem Zusammenhang die Lichtungen ausfüllen. Sehr häufig besitzen die Krebszellen *Schleimvacuolen* mit halbmondförmig abgeplatteten Kernen. Daneben finden sich polymorph entdifferenzierte Zellformen, zum Teil mit mehrkernigen Riesenzellen. Im indurierten Gewebe um die Narbe stößt man mehrfach auf erweiterte Bronchioli terminales, die von gleichartigen Zellen ausgefüllt sind. In den Außenbezirken des

Krebses schließen sich erhaltene Lungenpartien an mit dem Bild eines Desquamativkatarrhs und Herzfehlerzellen. Der Krebs dringt stellenweise zungenförmig perivascular-lymphangitisch sowie intracaniculär in das Narbengebiet ein. Gelegentlich krebsige Nekrosen.

Der Ausgangspunkt des Krebses ist nicht mit Sicherheit zu bestimmen. Das Überwiegen zylindrischer kontinuierlicher Krebszellsäulen in Alveolarresten inmitten der Narbe sowie die insgesamt alveolare Ausbreitung des Krebses, sprechen für seine *alveoläre* Entstehung; die krebsige Ausfüllung peripher von der Narbe gelegener Bronchiolen scheint sekundär. Ätiologie der Narbe auf Grund ihrer Lage, der hyalinen Beschaffenheit und der reichlichen Cholesterinkristalle wahrscheinlich tuberkulös.

Diagnose. Alveolärer, stellenweise polymorphzelliger, zum Teil schleimbildender Zylinderepithelkrebs um hyalinisierte, wahrscheinlich tuberkulöse Narbe.

Fall 8. 48jähriger Mann. Maurer.

Klinik. Vater an Speiseröhrenkrebs gestorben. Als Kind Masern, Scharlach. 1939/40 Darmbluten, Colitis ulcerosa? 1944 Rezidiv des Darmblutens. Nicotin: Wöchentlich 2 Päckchen Tabak. Alkohol mäßig. 1928 Gonorrhoe. Seit Anfang November 1952 Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Schwäche und Übelkeit. Ende November 1952 Beschwerden des Leibes, Gelbsucht mit starkem Juckreiz. Klinische Diagnose: Gallenweg-Carcinom.

Röntgenuntersuchung. Uncharakteristischer Thoraxbefund, primärer Lungentumor? Tod unter zunehmender Kachexie an Kreislaufversagen.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 531/52. Walnußgroßes Carcinom des linken Lungenunterlappens im Bereich des vorderen medialen Segmentes in Nachbarschaft eines schiefrig indurierten Narbenherdes. Metastasen der regionären bronchialen Lymphknoten, grobe solche der gleichseitigen Hiluslymphknoten. Retrograde Metastasierung in die perigastrischen und -pankreatischen Lymphknoten. Krebsige Durchsetzung der stark vergrößerten Leber mit Ikterus; allgemeiner Ikterus. Haselnußgroße Metastase der linken Nebenniere, erbsgroße solche des linken Schilddrüsenlappens. Schlappe Dilatation beider Herzkammern, doppelseitige flächenhafte Pleuraverwachsungen über den Unterlappen, allgemeine Anämie.

Mikroskopische Diagnose. Alveolärer, überwiegend plattenepithelähnlicher, teilweise zylindrischer Krebs in alter Infarktnarbe.

Fall 9. 64jähriger Mann. Musiker, später Angestellter.

Klinik. Als Kind Masern, 1909 Gonorrhoe, 1915 Lungenspitzenkatarrh, seit 1945 Asthma bronchiale. Klagt seit 1947 über Husten. Im Jahre 1952 Gewichtsabnahme. Mitte Juni 1952 zunehmender Husten ohne Auswurf, Appetitlosigkeit. Kopfschmerzen besonders rechts. Nicotin: 10 Zigaretten und 5 Zigarren, früher mehr. Alkohol: 1—2 Liter Bier und etwas Schnaps. Vom praktischen Arzt zur Bronchographie wegen eines seit 3 Jahren nachweisbaren Infiltrates im rechten Oberlappen und Verdacht auf Bronchialcarcinom. Bronchographie: kein Stop im Bronchialbaum nachweisbar. Im August 1952 plötzlich Stauungspapille und andere cerebrale Symptome, zuletzt linksseitige Hemiparese. Tod unter zentralen Zeichen und Kreislaufversagen.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 370/52. Gut walnußgroßes pleuranahes Carcinom des rechten Oberlappens im Segmentum apicale posterius (2) im Bereich eines anthrakotisch indurierten Narbenbezirkes, ausgehend von einem peripheren Luftröhrenast. Walnußgroße Metastase im rechten vorderen Stirnhirnpol, kirschgroße zerfallene solche unter der linken Zentralwindung. Mäßige Abplattung der Hirnwindungen. Paranußgroße Krebsmetastase der linken Nebenniere, kleinknotige solche in den paraaortalen Lymphknoten. Beginnende konfluierende Bronchopneumonie bei starker schleimig-eitriger Bronchitis; Bronchiektasen beider Lungenunterlappen. Narbenbezirk an der Basis des rechten Unterlappens. Mäßige

Anthrakose der Lungen. Braune Atrophie und Anämie des Myokards. Blutstauung der inneren Organe. Allgemeine Abzehrung.

Mikroskopisch. Untersucht werden einige Scheiben aus dem Zentrum des walnußgroßen Krebses. Hier findet sich ein größerer hyalinisierter Narbenbezirk mit reichlich abgelagertem Rußpigment und ungewöhnlich ektatischen und hyperämischen capillären Gefäßen. Diesen benachbart liegt ein übererbsgroßer altkäsiger Nekroseherd, der von einer Kapsel scharf umgrenzt ist. Im Bindegewebe der Kapsel stellenweise noch deutliche Epitheloidzellen sowie reichlich anthrakotisches Pigment. LANGHANSsche Riesenzellen fehlen. Am Rand des Narbenbezirkes stößt man auf weitere, kleine, gleichfalls abgekapselte, altkäsige Rundherde. Der erwähnte Narbenbezirk strahlt in breiten, hyalinen Faserzügen in die Umgebung aus. Zwischen diesen ein mehr oder minder deutlich erhaltenes Lungengerüst. Sämtliche, zum Teil erweiterte und deformierte Alveolen sind mit Krebsgewebe ausgefüllt. Der Krebs liegt teils in Form solider Nester, überwiegend aber in *deutlich drüsig-differenzierter* Form nach Art eines pneumonischen Exsudates in der Lichtung. Dabei ist an zahlreichen Stellen das Alveolarepithel diskontinuierlich erhalten, hier und da auch abgeschilferte Alveolarepithelien untermischt mit Krebsmassen. Es liegt somit eine alveoläre Ausbreitung des Krebses vor, dessen Ausgangspunkt offensichtlich in einigen ektatischen Terminalbronchiolen des Narbenfeldes zu suchen ist. Hier entwickelt sich das krebssige Epithel deutlich aus den basalen Zellschichten unter Ausbildung zylindrischer Zellformen und drüsiger Formationen. Entlang einiger größerer Gefäße in den Randgebieten des Schnittes lymphangitisches Wachstum. In den Außenbezirken des Krebses eine Desquamativpneumonie des indurierten Lungengewebes. Dort gelegene Bronchioli terminales zeigen dichte, chronisch entzündliche Rundzelleninfiltrate der Wand und atypische übergangsepithelartige (präcanceröse?) zum Teil knospenförmige Epithelproliferationen.

Diagnose. Alveolär wachsendes Adenocarcinom in schiefrigem Narbenbezirk mit altkäsigen Konglomerattuberkeln (Primärinfekt?).

Fall 10. 61jähriger Mann. Schlächter, später Leichenträger.

Klinik. Keine Kinderkrankheiten. 1917 Verwundung rechte Schläfengegend. Als Soldat Ruhr. Etwa 1932 wegen Rheuma Krankenhausbehandlung. Seit 2 Jahren deswegen Invalide. Juni 1952 Blasen- und Mastdarminkontinenz, deswegen Einweisung auf Neurologische Abteilung. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes entwickelte sich eine linksseitige spastische Hemiparese. Unter fortschreitender Bewußtseinstörung und Ausbildung einer hypostatischen Pneumonie trat der Tod ein.

Röntgenuntersuchung. Uncharakteristisches hühnereigroßes Infiltrat im rechten Unterlappen.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 375/52. Etwa kirschgroßes peripheres Carcinom der Vorderfläche des rechten Lungenunterlappens im Bereich eines schiefrig indurierten subpleuralen Narbenbezirkes. Peribronchiale krebssige Lymphangitis bis in den Hilus, hier mit mehrfach drohendem Einbruch in die Bronchiallichtung. Metastasierung in die unteren paratrachealen, Bifurkations- und mediastinalen Lymphknoten, unter Ausbildung eines faustgroßen Tumorkonglomerates. Multiple Hirnmetastasen, Hirnswellung und Hirnödem. Unvollkommene Zeichen zentralen Todes. Ältere bronchiektatische Kavernen der Basis des rechten Oberlappens mit umgebender chronischer Desquamativpneumonie. Cartilaginäre Spitzenkappen mit subapikaler schiefriger Induration, strang- und flächenförmige Verwachsungen der rechten, vollkommene Obliteration der linken Pleurahöhle. Infektiöse Schwellung der Milz, schlaffe Dilatation beider Herzkammern.

Mikroskopisch. Keilförmig infarktartig angeordnetes subpleurales hyalines Narbenfeld mit leichter Pleuraeinziehung und größerer, verzweigter, hyaliner

obliterierter Arterie, letztere zum Teil rekanalisiert an der Spitze des Keils. In der Umgebung ein Indurationsfeld mit fleckigem anthrakotischem Pigment und reichlich Cholesterinablagerungen, beides zum Teil auch im zentralen Narbenbezirk. Lungengerüst im Indurationsfeld erhalten. Die hyaline Narbe ist allseits von Krebsgewebe umgeben und zwischen Pleura und dem erwähnten Gefäß auch stellenweise krebsig durchwachsen. Der Krebs ist kleinzellig, hier und da polymorph. Die Zellen sind regellos, fast nacktkernig in den Alveolen des Indurationsfeldes gelegen. Im Bereich der Narbe ein mehr scirrhöses Wachstum. Stellenweise findet man innerhalb der Alveolen zylindrisch differenzierte Krebszellen, die als mehr oder minder deutlicher kontinuierlicher Saum die Innenfläche austapezieren, jedoch weitgehend abgelöst sind. An den Krebs anschließend ein chronischer Desquamativkatarrh mit Herzfehlerzellen. Der Ausgangspunkt des Krebses ist nicht sicher zu bestimmen, abgesehen von einem größeren, sekundär von außen krebsig infiltrierten Bronchus, sind nur wenige größere Bronchien oder Bronchioli terminales aufzufinden; sie zeigen sich *frei* von Krebs. Die Art des Wachstums sowie die Anordnung des Krebses läßt am ehesten an eine Entstehung aus den Alveolen bzw. aus Bronchioli respiratorii denken.

Diagnose. Teilweise zylindrisch differenziertes, alveolär wachsendes polymorphzelliges Carcinom.

Fall 11. 69jähriger Mann.

Klinik. Als Kind Scharlach. 1943, 1945 und 1946 Pleuritis sicca links. 1947 nach Rippenprellung wiederum linksseitige Pleuritis sicca, seit dieser Zeit Bronchialasthma. 1950 wurde operativ ein Unterlidcarcinom entfernt. Nicotin: bis 1947 starker Raucher. Am 21. 11. 52 Klinikeinweisung wegen erheblicher Atembeschwerden.

Klinische Diagnose. Bronchialcarcinom. Tod unter zunehmender Einflußstauung.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 134/53. Multizentrischer (?) Krebs des rechten Lungenoberlappens im Bereich ausgedehnter schiefriger Induration und Narbenbildung des Spitzengebietes und der Infraclaviculargegend mit hilusgerichteter, peribronchial-lymphangitischer Carcinose unter Stenose der Oberlappenbronchien; grobknotige Metastasen der rechtsseitigen Hiluslymphknoten mit Einwachsen des Krebses in den rechten Stammbronchus sowie in die obere Hohlvene, hierdurch bedingte Abscheidungsthorbose der letzteren und fortgesetzte Gerinnungsthorbose bis in die beiden Venae jugulares et subclaviae. Hochgradiges Ödem beider Arme, Kalkherde in rechtsseitigem Hiluslymphknoten mit benachbartem verheilten Bronchialdurchbruch. Multiple grob- und kleinknotige Lebermetastasen mit leichtem Ikterus; vereinzelte Metastasen der 4. L.W.K. und des 11. B.W.K. Chronisches und akutes Lungenemphysem, Thoraxstarre, schleimig-eitrige Bronchitis mit Bronchiektasen des rechten Unterlappens. Fast vollständige Obliteration der rechten Pleurahöhle. Linksseitige Spitzenkappe. Schlaffe Dilatation des Herzens, Hydroprikard. Stauungsorgane.

Mikroskopisch. Nicht untersucht.

Fall 12. 45jähriger Mann. Klempner.

Klinik. Als Kind Scharlach, Diphtherie, Masern und Gelbsucht. 1941 Pneumonie. 1951 Nephritis. Nicotin: 3 Zigaretten. Alkohol: mäßig. Augenblickliche Erkrankung: In den letzten 2—3 Wochen fühlte Patient sich nicht wohl, Appetitlosigkeit. Am 20. 4. 53 Schmerzen im rechten Oberbauch, dumpfer Dauerschmerz, Erbrechen. In den nächsten Tagen zunehmende Übelkeit, Atemnot und Gelbsucht. Krankenhauseinweisung am 24. 4. 53, Tod am 26. 4. 53, ohne daß klinischerseits eine endgültige Diagnose gestellt werden konnte. Es wurde an ein toxisches Herzversagen bei unklarer Intoxikation und an eine Gallenblasenperforation gedacht.

Röntgen-Thorax. Uncharakteristischer Befund.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 184/53. Walnußgroßes, subpleurales Carcinom im Infraclaviculargebiet des linken Oberlappens aus schiefrig induriertem Narbenbezirk daselbst. Metastasen der regionären Hiluslymphknoten; weitere Metastasierung in die gegenüberliegenden Hiluslymphknoten, die beiderseitigen paratrachealen- und Bifurkationslymphknoten. Lymphangitische Carcinose beider Herzbeutelblätter mit hämorrhagischer Perikarditis (600 cm³). Keine weiteren Metastasen. Zeichen akuten Herztodes infolge blutiger Herzbeuteltamponade: fast flüssiges Herzblut; akute Dilatation des rechten Herzens und akute Cyanose der inneren Organe. Zeichen von Einflußstauung mit hochgradigem Ödem und Cyanose des Gesichtes und Halses; beidseitiger Hydrothorax, leichter Ascites.

Mikroskopisch. Etwa walnußgroßer, subpleuraler Krebs mit zentralem alten, hyalinisierten Narbenbezirk und anthrakotischem Pigment daselbst. Deutliche Einziehung der Pleura. In unmittelbarer Nachbarschaft der Narben zahlreiche erweiterte präformierte Alveolen und Bronchiolektasien, die ein atypisches, kubisches bis hochzylindrisches, bereits krebsiges Epithel, gelegentlich mit papillären Sproßbildungen aufweisen. Hin und wieder inmitten der Lichtung abgeschilferte alte Alveolarepithelien, die mit Hämosiderin oder Rußpigment beladen sind, gelegentlich Cholesterinkristalle. In vereinzelter Alveolen sind die Krebszellen plattenepithelartig differenziert, zum Teil mit kompakter Ausfüllung der Lichtungen. Ausbreitung des Krebses in die Umgebung in pneumonischer Form in vorgebildeten Alveolen, häufig in Zusammenhang mit einer unspezifischen Desquamativpneumonie. Im Bereich der narbigen Pleuraeinziehung wächst der Krebs knopfförmig nach außen vor und zeigt auch hier das Bild eines kleinalveolären Gewächses mit teils medullärer, teils scirrhöser Anordnung. Das Stroma des Krebses ist histologisch deutlich von dem alten hyalinen Narbenbezirk abgrenzbar. Einige atelektatische Bronchiolen zeigen ein atypisches, nicht krebsiges Epithel, ihre Wände sind rundzellig infiltriert. Auf Grund der großen Ähnlichkeit der Krebszellenanordnung mit dem Bild des Alveolarkrebses muß eine primäre Entstehung aus den erweiterten Alveolen in Erwägung gezogen werden, zumal auffindbare größere Bronchiolen frei von Krebs sind.

Diagnose. Alveolär wachsendes, überwiegend zylinderzelliges, teilweise plattenepithelartig differenziertes Carcinom.

Fall 13. 64jähriger Mann. Malermeister.

Klinik. Angeblich niemals krank gewesen; jetzige Erkrankung begann mit zunehmender Schwäche des linken Armes Mitte Februar 1953; später traten klonische Krämpfe und eine Schwäche des linken Beines hinzu. Einweisung auf Neurologische Abteilung wegen Verdacht auf Hirntumor.

Röntgenologisch zunächst Oberfeldtuberkulose rechts, später ein Bronchialcarcinom oder Tumormetastasen angenommen. Bei der Elektroencephalographie zeigte sich ein raumfordernder Prozeß im Frontoparietalbereich rechts.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 185/53. Etwa walnußgroßes, zentral nekrotisches subpleurales Carcinom des rechten Oberlappens im apikalen Segment mit umgebender schiefriger Induration. Größere und kleinere, zum Teil erweichte lymphangitische Metastasen im vorderen Segment des gleichen Lappens bis nahe dem Hilus. Mehrere zum Teil erweichte Hirnmetastasen. Eitrige Leptomeningitis der Konvexität besonders rechts. Mäßige Hirnschwellung. Konfluierende hypostatische Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen mit begleitender Pleuritis. Schweres chronisches Lungenemphysem, schlaffe Dilatation beider Herzkammern, Stauungsorgane.

Mikroskopisch: nicht untersucht.

Fall 14. 65jährige Ehefrau.

Klinik. Als Kind Mumps, Masern, häufig Anginen. 1920 Brustdrüsenentzündung. In der letzten Zeit vor dem Tode Belastungsdyspnoe. März 1953 Venenentzündung rechter Unterschenkel mit Thrombose. Anfang April 1953 plötzlich Schmerzen rechte Thoraxseite, Ruhedyspnoe, Husten, Beklemmungsgefühl, Schmerzen beim Atmen. Unter zunehmender Herz- und Kreislaufinsuffizienz trat der Tod am 3. 5. 53 ein.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 196/53. Etwa bohnen großer Krebs der Infraclavicularregion des rechten Oberlappens im Bereich eines schiefrig indurierten Narbenbezirkes, peribronchial lymphangitisches Fortschreiten des Krebses bis in die regionären Hilusdrüsen, lymphangitische Carcinose der rechten Pleura. Metastasierung in die paratrachealen und in die Bifurkationslymphknoten, retrograde Metastasen der portalen, paraaortalen und iliacaalen Lymphknoten. Dichteste klein- und grobknotige Lebermetastasen, zahlreiche solche beider Nieren; Metastasen der rechten Nebenniere sowie mehrerer Wirbelkörper, vereinzelte Metastasen des rechten Schilddrüsenlappens sowie der linken Herzkammerwand. Allgemeine Anämie und mäßige Abzehrung. Ascites (250 cm³). Rechtsseitiger Hydrothorax (400 cm³). Schlanke Dilatation beider Herzkammern. Chronisches und akutes Lungenödem. Fast vollständige Obliteration der rechten Pleurahöhle.

Mikroskopisch. Bohnengroßes, zum Teil hyalines Narbenfeld mit spärlichen Ablagerungen anthrakotischen Pigmentes. Im Narbengebiet Reste von Alveolen und Bronchioli respiratorii, zumeist erweitert; in denselben Eiweiß und abgeschiefferte Alveolarepithelien. In einigen ein kontinuierlicher Saum zylindrisch differenzierter, krebsiger Epithelien mit Neigung zu Abschilferung der Zellen in die Lichtung. Übergänge zu plattenepithelartigen Zellen, vereinzelt Siegelringzellformen infolge Schleimbildung. Im Narbengewebe hier und da rundzellige Infiltrate. Vereinzelt kleinere verödete Gefäße. Keine sicheren tuberkulösen Veränderungen. In Nachbarschaft der Narbe ist das Lungenparenchym erhalten. Alveolen emphysematös. Stellenweise ist hier ein alveoläres Krebswachstum festzustellen, wobei die Zellen wiederum teils als tapetenförmiger Saum den Wänden anliegen, teils regellos die Lichtung füllen. In der Wand einer größeren Arterie und eines Bronchus lymphangitisches Krebswachstum. Die Lichtung des letzteren wie die größerer Bronchiolen ist krebsfrei. Der Ausgangspunkt des Krebses liegt sicher, schon wegen seiner Kleinheit, im Bereich der untersuchten Stufenschnitte. Auf Grund seiner Anordnung in den Alveolen und nach dem negativen Befund in den Bronchien muß sein Ursprungsort in die deformierten Alveolen bzw. Bronchioli respiratorii verlegt werden.

Diagnose. Überwiegend zylindrischer, zum Teil plattenepithelartiger alveolärer Krebs.

Fall 15. 69jähriger Mann. Kellner.

Klinik. Als Kind Pneumonie. Etwa seit Februar 1951 Husten mit weißlich-gelblichem, schleimigem und zeitweise blutigem Auswurf. Seit dieser Zeit ständig Dyspnoe. Im Spätherbst 1952 Schmerzen nach dem Essen, die 2—3 Std anhielten. Schlechte Verträglichkeit von Fett und Hülsenfrüchten. Appetitlosigkeit, langsame Gewichtsabnahme.

Röntgen-Thorax. Verdacht auf Bronchialcarcinom. Tod am 10. 6. 53.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 259/53. In Taubeneigröße zerfallenes und abgeweidetes Carcinom der linken Oberlappenspitze im Bereich schiefrig indurierter Narbenfelder mit vereinzelt altkäsigen und verkalkten tuberkulösen Reinfekten daselbst. Schwartige Obliteration der Pleura über dem linken Oberlappen. Metastasen der anthrakotisch indurierten beidseitigen Hilus- und der Bifurkationslymphknoten. Indurierte Narbenfelder, vorwiegend der Basis des rechten

Oberlappens, gleichfalls mit abgekapselten altkäsigen Reinfekten und strangförmigen Pleuraverwachsungen. Mäßige leicht exzentrische hypertonsische Hypertrophie der linken Herzkammer, Hypertrophie und chronische Dilatation der rechten Herzkammer. Zeichen relativer Mitral- und Tricuspidalinsuffizienz, Stauungsorgane.

Mikroskopische Diagnose. Metaplastischer Plattenepithelkrebs aus Bronchiol-ektasen in schiefrigem Indurationsfeld neben tuberkulösen Reinfekten.

Fall 16. 56jähriger Mann. Obst- und Gemüsehändler.

Klinik. In Gefangenschaft 1945 Lungen- und Rippenfellentzündung. Seit dieser Zeit Kopfschmerzen, vor allem im Bereich der rechten Augenhöhle und im Hinterkopf. Anfang Mai 1953 Sprachstörungen, insbesondere Wortfindungsstörungen, dann zunehmende Schwäche in den Armen, Schlucken und Heiserkeit. Tod am 25. 6. 53 in Somnolenz und Kachexie.

Röntgen-Thorax. Uncharakteristischer Befund. Im Sputum säurefeste Stäbchen und Tumorzellen negativ. Klinische Diagnose: Metastasen in Leber und Gehirn bei unbekanntem Primärtumor.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 277/53. Kleinzelliges Bronchialcarcinom aus etwa taubeneigroßem, hyalinisiertem subpleuralen Narbenfeld der spitzennahen Teile des rechten Oberlappens, schwartige Pleuraverwachsungen daselbst; grobknotige bis gänseeigroße Metastasen der rechtsseitigen unteren paratrachealen Lymphknoten, weitere solche der linksseitigen paratrachealen und Bifurkationslymphknoten. Grobknotige Lebermetastasen, kleinknotige solche beider Nebennieren. Walnußgroße Hirnmetastase des linken hinteren Centrum semiovale mit hochgradigem Ödem der linken Hemisphäre, stellenweise mit beginnender Ödemnekrose. Doppelseitige Pleuraverwachsungen, anthrakotische Induration der Lungen, an der Basis beider Unterlappen mit zahlreichen Bronchiol-ektasen. Konfluierende Bronchopneumonie des linken Unterlappens, Dilatation und Erschlaffung des braunatrophischen Herzens, Stauungsorgane.

Mikroskopische Diagnose. Undifferenziertes, kleinzelliges Carcinom im Bereich eines subpleuralen schiefrigen Narbenbezirks.

Fall 17. 79jährige Ehefrau.

Klinik. Als Kind Masern, Keuchhusten, Diphtherie, häufige Anginen. Seit 4—5 Monaten trockener Husten, gelegentlich Fieber, Schmerzen beim Atmen. Vorübergehende Schmerzhaftigkeit der rechten Halsseite. Krankenhauseinweisung am 16. 5. 53, bei der rechts ein Pleuraerguß mit tumorverdächtigen Zellen festgestellt wurde. Exciidierte Lymphknotenmetastase vom Hals ergibt histologisch: Krebs. Klinische Diagnose: Verdacht auf Lungencarcinom rechts. Tod unter zunehmender Kachexie.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 313/53. Etwa taubeneigroßes, peripheres Carcinom im Spitzengebiet des rechten Oberlappens im Bereich schiefrig indurierter Narbenherde. Umgebende zum Teil krebssige, chronische Desquamativpneumonie. Peribronchial-lymphangitisches Fortschreiten gegen den Lungenhilus mit Infiltration der Schleimhaut des rechten Hauptbronchus. Metastasen der Hilus- und beidseitigen paratrachealen Lymphknoten. Diffuse Carcinose der rechten, fleckige solche der linken Pleura. Carcinomatöse Lymphangitis beider, besonders der rechten Lunge. Serös-hämorrhagische rechtsseitige Pleuritis mit etwa 1000 cm³ Erguß und Kompressionsatelektase des rechten Unter- und Mittellappens. Carcinose des Perikards, Dilatation und Erschlaffung des braunatrophischen Herzens mit Zeichen relativer Mitralinsuffizienz. Allgemeine Kachexie.

Mikroskopische Diagnose. Überwiegend polymorphzelliger, alveolärer Zylinderepithelkrebs.

Fall 18. 66jähriger Mann.

Klinik. Vater und Mutter Lungentuberkulose. Als Kind Masern, Scharlach. 1921 Lungenentzündung. 1947 Angina pectoris. Seit 1907 chronisches Ekzem an beiden Händen (nach Terpentin). Seit 1920 chronische Bronchitis. Nicotin: früher 5 Zigarren täglich. 4 Wochen vor dem Tode stechende Schmerzen in der linken Brustseite sowie in der Lebergegend. Klinische Diagnose: Lungencarcinom mit Lebermetastasen. Tod unter zunehmender Kachexie.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 320/53. Subpleurales, hühnereigroßes Carcinom der basalen Teile des Segmentum apicale posterius des linken Oberlappens mit Implantationsmetastasen der benachbarten Pleura. Grobknotiges peribronchial-lymphangitisches Fortschreiten gegen den Hilus unter Einscheidung des Oberlappenhauptbronchus. Metastasen der Hilus-, der linksseitigen paratrachealen und der Bifurkationslymphknoten, retrograde solche der paraaortalen Lymphknoten, grobknotige und diffuse krebssige Durchsetzung der Leber. Bohnengroße Metastase der linken Nebenniere. Dilatation und Erschlaffung beider Herzkammern, teilweise einengende Coronarsklerose, schweres chronisches Lungenemphysem. Fast vollständige Obliteration der rechten Pleurahöhle, Stauungsorgane.

Mikroskopische Diagnose. Kleinzelliger, retothelsarkomähnlicher, überwiegend alveolärer Krebs, zum Teil scirrhös wachsend im Bereich eines schiefriigen subpleuralen Narbenbezirkes.

Fall 19. 70jähriger Mann. Obergeringenieur.

Klinik. Vater an Darmkrebs gestorben. Anfang des Jahrhunderts 2mal Gonorrhoe. 7 Wochen vor dem Tode Erkältung. Die linke Halsseite sei vorübergehend geschwollen gewesen. 4 Wochen vor dem Tode: Doppelsehen.

Klinische und röntgenologische Diagnose. Verdacht auf Mediastinaltumor bzw. Bronchialcarcinom.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 322/53. Kleinhaselnußgroßer peripherer Krebs des rechten Lungenoberlappens im Bereich eines schiefriigen Indurationsfeldes des Spitzengebietes mit alten tuberkulösen Reinfekten und kleinen bronchiectatischen Kavernen daselbst. Krebsige, hilusgerichtete Lymphangitis mit starker Infiltration und Stenosierung des Oberlappenbronchus; submuköse Ausbreitung in weitere Äste desselben sowie in den Stammbronchus. Grobknotige Metastasierung in die gleichseitigen paratrachealen und vorderen mediastinalen Lymphknoten; Metastasen der beidseitigen supraclaviculären Lymphknoten mit krebssiger Einscheidung der großen Gefäße; multiple Lebermetastasen; Metastasen mehrerer Wirbelkörper. Sekundäre Implantationscarcinose der Pleura paravertebral über dem Oberlappen. Kleinknotige Pleurametastasen der linken Lunge. Schwartige Pleuraverwachsungen der rechten Spitze, strangförmige des kleinen Interlobärspaltes. Rechtsseitiger Hydrothorax. Mäßige exzentrische Hypertrophie beider Herzkammern, chronisches und akutes Lungenemphysem, Stauungsorgane.

Mikroskopisch. Ausgedehntes subpleurales stark hyalinisiertes Narbenfeld der rechten Oberlappenspitze mit trichterförmiger Pleuraeinziehung und reichlich anthrakotischem Pigment, stellenweise Cholesterinablagerung mit Fremdkörperriesenzellen. Das Narbenfeld verzweigt sich netzartig in die Tiefe mit Verdickung des peribronchialen und perivascularären Bindegewebes. Mehrfach stößt man auf mit kolloidartig eingedicktem Inhalt gefüllte Bronchiolektasien. Tuberkulöse Herde sind im Schnitt nicht auffindbar. Neben der trichterförmigen Pleuraeinziehung sowie zwischen dieser und einem weiteren subpleuralen Narbenfeld ist die Pleura vorgebuckelt durch einen etwa haselnußgroßen Krebs, der aus kleinen chromatinreichen Zellen aufgebaut ist. Er wächst medullär, alveolär und ist durch

netzartige, breite alte Narbenzüge grob gefeldert. Der Krebs setzt sich in stark erweiterten Lymphgefäßen und Gewebsspalten perivascularl strangförmig fort.

Diagnose. Kleinzelliges alveolär wachsendes Carcinom in schiefrig induriertem subpleuralem Narbenfeld mit Bronchiolektasien.

Fall 20. 63jähriger Mann. Angestellter.

Klinik. Täglich 10 Zigaretten, zuletzt weniger. Seit 5 Jahren asthmatische Beschwerden, Frühjahr 1952 Grippe, seitdem schlechtes Befinden.

Röntgenuntersuchung. Bronchialtumor mit Oberlappenatelektase rechts. Klinikeinweisung mit der Frage der Operabilität, Bronchoskopie: Tumöröse Massen im Hauptbronchus mit Einengung der Lichtung. Sputum auf Tbc, Tumorzellen und elastische Fasern: negativ. Therapie: einmal wöchentlich Thorium X. Da Tumor inoperabel, ambulante Behandlung. Wenige Tage vor dem Tode erneute Einweisung in die Klinik unter dem Zeichen einer Hirnblutung.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 360/53. Haselnußgroßer Krebs der mittleren Anteile des chronisch-atelektatischen und schiefrig indurierten rechten Oberlappens mit multiplen eitergefüllten Bronchiolektasien daselbst; zahlreiche überwiegend vernarbte tuberkulöse Reinfekte des gleichseitigen Spitzengebietes. Grobknotige Metastasen der rechten Hilus- und paravertebralen sowie der Bifurkationslymphknoten mit sekundärem Einbruch derselben in die Trachea und in den rechten Stammbronchus. Teilweise krebsige schwartige Obliteration der rechten Pleurahöhle. Kalkherde der rechten Hilus- und Paratracheallymphknoten. Linksseitige Spitzenkappe. Allgemeine Arteriosklerose. Obturierende autochthone Thrombose der rechten Arteria carotis interna mit beginnender weißer Erweichung von Teilen der rechten Großhirnhemisphäre.

Mikroskopische Diagnose. Überwiegend metaplastischer Plattenepithelkrebs, teilweise Adenocarcinom aus Bronchiolektasien in schiefriger Kollapsinduration des rechten Oberlappens.

Fall 21. 57jähriger Mann.

Klinik. 1944 Amputation des linken Unterschenkels wegen Kreislaufstörung nach Erfrierung der linken Zehen. 1947 periproktitischer Absceß, seitdem Mastdarmfistel. 1950 Gelbsucht. Seit August 1953 zunehmende Vergeßlichkeit, starke Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Polyurie und Inkontinenzerscheinungen. Klinikeinweisung am 1. 9. 53. Auf Grund des neurologischen Befundes und der Encephalographie wurde ein großer Tumor im linken Frontoparietalbereich angenommen.

Röntgen-Thorax o. B. Senkung 27/50. Im Blutbild 10900 Leukocyten, leichte Linksverschiebung. Zunehmende Stauungspapille links. Unter Röntgenbestrahlung und Megaphengaben vorübergehende Besserung. Nach kurzer Cyanose Tod am 27. 9. 53.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 400/53. Haselnußgroßer, leicht schiefrig indurierter, subpleuraler Krebs der paravertebralen Partien des linken Oberlappens mit eingezogener nicht verwachsener Pleura. Vereinzelte Metastasen eines regionären Lymphknotens und der Leber mit kleinen Nebenknoten. Erweichung des linken Hinterhauptlappens um überwiegend nekrotische und cystische Metastase daselbst. Starkes kollaterales Ödem des Centrum semiovale. Embolische Thrombosen beidseitiger Lungenarterienäste. Terminale hypostatische Pneumonie.

Mikroskopisch. Untersucht werden zahlreiche Stufenschnitte. Unmittelbar unter der tiefen Pleuraeinziehung findet sich ein kleiner, knollig angeordneter hyaliner Narbenherd mit reichlich Rußablagerung und spärlichen zentralen Kalkschollen. Die Lungenteile seitlich und oberhalb der Pleuraeinziehung sind emphysematös gebläht. Der hyalinen Narbe schließt sich ein verzweigtes, stellenweise gleichfalls hyalinisiertes Indurationsfeld an, welches in wechselnder Menge anthrakotisches Pigment enthält und Reste des alveolären Lungenparenchyms einschließt. In den letzteren ein zylindrischer Krebs, dessen Zellen als kontinuierlicher

Saum die Alveolarränder auskleiden; gelegentlich sind sie abgeschilfert und nicht selten mehr plattenepithelartig differenziert. Hier und da trifft man Staubzellen neben Krebselementen an. Die zentralen Partien des Krebses einschließlich des indurierten Lungengerüsts sind nekrotisch, offensichtlich im Zusammenhang mit einem größeren durch Krebsgewebe verschlossenen arteriellen Gefäß. Inmitten der Nekrose häufig Cholesterinkristallücken. Ein größerer krebsiger Bronchus ist nicht mit Sicherheit zu erkennen. In den Randgebieten gelegene Bronchiolen und kleine Bronchien sind überwiegend frei von Krebs. Dagegen zeigen sich hier die Alveolen des indurierten Lungengerüsts krebsig austapeziert oder nach Art eines pneumonischen Exsudates von Krebszellen ausgefüllt. Stellenweise sind polymorph entdifferenzierte Bezirke anzutreffen. — Nach der Bauart und Ausbreitung des Krebses muß mangels eines auch in Stufenschnitten nicht auffindbaren sicheren bronchialen Ausgangspunktes eine Entstehung aus den Alveolen bzw. respiratorischen Bronchiolen des Indurationsfeldes angenommen werden. Die gelegentlich in kleineren Terminalbronchien anzutreffenden Krebszellsäume erscheinen durch sekundäres Einwachsen bedingt. Der hyaline, zentral verkalkte Narbenbezirk unter der eingezogenen Pleura wird als tuberkulös angesehen, vermutlich als abgeheilter Primärinfekt.

Diagnose. Alveolärer zum Teil plattenepithelartig differenzierter Zylinderepithelkrebs um hyalinen und verkalkten subpleuralen Narbenbezirk (Tbc.-Primärherd?).

Fall 22. 56jähriger Mann.

Klinik. Als Kind Masern, 1927 wurde nach einer Hämoptoe eine Lungentuberkulose festgestellt. Seitdem laufend unter Kontrolle der Lungenfürsorge. 1947 besteht starke Atemnot, Schwächegefühl und Gewichtsabnahme. Außerdem heftige, in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen. Ärztlicherseits wird der Verdacht auf einen linksseitigen Oberfeldtumor ausgesprochen. Ende April 1948 Klinikaufnahme.

Röntgen-Thorax. Gut handtellergroße, homogene, gut begrenzte, in den Randteilen aufgehellte Verschattung des linken Oberfeldes, die als Tumor angesehen wird; Mitte Juni 1948 wird im Bereich der 2. linken Rippe eine derbe tumoröse Vorwölbung von Daumenballengröße an der vorderen Brustwand beobachtet. Unter zunehmendem Verfall und terminaler Bewußtlosigkeit tritt am 30. 6. 48 der Tod ein. BSR. 90/120.

Sektionsbefund. Sekt.-Nr. 333/48, Obduzent Dr. LÜDERS, Path. Inst. Charité. Faustgroßer, weicher, zerfallener Krebs des linken Lungenoberlappens im Bereich tuberkulöser schiefriger Induration. Durchwachsung der Pleura costalis des oberen Rippenkorbes mit Ausbildung eines handtellergroßen, mehr scirrhösen Krebses im Bereich der linken Schlüsselbeingrube; schwartige Obliteration der linken Pleurahöhle (keine Metastasen).

Chronische Lungentuberkulose. Ausgedehnte schiefrige Induration des rechten Lungenoberlappens mit lymphangitischer Tuberkulose bis zur Basis; geschlossene, gereinigte Rundkaverne der Spitze mit überdeckender, umschriebener Schwarte. Pleuraverwachsungen des linken Oberlappens und teilweise des Unterlappens. Bronchogene Streuherde des letzteren und tuberkulöse Pleuritis. Grobkörnige, zum Teil konfluierende Streuung im Bereich der Spitze und der Basis des linken Oberlappens, zum Teil mit geringfügigen Einschmelzungen neben schiefriger Induration und alten Reinfekten des Spitzengebietes. Geheilte verkalkte Primärkomplex der Oberfläche des rechten Mittellappens mit zugehöriger Hilusdrüse. Hämosiderose und erweichte Pulpaschwellung der Milz. Braune Atrophie des Herzens. Dilatation und Hypertrophie der rechten Kammer. Spärliche Miliartuberkulose der Leber, Abzehrung.

Mikroskopisch. Untersucht wird das schiefrig indurierte Randgebiet des zentral zerfallenden Krebses. Der Ausgangspunkt des Krebses ist daher nicht mehr bestimmbar. Man findet ein medulläres, überwiegend plattenepithelartig differenziertes Gewächs, stellenweise mit zylindrisch papillären Wucherungen. In seiner Nachbarschaft ein verödetes Lungenspitzengebiet mit teils schiefriger, aber überwiegend rein narbiger Verödung. Dortselbst zahlreiche, zum Teil fibrös ausheilende Miliartuberkel neben altkäsigen Konglomerattuberkeln (Reinfekten). Daneben ein vicartierendes Emphysem. Inmitten des Narbengewebes, das offenbar aus einer Kollapsinduration hervorgegangen ist, zahlreiche bronchiolenartig umgewandelte Alveolen. Diese besitzen ein kubisches Epithel, stellenweise mit kleinen polypösen atypischen (präcancerösen?) Proliferationen in die Lichtung. Daneben finden sich in solchen ektatischen Alveolen und kleinen Bronchiolen Ausläufer des nach außen vordringenden Krebses in Form kompakter plattenepithelialer Pfröpfe und Zapfen. Es besteht eine deutliche Ähnlichkeit zwischen dem eingewachsenen Krebs und den dort entstandenen präcancerösen Epithelwucherungen, wobei an eine multizentrische Krebsentstehung im Bereich des großen tuberkulösen Indurationsfeldes gedacht werden muß. Da ein sicherer Beweis für die multizentrische bronchiogene Entstehung des primären Krebses wegen des Zerfalls nicht zu erbringen ist, wird dieser als bronchogen angesehen.

Diagnose. Bronchogener (?), überwiegend metaplastischer Plattenepithelkrebs, stellenweise papilläres Adenocarcinom.

Fall 23. 62jähriger Mann. Komparserieleiter.

Klinik. Als Kind Scharlach, Diphtherie mit Lähmungen, sonst niemals krank gewesen. Anfang Februar 1953 Unwohlsein, anfallsweise Kopfschmerzen; Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsabnahme.

Röntgen-Thorax. Ausgedehnter alter spezifischer Prozeß des linken Obergeschosses, Bronchialcarcinom? Bei der Laparoskopie wurde eine Metastasenleber festgestellt. Tod unter zunehmendem Verfall.

Sektionsbefund. M.L.K., Sekt.-Nr. 30/53, Obduzent Dr. THEMEL. Hühnereigroßes peripheres Carcinom der linken Lungenspitze im Bereich schiefriger Indurationen mit alten tuberkulösen Reinfekten neben kleinwalnußgroßem, pleuropetal wachsenden Sarkom daselbst. Multiple Lebermetastasen; vereinzelte Kleinhirnmastase.

Mikroskopisch. Untersucht werden mehrere Stücke in verschiedener Schnittführung aus dem linken Lungenspitzenbereich. Zentral findet sich ein alter, stark hyalinisierter, mit anthrakotischem Pigment und spärlichen Cholesterinkristallen durchsetzter Narbenbezirk. Inmitten desselben ektatische Terminalbronchen mit atypischen, teils kleinzelligen, teils plattenepithelähnlichen cancerösen Proliferationen, untermischt mit entzündlichen leuko- und lymphocytären Infiltraten. Der Narbenbezirk geht nach außen in ein sich verästelndes Indurationsfeld und gegen die Pleurakuppe zu in ein zellreiches, fasriges Gewebe über. Die Faserzüge des letzteren durchflechten sich, Kerne spindlig, groß, chromatinreich, stellenweise ausgesprochen polymorph, mit Riesenzellbildung. Dieses deutlich sarkomatöse Gewebe hat die Pleura unter Bildung eines pilzartigen Auswuchses nach außen durchbrochen. Allseits um das zentrale Narbengebiet ist ein Krebs gelagert, der sich in den erweiterten Alveolarresten und Bronchiolektasen des erwähnten Indurationsfeldes ausbreitet. Der Krebs ist deutlich plattenepithelartig differenziert, die Zellen mittelgroß und chromatinreich. Abgesehen von der geschilderten pneumonischen Ausbreitung findet sich auch ein schrankenloses, medulläres Wachstum mit ausgedehnten Nekrosen. In den Randteilen des Krebses stößt man in einem indurierten Lungengewebe auf zahlreiche ältere und auch jüngere Tuberkel sowie auf eine spaltförmig kollabierte, mit altkäsigen Nekrosen gefüllte Kaverne. Der Krebs grenzt unmittelbar an die Kavernenwand, sein Ausgangspunkt

ist jedoch nicht dort, sondern in den zahlreichen Bronchiolektasen des Indurationsfeldes gelegen. Weiter nach außen an den Krebs schließt sich ein alveolärer Desquamativkatarrh des Lungengewebes an. Das Sarkom dringt mit seinen Ranteilen in den Krebs ein, durchsetzt dessen Stroma und splittert die Krebsinseln auf. Man hat den deutlichen Eindruck einer Kollision zweier verschiedener Geschwülste. Keineswegs ist das Stroma des Krebses sarkomatös entdifferenziert.

Diagnose. Teils medullär, teils alveolär wachsender Plattenepithelkrebs im Bereich eines anthrakotischen Narbenbezirkes und tuberkulösen Indurationsfeldes der linken Lungenspitze neben gleichfalls dort entstandenem spindelbis polymorphzelligem Sarkom.

Fall 24. 64jährige Frau.

Klinik. 1915 Mastitis, 1948 Furunkulose. 1950 Krankenhausaufenthalt wegen Myodegeneratio cordis. Im Juni 1953 Klinikeinweisung wegen Schmerzen in beiden Schultern. Es wurde klinisch und röntgenologisch die Diagnose eines Pancoasttumors rechts gestellt. Nach Röntgenbestrahlung eine deutliche Besserung der starken Schmerzen. BSR 27/55. Im Blutbild 9600 Leukozyten und eine leichte Linksverschiebung. Nach vorübergehender Entlassung trat unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und unter Herzversagen am 12. 10. 53 der Tod ein.

Sektionsbefund. MLK., Sekt.-Nr. 97/53, Obduzent Dr. THEMEL. Erbsengroßer, subpleuraler Krebs der rechten Lungenoberlappenspitze im Bereich eines schiefrigen schrumpfenden Indurationsfeldes mit Übergreifen auf die verwachsene Pleura, Arrosion der 1. Rippe und lymphangitischer Ausbreitung gegen den Hilus. Kollaterale Desquamativpneumonie. Einzelne bohngroße Metastasen am Hilus und paratracheal beiderseits. Metastasen beider Nebennieren, vereinzelt der Leber. Stärkere metastatische Durchsetzung fast sämtlicher Wirbelkörper. Mäßige Kachexie. Braune Degeneration des Myokards. Lungenödem. Substantielles Lungenemphysem. Flächenhafte linksseitige Pleuraverwachsungen.

Mikroskopisch. Der erbsengroße Tumor wird mit der benachbarten Pleuraschwiele in zahlreichen Stufenschnitten untersucht. Man findet ein ausgesprochen hyalines Narbenfeld mit vielen, knollig angeordneten hyalinen Partien, offenbar vernarbten tuberkulösen Reinfekten, die reichlich anthrakotisches Pigment enthalten. An einer Stelle ein kleiner abgekapselter Kalkherd. Gelegentlich verödete und durch die Gewebsschrumpfung geschlängelte Arterien. Keine Cholesterinablagerungen. Im Bereich des gesamten Narbenfeldes, besonders subpleural, zahlreiche deformierte und ektatische Alveolen, sacculi alveolares und respiratorische Bronchiolen, die fast sämtlich mit hochkubischen bis zylindrischen Krebszellsäumen ausgekleidet sind. Eine Schleimbildung ist nicht nachzuweisen, wohl aber verschiedentlich eine schaumzellenartige Verfettung des Protoplasmas. Dagegen finden sich nicht selten Übergänge zu mehr polymorphen, zum Teil plattenepithelartigen Krebszellen. Häufig sind einzelne Krebszellen abgelöst und nehmen in der Alveolarlichtung eine abgerundete Gestalt an, wobei sie eine große Ähnlichkeit mit desquamierten Alveolarepithelien aufweisen. Die Unterscheidung ist nur an Hand der variablen Kernstrukturen und der vermehrten Kernkörperchen möglich. Außerhalb der deformierten Alveolarräume trifft man nur wenige, mehr scirrhus eingesprengte Krebsnester an, die vorwiegend in den Gewebsspalten liegen. In der hyalinen Pleuraschwarte gleichartige Krebszellsäume, die innerhalb der Gewebsspalten als Drüsen imponieren; nur selten eine regellose Lagerung der Tumorzellen. Gelegentlich mit Rußpigment beladene Alveolarepithelien inmitten krebsiger Alveolardrüsen. Bronchien oder Bronchiolen sind nicht aufzufinden. Hiluswärts gelegene, gleichfalls untersuchte große Bronchien 3., 2. und 1. Ordnung, sind frei von Krebs. In ihrer Wand lediglich ein lymphangitisches Wachstum zylindrischer, zum Teil polymorpher Krebszellen. Der wegen seiner Kleinheit

mit Hilfe von Stufenschnitten gut beurteilbare Krebs geht somit seiner Struktur und Ausbreitung nach aus den deformierten Alveolarresten hervor. Das Narbenfeld ist eindeutig tuberkulöser Natur. Eine Einwirkung der Röntgenbestrahlung ist schwer abzuschätzen, möglicherweise ist die breite Pleuraschwarte darauf zurückzuführen; Bestrahlungsnekrosen des Tumors werden vermißt.

Diagnose. Alveolärer, zum Teil scirrhös wachsender Zylinderzellkrebs mit stellenweiser polymorpher Entdifferenzierung.

C. Beurteilung und Auswertung der Befunde.

I. Pathologische Anatomie der Narbenkrebsse.

1. Häufigkeit.

Bei Durchsicht des älteren Schrifttums mit den ersten kasuistischen Mitteilungen über das Vorkommen primärer Lungenkrebsse fällt auf, daß unter anderem in den Arbeiten von SCHWALBE und PAESSLER bereits einzelne Fälle von Krebsen in induriertem Lungengewebe mitgeteilt werden, die auf Grund der genauen Beschreibung nach unseren heutigen Kenntnissen als Narbencarcinome anzusprechen sind. Erst RÖSSLE und FRIEDRICH konnten an Hand von 25 Fällen den exakten Nachweis eines Zusammenhanges von narbigen Lungenveränderungen und Krebs erbringen. Trotz dieser eindringlichen Beobachtungen ist — abgesehen von Einzelveröffentlichungen über Carcinomentstehung in alten Stecksplitternarben (KALBFLEISCH, DAHLMANN, KÖNIG, CORNIL, CASANOVA und SPITALIE) — im Schrifttum das Vorkommen von nichttraumatischen Lungennarbenkrebsen nur sporadisch erwähnt (SCHINZ, ATTINGER, MUNTEAN und AMON, KOCH, LÜDEKE). Die letztgenannten Mitteilungen besitzen lediglich einen kasuistischen Wert, wie überhaupt dem Zusammenhang von Lungenarbe und Krebsentstehung anscheinend nur die Bedeutung einer interessanten Variante zuerkannt wurde. Zu den Narbenkrebsen gehören unseres Erachtens auch die kürzlich von PRIOR und JONES, PETERSEN, HUNTER und SNEEDEN sowie von HEINE beschriebenen *Mikrocarcinome*, auf deren subpleuralen Sitz und ihrer Beziehung zu Lungenfibrosen besonders hingewiesen wird. Allen diesen Mitteilungen gegenüber verdienen die vorliegenden Beobachtungen von 21 Lungenarbenkrebsen des Tempelhofer Materials in einem Zeitraum von nur 4 Jahren besondere Beachtung. Bei einer Gesamtzahl von 74 obduzierten Lungencarcinomen nehmen die Narbenkrebsse 28,4% ($\pm 5,23\%$) ein. Dieser erstaunlich hohe Anteil ist unseres Erachtens von grundsätzlicher Bedeutung für die Pathogenese einer bestimmten Gruppe des Lungencarcinoms, wie später noch darzulegen sein wird.

Hinsichtlich der *Alters- und Geschlechtsverteilung* sind bei den von uns beobachteten Narbenkrebsen im Vergleich zu unseren übrigen Lungenkrebsfällen und zu den bekannten Statistiken des Lungencarcinoms (WEGELIN, W. FISCHER, KNORR, O. KOCH, LESCHKE,

H. GROSSE) keine wesentlichen Abweichungen aufzufinden. Das Durchschnittsalter der Narbenkrebspatienten (21 Fälle) beträgt 62,2 Jahre, das der übrigen Lungenkrebspatienten (53 Fälle) 63,5 Jahre.

Die 21 Narbenkrebse gliedern sich in 19 Männer und 2 Frauen, die 53 übrigen Carcinome in 45 Männer und 8 Frauen. Die in unseren Narbenkrebsfällen bezüglich der Geschlechtsverteilung hervortretende Differenz zu den übrigen Lungenkrebsfällen, erscheint uns wegen der Kleinheit des Materials nicht verwertbar, liegt aber immer noch im Bereich bekannter statistischer Werte.

2. Makroskopisches Verhalten.

a) Lokalisation, Ausbreitung und Einteilung. Bei der Besprechung des makroskopischen Verhaltens der Narbenkrebse erweist es sich zur allgemeinen Verständigung, besonders für die klinische Diagnostik, als zweckmäßig, eine topographische Einteilung zugrunde zu legen, wie sie unter anderen von HAMPERL und von POHL angegeben ist. Beide unterscheiden zwischen einer hilusnahen und peripheren Form des Lungencarcinoms. Eine Einteilung des makroskopischen Verhaltens rein nach der Wachstumsform oder der Art der Krebsausbreitung im Bronchialbaum, entsprechend den Einteilungen HUGUENINs und W. FISCHERS (1949) oder nach dem Schema ABRIKOSSOWs erscheint uns unbrauchbar, da diese sich in erster Linie auf die Krebse der großen Bronchien beziehen, dagegen die peripheren Formen nicht ausreichend berücksichtigt werden. Ordnet man unsere Narbenkrebse auf der Grundlage der Einteilung von POHL ein, so wird ersichtlich, daß es sich in Übereinstimmung mit den Fällen RÖSSLES und FRIEDRICHS fast ausschließlich um periphere Tumoren handelt, die überwiegend ihren Sitz pleuranahe im Lungenmantel haben. Die Aufgliederung unserer insgesamt beobachteten 74 Lungenkrebsfälle in eine zentrale und eine periphere Form führt zu der überraschenden Feststellung, *daß von 26 peripher gelegenen Krebsen 21 einwandfrei im Bereich narbiger Lungenveränderungen entstanden sind.*

Bei den übrigen 5 peripheren Carcinomen konnten mangels histologischer Untersuchung und zum Teil wegen ihrer Größe und wegen starker Zerfallserscheinungen eindeutige Beziehungen zu Narben nicht festgestellt werden. Lediglich in einem der Fälle ist im Protokoll die Nachbarschaft eines schiefrigen Indurationsfeldes vermerkt.

Somit decken sich die von uns beschriebenen Narbenkrebse fast vollständig mit dem Anteil der peripheren Carcinome im Gesamtmaterial, so daß wir berechtigt sind, *Grundsätzliches über Entstehung und Verhaltensweise des peripheren Lungencarcinoms auszusagen.*

Hinsichtlich der *Ausbreitung und Metastasierung* sind unter den *peripheren* Lungenkrebsen 3 Formen zu unterscheiden.

1. Die *hiluspetale* Form mit peripher gelegenen Primärtumor und lymphangitischer Ausbreitung in die regionären Hiluslymphknoten. In der reinen Form besitzt diese Gruppe eine offensichtliche Ähnlichkeit mit der Verhaltensweise der kindlichen tuberkulösen Primärinfektion. Diese Feststellung ist besonders im Hinblick auf die Röntgendiagnostik der Narbenkrebsse von Bedeutung. Im Rahmen der hilusgerichteten lymphogenen Metastasierung kommen verschiedene Varianten vor, indem einerseits knotige Zwischenstationen durch Befall bronchialer Lymphknoten hervortreten, und andererseits weitere Lymphknotengruppen des Abflußgebietes, z. B. der Bifurkationsdrüsen oder solche entlang der Trachea, metastatisch durchsetzt werden. Erwähnenswert ist, daß die subpleural gelegenen Primärtumoren dieser Gruppe gelegentlich neben der hiluspetalen Wachstumstendenz pilzförmige Auswüchse über die viscerale Pleura oder eine regionär begrenzte flächenhafte Pleuraausbreitung aufweisen können (Fall 2, 12, 19, 24, Abb. 12).

Eine weitere seltene Variante der hiluspetalen Form stellen Narbenkrebsse dar, die mehr *zentral* in den Lappen gelegen sind, aber gleichfalls von Bronchiolen bzw. vom respiratorischen Epithel ihren Ausgang nehmen. Ein zentraler Krebs kann röntgenologisch auch bei subpleuralem Sitz der Geschwulst an einem Interlobärspace vorgetäuscht werden. Die Einordnung dieser Tumoren unter die peripheren Lungenkrebsfälle ist hinsichtlich der Topographie nicht immer ganz korrekt, erscheint jedoch nach ihrem Ausgangspunkt gerechtfertigt.

2. Die *pleuropetale* Form. Hier findet sich ein mehr oder minder großer peripherer Primärtumor mit der ausgesprochenen Neigung je nach der Lage in die Thoraxkuppe, ventral, lateral oder dorsal in die Brustwand einzuwachsen. Eine gleichzeitige hiluswärts fortschreitende Ausbreitung kann vorkommen, tritt aber gegenüber dem nach außen gerichteten Wachstum gänzlich in den Hintergrund. Die Gewächse entsprechen damit dem sog. *Pancoast-Tumor* oder den *Ausbrecherformen* nach ESCHBACH. Wir sind in Übereinstimmung mit verschiedenen kritischen Äußerungen (KNORR, BRYSON und SPENCER, LÖBLICH, LÜDEKE u. a.) der Meinung, daß diesen Tumoren keine Sonderstellung zukommt, vielmehr, daß sie lediglich Formvarianten des peripheren Lungenkrebses darstellen. Wir glauben mit der Bezeichnung „*pleuropetaler peripherer Krebs*“ diese Geschwülste entsprechend ihrer vorwiegenden Wachstumsrichtung treffend gekennzeichnet zu haben.

Unberührt davon bleibt, daß das Pancoast-Syndrom auch durch maligne Geschwülste anderer Herkunft, z. B. des Mediastinums, der Pleura (AHLSTRÖM, LÜDEKE) und aus Nervenscheiden (LÖBLICH) hervorgerufen werden kann.

3. Der *isolierte* Tumor ohne deutlich erkennbare hiluspetale oder pleuropetale Wachstumstendenz.

Unter diesen 3 Formengruppen steht die erste weitaus im Vordergrund. Allein 18 der von uns insgesamt beschriebenen 24 Narbenkrebsfälle weisen eine vorwiegend hiluspetale Wachstumsrichtung auf.

Gesamtzahl der peripheren Narbenkrebse:

1. Hiluspetale Form	18
2. Pleuropetale Form	3
3. Isolierter Krebs	3
	<hr/>
	24 Fälle

In einigen Fällen wurden nach erfolgter Metastasierung in die Hilus- oder Bifurkationslymphknoten ein sekundäres Einwachsen in die Stammbronchien und gelegentlich von hier ausgehende krebsige Schleimhautinfiltrationen beobachtet. Diese Ereignisse verleiten röntgenologisch und bronchoskopisch nicht selten zu der Fehldiagnose „hilusnahes Bronchialcarcinom“, zumal sich in der Folge gleichartige Komplikationen in Form der Obstruktionspneumonie nach LÜDEKE (Schleimstauung, Desquamativpneumonie, Bronchiektasen usw.) einstellen können.

Drei unserer Narbenkrebsfälle gehören der *pleuropetalen Form* an; die Primärgewächse sind im Spitzenbereich gelegen, 2 von ihnen boten klinisch das Bild des *Pancoastsyndroms*. Schließlich stellen die letzten 3 Beobachtungen *isolierte periphere Tumoren* dar (Fall 3, 6, 9).

Das Verhältnis aller peripheren Krebse des Tempelhofer Beobachtungsgutes zur Gesamtzahl unserer Lungencarcinome auf der Grundlage der vorstehenden Neuordnung und unter gleichzeitiger Verwendung der Einteilung von POHL gibt das vorstehende Schema wieder.

Dabei sind die 3 Narbenkrebsfälle, welche nicht im Tempelhofer Krankenhaus obduziert wurden, fortgelassen.

Der Anteil unserer peripheren Krebse beträgt somit 35,13% ($\pm 5,55\%$). Exakte Vergleichszahlen liegen im pathologisch-anatomischen Schrifttum unseres Wissens nicht vor. Lediglich von röntgenologischer und klinischer Seite sind Angaben über die Häufigkeit der peripheren Lungencrebse bekannt.

Die Angaben differieren erheblich: FRISSEL und KNOX geben 6,5% periphere Lungencarcinome an, HENGSTMAN 8,3%, BJÖRK 12%, GEBAUER 13%, LÜDEKE

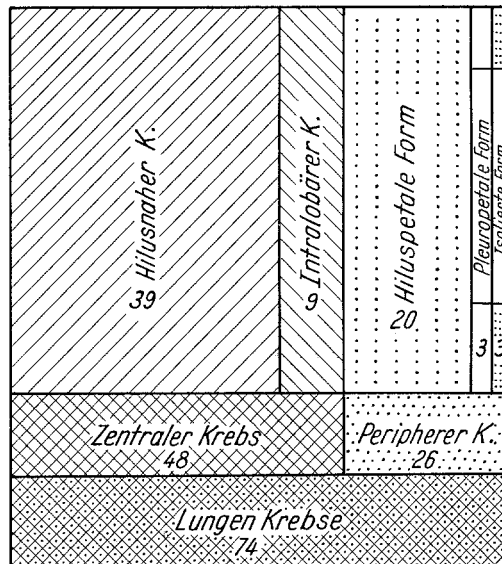


Abb. 1. Aufschlüsselung der Lungencarcinomfälle der Prosektur des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof, 1949–1953.

13,6%, KOLETZKY 14%, POHL 16%, VÖGLER und AMON 17,3%, EDWARDS 20%, MOYER und ACKERMAN 25%, ANACKER 25%. Einige der Prozentzahlen beziehen sich auf chirurgisches Material (LÜDECKE und GEBAUER), wobei die Fehlerquelle der Selektion in Rechnung gestellt werden muß.

Die zwischen den vorstehenden und unseren Angaben deutliche Differenz erklärt sich aus der unterschiedlichen Methodik. Der anatomischen Untersuchung kommt naturgemäß die größere Genauigkeit zu, da sie auch die Auffindung kleiner und kleinster klinisch und röntgenologisch nicht oder nur schwer faßbarer Geschwülste ermöglicht.

Unsere Einteilung hat gegenüber der von POHL den Vorteil, daß sie neben der für Klinik, Röntgenologie und pathologische Anatomie gleichermaßen wichtigen topographischen Orientierung die Ausbreitungsrichtung mit berücksichtigt. In der Rubrik „zentraler Krebs“ wurde unter B. die Bezeichnung „Intralobär“ gewählt, weil die POHLsche Definition „lobär“ unseres Erachtens zu Mißverständnissen Anlaß geben kann, denn es handelt sich keineswegs um ein Lappencarcinom.

Was nun die hämatogene Metastasierung der peripheren Narbenkrebe angeht, so sind an Hand unserer 24 Fälle keine grundlegenden Unterschiede zu den hilusnahen Krebsen wie auch zu den statistischen Mitteilungen des Schrifttums aufzufinden. In 13 Fällen ist die Leber; 9mal sind die Nebennieren und das Gehirn befallen. Bei der Metastasierung in die letztgenannten Organe besteht eine auffällige Korrelation, wobei beide Organe in 3 Fällen als einzige metastatisch betroffen sind. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu W. FISCHER, der in seinem Material das Zusammentreffen von Nebennieren- und Hirnmetastasen vermißte. Es folgen das Knochensystem (7mal) und die Nieren (3mal).

Angaben über die *Seiten- und Lappenverteilung* unserer Narbenkrebe sind wegen der geringen Zahl des Materials nur mit Vorbehalt zu verwerten. Unter Einbeziehung der 3 nicht zum Tempelhofer Obduktionsgut gehörenden Fälle sind 13 Narbenkrebe links und 11 rechts gelegen. Hinsichtlich der Lappenverteilung sind in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums (W. FISCHER, ZEL'MANOVIĆ u. a.) die Oberlappen bevorzugt betroffen. 19 Narbenkrebe wurden in den Ober- und nur 5 in den Unterlappen gefunden. Der mit den bekannten Statistiken vergleichsweise geringere Befall der Unterlappen in unserem Material wie auch in dem von RÖSSLE und FRIEDRICH ist auf das häufigere Vorkommen von Lungennarben in den Oberlappen, besonders im Spitzengebiet zurückzuführen und darf somit als ein Charakteristicum der Narbenkrebe angesehen werden. Ebenso wie der bevorzugte Sitz ist die *Größe* der Narbenkrebe charakteristisch. Die meisten unserer Primärtumoren überschreiten nicht die Größe eines Hühnereis und sind durchschnittlich walnußgroß. Unsere kleinsten Krebe besitzen Erbsengröße; der größte entspricht einer Faust. Auch in dieser Hinsicht verhält sich unser Beobachtungsgut wie das von RÖSSLE und FRIEDRICH.

b) Narbe und Krebs. Die Besprechung des makroanatomischen Verhaltens unserer Fälle erfordert naturgemäß eine besonders aufmerksame Betrachtung der Narben in ihrem Verhältnis zum Krebs. Dabei gilt es nicht nur, *Lokalisation, Form und Ausdehnung* der Narbe zu bestimmen, sondern nach Möglichkeit Anhaltspunkte und Beweise für ihre Entstehung zu gewinnen. Die ersten Beobachtungen von RÖSSLE und FRIEDRICH betrafen vorwiegend kleine Krebse um pleura-nahe Lungennarben mit einer beiden Untersuchern besonders augenfälligen trichterförmigen Pleuraeinziehung. Eine Reihe unserer Fälle wiesen die gleichen Kennzeichen auf (Fall 1, 12, 21).

Der sichere Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Narbe und Krebs schien RÖSSLE unter anderem in dem Vorhandensein möglichst nur einer Lungennarbe gegeben. Nachdem heute an der Krebsentstehung in narbigem Gewebe grundsätzliche Zweifel nicht mehr bestehen, sind wir der Auffassung, daß gerade bei Vorliegen eines größeren Narbengebietes oder mehrerer Einzelnarben die Möglichkeit der Krebsbildung durch Zunahme des lokalen dispositionellen Faktors vergrößert wird. Wir haben deshalb auch Krebse in größeren schiefriigen Indurationsfeldern ebenso bewertet wie Carcinome um Einzelnarben.

In *ätiologischer Hinsicht* ist zum Problem Narbe und Krebs wenig bekannt. Sieht man von den *traumatisch* bedingten Lungennarben ab, so sind nach FRIEDRICH in erster Linie *abgelaufene Tuberkulosen* für die Narbenbildung verantwortlich, ohne daß dieser für die Mehrzahl seiner Fälle den exakten Beweis der tuberkulösen Genese liefern konnte. Auch NACHTIGALL, ATTINGER, O. KOCH, MARX, SEYFARTH, J. CREMER und A. KAUFMANN, MUNTEAN und AMON weisen an Einzelfällen auf den Zusammenhang zwischen tuberkulöser Narbe und Krebs hin. RÖSSLE läßt die ätiologische Frage offen, hält jedoch in einzelnen Fällen die Narbe für *infarktbedingt*.

Das umfangreiche Schrifttum über das Verhältnis von Tuberkulose und Krebs, welches sich in jahrzehntelanger Diskussion angesammelt hat, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht besprochen werden. In Übereinstimmung mit der allgemeinen Auffassung haben auch wir einen ursächlichen Zusammenhang zwischen florider Tuberkulose und Krebsentstehung nicht gesehen. Eine kausale Beziehung besteht allein bei den sog. „Kavernenkrebsen“, die nach GRÄFF zumeist aus den Ableitungsbronchien hervorgehen. Für unsere Fragestellung sind in erster Linie narbige Lungenveränderungen abgelaufener oder bei latenter Tuberkulose von Interesse.

Die *topographische* Verteilung der in unserem Material aufgefundenen Narbenbezirke läßt 2 Schwerpunkte erkennen:

1. Das Spitzengebiet der Lungenoberlappen, meistens in Form größerer, schiefriiger Indurationsfelder, gelegentlich mit tuberkulösen Reinfekten und kollabierten, vernarbenden Kavernen.

2. Die beidseitige Infraclavicularregion, in der wir überwiegend einzelne zumeist subpleurale Narbenbezirke fanden, nicht selten mit abgekapselten tuberkulösen Reinfekten.

Die übrigen, meist umschriebenen Narben verteilen sich auf die subpleuralen Anteile der Ober- und Unterlappen, ohne bestimmte Abschnitte zu bevorzugen.

Aus der vorstehend geschilderten Anordnung der Narben in den Oberlappenspitzen und infraclaviculär läßt sich zwangsläufig deren tuberkulöse Ätiologie vermuten, ganz entsprechend dem gesetzmäßigen Verlauf der Lungentuberkulose, einerseits dem sog. *Lungenspitzenkatarrh*, andererseits dem ASSMANNschen *infraclaviculären Frühinfiltrat*.

Gegenüber diesen örtlich festgelegten Narben der Reinfekttuberkulose sind aus theoretischen Gründen auch Krebsbildungen in narbigen Residuen der *tuberkulösen Primärinfektion* (GHONscher Primärherd) zu erwarten. In der Tat konnten wir in 4 Fällen die Krebsentstehung auf dem Boden einer tuberkulösen Primärinfektionsnarbe wahrscheinlich machen. Diese Diagnose gründet sich in erster Linie auf den subpleuralen Sitz einer umschriebenen Narbe und den Nachweis eines Kalkherdes dort und im Bereich des Lymphabflußgebietes. Dabei wurde neben der makro- und mikroskopischen Diagnostik das *Röntgenbild* des Thorax zu Hilfe genommen.

Neben diesen Narben tuberkulöser Ätiologie ließen sich eine Reihe von Narben unseres Materials causalgenetisch durch den Nachweis einer großen verschlossenen Arterie als *infarktbedingt* aufklären. Erwartungsgemäß sind die Infarktnarben eher in den Unterlappen gelegen. Sie zeichnen sich einerseits durch eine keilförmige, mit der Basis zur Pleura gerichtete Form und zum anderen durch einen geringeren Rußgehalt aus (Abb. 8). Einen Zusammenhang zwischen Krebsbildung und Lungennarben *anderer Ätiologie*, wie z. B. bei Syphilis, chronischer Pneumonie oder Anthrakosilikose, konnten wir nicht beobachten.

Fassen wir nun unser Untersuchungsgut unter dem Gesichtspunkt der Herkunft der Narben zusammen, so finden wir:

1. 21 Narben sind sicherer oder sehr wahrscheinlich tuberkulöser Genese.

2. Die übrigen 3 Narben lassen sich eindeutig auf überstandene Infarkte zurückführen.

Bei Aufschlüsselung der Lungennarben ergeben sich nach den oben dargelegten topographischen Verhältnissen unter Berücksichtigung des Ablaufs der Tuberkulose die nachfolgend zusammengestellten Typen:

A. Sichere und wahrscheinliche Tuberkulosenarben . .	21
1. Primärinfekt	4
2. Reinfekttuberkulose	17
a) apikaler Indurationsfeldtyp	10
b) Infraclaviculärer Typ	6
c) Sonstige Lokalisationen	1
B. Infarktnarben	3

Zur Veranschaulichung der typischen Narbenkrebslokalisation und ihrer Beziehung zur Tuberkulose sind im Anschluß 4 halbschematische Abbildungen wiedergegeben, woraus zugleich beispielhaft die Größe des Tumors, seine regionäre und Fernausbreitung zu entnehmen ist¹.

Der *Krebs* mit Metastasen ist in den Abb. 2—5 *tiefschwarz* gezeichnet, wobei man die lymphangitische Ausbreitung an zarten Wellenlinien erkennen kann. *Tuberkulöse Veränderungen* sind durch *graue* Farbe hervorgehoben; narbige Indurationsfelder werden gestrichelt, einzelne Narben, z. B. vernarbte Primärherde dagegen kompakt grau dargestellt. Tuberkulöse Reinfekte, gleich welcher Art, sind durch Punkte, Kavernen durch Kreise gekennzeichnet.

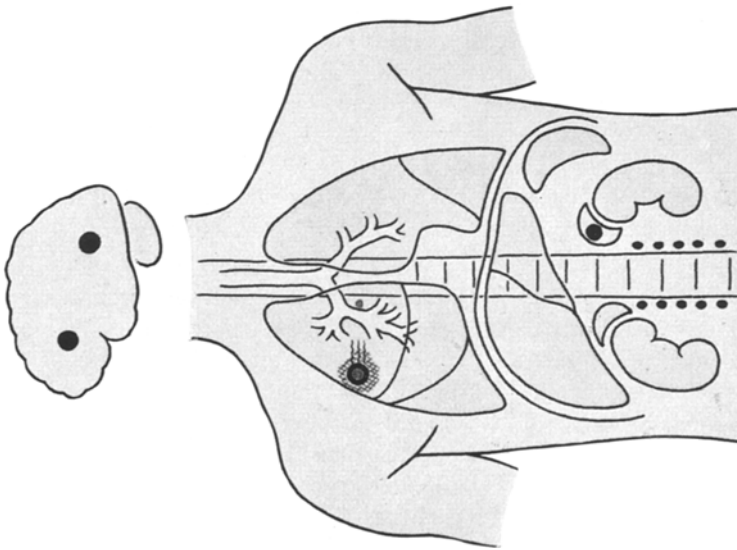
Was nun das Verhältnis von Narbe und Krebs angeht, so ist die Form der Krebse, solange sie eine bestimmte Größe nicht überschreiten, von der Art der Narbe abhängig. Dies trifft besonders, wie RÖSSLER und FRIEDRICH hervorgehoben haben, für die subpleural sitzenden Geschwülste zu. Sie entwickeln sich zumeist knollig um eine zentral gelegene schiefrige Narbe, die häufig mit einer Einziehung der darüber gelegenen Pleura verbunden ist. Die Ausbreitung erfolgt in der Regel lymphangitisch, gewöhnlich hiluspetal oder pleuropetal, in geringerem Maße allseitig kontinuierlich. Diese Verhaltensweise von Krebs und Narbe ist nach unseren Befunden für den Infarktnarbenkrebs, den Krebs auf dem Boden eines tuberkulösen Primärinfektes und überwiegend auch für den Reinfekttyp charakteristisch. Die in den Lungenspitzen lokalisierten Krebse entwickeln sich zumeist inmitten eines narbigen Indurationsfeldes; ihre Größe kann zwischen der einer kleinen Bohne und einer Faust schwanken. Makrodiagnostisch sind die kleineren unter ihnen oft schwer zu erfassen, da sie sich neben altkäsigen tuberkulösen Reinfekten kaum von diesen und dem schiefrigen Narbengewebe unterscheiden lassen. Der Fall 11 (S.-Nr. 134/53) stellt insofern eine Besonderheit dar, als sich in einem Spitzenindurationsfeld diskontinuierlich mehrere etwa gleichgroße Knoten entwickelt haben, so daß eine multizentrische Entstehung in Betracht gezogen werden muß.

Problematisch ist die Frage nach dem „Warum“ der einmal streng hilus- oder andererseits pleuropetal gerichteten Ausbreitung der Krebse. Uns scheinen dabei die zum Hilus führenden alten Narbenstränge und zum anderen bestehende Pleuraschwielen von Bedeutung zu sein. Für den Röntgenologen ist die streifige Zeichnung zwischen alten, peripher gelegenen tuberkulösen Herden und dem Hilus ein bekanntes und wichtiges diagnostisches Merkmal. Untersucht man Querschnitte solcher Narbenstränge, so fallen in der perivaskulär und peribronchialen Sklerose ungewöhnlich weite Lymphbahnen auf, deren Lumen durch das umgebende Narbengewebe fixiert scheint. Die Erklärung für diese weiten

¹ Gleichartige farbig gehaltene Zeichnungen wurden von sämtlichen Narbenkrebsfällen angefertigt und stehen auf Wunsch zur Verfügung.

Lymphbahnen ist unseres Erachtens in dem Ablauf der tuberkulösen Infektion zu sehen. Diese führt zunächst zu einer Schwellung der

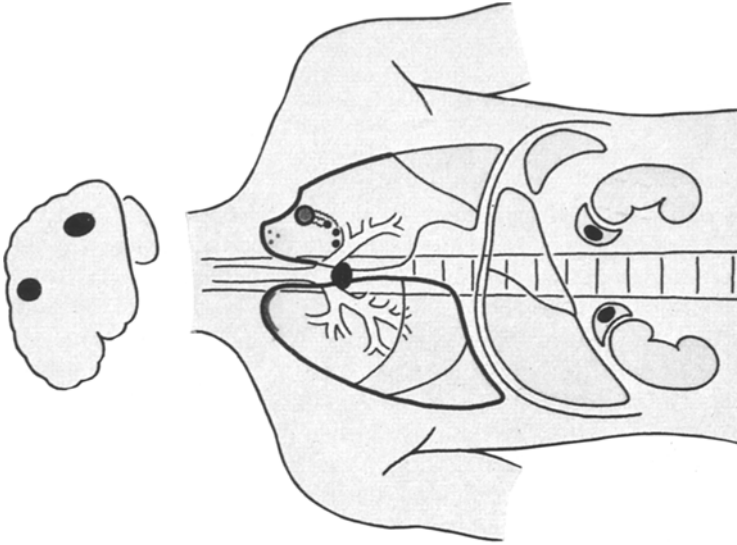
Lungenkrebs auf dem Boden tuberkulöser Primärinfektuarnen
(4 Fälle).
Abb. 2. Fall 9 als Beispiel.



Te., Sekt.-Nr. 370/52, 64 Jahre, ♂, Fall 9. Wahnigroßes peripheres Carcinom in schiefrigem Narbenbezirk mit altkäsigem Konglomerattuberkel (Primärinfekt?). Kalkherd in rechtsseitigem Hiluslymphknoten.

Histologisch: Bronchogenes alveolär wachsendes Adenocarcinom.

Lungenkrebs auf dem Boden einer vernarbenden Reinfekttuberkulose (17 Fälle). *Infracavicularer Typ* (6 Fälle).
Abb. 3. Fall 7 als Beispiel.



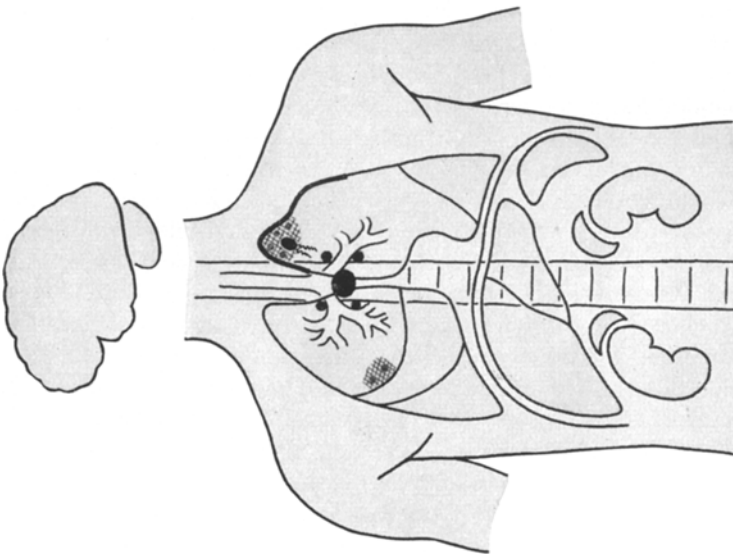
Te., Sekt.-Nr. 224/52, 45 Jahre, ♂, Fall 7. Haselnußgroßer Krebs um infracavicularläre, wahrscheinlich tuberkulöse Narbe. Vernarbte tuberkulöse Reinfekte der linken Lungenspitze. Unspezifische, nicht krebsige Pleuraschwarte.

Histologisch: Alveolärer, stellenweise polymorphzelliger, zum Teil schleimbildender Zylinderepithelkrebs.

Hiluslymphknoten, welche wiederum eine Rückstauung in den entzündeten, hilusgerichteten Lymphbahnen zur Folge hat. Durch die zur Zeit der entzündlichen Lymphstauung sich entwickelnde peri-

Lungenkrebs auf dem Boden einer vernarbenden *Reinfekttuberkulose* (17 Fälle).
Apicaler Indurationsfeldtyp, vorwiegend *hiluspetale* Form
 (7 Fälle).

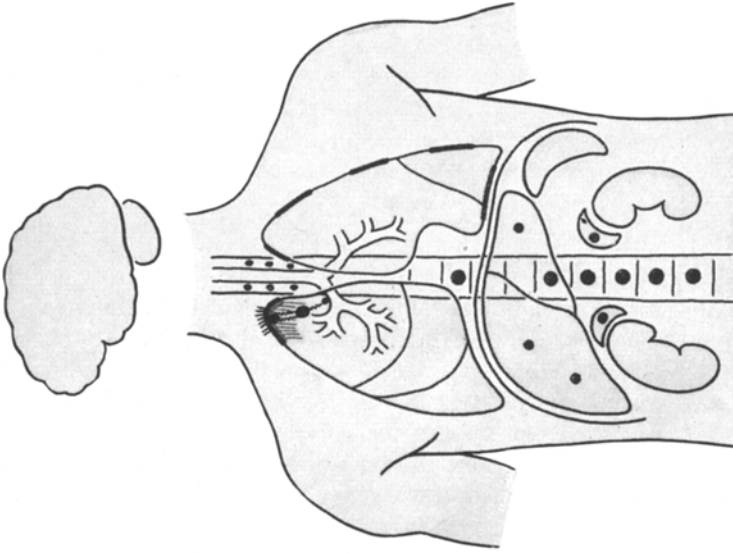
Abb. 4. Fall 15 als Beispiel.



T., Sekt.-Nr. 259/33, 69 Jahre, ♂. Fall 15. Tumorähnliches Carcinom der linken Lungenspitze in schiefrigem Indurationsfeld mit tuberkulösen Reinfekten. Unspezifische linksseitige Pleuraschwarte.

Histologisch: Metaplastischer Plattenepithelkrebs aus Bronchioloektasen.

Abb. 5. Fall 24 als Beispiel.



M. Luth. K., Sekt.-Nr. 97/33, 64 Jahre, ♀. Fall 24. Erbsengroßer subpleuraler Krebs in wahrscheinlich tuberkulösem Indurationsfeld der rechten Lungenspitze. Nicht krebige Pleuraschwarte.

Histologisch: Alveolärer, zum Teil scirrhös wachsender Zylinderzellkrebs mit stellenweise polymorpher Entdifferenzierung.

lymphangitische Sklerose werden die Lymphbahnen in ihrer abnormen Weise fixiert. Hat der im Narbengewebe sich vermutlich nur langsam

ausbreitende Krebs diese weiten perivaskulären Lymphbahnen erreicht, so wird ihm ein schnellerer Abstrom zum Hilus ermöglicht, zumal die kleineren Gefäße verodet sind. Diese weiten Lymphbahnen stellen

deshalb geradezu die Voraussetzung für die außerordentlich häufige metastatische Beteiligung der Hilus- und paratrachealen Lymphknoten dar. Nur so wird verständlich, daß kleinste Krebse, deren *örtliche* Ausbreitung durch die Narbe gehindert ist, zu besonders auffälliger Lymphknotenmetastasierung befähigt sind. Bei der pleuropetalen Wachstumstendenz kann in ähnlicher Weise durch alte Pleuraverwachsungen ein pleuragerichteter Lymph- und Saftstrom vermutet werden, dessen Beurteilung uns jedoch mit der histologischen Schnittmethode nicht sicher möglich war. *Die hilusgerichteten alten Narbenstränge und andererseits die Pleurnarben mit ihren weiten Lymphbahnen stellen somit eine Art Leitschiene für den Krebs dar.*

3. Mikroskopisches Verhalten.

a) **Zusammenfassende Darstellung der histologischen Befunde.** Im Mittelpunkt der mikroskopischen Betrachtung der in der vorstehenden Kasuistik beschriebenen Fälle stehen die narbigen Lungenveränderungen und ihr Verhältnis zum Krebs. Grundsätzlich bieten die in den verschiedenen Regionen der Lungen lokalisierten Narben bezüglich ihrer geweblichen Bestandteile keine Unterschiede; dennoch ist bei den infraclaviculär oder sonst subpleural gelegenen Narben eine mehr kompakte Beschaffenheit sowie häufig eine charakteristische Einziehung der Pleura in Richtung auf das Zentrum der Narbe augenfällig (Abb. 6), während im Spitzengebiet der Lungen ein diffuses oder netzförmig, grobbalkig angeordnetes Narbenfeld vorliegt, das zumeist in eine breite Pleuraschwarte übergeht. In den Narben treten hyalinisierte Partien in wechselnder Form hervor, deren Randbezirke eine grobschollige Verdichtung des auch sonst in sämtlichen Narbenteilen reichlich vorhandenen anthrakotischen Pigmentes erkennen lassen. Diese ausgesprochen hyalinen Bezirke liegen bei den subpleuralen Narben in der Regel zentral in angedeutet knolliger Form und bilden zugleich den „Kristallisationspunkt“ des Krebses. Die tuberkulöse Genese solcher hyalinen Narbenbezirke ist in vielen Fällen durch den Einschluß von Kalkschollen (Abb. 7) oder alten käsigen durch einen narbigen Wall abgekapselten Nekrosen ersichtlich; gelegentlich sind noch Reste des epitheloidzelligen Granulationsgewebes aufzufinden. Tuberkulöse Residuen gleichartiger Form, zum Teil vermisch mit kollabierten und weitgehend hyalin vernarbten Kavernen sind in mehr disseminierter Verteilung nicht selten Bestandteile der indurierten Spitzenherde. In fast sämtlichen Fällen liegen zumeist in Nachbarschaft hyalinisierter Narbenanteile oder neben tuberkulösen Residuen spalt- und nadel-förmige Lücken vor, teils einzeln oder in kleinen Gruppen, teils ausgesprochen granulomartig angeordnet mit benachbarter Fremdkörperreaktion (Abb. 7); sie rühren von herausgelösten Cholesterinkristallen her.

Die Narbengebiete sind in wechselnder Dichte von entzündlichen Infiltraten, überwiegend von lymphocytären Rundzellen durchsetzt, in den subpleuralen Einzelnarben schwächer als in den apikalen Indurationsfeldern. In einigen subpleuralen Narben (Fall 1, 8, 10) treten größere, narbig verschlossene Arterien hervor, die an der Spitze

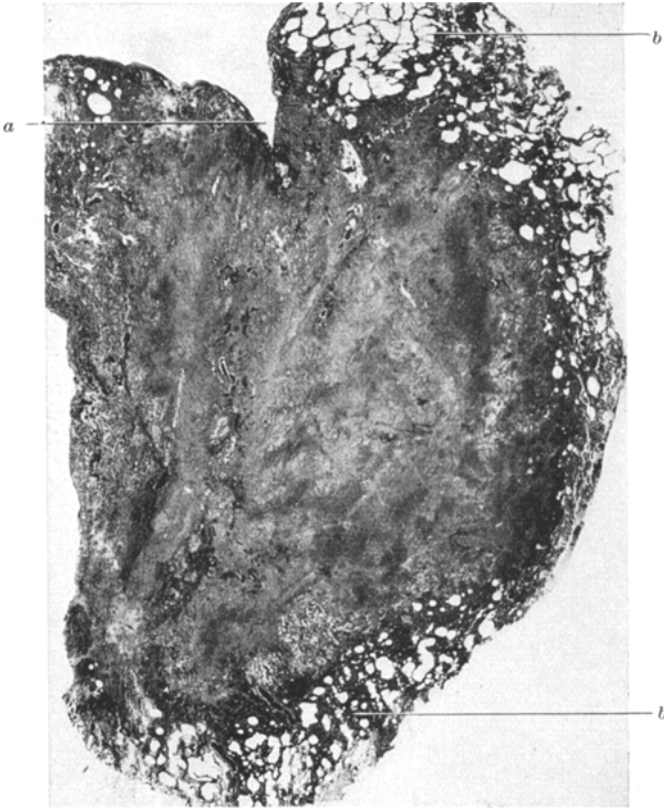


Abb. 6. Subpleuraler Narbenkrebs mit Pleuraeinziehung (a) und Randemphysem (b). Paraffin. H.-E. 8mal. Fall 21. 47 Jahre, ♂.

eines keilförmig mit der Basis zur Pleura gerichteten Narbenbezirkes liegen (Abb. 8). Der Rußgehalt dieser Narben erscheint insgesamt spärlicher.

Ein hervortretendes Merkmal fast aller Narben bilden Hohlräume verschiedener Größe, die teils einzeln liegen, teils untereinander verbunden sind und häufig buchtenreiche Verzweigungen aufweisen. Das diese Hohlräume auskleidende Epithel sitzt einer Basalmembran auf und ist kubisch gestaltet, die Kerne sind rundlich und chromatinreich. Bei den beschriebenen Räumen handelt es sich um Alveolarreste oder

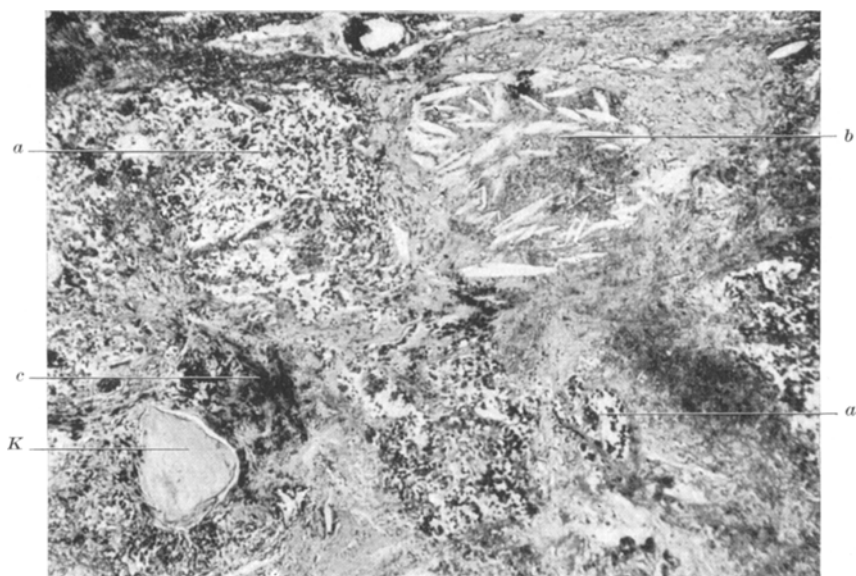


Abb. 7. Subpleuraler Narbenkrebs mit zentralem Kalkherd (K) (tuberkulöser Primärherd). Krebsige Alveolektasien (a) und Cholesterinkristallgranulom (b), reichlich anthrakotisches Pigment (c). Paraffin, H.-E. 70mal. Fall 2. 64 Jahre, ♂.

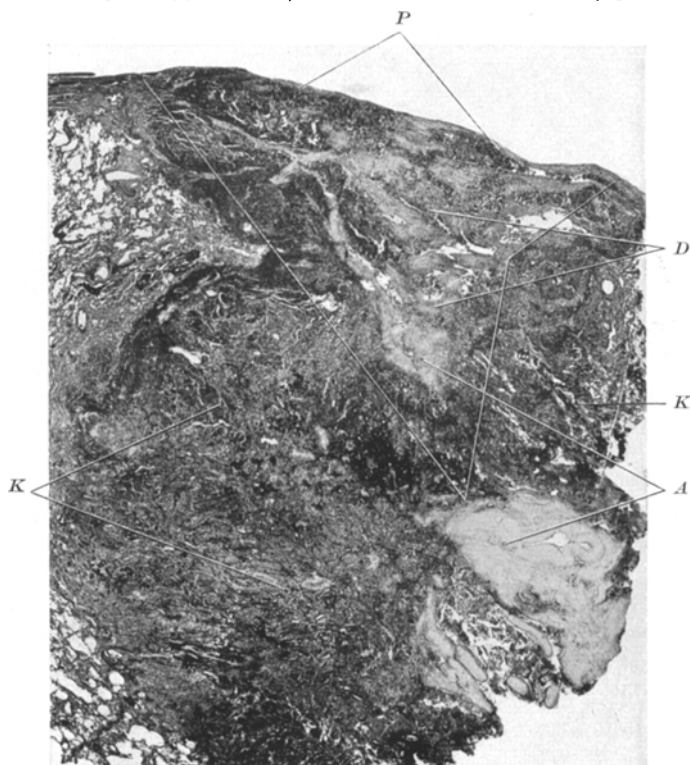


Abb. 8. Infarkt-narbenkrebs (K). Keilförmige Narbe mit Basis an der Pleura (P). Teilweise obliterierte Arterie (A). Narbe sekundär von Krebs durchwachsen (D). Paraffin, H.-E. 8mal, Fall 10. 61 Jahre, ♂.

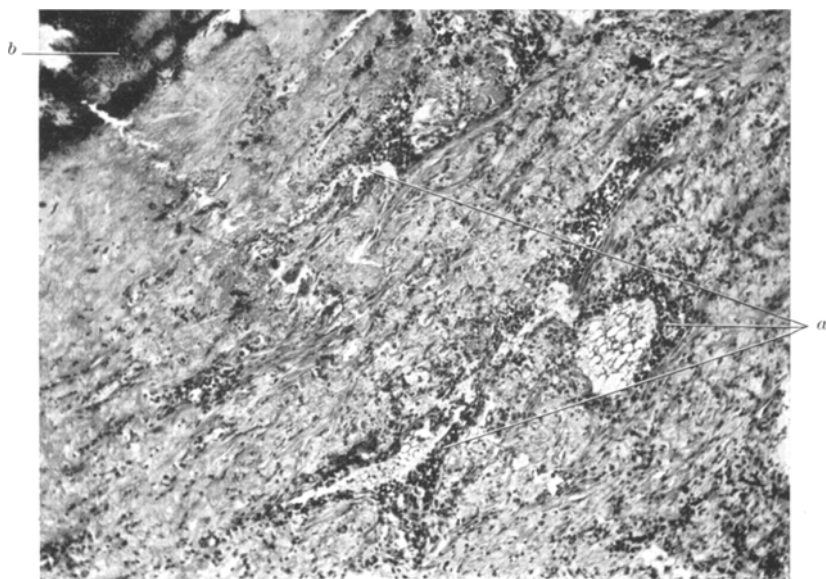


Abb. 9. Lungennarbengebiet mit chronisch-entzündeten deformierten respiratorischen Bronchiolen und atypischen Epithelwucherungen (a) neben teilweise verkalktem, alten tuberkulösen Käseherd (b). Paraffin, H.-E. 100mal, Fall 4. 65 Jahre. ♂.

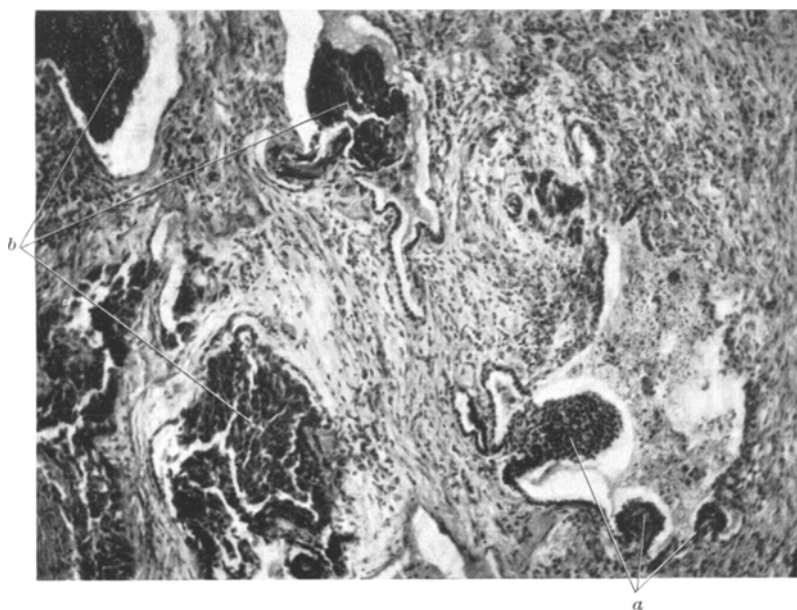


Abb. 10. Spitzenindurationsfeld mit ektatischen Alveolarresten. Polypöse präcanceröse (?) Epithelwucherungen (a). Einwachsender Plattenepithelkrebs (b). Paraffin, H.-E. 140mal, Fall 22. 56 Jahre, ♂.

respiratorische Bronchiolen, die nicht selten noch abgeschilferte, mit Rußpigment beladene Alveolarepithelien in der Lichtung beherbergen. Typisch sind entzündliche Veränderungen in Nachbarschaft solcher Gebilde, in den Spitzenindurationsfeldern stärker als bei den Einzelnarben ausgeprägt, mehrmals neben tuberkulösen Residuen (Abb. 9). Als weiteres Charakteristicum zeigen die ektatischen und deformierten Alveolarreste sehr häufig atypische Epithelproliferationen, zum Teil in polypöser kleinzelliger Form (Abb. 10). Dabei besteht der deutliche Eindruck eines Zusammenhanges der Epithelwucherungen mit den genannten entzündlichen Erscheinungen (Abb. 9). Gelegentlich sind Übergänge zu mehr plattenepithelartigen Zellformen zu beobachten. Ähnliche Epithelwucherungen zeigen sich an Terminalbronchiolen und kleinen Bronchien des Narbengebietes und an Bronchiolektasen (Fall 4, 15, 20 und Abb. 11), gleichfalls im Zusammenhang mit entzündlichen Wandinfiltrationen. Die in den Narben gelegenen Gefäße haben oft einen stark geschlängelten Verlauf, offenbar als Folge der Gewebsschrumpfung.

In der *Übersicht* fällt auf, daß der *Krebs* vorwiegend auf das Narbengebiet beschränkt ist. Bei subpleuralem Sitz liegt die Narbe zumeist im Zentrum des knotig angeordneten Krebses (Abb. 6 und 12). Im Fall 12 (Abb. 12) ist der Krebs pilzförmig in den durch Narbenzug gebildeten Pleuraspalt vorgewachsen; in anderen Fällen wird die Pleura über dem Tumor flächenhaft infiltriert. Rings um den Krebs stößt man auf weite, stark geblähte Alveolen (Abb. 6).

Bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung lassen sich verschiedene Krebsformen herauschälen. Auffällig ist generell der Formenreichtum der Geschwulstzellen, so daß man kaum eine durchgehend gleiche Struktur beobachten kann. Bei einem Teil der Krebse, besonders bei den in den Spitzenindurationen gelegenen Tumoren konnte der bronchiale oder bronchioläre Ausgangspunkt aufgefunden werden. Solche Krebse sind teils kleinzellig, teils drüsigen und zum anderen nicht selten mehr oder minder plattenepithelartig ausgerichtet; gelegentlich kommen innerhalb desselben Tumors sehr kleinzellige Plattenepithelvarianten vor, so daß die histologische Einordnung Schwierigkeiten bereitet. In mehreren Fällen (unter anderem Fall 15 und 21) finden sich zahlreiche Bronchiolektasen mit atypischen Epithelveränderungen, darunter solche mit gutartigem metaplastischen Plattenepithelbesatz (Abb. 11) neben anderen, die eindeutig krebsige Plattenepithelwucherungen (Abb. 13) aufweisen. Die zentralen Anteile der Krebse sind häufig nekrotisch. Innerhalb der Krebsnekrosen lassen sich fast immer schattenhaft die Umrisse und Bestandteile der alten Narben nachweisen.

Der Krebs benutzt im Narbengebiet für seine Ausbreitung in erster Linie den intracanaliculären Weg. Die erwähnten Alveolarreste und andererseits die Saftspalten und Lymphräume sind je nach der Art des

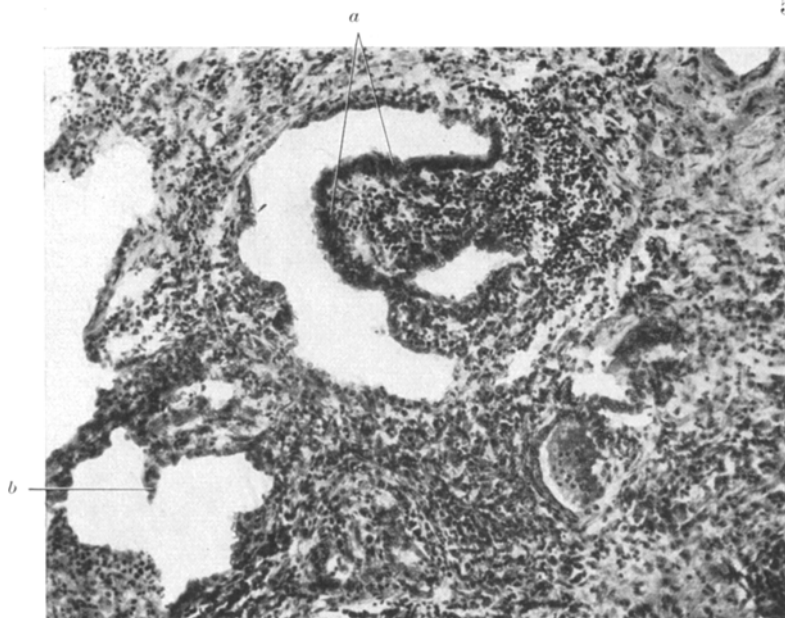


Abb. 11. Spitzenindurationsfeld mit chronisch-entzündeten Bronchiolektasien. Atypische Epithelproliferationen (*a*). Metaplastisches Plattenepithel (*b*). Gefrier, H.-E. 110mal, Fall 16. 56 Jahre, ♂.

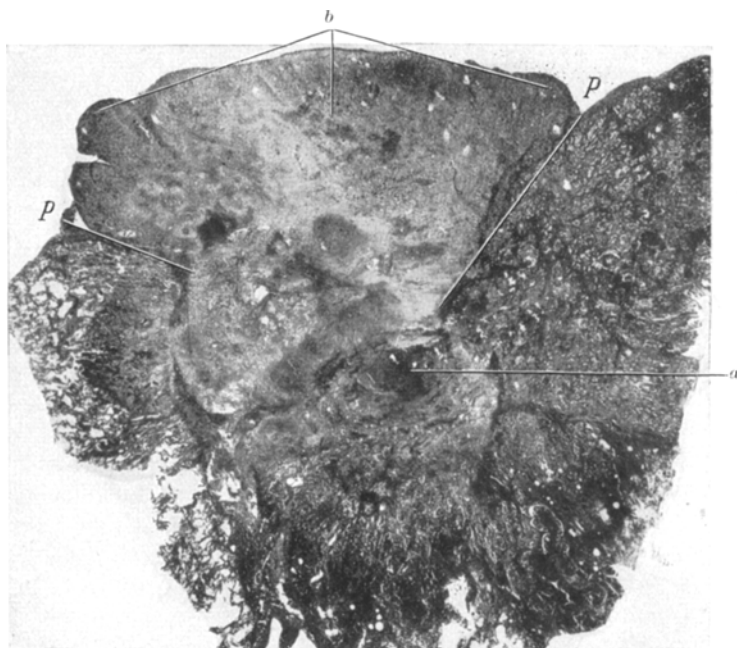


Abb. 12. Subpleuraler Krebs um einen zentralen, hyalinisierten anthrakotischen Narbenherd (*a*). Pilzförmiger Auswuchs (*b*) des Krebses im Bereich der durch Narbenzug entstandenen Pleuraeinziehung (*P*). Paraffin, H.-E., 8mal, Fall 12. 45 Jahre, ♂.
Virchows Arch. Bd. 325.

Primärtumors teils kompakt kleinzellig oder plattenepithelartig, teils in drüsiger Form mit Krebszellen ausgefüllt. Bei Vorwachsen des Krebses in den Saftspalten der Narbe wird häufig das Bild eines Scirrhus vorgetäuscht. Die Lymphbahnen in den sklerosierten Scheiden kleiner Bronchien und Gefäße zeigen sich in fast allen Narbenkrebsen durch Tumorzellen verstopft (s. S. 523). In den Randgebieten der subpleuralen Narben ist das Alveolargerüst der Lunge erhalten, aber sklerotisch verstärkt. Die Alveolarräume sind hier oft nach Art einer Pneumonie

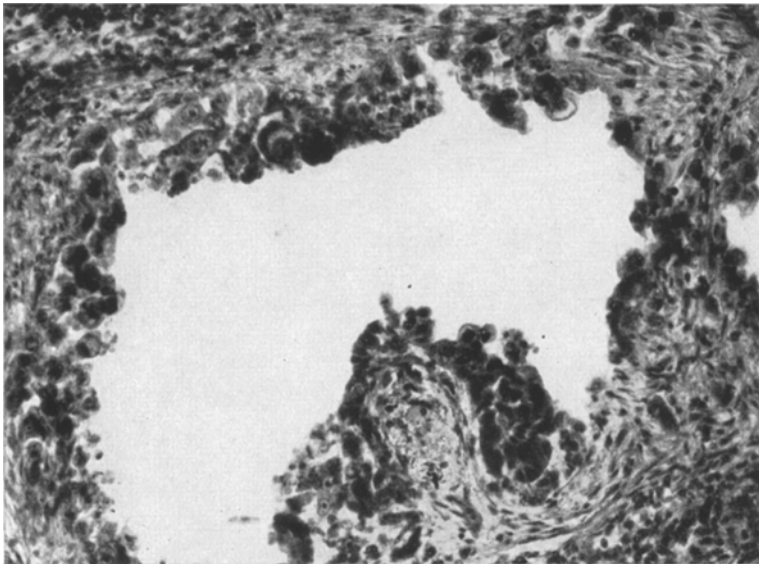


Abb. 13. Bronchiolitis in schiefriger Kollapsinduration mit metaplastischem Plattenepithelkrebs. Paraffin, H.-E., 180mal, Fall 20. 63 Jahre, ♂.

von Krebszellen besetzt. Plattenepithelcarcinome verstopfen pfropfartig die Alveolarlichtungen, während sich das im Fall 9 beobachtete bronchiologene Adenocarcinom in drüsiger Form ausbreitet (Abb. 14). Ein ähnliches pneumonisches Wachstum ist in den spärlich erhaltenen Lungenparenchymbezirken inmitten der ausgedehnten schiefrigen Indurationsfelder der Lungenspitzen nachzuweisen.

In einer Reihe von Fällen bieten die ektatischen Alveolen der Narbengebiete einen charakteristischen Befund: ihre Innenfläche ist mit mehr oder minder kontinuierlich angeordneten tapetenartigen Krebszellsäumen besetzt. Diese sind teils zylindrisch, teils mehr hochkubisch gestaltet (Abb. 15) und lassen gelegentlich papilläre Sproßbildungen und Schleimvacuolen erkennen. Im Lumen der krebsig austapezierten Alveolarreste liegen nicht selten noch rußbeladene, abgeschilferte ursprüngliche Alveolarepithelien vor (Abb. 16). Auch die

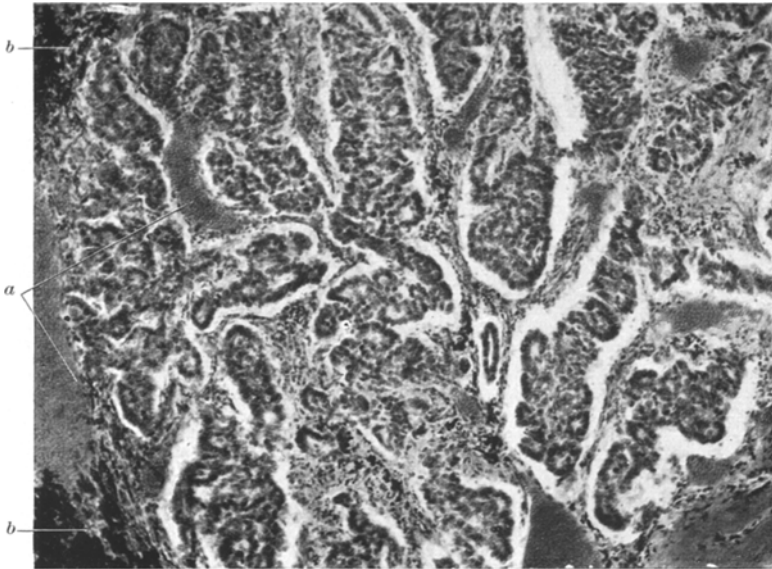


Abb. 14. Randgebiet eines subpleuralen Narbenkrebses. Sklerosiertes Alveolargerüst bei intraalveolär wachsendem bronchiologem Adenocarcinom. Hyperämische Gefäße (a), Rußpigment (b). Paraffin, H.-E., 180mal, Fall 9. 64 Jahre, ♂.

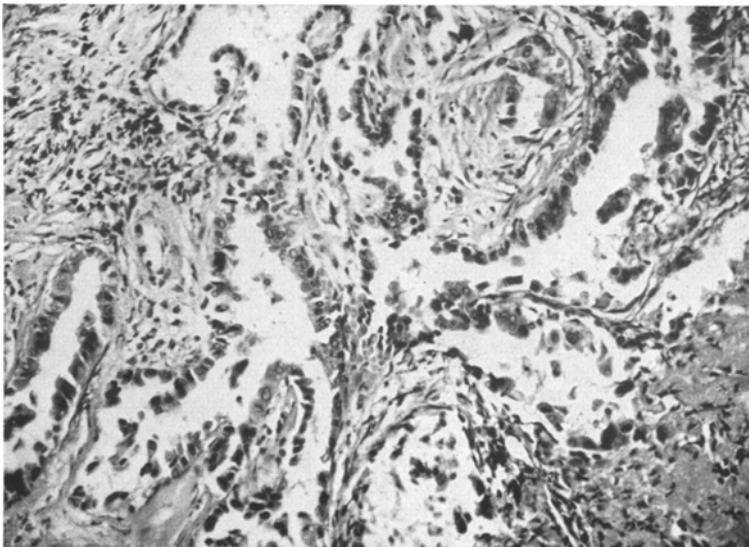


Abb. 15. Spitzenindurationsfeld. Deformierte Alveolektasien mit primärem Zylinderzellkrebs, teilweise mehr kubische Zellformen. Paraffin, H.-E., 150mal, Fall 24. 64 Jahre, ♀.

Krebszellen sind häufig desquamiert und nehmen in der Lichtung, zum Teil noch in protoplasmatischem Zusammenhang stehend, abgerundete

Formen an, wodurch sie Alveolarepithelien sehr ähnlich sind (Abb. 17). Regressive Veränderungen in Form von Kernpyknosen und xanthomatöser Verfettung des Protoplasmas kommen nicht selten vor, ebenso sind Übergänge zu polymorphen Zellformen mit erheblichen Kernvarianten, unter anderem mit einkerniger Riesenzellbildung in mehreren Fällen ins Auge fallende Befunde. Zudem wird ein Nebeneinander plattenepithelähnlicher Zellformen und zylindrisch-kubischer Krebs-

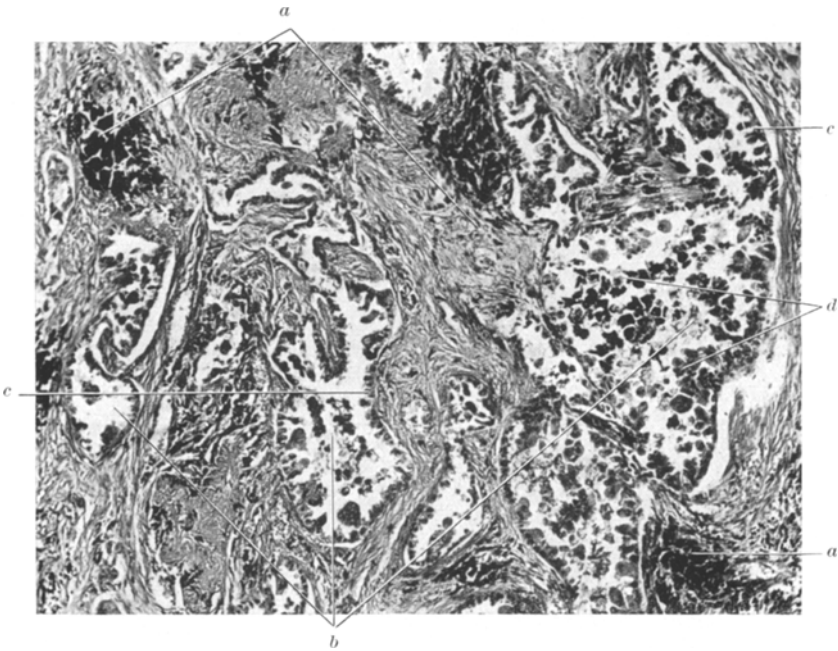


Abb. 16. Infraclaviculärer subpleuraler Narbenkrebs. Schiefziges Narbenzentrum (a) mit ektatischen Restalveolen (b) und tapetenartigen zylindrischen Krebszellsäumen (c). Im Lumen reichlich rußhaltige desquamiierte Alveolarepithelien (d). Paraffin, H.-E., 100mal.
Fall 12. 45 Jahre, ♂.

zellsäume in diesen Fällen häufig beobachtet. Typisch ist die Verhaltungsweise derartiger Zellen im Bereich des noch erhaltenen alveolären Gerüsts. Auch hier tapezieren die teils mehr zylindrisch, teils kubisch, bald mehr plattenepithelartig gestalteten Krebszellen die Alveolarwände aus oder füllen die Lichtungen in lockerem protoplasmatischem Zusammenhang an (Abb. 18). Gemeinsam ist diesen Fällen das Fehlen krebssiger Veränderungen in übergeordneten Bronchien, deren Nachweis auch in Stufenschnitten (Fall 14, 21 und 24) nicht erbracht werden konnte. Nur gelegentlich findet man gleichartige schmale Krebszellsäume in kleinen Bronchiolen.

b) Histogenese und feingewebliche Einteilung. Das Problem der Histogenese des Lungenkrebses scheint durch die grundlegenden Arbeiten

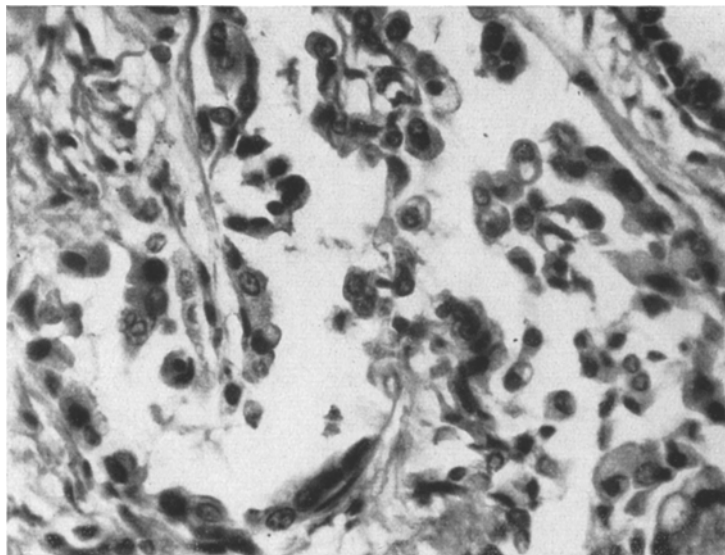


Abb. 17. Derselbe Fall wie Abb. 10. Abgelöste Krebszellen sind Alveolarepithelien ähnlich
Paraffin, H.-E. 430mal, Fall 24. 64 Jahre, ♀.

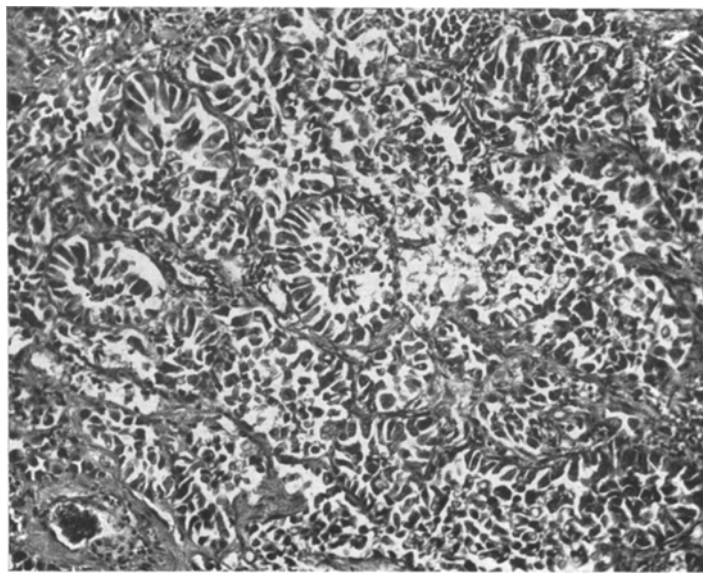


Abb. 18. Randgebiet eines subpleuralen, infraclaviculären Narbenkrebsses mit erhaltenem
Alveolargerüst und überwiegend zylindrischen Zellsäumen eines primär alveolären
Carcinoms (sog. krebssige Pneumonie). Paraffin, H.-E. 140mal, Fall 7. 45 Jahre, ♂.

von SIEGMUND, LINDBERG, WEGELIN, NISKANEN und FRIED weitgehend aufgeklärt. Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß der Lungenkrebs

vom Bronchialepithel seinen Ausgang nimmt. Dieses stellt ein natürliches Wechselgewebe dar, dessen Regeneration und physiologisches Wachstum von der basalen Zelle gesteuert wird. Den Basalzellen wohnt als „Reservezellenschicht“ (HALPERT und PEARSON) die Fähigkeit inne, sich entsprechend den äußeren Bedingungen in ortsständiges Zylinderepithel oder in plattenepithelialer Richtung zu differenzieren. Unter der Wirkung krebsauslösender Faktoren können dementsprechend aus den Basalzellen Adeno- und Plattenepithelcarcinome entstehen; bei fehlender Differenzierungspotenz entwickelt sich das der basalen Reserveschicht ähnliche kleinzellige Carcinom. Neben diesen vorherrschenden Formen des Lungenkrebses ist, vor allem durch amerikanische Untersuchungen (GRIFFITH, McDONALD und CLAGETT, GOOD, J. A. McDONALD, CLAGETT und GRIFFITH, LAIPPLY und FISHER, SWAN, GAGNÉ u. a.), die hinsichtlich ihrer Form, Ausbreitung und ihrer biologischen Verhaltensweise abgrenzbare *maligne Lungenadenomatose* bzw. der Alveolarzellkrebs bekannt, die aus dem Alveolarepithel hervorgeht.

Die Frage nach der Existenz eines echten Alveolarepithels, die jahrzehntelang Gegenstand heftiger Erörterungen gewesen ist, soll hier nicht erneut diskutiert werden; sein Vorhandensein darf nach neuesten Untersuchungen, insbesondere nach den Studien von R. H. D. SHORT an Kaninchenembryonen als gesichert gelten. Auch v. HAYEK erkennt in seinem neuen Buch „Die menschliche Lunge“ die Existenz des Alveolarepithels an und belegt sie mit überzeugenden Abbildungen.

Die exakten Kenntnisse der Histogenese des Lungenkrebses basieren, wie bereits einleitend erwähnt, auf spärlichen Einzelbeobachtungen von Frühfällen (PRIOR und JONES, PETERSEN, HUNTER und SNEEDEN, STEWART und ALLISON) und auf den Studien der entzündlich bedingten regeneratorschen Wucherungen des Bronchialepithels, die als wichtigste Vorbedingung der Krebsentstehung anerkannt sind. Die zahlreichen zur Erzeugung von Lungenkrebsen angestellten Tierversuche haben unseres Erachtens mehr in ätiologischer Hinsicht als für das Problem der Histogenese eine Bedeutung. Die histologische Untersuchung unserer Narbenkrebses hat bestätigt, daß diese ein sehr geeignetes Studienobjekt der Histopathogenese darstellen, da man ein Nebeneinander von chronischer Entzündung mit atypischen regeneratorschen Epithelproliferationen und fertigem Krebs beobachten kann.

Jede Erörterung der Histogenese der Narbenkrebses setzt die genaue Kenntnis der geweblichen Bestandteile des Narbengebietes voraus. Dabei scheint es uns für die Frage der Cancerisierung gleichgültig, welche Art von Narbe vorliegt; wesentlich ist die Berücksichtigung der in der Narbe vorhandenen epithelialen Anteile: Weit aus im Vordergrund stehen drüsenartig umgewandelte, deformierte und häufig ektatische Alveolen, Alveolargänge und Bronchioli alveolares, also Parenchymbestandteile, die dem *respiratorischen Epithel* zuzuordnen sind. Daneben finden sich kleinere Bronchialäste vom Typ der Bronchioli terminales

und gelegentlich auch Bronchien dritter Ordnung. Theoretisch können wir demnach bei der Cancerisierung des Epithels Krebse aus beiden Epithelarten erwarten, wobei nach der Menge des vorhandenen alveolären Parenchyms die Möglichkeit der Krebsentstehung aus respiratorischen Epithelien besonders gegeben sein muß.

Wie verhalten sich nun diese theoretischen Erwartungen zu den von uns erhobenen Befunden? Aus den histologischen Untersuchungen geht hervor, daß etwa die Hälfte der von uns beobachteten Narbenkrebse vom Bronchialepithel abstammt; ihre mikroskopische Differenzierung entspricht den für das bronchogene Carcinom bekannten Verhältnissen: An erster Stelle stehen dabei die kleinzelligen, an zweiter die Plattenepithelkrebse, welche von den Adenocarcinomen und Mischformen zwischen beiden gefolgt werden.

Demgegenüber zeichnen sich 11 der 21 histologisch untersuchten Narbenkrebse durch das Auftreten tapetenartiger zylindrischer Zellsäume an der Innenfläche der Alveolen und Alveolarreste aus, Strukturen, die den von der malignen Lungenadenomatose bzw. dem Alveolarzellenkrebs bekannten Bildern sehr ähnlich sind. Diese Ähnlichkeit gibt Veranlassung, eine Entstehung der Krebszellen aus den Alveolarepithelien in gleicher Weise wie bei der Lungenadenomatose in Erwägung zu ziehen.

Die bereits oben erwähnten Arbeiten über die Lungenadenomatose haben gezeigt, daß diese sicher aus dem Alveolarepithel hervorgeht und in ihrem biologischen Verhalten grundsätzlich andere Wege nimmt als das bronchogene Carcinom. Das abweichende Verhalten bezieht sich im einzelnen auf die Häufigkeit, die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Form, den Metastasierungscharakter und den Krankheitsverlauf. Die Lungenadenomatose scheint multizentrisch zu entstehen, da in der Regel ein Primärtumor nicht aufzufinden ist. Man kann nach W. FISCHER eine miliarnodöse und eine mehr diffuse Form unterscheiden. Kombinationsformen zwischen beiden sind möglich. Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß außer in der Form der Lungenadenomatose ein Alveolarzellkrebs nicht vorkommt.

Ein Vergleich der Pathomorphologie und des biologischen Verhaltens unserer Narbenkrebse mit der malignen Lungenadenomatose läßt so gleich erkennen, daß mit Ausnahme der histologischen Strukturen völlig verschiedene Krankheitsbilder vorliegen. Die Narbenkrebse sind bezüglich des Primärtumors, seiner Ausbreitung und des klinischen Verlaufes den bronchogenen Carcinomen gleichzusetzen. Welche Faktoren berechtigen uns dennoch für einen Teil der Narbenkrebse eine Entstehung aus dem Alveolarepithel anzunehmen? Der *direkte Beweis* der alveolären Krebsentstehung ist nur durch das Fehlen eines bronchialen Primärtumors zu erbringen. Ein solcher Beweis gelingt im allgemeinen wegen der Größe der Krebse nur schwer. Die Kleinheit einiger Narbencarcinome gestattet uns aber durch Stufenschnitte die Beurteilung des gesamten Primärtumors, wodurch es gelingt, in einigen

Fällen (Fall 14, 21 und 24) einen bronchialen Ursprung auszuschließen. Im Narbengebiet selbst lassen sich dabei keine Bronchien nachweisen; die in der Peripherie gelegenen Terminalbronchien sind frei von Krebs oder lassen gelegentlich ein sekundäres Einwachsen von zylindrischem Krebsepithel erkennen, wie es auch von der Lungenadenomatose bekannt ist. Aus diesen unseres Erachtens beweiskräftigen Fällen glauben wir, bei größeren Tumoren mit gleichartigen Krebsstrukturen den Analogieschluß ziehen zu dürfen.

Neben dem in den genannten Fällen erbrachten direkten Beweis sprechen mehrere *Indizienbeweise* für die Entstehung eines Alveolarkrebses im Narbenbereich:

1. Im Narbengebiet und in den netzartig angeordneten Indurationsfeldern stehen hinsichtlich der Menge des vorhandenen epithelialen Parenchyms die drüsenartigen, zumeist ektatischen Alveolen bzw. alveolären Bronchiolen im Vordergrund. Sie lassen häufig atypische, polypöse Proliferationen ihres Epithels erkennen, deren präcanceröse Natur aus Vergleichen offensichtlich ist, besonders dann, wenn sie neben krebsigen Alveolen liegen.

2. Daß diese mit zylindrischen Krebszellen ausgekleideten Gebilde sicher alveolärer Natur sind, geht aus dem geradezu charakteristischen Befund von abgeschilferten nicht krebsigen Alveolarepithelien hervor, die mit Rußpigment beladen in der Lichtung liegen.

3. Dort, wo der alveoläre Zylinderzellkrebs außerhalb des Narbengewebes und der Lunge sich durch Vorwachsen über die Pleura frei entwickelt, bildet er kleinalveoläre Strukturen mit einem zarten Gerüst.

4. Im Schrifttum (W. FISCHER, HERBUT, LÜDEKE) wird gegen die Existenz eines primären Alveolarkrebses geltend gemacht, daß die bronchogenen Krebse sich bei ihrer Ausbreitung, ebenso wie Lungenmetastasen von Adenocarcinomen anderer Herkunft, gern des alveolären Gerüsts bedienen und somit durch Auskleidung der Alveolarwände das Bild eines Alveolarkrebses vortäuschen können. Diese nach all-gemeinpathologischen Erfahrungen sicher vorkommende Ausbreitungsweise soll nicht in Abrede gestellt werden, wurde jedoch in unseren Narbenkrebsfällen nicht beobachtet. Das einzige Adenocarcinom sicher bronchialen Ursprungs bildet vielmehr bei seiner intraalveolären Ausbreitung drüsige Strukturen innerhalb der Lichtung, ohne sich das Alveolargerüst nutzbar zu machen. Die von LÜDEKE mitgeteilten 2 Fälle von „sog. Alveolarzellkrebs“ sind unseres Erachtens nach der Beschreibung und den Abbildungen der Lungenadenomatose zuzuordnen, womit seine Argumente gegen die Möglichkeit primärer alveolärer Krebsfälle hinfällig sind.

Zusammenfassend hat die histogenetische Analyse 2 verschiedene Formen der Narbenkrebsse herausgestellt: a) die Narbenkrebsse sicher bronchialer Herkunft und b) solche, die aus Alveolen bzw. Alveolar-

gängen hervorgehen. *In beiden Fällen steht die Histogenese des Krebses unter den besonderen Bedingungen der Narbe.* Chronisch entzündliche Veränderungen führen zu einem dauernden Reizzustand des Epithels mit der Folge atypischer regenerativer Wucherungen und schließlich krebsiger Entgleisung auf dem Wege der echten indirekten Metaplasie. Dieser Vorgang vollzieht sich, wie allgemein anerkannt und bereits dargelegt, in den Bronchien aus der basalen Reservezellschicht. Das Vorkommen von Plattenepithelmetaplasien darf auf Grund der an Bronchiektasen durchgeführten Untersuchungen nach SIEGMUND als der Ausdruck einer *Anpassung* an die besonderen strukturellen und funktionellen Verhältnisse angesehen werden, wobei man dem Plattenepithel eine größere Widerstandskraft zumessen kann.

Auch die nach unserer Beweisführung aus den Alveolarresten des Narbengebietes hervorgehenden Krebse zeigen neben der zylindrisch-alveolären Form eine plattenepithelartige Ausrichtung. Wir wissen aus den Untersuchungen von BUSINCO, daß auch das Alveolarepithel eine enorme regenerativerische Potenz mit wechselndem Zellbild besitzt. Bei der malignen Lungenadenomatose erfolgt die Differenzierung in die eigenständige Form eines zylindrischen Epithels, mit der Besonderheit einer prosoplastischen Schleimbildung. Bei den Narbenkrebsen dagegen ist das Auftreten plattenepithelartig differenzierter Strukturen neben den zylindrischen Zellformen gleichfalls als Anpassungsvorgang an die veränderten Bedingungen des Narbengebietes aufzufassen. *Das Alveolarepithel birgt somit, ebenso wie die Basalzelle des Bronchialepithels eine doppelte Differenzierungspotenz in sich*, die zwischen zylindrischen und plattenepithelartigen Strukturen schwankt (Differenzierungsschwankung nach HOESSLY).

Die in einer Reihe von Fällen zylinderzelliger Krebse alveolärer Natur gefundenen großzelligen polymorphen Zellformen sind Zeichen einer Entdifferenzierung der Geschwulst. Solche großzelligen, zumeist abgerundeten Zellelemente mit Kernpolymorphie treten dann auf, wenn der zylindrische krebsige Zellsaum abgelöst ist und die nun freigesetzten Krebszellen sich schrankenlos entwickeln können. Die Ähnlichkeit derartiger Bilder mit der alveolären Desquamativpneumonie ist ganz offensichtlich, worauf bereits WEGELIN hingewiesen hat. Auch bei der malignen Lungenadenomatose sind nach Ablösung des Epithels Übergänge zylindrischer Zellen in anaplastische Formen beobachtet.

Ganz allgemein darf das Auftreten mannigfacher histologischer Varianten, die Neigung zu Polymorphie und die daraus resultierende Häufigkeit von *Mischformen* als eine Eigenheit der Lungenkrebs angesehen werden, worauf kürzlich FROBOESE eindringlich hingewiesen hat.

Die Ergebnisse der histologischen Analyse unserer Narbenkrebs (21 Fälle) sind unter Verwendung der Grundeinteilung von LINDBERG in der nachfolgenden Aufstellung zusammengefaßt.

A. Krebse aus Bronchialepithel (Bronchioli und Bronchioli terminales)	10
I. Undifferenzierte Krebse	4
a) kleinzellig	4
b) polymorphzellig	—
II. Differenzierte Krebse	6
a) Mehr oder weniger Plattenepithelcarcinome	3
b) Zylinderzell-(Adeno)-Carcinome	1
c) Mischformen zwischen a) und b)	2
B. Krebse aus respiratorischem Epithel (Bronchioli alveolares, Ductuli alveolares, Alveolen)	11
I. Ganz oder überwiegend Zylinderzellkrebs mit und ohne Schleimbildung	1
II. Mischformen	10
a) Zylinderzellkrebs mit Metaplasie in Richtung Plattenepithel	7
b) Zylinderzellkrebs mit polymorphzelliger Entdifferenzierung	3
Gesamtzahl der Fälle	<hr/> 21

Die Auswertung der vorstehenden Übersicht führt zu der Feststellung einer besonderen Häufigkeit der Adenocarcinome. Rechnet man die Krebse bronchialen und alveolären Ursprungs zusammen, so sind allein 14 der 21 untersuchten Carcinome *mehr oder minder deutlich zylinderzellig differenziert*. Ein Vergleich der mikroskopischen Ergebnisse unserer Narbenkrebsfälle mit denen von RÖSSLE und FRIEDRICH zeigt, daß auch dort unter 25 Beobachtungen die zylinderzellig differenzierten Krebse bzw. die Adenocarcinome mit allein 12 Fällen im Vordergrund stehen. Auch andere Untersucher (GEBAUER, ESCHBACH, BOGARDUS, ADAMS und PHILLIPS) weisen auf das gehäufte Vorkommen von Adenocarcinomen beim *peripheren* Lungenkrebs hin. Die Erklärung für diese eigenartige Häufung ist nach unseren Ergebnissen darin zu suchen, daß

1. weitaus die Mehrzahl der peripheren Lungenkrebs auf dem Boden von Narben entstehen und

2. durch die feingewebliche Struktur der Narben bedingt, die Zahl der Adenocarcinome bronchialen Ursprungs durch Hinzutreten von Alveolarkrebsen vermehrt wird.

Gerade diese Tatsache ist als wichtiger Indizienbeweis für die Existenz alveolärer Carcinome außerhalb des Krankheitsbildes der Lungenadenomatose anzusehen. Auch RÖSSLE nimmt in einem seiner Narbenkrebsfälle eine alveoläre Entstehung an, ebenso wie HEINE in der Diskussion der Histogenese seiner in fibrösen Lungenbezirken gefundenen Mikrocarcinome einen alveolären Ursprung mit in Betracht zieht.

c) **Spezielle histologische Auswertung und Probleme.** Neben der Klärung der formalen Histopathogenese ergeben sich beim Studium der Narbenkrebs eine Reihe von Fragen und Problemen, unter denen die Frage nach dem *Alter der Narbe* im Vordergrund steht. RÖSSLE

hat dieser Frage sein besonderes Augenmerk gewidmet und sie dahin präzisiert, daß *zwischen vorher bestehender Narbe und krebsiger Vernarbung*, wie sie z. B. bei bestimmten Formen des Brustkrebses bekannt ist, unterschieden werden muß. Die von RÖSSLE und FRIEDRICH aufgestellten Kriterien für die ältere Natur der Narbe bestehen

1. in der zentralen Lage der Narbe,
2. in dem Nachweis drüsenartiger Restalveolen im Narbengebiet,
3. im Vorhandensein mehr oder minder starker Rußablagerungen.

Darüber hinaus konnte in unserem Material

4. häufig der Nachweis *tuberkulöser Residuen* in Form vernarbter, altkäsiger und verkalkter Reinfekte oder Primärherde geführt werden.

5. Die ältere Natur der Narbe wird weiterhin dadurch gestützt, daß in nekrotischen Partien des Krebses bei starker Vergrößerung noch deutlich die schattenhaften Umrisse des alten Narbengebietes mit seinen charakteristischen Bestandteilen zu erkennen sind; dabei ist der nicht seltene Befund rußbeladener abgeschilfter Alveolarepithelien besonders beweiskräftig.

Eine weitere, hinsichtlich der geringen Größe der Narbenkrebse wesentliche Frage ist die der *narbenbedingten Abhängigkeit der Krebsausbreitung*. Die derbe, zumeist hyalinisierte Verschwielung der Einzelnarben sowie der größeren Indurationsfelder verhindert eine hemmungslose Geschwulstausbreitung. Der Krebs benutzt daher alle sich ihm bietenden Hohlräume und Hohlraumssysteme. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß die *intracanaliculäre* Ausbreitung in den Restalveolen und Ductuli alveolares sowie in kleinen Bronchiolen im Vordergrund steht, wobei in diesem Zusammenhang der primäre Ausgangspunkt des Krebses ohne Bedeutung ist. Daneben wird durch Einwachsen in die spärlichen *Saftspalten* und noch offenen *Lymphbahnen* des Narbengebietes stellenweise das Bild eines Scirrhus vorgetäuscht. Die größeren, aus dem Narbengebiet abführenden Lymphgefäße entlang der Arterien und Bronchien sind fast immer mit Krebspfropfen ausgefüllt. Erreicht der Krebs die Randgebiete der derben Narben, so breitet er sich allseits kontinuierlich in den zwischen den netzförmigen Narbenausläufern noch erhaltenen Alveolen *pneumonisch* aus. Bemerkenswert ist die nicht seltene Beobachtung des Eindringens von Krebsgewebe in die durch Narbenzug geschlängelt verlaufenden Arterien und Venen. Dieses Einwachsen ist als Ursache der selbst bei kleinen Krebsen häufig zu findenden Nekrosen anzusehen und kann zugleich deren rasche hämatogene Metastasierung erklären.

Die in der histologischen Analyse herausgestellte alveoläre Genese einer Reihe von Narbenkrebsen läßt die Frage nach einer *multizentrischen Entstehung* dieser Carcinome wie bei der Lungenadenomatose aufwerfen.

Auf Grund der morphologischen und funktionellen Verhältnisse im Narbengebiet, insbesondere in den großen Indurationsfeldern der Lungenspitzen, dürfen grundsätzlich an zahlreichen Stellen günstige Bedingungen für die Cancerisierung erwartet werden. Dementsprechend finden sich häufig solide, polypöse Epithelproliferationen in Alveolarresten und Bronchiolen, zum Teil von ausgesprochen präcancerösem Charakter. Die „prospektive Bedeutung“ solcher Befunde erscheint hinsichtlich der multizentrischen Krebsentstehung größer als ihre „prospektive Potenz“. Wir erachten es als sehr wesentlich, die Bedeutung unserer Narbenkrebsfälle bezüglich der multizentrischen, präcancerösen oder bereits krebsigen Entartung hervorzuheben und sie den Zufallsbeobachtungen von SPAIN und PARSONNET über multizentrische bronchiologene Kleinstcarcinome gleichzusetzen.

Ein besonderes Interesse verdienen die von RÖSSLE bereits hervorgehobenen, zum Teil granulomartigen *Cholesterinablagerungen*, die wir gleichfalls nur selten vermißt haben. Sie sind stets im Bereich der rußdurchsetzten alten, hyalinen Narben anzutreffen, oft in Nachbarschaft tuberkulöser Residuen. Diese Beziehung läßt vermuten, daß die Cholesterinkristalle aus abgestorbenem, tuberkulösem Gewebe oder aus verfetteten Alveolarepithelien hervorgegangen sind, womit zugleich ein Rückschluß auf das Alter der Ablagerungen erlaubt ist. Keinesfalls konnten wir uns davon überzeugen, daß die Cholesterinkristalle Produkte zerfallener Krebsmassen sind.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, aus der histologischen Differenzierung der Krebse *prognostische Rückschlüsse* auf das biologische Verhalten, vor allem hinsichtlich der Lebensdauer der Erkrankten, seit Beginn der ersten Symptome zu ziehen. Als gesichert darf nach den Angaben des Schrifttums (POHL, NEUHOF und AUFSSES, ESCHBACH, PHILLIPS, BASINGER und ADAMS, LÜDEKE) gelten, daß die Plattenepithelkrebsse einen längeren Verlauf zeigen, während die Adenocarcinome und insonderheit die kleinzelligen Krebse sich durch einen stärkeren Malignitätsgrad und damit durch einen kürzeren Verlauf auszeichnen. Es ist deshalb nicht überraschend, daß auch in unserem Material die Fälle mit Plattenepithelkrebsen den längsten Krankheitsverlauf aufweisen. Bezüglich der Metastasierung lassen sich zwischen den einzelnen Krebsformen keine klaren Unterschiede herausfinden.

Die erstmalige Beobachtung eines *Carcinoms und Sarkoms* auf dem Boden einer tuberkulösen Lungennarbe als Kollisionstumoren im Sinne von R. MEYER verdient besondere Erwähnung (Fall 23). Der histologische Befund zeigt eindeutig, daß das Spindelzellsarkom sich aus dem Zentrum der Narbe unter Ausbildung eines pleuragerichteten pilzförmigen Auswuchses entwickelt hat, dagegen eine Entstehung aus dem Stroma des Krebses wie beim echten Carcinosarkom ausgeschlossen

werden kann. Der kasuistisch interessante Fall soll an anderer Stelle mit Diskussion des ihn betreffenden Schrifttums eingehend besprochen werden.

Im Fall 16 zeichnet sich die narbige Spitzeninduration des Oberlappens ebenso wie die anschließende Pleuranarbe durch einen besonders reichen Gehalt an Blutgefäßen und längs verlaufenden glatten Muskelfaserbündeln aus. Die letzteren gehen dabei offensichtlich aus Gefäßwänden hervor und zeigen einen stark verflochtenen Verlauf. Gelegentlich sind muskuläre Gefäßverödungen anzutreffen. Diese Befunde sind nicht neu, sie wurden in Pleuraadhäsionen von FOSSEL und von BIRESSI beobachtet und jüngst von RATZENHOFER in Schilddrüsenadenomen sowie von HAMPERL und W. W. MEYER am Boden von Magengeschwüren näher beschrieben. Man darf nach RATZENHOFER annehmen, daß die muskulären Wucherungen durch Zugspannungen hervorgerufen werden, vor allem durch den „schrumpfenden Zug“ des Schwielengewebes. Die in unserem Fall besonders ausgedehnten Veränderungen können als *muskuläre Cirrhose* bezeichnet werden. Ihre Genese ist jedoch eine andere, wie die sich aus den bronchialen und alveolären (?) Muskelfasern entwickelnde muskuläre Cirrhose von BUHL und DAVIDSOHN.

Erwähnenswert sind schließlich die im Fall 18 beobachteten *retothelsarkomähnlichen Strukturen* eines kleinzelligen Carcinoms. Der Krebs wächst überwiegend intraalveolär; durch Dissoziation seines Gefüges mit Ausziehung und Auffaserung des Zellprotoplasmas entstehen netzartige Formen, die an reticulosarkomatöse Strukturen erinnern. Eine selbständige Neubildung reticulärer Fibrillen ist nicht festzustellen. Gleichartige Bilder hat TONELLI gesehen, eingehend untersucht und als pseudoreticulosarkomatöse Form des Lungencarcinoms beschrieben.

II. Ätiologie.

Die Geschwulstentstehung ist im Sinne der Lehre von der Syne carcinogenese (K. H. BAUER) von dem Zusammenwirken verschiedener allgemeiner und örtlicher, angeborener und erworbener Faktoren abhängig. Die Einschätzung der ursächlichen Bedeutung ist im einzelnen bei dem Stand unseres heutigen Wissens nur schwer möglich; naturgemäß sind dabei die exogenen Momente leichter faßbar. Für die kausale Genese des Lungenkrebses ist eine Reihe äußerer Faktoren bekannt (chronische Entzündung, Inhalationsgifte), unter denen der Tabakabusus im Vordergrund steht (WEGELIN, GSELL u. a.). Aus unserem Material waren besondere ätiologische Momente beruflicher oder bestimmt exogener Natur nicht ersichtlich. Im Mittelpunkt der kausalgenetischen Betrachtung steht wiederum die *Narbe*. Dabei erhebt sich die Frage, ob bestimmte Veränderungen im Narbengebiet ursächlich für die Krebsentstehung verantwortlich sind *oder* ob die Narbe lediglich als örtlicher Manifestationsfaktor für eine vorhandene endogene, erworbene oder sich summierende allgemeine Krebsdisposition gewertet werden muß. Uns scheint das letztere der Fall zu sein. Als häufig wiederkehrende Besonderheit der Narben sind lediglich die Cholesterinablagerungen zu nennen, auf die RÖSSLE bereits aufmerksam gemacht hat und die allgemeinpathologisch nach BUTENANDT cancerogen wirksam sein können. Da Cholesterinablagerungen jedoch in einigen, wenn

auch seltenen Fällen vermißt werden, dürfen sie nicht als *conditio sine qua non* angesehen werden. Als maßgeblicher exogener Faktor für die Krebsentstehung ist die *chronische Entzündung* der Bronchiolen und Alveolarreste des schlecht durchlüfteten und zumeist ungenügend vascularisierten Narbengebietes zu werten; diese führt zu einem schnell wechselnden Abbau und regenerativen Wiederaufbau des Epithels, so daß es bei vorhandener Altersdisposition als endogenem Faktor eines Tages zu einer malignen Entgleisung kommen kann. Das Hinzutreten weiterer exogener Einflüsse (z. B. Rauchen) vermag diesen Vorgang zu beschleunigen. Wir glauben darüber hinaus, daß bei gegebener örtlicher Geschwulstdisposition eine Lungennarbe bzw. ein Narbengebiet *als locus minoris resistentiae erster Angriffspunkt jeder exogenen Krebsnoxe sein wird*. Die Art der Narbe ist dabei unwesentlich. Dennoch ergibt sich aus der topographischen Anordnung die praktische Bedeutung der Narben *tuberkulöser* Ätiologie für die Krebsentstehung. In dieser Hinsicht ist nicht die Spezifität der Entzündung, sondern allein ihr Narbenstadium entscheidend.

In jüngster Zeit mehren sich die Mitteilungen über das Zusammenreffen von Tuberkulose und Krebs (NACHTIGALL, ATTINGER, O. KOCH, CREMER und KAUFMANN). Immer handelt es sich um chronische Tuberkulosen mit deutlicher Narbenbildung. Diese überraschende Häufung geht neben der stärkeren tuberkulösen Durchseuchung der Bevölkerung nach CREMER und KAUFMANN einerseits auf die Erhöhung des Durchschnittsalters der Lungentuberkulösen um etwa 10 Jahre (im Frankfurter Material) und andererseits auf die sichere Zunahme der Bronchialcarcinomträger zurück. Das Durchschnittsalter unserer Narbenkrebsfälle beträgt, wie oben erwähnt, in Übereinstimmung mit dem statistischen Wert für das Bronchialcarcinom allgemein, 62,2 Jahre. Die Annäherung des Todesalters beider Erkrankungen zieht daher eine Häufung von Kombinationen nach sich. Viel wichtiger erscheint uns aber der *genetische Zusammenhang solcher Kombinationen*. *Je mehr Träger narbig ausgeheilter oder vernarbender Tuberkulose das Krebsdurchschnittsalter erreichen, desto eher besteht die Möglichkeit einer Narbenkrebsentstehung. Diese Entwicklung muß, wie wir mit der Häufigkeit derartiger Fälle unter Beweis gestellt haben, zwangsläufig zu einer Zunahme des peripheren Lungencarcinoms führen.*

III. Klinik.

Die vorliegenden Untersuchungen wären verfehlt, wenn sie nicht dem Kliniker auf Grund der Kenntnis des Krankheitsbildes „Lungenarbenkrebs“ Anregung zu gezielter Diagnostik geben können. Wir fühlen uns verpflichtet, einiges Grundsätzliche zur Klinik der Narbenkrebsse zu sagen, da Symptomatik und Verlauf, vielleicht auch die

Prognose ganz andere Wege gehen als beim zentral sitzenden Lungen-carcinom. In der fast unübersehbaren klinischen Literatur wird zwar häufiger eine topographische Trennung der Lungenkrebse durchgeführt, jedoch werden nur selten aus der verschiedenen Lage klinisch-diagnostische Folgerungen gezogen.

Auch die jüngst von FROMMOLD und SCHLUNGBAUM vorgenommene Dreistadienaufgliederung des Verhaltens der Lungenkrebse ähnlich den in der Klinik eingebürgerten Stadieneinteilungen für den Verlauf der Mamma- und Gebärmutterkrebse, kann nicht allgemein befriedigen, da die Unterschiede im Verhalten der zentralen und peripheren Lungencarcinome nicht konsequent beachtet wurden.

POHL hat als erster auf die verschiedenartige Symptomatik der zentralen und peripheren Krebse aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, daß beim *zentralen* Krebs die wesentlichen Symptome von seiten der Lunge beobachtet werden, während die Komplikationen des *peripheren* Carcinoms mit mannigfaltigen Symptomen verschiedenster Organe durch Metastasierung zustande kommen.

Da wir unter Beweis stellen konnten, daß der größte Teil der peripheren Carcinome in unserem Obduktionsgut Narbenkrebse sind, gelten die POHLschen Feststellungen auch für diese. Der zentral sitzende Tumor führt gewöhnlich durch Bronchostenose frühzeitig zu Komplikationen in der Peripherie, z. B. Atelektasen, chronische Pneumonien, Bronchiektasen, Absceßbildungen oder wie LÜDEKE treffend kennzeichnet, zur *Obstruktionspneumonitis*. Diese Symptome erst führen den Patienten zum Arzt und lenken diesen auf die richtige Diagnose.

LÜDEKE gibt in seinem großen Material von 125 resezierten Lungen bei Lungenkrebs nur 13,6% periphere Krebse an, wobei von ihm in prognostischer Hinsicht Unterschiede zwischen hilusnahen und peripheren Carcinomen nicht herausgestellt werden. Allein die Tatsache, daß er nur 13,6% periphere Krebse beobachtet hat, bestätigt unsere Vermutungen bezüglich einer ungünstigen Diagnostik und Verlaufsart dieser Geschwülste; denn die peripheren Carcinome, rechtzeitig erfaßt, müßten nach VÖGLER und AMON eigentlich die Domäne der Chirurgen sein.

Nur bei der pleuropetalen Form sind frühzeitig Symptome von seiten der ergriffenen Pleura oder gar ein Durchwachsen des Brustkorbes, — hierbei sei an das von PANCOAST vor Jahren beschriebene Syndrom im Bereich der Thoraxkuppe erinnert —, zu erwarten. Grundsätzlich kann der pleuropetale Narbenkrebs auch als „Ausbrecher“ (ESCHBACH) an anderen Stellen die Thoraxwand durchwachsen. Die größte Anzahl der Narbenkrebse nimmt jedoch ihren Verlauf hiluspetal und macht nur gelegentlich Symptome von seiten der Lungen. In solchen Fällen (s. Fall 1, 20) durchwachsen und stenosieren sie sekundär große hilusnahe Bronchien und können so einen zentral sitzenden Bronchialkrebs vortäuschen, oder sie greifen lymphogen auf den Herzbeutel über (Fall 2, 12, 17). Im Fall 12 hat eine krebssig-hämorrhagische Perikarditis mit Ausgang in blutige Herzbeuteltamponade als erstes Symptom zur Diagnose eines allseitig verbreiterten Herzens verleitet. In der Regel

jedoch führten Metastasen im *Gehirn*, in der Leber oder im Skeletsystem die ersten Beschwerden herbei. Die Art und Anzahl der in den einzelnen Fällen aufgetretenen Komplikationen soll nicht näher besprochen werden.

Infolge der spät einsetzenden Symptomatik ist die Lebenserwartung der Patienten mit peripherem Lungenkrebs äußerst gering, vor allem aber geringer als beim zentralen Carcinom. Der Durchschnitt der Krankheitsdauer vom Beginn der Beschwerden bis zum Tode beträgt in unserem Beobachtungsgut etwa $\frac{1}{2}$ Jahr, während KÜHN in seinem nicht näher definiertem Material $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahre Krankheitsdauer, und andere Untersucher wie I. ZADEK einen noch längeren Krankheitsverlauf errechnen. Bezeichnend ist übrigens, daß bei 2 unserer Patienten mit Komplikationen von seiten der Lungen die Diagnose frühzeitig gestellt werden konnte. Dadurch betrug die Lebensdauer 850 Tage nach Beginn der ersten Erscheinungen. Die meisten Patienten hatten jedoch nur eine Leidenszeit von wenigen Wochen durchzumachen.

Die Prognose kommt deutlich in der Zahl der Fehldiagnosen zum Ausdruck. Von 24 Lungennarbenkrebsen wurden nur 10 als primäre Lungentumoren erkannt. Die übrigen Diagnosen lauteten: Hirnerkrankung 6mal, Metastasenleber 2mal (laparoskopisch diagnostiziert), Herzerkrankung 1mal, Neoplasma in abdomine 2mal, Infarktpneumonie 1mal, Mediastinaltumor 1mal, Lymphangitis carcinomatosa bei unbekanntem Primärtumor 1mal. Die übrigen 5 peripheren Carcinome, deren Zusammenhang mit Lungennarben nicht einwandfrei nachgewiesen werden konnte, wurden alle als Lungenkrebs entlarvt. Dagegen wurden von 48 hilusnahen bzw. intralobär sitzenden Carcinomen 35 einwandfrei diagnostiziert, 2 waren auf Lungenkrebs verdächtig, und bei den übrigen standen entweder die Metastasen im Vordergrund des klinischen Geschehens oder es wurde an eine Tuberkulose gedacht.

Wir versuchten darüber hinaus auf Grund der Anamnese sowie der klinischen und röntgenologischen Befunde die *Operationsfähigkeit* der einzelnen Fälle bei Beginn der Beschwerden bzw. bei der Krankenhauseinweisung zu bestimmen. Wider Erwarten konnten diese Feststellungen ohne Schwierigkeiten getroffen werden; sie bestätigten die vermutete schlechte Prognose: von 23 Narbenkrebspatienten mit bekannter Anamnese waren 14 bei Beginn der Beschwerden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht mehr operabel, darunter 9 Patienten mit meistens alleinigen Symptomen durch Metastasen des zentralen Nervensystems.

Auch unter den 25 Narbenkrebsen von RÖSSLE und FRIEDRICH machten sich 7 durch ausschließliche cerebrale Symptome bemerkbar; 2 andere boten im Beginn der Krankheit ein Querschnittssyndrom.

7 weitere Fälle waren bei der Krankenhauseinweisung nicht mehr operabel; bei den übrigen 2 war eine Entscheidung nicht zu fällen. Möglicherweise wäre für diese eine Operation erfolgreich gewesen.

Bei der Beurteilung der Operationsindikation ist zwischen technischer und prognostischer Operabilität zu unterscheiden. LÜDEKE hat gezeigt, daß bei technisch einwandfreier Entfernung des Primärtumors die Prognose durch extrapulmonale nicht faßbare Frühmetastasen getrübt ist. Von 125 resezierten Lungenkrebsen seines Materials zeigten nur 27 (21,6%) keine extrapulmonale Ausbreitung.

Eine kritische Durchsicht der Krankengeschichten im Hinblick auf eine charakteristische Frühsymptomatik, welche diagnostische Wege aufzeigen könnte, brachte wenig Hoffnung. Die von LÜDEKE in 45% seiner frischoperierten Patienten herausgestellten grippösen Symptome mit Fieber, die er auf eine Obstruktionspneumonitis zurückführt, bestanden bei uns lediglich in 5 Fällen. Auch sonst gelang es nicht, etwas Typisches herauszufinden. Abgesehen von dem von PANCOAST beschriebenen Symptomenkomplex in 2 Fällen ist der Beginn der Erkrankung bei uns entweder durch Symptome von seiten der Metastasen oder durch Allgemeinerscheinungen, wie Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme usw. charakterisiert. Nur in einzelnen Fällen stehen Symptome von seiten der Organe im Thoraxraum im Vordergrund. Die klinische Durchuntersuchung kann in günstigen Fällen den Lungenherd im Röntgenbild zeigen, womit dem Röntgenverfahren einzig und allein eine gewisse Bedeutung in der erstrebten Frühdiagnosestellung zukommt, wie noch weiter zu erläutern sein wird.

Nach unseren pathologisch-anatomischen Untersuchungen stellen vor allem die alten tuberkulösen Narben und deren typische Lokalisation in der größten Zahl der Fälle die Prädilektionsorte für den Krebs dar. Dadurch sind bestimmte Schwerpunkte der Geschwulstbildung gegeben. Finden sich bei alten Leuten — es sei an das Durchschnittsalter von 62 Jahren bei unseren Fällen erinnert — im Röntgenbild auf eine exacerbierte Tuberkulose verdächtige, umschriebene und bestimmt lokalisierte Schatten, so muß in erster Linie an einen Narbenkrebs gedacht werden, besonders wenn frischere, kleine Streuherde in der Umgebung vermißt werden. In dieser Hinsicht sind Lungenspitzenverdichtungen und infraclaviculäre Infiltrate im Alter immer carcinomverdächtig. Ungleich größere Schwierigkeiten als die eben geschilderten an den typischen Prädilektionsorten der Tuberkulose sitzenden Narbenkrebse bereiten diejenigen, welche aus einer Primärinfektnarbe oder aus einer alten Infarktnarbe hervorgehen. Bei diesen ist es nicht möglich, bestimmte Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Lokalisation mit Ausnahme des *subpleuralen Sitzes* abzuleiten. Bevorzugt sind sie subpleural in den mittleren und unteren Lungenpartien zu suchen. Der Sitz am Interlobärspace kann zur Fehldiagnose eines hilusnahen bzw. intralobären Krebses

führen. Bleiben diese Tumoren relativ klein und ist bronchographisch eine Zugehörigkeit zu einem Segmentbronchus nicht zu erweisen, sollte immer der Verdacht auf das Vorliegen eines Narbenkrebses geäußert werden. Er erhärtet sich, wenn durch Befall von Hilus- oder mediastinalen Lymphknoten eine gewisse Bipolarität der Geschwulstbildung hergestellt wird.

Begleitende entzündliche Prozesse in der Umgebung des Narbenkrebses werden in geringem Maße beobachtet und kommen der Röntgendiagnostik natürlich zugute (Fall 24). Sie spielen aber nicht die Rolle der Obstruktionspneumonitis bzw. Begleitpneumonie beim hilusnahen Carcinom. Diese Feststellungen seien hier nur angedeutet, sie werden Gegenstand einer eingehenden röntgenologischen Bearbeitung sein.

Von den Routineuntersuchungen sollen nur Blutsenkung und Blutbild erwähnt werden. Die Blutkörperchensenkungsreaktion war in 7 Fällen normal bzw. leicht beschleunigt, maximal bis 16/39 nach WESTERGEN; der bereits erwähnte Patient mit einer Perikardcarcinose hatte eine Senkung von 4/13, eine Patientin mit sehr kleinem Primärtumor und ausgedehnter lymphangitischer und hämatogener Metastasierung eine solche von 5/22. 12 Patienten hatten mittelhohe Senkungsbeschleunigungen, wobei eine Carcinose der serösen Häute beobachtet werden konnte. 4 Patienten hatten Werte über 100, ohne daß sie sich sonderlich von den übrigen Fällen unterschieden. Ebenso uncharakteristisch wie die Blutsenkung verhält sich auch das *Blutbild*. Wir beobachteten jedoch gelegentlich leichte Anämien, fast immer dagegen eine mäßige Leukocytose um 11000. Die *Cytodiagnostik*, *Bronchographie* und *Bronchoskopie* haben keinerlei wesentliche Ergebnisse gebracht, was bei der Art und Beschaffenheit der Primärtumoren auch nicht anders zu erwarten war. In einigen Fällen wurden fraktionierte Eiweißuntersuchungen vorgenommen.

Insgesamt gesehen, ist die Prognose, wie im einzelnen ausgeführt, schlecht, auch wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird. Dies erscheint uns um so wichtiger zu betonen, da der periphere Krebs eher als der hilusnahe ein dankbares Objekt chirurgischer Therapie zu sein schien; daß er es nicht ist, beweisen unsere Ergebnisse ebenso wie das relativ seltene Vorkommen von peripheren Krebsen im Material wegen Krebs resezierter Lungen von LÜDEKE. Demnach ist, das sei nochmals nach unseren Erfahrungen betont, eine Frühdiagnose beim peripheren Krebs schwieriger zu stellen als beim hilusnahen lokalisierten Carcinom.

Zusammenfassung.

Das von RÖSSLE und FRIEDRICH beschriebene und bisher wenig beachtete Krankheitsbild der *Lungennarbenkrebs* wird an Hand von 24 neuen Beobachtungen einem systematischen Studium mit Berücksichtigung der Häufigkeit, Lokalisation und Ausbreitung unterzogen.

Besondere Aufmerksamkeit wird dabei dem Verhältnis von Narbe und Krebs, der Ätiologie der Narbe und der formalen Histogenese geschenkt. Klinik und Ätiologie der Narbenkrebse werden besprochen.

Folgende Ergebnisse wurden gezeitigt:

1. Der Anteil der in der Zeit vom Juni 1949 bis September 1953 in der Tempelhofer Prosektur beobachteten Narbenkrebse beträgt 28,4% der Gesamtzahl der Lungencarcinome.

2. Die Narbenkrebse sind in der Regel klein und peripher im Lungenmantel, zumeist subpleural gelegen. Die Kleinheit der Krebse ist narbenbedingt.

3. Bezüglich der Ausbreitung sind 3 Formen zu unterscheiden: Die Hauptform ist lymphangitisch *hiluspetal* gerichtet, ein Teil der Krebse wächst *pleuropetal* und kann klinisch je nach der Lokalisation ein Pancoast-Syndrom oder „Ausbrecher“-Symptome hervorrufen; einige Carcinome verhalten sich *isoliert*. Hilusgerichtete, alte peribronchiale Narbenstränge stellen eine „Leitschiene“ für das Krebswachstum dar. Die hämatogene Metastasierung entspricht der des Carcinoms der großen Bronchien.

4. Die meisten Narben sind *tuberkulöser* Herkunft, einzelne *infarktbedingt*. Einige Krebse sind auf dem Boden von Primärinfektnarben entstanden, die Mehrzahl entwickelt sich um vernarbte Reinfekte und in schiefrigen Indurationsfeldern mit Schwerpunktbildung im *Lungenspitzengebiet* und in der *Infraclavicularregion*. Dementsprechende Narbenkrebstypen werden aufgestellt.

5. In ätiologischer Hinsicht sind die tuberkulösen Lungennarben, sofern ihre Träger das Krebsdurchschnittsalter erreichen, als wichtiger lokaler dispositioneller Faktor für die Carcinomgenese zu werten. Die allgemein beobachtete Häufung derartiger Bedingungen läßt zwangsläufig für die Zukunft eine Zunahme des *peripheren Lungencarcinoms* erwarten. Über $\frac{1}{3}$ ($35\% \pm 5,55\%$) der Lungenkrebse unseres Beobachtungsgutes sind peripher lokalisiert und praktisch mit den Narbenkrebsen identisch.

6. Die Histogenese der Narbenkrebse ist von den besonderen Bedingungen der Narbe abhängig. Der chronisch-entzündliche Reizzustand des Epithels führt zu atypischen Regenerationen und bereitet den Boden für die Krebsentstehung. Aus der histologischen Analyse geht in Übereinstimmung mit Angaben des Schrifttums (für den peripheren Lungenkrebs) ein Überwiegen der *Adenocarcinome* hervor. Eine Erklärung hierfür ist in der Menge der im Narbengebiet vorhandenen und in gleicher Weise wie das Bronchialepithel cancerisierbaren Restalveolen zu finden. Entsprechend muß mangels eines bronchialen Ausgangspunktes in etwa 50% der Narbencarcinome das respiratorische Epithel der Alveolarreste als Ursprungsort der Krebsentstehung angesehen werden. Im Narbengebiet kommen somit echte Alveolarkrebse vor.

7. Der klinische Verlauf der Narbenkrebsse ist kurz; die Diagnose wird im Gegensatz zum zentralen Krebs seltener gestellt. Die ersten Beschwerden sind gewöhnlich durch Organmetastasen bedingt, wobei cerebrale Symptome häufig hervortreten. Somit ist trotz oft vorhandener technischer Operabilität die Prognose ungünstig. Die anzustrebende Frühdiagnose ist nur mit Hilfe der Röntgenuntersuchung möglich.

Literatur.

- AHLSTRÖM, C. G.: Nord. Med. **102**, 1129 (1940). — ANACKER, H.: Röntgenfortschr. **74**, 2 (1951). — ATTINGER, E.: Oncologia (Basel) **3**, 140 (1950). — BAUER, K. H.: Das Krebsproblem. Heidelberg: Springer 1949. — Klin. Wschr. **1949**, 118. — BIRESSI, P. C.: Arch. Sci. med. **89**, 124 (1950). Zit. nach RATZENHOFER. — BJÖRK, O. V.: Acta chir. scand. (Stockh.) **95**, Suppl. 123 (1947). Ref. Kongreßzbl. **122**, 156 (1949). — BOGARDUS, G. M., W. E. ADAMS and PHILLIPS: J. Thorac. Surg. **19**, 699 (1950). — BRYSON, C. C., and H. SPENCER: Quart. J. Med., N. s. **XX** **78**, 173 (1951). — BUHL: Zit. bei DAVIDSOHN. — BUSINCO, A.: Sci. med. ital. **1**, 656 (1950) (engl. Ed.). — BUTENANDT, A.: Verh. der Dtsch. Ges. Path. 35. Tagg, S. 70. 1951. — CORNIL, L., B. CASANOVA et J. SEITALLIE: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **36**, 228 (1949). Ref. Ber. allg. u. spez. Path. **6**, 103 (1950). — CREMER, J., u. A. KAUFMANN: Beitr. Klin. Tbk. **109**, 329 (1953). — DAHLMANN, J.: Röntgenfortschr. **75**, 628 (1951). — DAVIDSOHN, C.: Berl. klin. Wschr. **1907**, 33. — EDWARDS, A. T.: Brit. J. Surg. **26**, 166 (1938). — ESCHBACH, H.: Z. inn. Med. **3**, 35 (1948). — Röntgenfortschr. **71**, 927 (1949). — FISCHER, W.: Die Gewächse der Lungen und des Brustfells. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3/III, S. 507. — Zbl. Path. **85**, 193 (1949). — FOSSEL, M.: Virchows Arch. **309**, 701 (1942). — FRIED, B. M.: Bronchiogenic carcinoma and adenoma. Baltimore 1948. — FRIEDRICH, G.: Virchows Arch. **304**, 230 (1939). — FRISSEL, L. E., and L. C. KNOX: Amer. J. Canc. **30**, 219 (1937). — FROBOESE, C.: Z. inn. Med. **6**, 321 (1951). — FROMHOLD, W., u. W. SCHLUNGBAUM: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1329. — GAGNÉ, F.: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **37**, 266 (1950). — GEBAUER, TH.: J. Thorac. Surg. **10** (1941). — GOOD, C. A., E. R. GRIFFITH, J. R. McDONALD and O. T. CLAGETT: Amer. J. Röntgenol. **64**, 1 (1950). — GRÄFF, S.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 465. — GRIFFITH, E. R., J. R. McDONALD and O. T. CLAGETT: J. Thorac. Surg. **20**, 949 (1950). — GROSSE, H.: Arch. Geschwulstforsch. **5**, 318 (1953). — GSELL, O.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 662. — HAMPERL, H.: Uppsala Läk. för. Förh. **1949**, 99. Zit. nach RATZENHOFER. — Wien. klin. Wschr. **1950**, Nr 7. — HALPERT, B., and B. PEARSON: Amer. J. Canc. **40**, 213 (1940). — HAYEK, H. v.: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — HEINE, J.: Z. inn. Med. **7**, 331 (1952). — HENGSTMANN, H.: Med. Klin. **1953**, 1768. — HERBUT, P. A.: Arch. of Path. **41**, 175 (1946). — HOESSLY, G. F.: Schweiz. Z. Path. **10**, 302 (1947). — HUGUENIN, R.: Le cancer primitif du poumon. Paris 1928. — KALBFLEISCH, H. H.: Frankf. Z. Path. **55**, 220 (1941); **59**, 461 (1948). — KNORR, G.: Zbl. Path. **85**, 77 (1949). — Z. inn. Med. **5**, 275 (1950). — KOCH, O.: Z. Tbk. **94**, 23 (1950). — KÖNIG, J.: Zbl. Path. **88**, 271 (1952). — KOLETZKY, S.: Arch. Int. Med. **62**, 636 (1938). — KÜHN: Z. Krebsforsch. **31**, 275 (1930). — LAIPPLY, T. C., and C. J. FISHER: Arch. of Path. **48**, 107 (1949). — LESCHKE, H.: Virchows Arch. **321**, 101 (1952). — LINDBERG, K.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **8** (1935); **9** (1935/36). — LÖBLICH, H. J.: Verh. der Dtsch. Ges. Path. **36**. Tagg, S. 364. 1953. — LÜDEKE, H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **277**, 36 (1953). — MARX, W.: Tuberkulosearzt **4**, 102 (1950). — MEYER, W. W.: Virchows Arch.

323, 422 (1953). — MOYER, J. H., and L. V. ACKERMANN: Amer. Rev. Tbc. **63**, 399 (1951). — MUNTEAN, E., u. R. AMON: Röntgenfortschr. **73**, 156 (1950). — NACHTIGALL, G.: Z. Tbk. **92**, 73 (1949). — NEUHOF, H., and A. H. AUFSSES: J. Thorac. Surg. **17**, 297 (1948). — NISKANEN, K. O.: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **80** (1949). — PAESSLER, H.: Virchows Arch. **145**, 191. — PETERSEN, A. B., W. C. HUNTER and V. D. SNEEDEN: Cancer (N.Y.) **2**, 991 (1949). — PHILLIPS, F. J., C. E. BASINGER and W. E. ADAMS: J. Thorac. Surg. **19**, 680 (1950). — POHL, R.: Röntgenprax. **66**, 51 (1942). — Z. Krebsforsch. **50**, 407 (1940). — PRIOR, J. T., and D. B. JONES: J. Thorac. Surg. **23**, 224 (1952). — RATZENHOFER, M.: Verh. der Dtsch. Ges. Path. 36. Tagg S. 267. 1953. — RÖSSLE, R.: Schweiz. med. Wschr. **73**, 169 (1943). — SCHINZ, R.: In SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL-UEHLINGER, Bd. IV, S. 2390. Stuttgart 1952. — SCHWALBE, E.: Virchows Arch. **149**, 329 — SEYFARTH, K. A.: Acta Davosiana **11**, Nr 4, 20 (1952). — SHORT, R. H. D.: Philosophic. Trans. Roy. Soc. Lond., Ser. B **235**, 35 (1950). — SIEGMUND, H.: Virchows Arch. **236**, 191 (1922). — SPAIN D. M., and V. PARSONNET: Cancer (N.Y.) **4**, 277 (1951). — STEWART, and ALLISON: J. of Path. **55**, 105 (1943). — SWAN, L.: Arch. of Path. **47**, 517 (1949). — TONELLI, L.: Arch. „De Vecchi“ Firenze **16**, 669 (1951). — VÖGLER, E., u. R. AMON: Röntgenfortschr. **76**, 45 (1952). — WEGELIN, C.: Schweiz. med. Wschr. **1942**, 1053. — ZADEK, I.: Differentialdiagnose der Lungenerkrankungen. Leipzig 1948. — ZEL'MANOVIČ, A. JA.: Arch. Pat. **13**, 69 (1951). Zit. Ber. allg. u. spez. Path. **12**, 117 (1952).

Prosektor Dr. C. J. LÜDERS, Pathologisch-Anatomisches Institut des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof.

Dr. K. G. THEMEL, Röntgeninstitut des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof.