

Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
am Urban, Berlin (Leiter: Prof. Dr. J. A. LINZBACH)

Über nur regionär bösartige und über krebsig entartete Bronchusadenome bzw. Carcinoide

Von

HEINZ LESCHKE

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Februar 1956)

Die Bronchusadenome machen etwa 10% der operablen Bronchus-tumoren aus (R. ADAMS 1945; PHILLIPS, BASINGER und ADAMS; SANTY, BÉRARD und GALY). Einige Untersucher vertreten seit langem den Standpunkt, daß nach einem klinisch gutartigen Stadium mit vor-züglicher Operabilität die Geschwülste maligne entarten können und dann auch bei der Sektion vom gewöhnlichen Bronchuskrebs nicht mehr unterscheidbar sind (WOMACK und GRAHAM; GRAHAM und WOMACK; BOYD 1947; GRAHAM 1949, 1950). Diese bösartigen Varianten der Adenome sind nach den theoretischen Erwägungen HAMPERLS (1937) in zwei verschiedenen Formen zu erwarten. Erstens kann ein Tumor ohne feingewebliche Änderung regionär oder ausgedehnt infiltrieren bzw. metastasieren. Zweitens kann durch gewebliche Entartung ein gewöhn-licher Krebs entstehen. Ein Übergang der ersten Entartungsform in die zweite ist möglich, braucht aber nicht besonders abgegrenzt zu werden.

Die Benennung der epithelialen nicht zu den Krebsen gehörenden Bronchus-tumoren ist im Schrifttum uneinheitlich. Das Cylindrom wird in Amerika oft als Mischtumortyp des Adenoms angesehen (HOLLEY u. a.), von uns aber mit HAMPERL (1937) als eigene besondere Geschwulstform abgetrennt. Das Adenom in der anglo-amerikanischen Literatur entspricht heute fast überall dem Bronchuscarcinoïd HAMPERLS (1937). Im französischen Sprachgebrauch gehören Adenome, Cylindrome und Geschwülste vom Typ der Parotis-Mischtumoren gemeinsam zu der Gruppe der „épithéliomas bronchiques à stroma remanié“ (DELARUE, DEPIERRE und PAILLAS). Maligne Varianten sind entsprechend als regionär bösartige bzw. metasta-sierende Adenome (v. ALBERTINI) bzw. Carcinoide (HAMPERL) oder als krebsig ent-artet zu bezeichnen.

Folgende Beobachtungen an 4 Fällen haben uns veranlaßt, mit morphologischer Methodik das Problem der regionären und der echten malignen Entartung ehemals gutartiger epithelialer Bronchustumoren zu studieren.

Fall 1. Alfred R., 56 Jahre alt. Aufn.-Nr. 1387/1952, Urban-Krankenhaus. Mit 30 Jahren Operation einer „gutartigen Hodenneubildung“. Mit 48 Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung, die „nicht richtig ausgeheilt ist“. 4 Jahre

später Bluthusten und einmaliger Nachweis von Tuberkelbakterien. Anschließend $\frac{1}{2}$ Jahr konservative Behandlung der vermeintlichen Tuberkulose im Krankenhaus. Anläßlich einer Hämorrhoidenoperation vor 2 Monaten zufällige Entdeckung eines tumorverdächtigen Durchleuchtungsbefundes an der Lunge (Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof). Bronchographisch: Verlegung des Lingula-bronchus durch Neubildung. Röntgenologisch (Chefarzt Dr. MATIL, Urban-Krankenhaus): apfelgroße längsovale, unscharf begrenzte Verschattung im medialen linken Unterfeld zum Teil in Deckung mit dem Ventrikeldach. Bronchoskopisch (Chefarzt Dr. Dr. HÜSTEN, Urban-Krankenhaus): „... 7 cm von der Carina entfernt, also an der Teilungsstelle in die basalen Segmentbronchien, völliger Verschluß durch einen halbkugelig, pilzartig sich einpressenden grau aussehenden Tumor, der bei Berührung blutet. Nach Probeabtragung starke Blutung ...“. Die ersten beiden Probeexcisionen (Wenckebach-Krankenhaus, 297/52, Untersucher Prosektor Dr. LÜDERS und Urban-Krankenhaus 1144/52, LINZBACH) lassen keine eindeutige Stellungnahme zu. Erst die 3. Probeexcision (1243/52) bestätigt sicher einen Tumor vom Aufbau eines sog. Carcinoids (LINZBACH). Ektomie des allseitig verwachsenen Unterlappens (Prof. M. MADLENER). Heilung. Entlassung.

Makroskopischer Befund (1279/52). Der linke Unterlappenbronchus ist durch eine kastaniengroße polypöse Geschwulst verstopft, die sich mit 3 fast daumendicken, bis 6 cm langen Fortsätzen in die Lichtungen der Segmentbronchien fortsetzt. Der Tumor geht von der Wand des Unterlappenbronchus aus und ist dort mit einem 1 cm dicken, teilweise schon extramural gelegenen Zapfen verankert. Im Bereich der Geschwulst sind die Bronchialwände gedehnt. Distal vom Tumor finden sich zylindrische und sackförmige Bronchektasen. Das anliegende Lungen-gewebe ist chronisch pneumonisch verändert. Ein Lymphknoten neben dem Unterlappenbronchus enthält einen erbsgroßen rotbräunlichen Tumorknoten.

Mikroskopisch (Abb. 1 oben) liegt ein zellreicher, durch schmale gefäßführende Bindegewebssepten unregelmäßig gefeldelter epithelialer Tumor vor. Neben Zell-haufen, die aus polygonalen Epitheliien mit runden Kernen, krümeligem Chromatin und schlecht abgrenzbaren Zellkörpern bestehen, kommen auch palisadenartig angeordnete Stränge mit besser abgegrenzten kubischen und zylindrischen Epitheliien vor. Daneben finden sich noch rosetten- und drüsähnliche Epithelanordnungen, zuweilen mit zentral gelegenen Sekrettröpfchen. Der Tumor dringt mit hernienartigen Fortsätzen in die Bronchialwand ein. Der extrabronchiale Geschwulstteil ist gegen das Lungengewebe durch Bindegewebszüge abgegrenzt, in denen einige Tumorausläufer und auch ausgereifte Knochenbälkchen mit Osteoblastensäumen nachweisbar sind. Das Bronchialepithel ist über dem Tumor erhalten und steht nicht mit ihm in Verbindung. — Das Zellbild der Lymphknotenmetastase, welches aus Abb. 1 unten hervorgeht, ist etwas unruhiger als im Primärtumor. Mitosen sind aber nirgends in der Geschwulst nachweisbar.

Schleim oder schleimartige Stoffe fehlen (Mucicarmine, Thionin-Weinsteinsäure-Einschlußfärbung, PAS). Argyrophile oder argentaffine Granula sind auch mit der Technik nach BODIAN-HAMPERL nicht nachgewiesen.

Diagnose. Bronchusadenom mit umschriebenem extrabronchialem Wachstum und regionärer Lymphknotenmetastase.

Fall 2. Felix S., 71 Jahre alt. Aufn.-Nr. 1707/1954, Martin-Luther-Krankenhaus¹, Berlin-Grunewald. Seit 1937 besteht eine chronische Bronchitis mit viel

¹ Herrn Dozent Dr. med. habil. WITZGALL, Chefarzt der Inneren Abteilung und Herrn Dr. GAUL, dirigierender Arzt der Röntgenabteilung, verdanke ich das Krankenblatt und den Röntgenbefund. Herrn Dr. THEMEL danke ich für die Überlassung des Präparates.

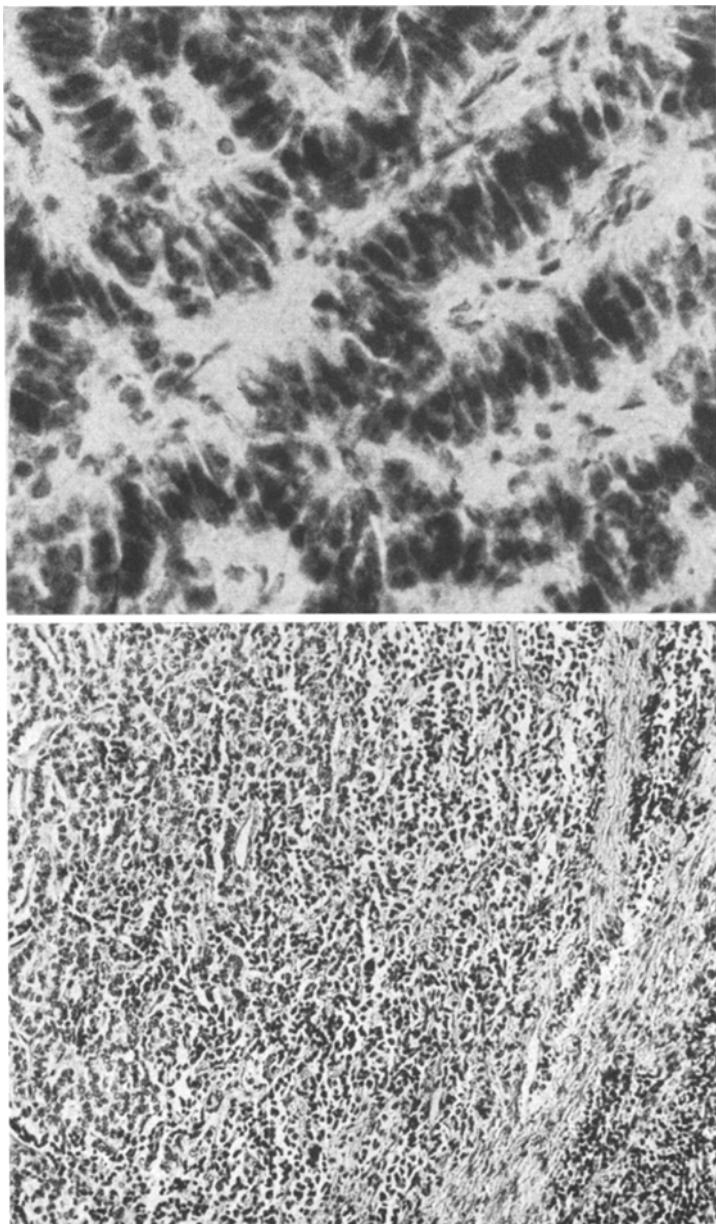


Abb. 1. Fall 1. Oben: Partie aus dem primären Bronchustumor mit wabenartig angeordnetem Palisadensträngen aus zylindrischen oder prismatischen Zellen mit länglichen Kernen. Fast nur aus Capillaren bestehendes Stroma ohne entzündliche Reaktion. Gefrierschnitt. Sudanfärbung. Unten: Die Lymphknotenmetastase mit schmalen Bälkchen aus kleinen basophilen und hellen durchsichtigen Epithelien (links) ist gegen die infiltrierte bindegewebige Randzone und lymphatisches Gewebe (rechts) durch einen breiten Tumorstreifen mit zahlreichen pyknotischen Zellen abgegrenzt. Paraffinschnitt. H.-E.-Färbung

Auswurf. Kein Bluthusten. Von einer Pneumonie zu Anfang des letzten Krieges konnte sich der Patient nicht richtig erholen. Röntgenologisch: dreieckige Verschattung im rechten Herzzwerchfellwinkel (Dezember 1953). Tod im April 1954 an den Folgen einer Nephrosklerose mit Urämie.

Die Sektion (Obduzent: Dr. THEMEL) ergibt als Hauptkrankheit arterio- und arteriolosklerotische Schrumpfnieren. Als Nebenbefund wird im rechten Unterlappenbronchus ein als Carcinoid gedeuteter Tumor (Abb. 2) mit zahlreichen bis faustgroßen, zentral nekrotischen Lebermetastasen festgestellt. Auf dem Schnitt erkennt

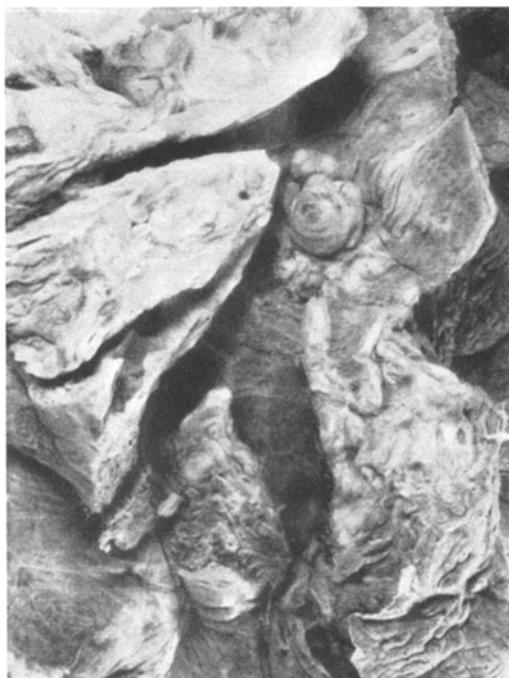


Abb. 2. Fall 2. Von der Lichtung des rechten Unterlappenbronchus her gutartig aussehender, kirschgroßer polypöser Tumor mit breiter Basis und oberflächlicher Lobulierung. Bronchiektasen und verdichtetes Lungengewebe distal davon

man schon makroskopisch, daß die Bronchuswand am Tumoransatz durch rötlich-graue Geschwulststränge aufgesplittet und verdickt ist. Einzelne verknöcherte Knorpelringe sind von dem Tumor umwachsen. Die Hiluslymphknoten sind anthrakosilikatisch verödet und enthalten auch mikroskopisch keine Metastasen.

Mikroskopisch besteht die Bronchusgeschwulst aus größeren alveolären, dicht oder locker aufgebauten Epithelnestern mit groben und feinsten capillarhaltigen Bindegewebssepten. Außerdem sind kubische Epithelien mit rundlichen Kernen und prismatische oder zylindrische Epithelien mit länglichen Kernen zu band- und palisadenartigen Formationen angeordnet (Abb. 3 oben). Manchmal bilden die Zellen zweireihige verzahnte Balken und Stränge, die mitunter winzige drüsähnliche Hohlräume enthalten. Das Chromatin ist feinkörnig verteilt. Das eosinophile Cytoplasma ist gleichmäßig getrübt. Mitosen fehlen. Argyrophile oder argentaffine Granula (Bodian-Technik nach HAMPERL, FONTANA) und Schleimstoffe sind nicht nachgewiesen.

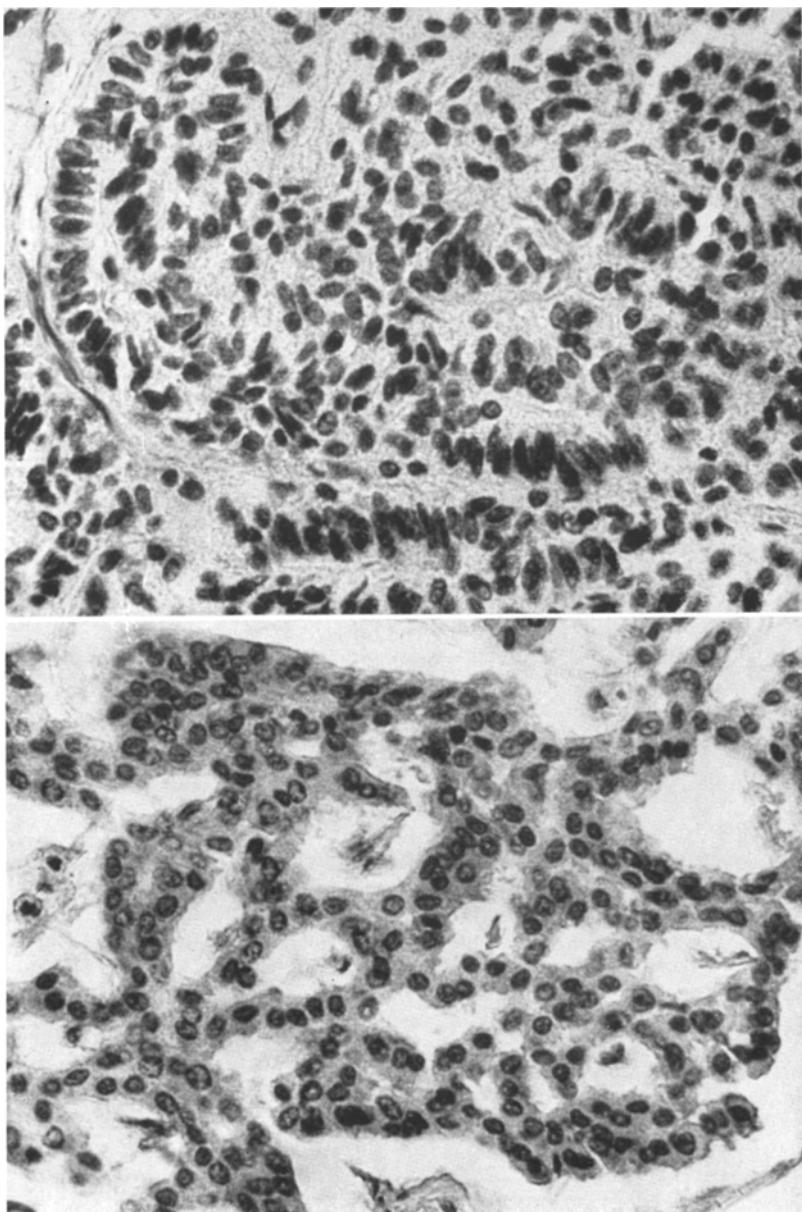


Abb. 3. Fall 2. Oben: Aus der Basis des Bronchustumors mit senkrecht auf den Stroma-
zügen palisadenartig stehenden zylindrischen Zellen. Keine Stromareaktion. Paraffin-
schnitt. Orceinfärbung. Unten: Lebermetastase mit wabenartig durchbrochenem Epithe-
lligran und ziemlich regelmäßigem Kernbild („Honigwabenstruktur“ von WELT und WEIN-
STEIN). Keine Stromareaktion. Gefrierschnitt. H.-E.-Färbung

In der Bronchuswand sind Knorpelringe von Geschwulstzellen arrodiert. Erweiterte Capillaren enthalten mitunter Tumorkomplexe. Auch Nervenstränge sind umwachsen. Eine kapselartige Abgrenzung fehlt. Dabei besteht kein gestaltlicher Unterschied zwischen den infiltrierend oder zerstörend wachsenden Epithelien und den mehr zentralen Geschwulstanteilen.

Die *Lebermetastasen* (Abb. 3 unten) unterscheiden sich, abgesehen von großen Nekrosen und Narben, nicht vom Primärtumor. Die Knoten wachsen teils verdrängend, teils infiltrierend und ersetzen dann mitunter die Leberzellen. Kleine Tumorzellkomplexe kommen in erweiterten Capillaren vor.

Diagnose. Polypös-endobronchial und intramural zerstörend wachsendes Bronchusadenom mit Gefäßeinbrüchen und zahlreichen großknotigen, histologisch gleichartigen Lebermetastasen (Nebenbefund bei Nephrosklerose).

Fall 3. Franz E., 66 Jahre alt. Aufn.-Nr. 6520/1952, Urban-Krankenhaus. 1933 „Grippe“ und seither vereinzelt Bluthusten. Eine Durchleuchtung im Februar 1947 ergab einen als gutartig angesprochenen „gelappten, scharf begrenzten walnußgroßen Tumor im rechten Untergeschoß der Lungen“ (Dr. GLOGNER). Röntgenkontrollen bei der Lungenfürsorge: „pflaumengroßer, gut abgegrenzter runder Schatten“ im Mai 1951; im Oktober 1952 war der Schatten kleinapfelfig groß und das Wort gutartig vor der Tumordiagnose wurde durchgestrichen. Tod im Dezember 1952 an chronischer Herzdekompensation.

Die *Sektion* (S. 569/52) ergibt als Hauptkrankheit einen dekompensierten Hypertonus mit allseitig dilatiertem Herzen (890 g), Anasarka und Lebercirrhose. Außerdem besteht im rechten Unterlappenspitzensegment der Lunge ein gänseigroßer Tumor mit multiplen kleinen Metastasen beider Lungen, der Leber, einzelner Brustwirbelkörper und fast aller Lymphknotengruppen der Brust und des Bauches. Der Primärtumor ist rundlich und auffällig scharf gegen rostbraunes komprimiertes Lungengewebe begrenzt. Sein Zentrum sowie große Abschnitte der Metastasen sind gelblich-trocken und nekrotisch. Der Segmentbronchus und seine Äste sind teils im Tumor aufgegangen, teils umwachsen, von außen stenosiert oder durch Schleimstauung ektatisch.

Mikroskopisch sind am Primärtumor in der Bronchuswand und im Lungengewebe zwei verschiedene Geschwulstformationen unterscheidbar.

In der Bronchuswand (Abb. 4 oben) besteht der Tumor aus drüsenartig durchbrochenen Säulen und schmalen Platten mit kleineren polygonalen oder großen zylindrischen bzw. prismatischen Epithelien. Ganz regelmäßige Palisadenstränge in einfacher oder doppelter Schichtung sind häufig. Die Geschwulstzellen haben gleichförmige, blaß färbbare, ziemlich kleine runde Kerne. Ihr Cytoplasma ist leicht eosinophil, trüb und feingekörnt, manchmal wie bei Onkocyten körnig-eosinophil, häufiger von winzigen Fetttröpfchen bestäubt. Schleimstoffe (Mucicarmine, Thionin-Weinsteinäure-Einschlußfärbung nach FEYRTER) sind in Form großer und kleiner Tropfen besonders in den drüsähnlichen Lichtungen und in den zylindrischen und prismatischen Zellen nachzuweisen. — Das elastisch-muskuläre Stützgerüst der Bronchuswand ist vom Tumor aufgesplittet, aber nicht grob zerstört. Geschwulstkomplexe sind in Bronchien und in Knorpelstückchen eingewachsen.

Die zweite Tumorformation im infiltrierten Lungengewebe neben dem Primärtumor ist aus Abb. 4 rechts ersichtlich. Hier kommen grobe Kernatypien und Riesenkerne neben zentralen meist verfetteten Nekrosen vor. Granulationswucherungen an der Grenze größerer Nekrosen mit Aufsaugung des Detritus sind häufig. Mitosen sind auch hier nicht beobachtet.

In den Lungenmetastasen (Abb. 5) findet man nur noch Haufen atypischer polyedrischer Zellen mit körnigem Cytoplasma und polymorphe Cylinderepithelien.

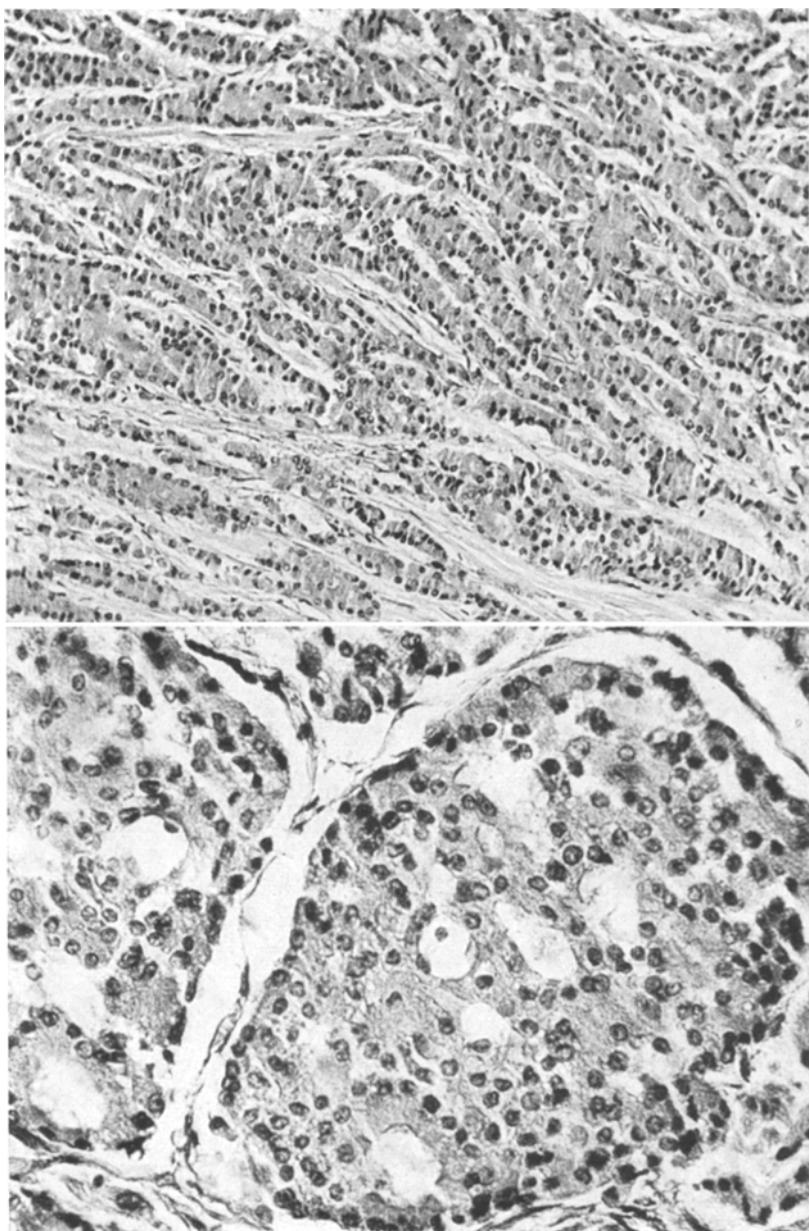


Abb. 4. Fall 3. Oben: Bronchuswand mit dicht liegenden Palisadensträngen aus zylindrischen Zellen mit regelmäßig runden kleinen Kernen. Eingestreut sind einzelne drüsennahe Lücken (links unten im Bild). Paraffinschnitt. HE-Färbung. Unten: Im Lungengewebe füllen Geschwulsthäufchen mit bläschenförmigen Lücken und Schleimtropfen die Alveolen prall aus. Das Alveolargerüst ist vom Tumor als Stroma benutzt. Paraffinschnitt. Orceinfärbung

Schleimstoffe sind in einzelnen lichtungsnahen Kuppen der hohen Epithelien oder seltener als metachromatische Kugelchen im Cytoplasma nachweisbar.

Diagnose. Peripheres Bronchusadenom mit Gefäßeinbrüchen und ausgedehntem Einwachsen in umgebendes Lungengewebe und mit Fernmetastasen vom Typ des Cylinderzellenkarzinoms.

Fall 4. Paul L., 72 Jahre alt. Aufn.-Nr. 5470/1953, Urban-Krankenhaus. L. stirbt nach 4 Wochen langer Krankheit und 3 Tage langem Krankenhausaufenthalt ohne Röntgendifurchleuchtung.

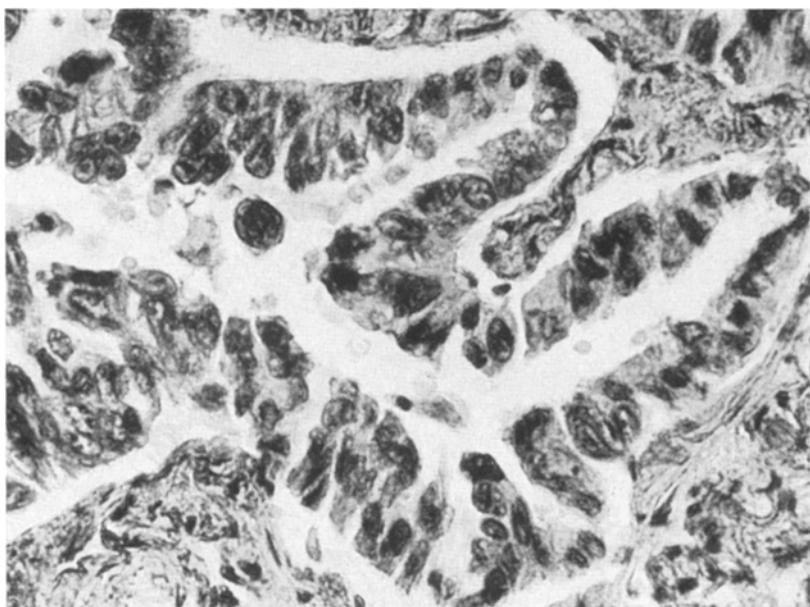


Abb. 5. Fall 3. Lungenmetastase mit tapetenförmig wachsenden, polymorphen Cylinderepithelien im Alveolarlumen. Deutliche Verbreiterung der Alveolarwände. Paraffinschnitt. Orceinfärbung

Die *Sektion* (S. 426/53) ergibt im rechten Lungenunterlappen ein peripheres Carcinom mit vielen maximal faustgroßen, zentral zerfallenden Metastasen der Leber. Die peripankreatischen, periportalen und perigastrischen Lymphknoten enthalten Metastasen. Auch in den Wirbelkörpern finden sich teilweise nekrotische und infarktartig begrenzte Metastasen.

Der *makroskopische Befund* am Primärtumor geht aus Abb. 6 hervor.

Mikroskopisch besteht der kleine zentrale Tumorknoten aus den in Abb. 7 oben wiedergegebenen schmalen Epithelsträngen. Er ist teilweise noch von einer Bindegewebskapsel umgeben. Außerdem finden sich aber Gesichtsfelder mit breiteren Strängen und größeren Epithelien; ihre Kerne sind auch dunkler färbbar und schon deutlich vielgestaltig (Abb. 7 Mitte). Hier sind Mitosen beobachtet. Die Anzahl der Capillaren ist wesentlich verringert. Diese Abschnitte gehen ohne Kapsel fließend in ein undifferenziertes Carcinom über, das makroskopisch dem peripheren Tumoranteil entspricht. Diese Partien sprechen sehr dafür, daß der periphere Krebs aus verwilderten Anteilen des zentralen Tumors entstanden ist. Das Carcinom besteht

nur aus polymorphen fast nackten Kernen mit zahlreichen Mitosen in großen zentral nekrotischen Haufen zwischen breiten Bindegewebszügen.

Das Gewebsbild der Metastasen in Leber und Wirbelsäule geht aus Abb. 7 unten hervor. Mitosen sind hier nicht beobachtet. Die Kernformen variieren nur in Nachbarschaft der Nekrosen stärker. Gegen das Lebergewebe wachsen die

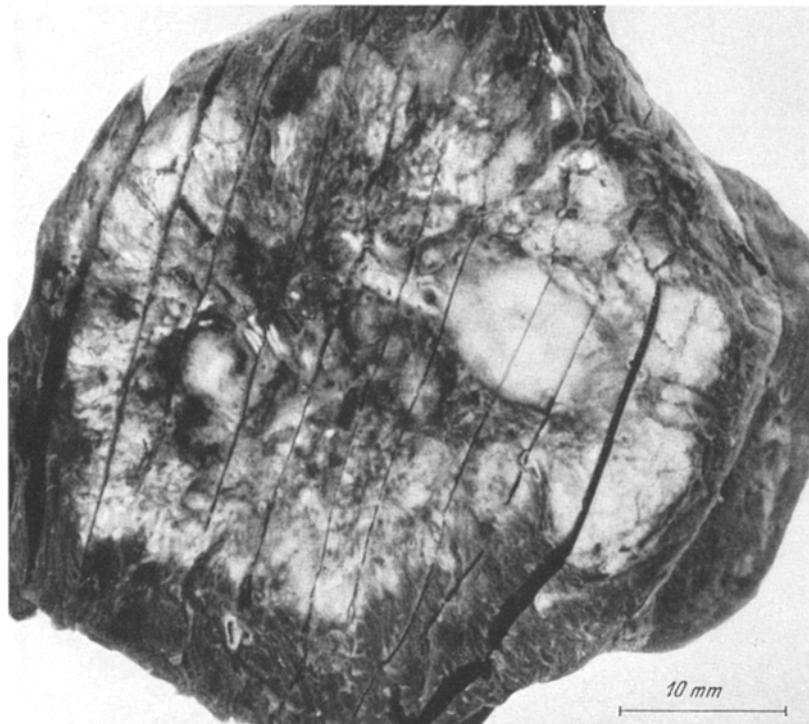


Abb. 6. Fall 4. Peripherer Lungentumor mit zwei deutlich unterscheidbaren Anteilen. Zentral schließt sich rechts an einen Bronchus mit 2 mm Durchmesser ein haselnußkerngroßer, unten ganz gut begrenzter rundlicher Knoten an mit glatter grauer Schnittfläche. Außen liegt grob gekörntes graugelbliches Tumorgewebe mit trockenen Nekrosen, welches oben und rechts mit dem kleinen zentralen Knoten innig verbunden ist. (Die schrägen Linien sind durch Einschnitte in die Geschwulst verursacht)

Tumorknoten schwach zerstörend, aber eindeutig infiltrierend. Argyrophile Granula (Bodian-Technik nach HAMPERL) und mukoide Substanzen sind nicht nachgewiesen.

Diagnose. Peripheres Bronchusadenom mit Übergang in ein undifferenziertes Carcinom und zahlreichen carcinoidähnlichen Leber- und Knochenmetastasen.

Um unsere Beobachtungen mit denen der anderen Untersucher vergleichen zu können, haben wir die gesamte veröffentlichte Kasuistik nach einheitlich geschaffenen Gesichtspunkten durchgearbeitet und listenmäßig erfaßt. Aus theoretischen und praktischen Erwägungen wurden alle Fälle in 3 Gruppen eingeteilt, wobei eine scharfe Abgrenzung insbesondere zwischen Gruppe A und AM sehr schwierig sein kann.

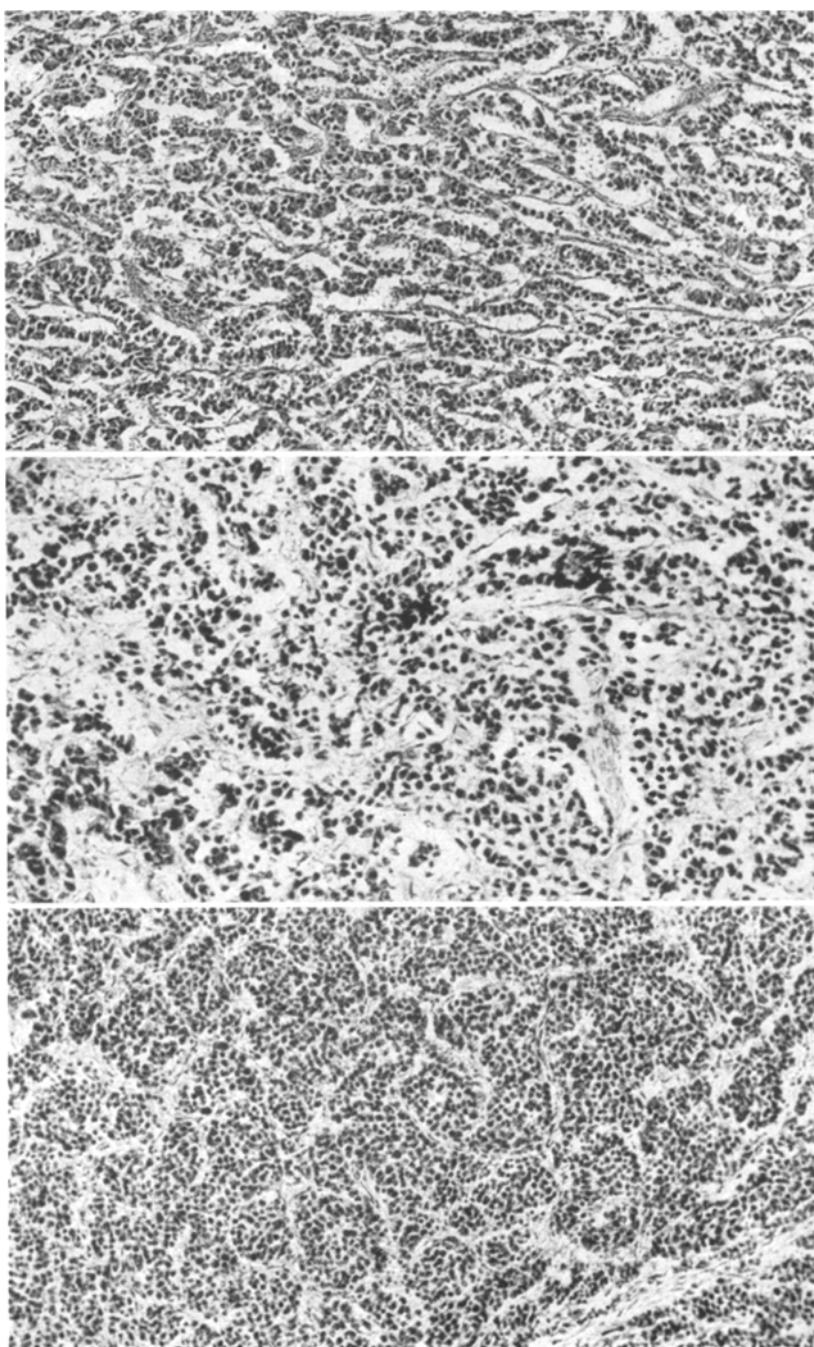


Abb. 7

1. Gruppe A: Gutartige Adenome, d. h. Fälle, die nach dem Verlauf, nach der anatomischen Ausbreitung und dem feingeweblichen Befund als gutartig bezeichnet werden können.

2. Gruppe AM: Regionär maligne Adenome, d. h. Fälle, die nach den herkömmlichen Definitionen nicht als sicher gutartige Gewächse eingereiht werden können, da sie infiltrierend wachsen und auch regionäre Metastasen setzen können, obwohl sie histologisch wie gutartige Adenome aussehen.

3. Gruppe AMCa: Krebsig entartete Adenome, d. h. ehemals gutartige oder auch regionär maligne Tumoren, aus denen später ein echter Krebs mit entsprechenden histologischen Kennzeichen entstanden ist.

Zahlenmäßig setzen sich die durchgearbeiteten Beobachtungen wie folgt zusammen: Gruppe A 694, Gruppe AM 61 und Gruppe AMCa 21 Fälle inklusive der drei eigenen. Hierzu kommen noch Tumoren, die nicht ganz sicher eingeordnet werden können, die genannten Zahlenangaben aber nicht verschieben. Unter 37 Tumoren dieser Art finden sich also 33 gutartige Adenome, 3 regionär maligne Adenome und 1 krebsig entarteter Tumor. Dies Ergebnis stimmt mit den Schätzungen überein, wonach 10% der Tumoren für Bösartigkeit sprechende Wuchsqualitäten haben sollen. Das errechnete Zahlenverhältnis kann nur ein vorläufiges sein, weil in Krebs übergegangene Adenome noch viel zu oft übersehen werden.

Nachdem im deutschen Schrifttum durch die Arbeiten von GEIPEL und HAMPERL bereits früh ein treffendes Bild der gutartigen Fälle (unsere Gruppe A) entworfen worden ist, wird im Folgenden versucht, entsprechende Kenntnisse von den malignen Varianten zusammenzutragen. Dabei sind klinische *und* anatomische Kriterien berücksichtigt, um vergleichend auch zu einer prognostischen Wertung kommen zu können. Wir gründen diese Charakteristik auf die gesichteten, einheitlich nachbeurteilten und oft mit späteren Verlaufsschilderungen ergänzten Beobachtungen des Schrifttums sowie auf 11 eigene Fälle. Zahlreiche andere, die Allgemeinheit der Adenome betreffende Probleme wie z. B. die Benennung, der Ursprung, die Ableitung usw. sind hier bewußt übergangen.

Abb. 7. Fall 4. Oben: In dem zentralen Geschwulstknoten sind 1—2 Zeilen breite Stränge aus gleichförmigen kleinen polygonalen Epithelien zu einem organoiden Filigran zusammengefügt. Capillaren und spärliche Bindegewebsfasern machen das zart gegliederte Stroma aus. Paraffinschnitt. H.-E.-Färbung. Mitte: Geschwulstbezirk aus der Grenzzone von zentralem Tumorknoten (rechts) und peripherem Krebs. Nach links zunehmende Größe und Polymorphie der Geschwulstkerne. Der organoide Aufbau ist aufgehoben und die Epithelstränge sind unregelmäßig verbreitert. Paraffinschnitt. H.-E.-Färbung. Unten: Zellreicher alveolär gebauter Tumortyp mit zart gegliedertem capillarreichem Stroma aus einer Lebermetastase. Die celluläre Zusammensetzung und Architektur erinnert an die malignen Formen der Darmcarcinoide. Gefrierschnitt. Sudanfärbung

Das regionär bösartige Adenom (Gruppe AM)

Es handelt sich bei diesen Fällen um Tumoren, die auf Gewebe oder Organe der Nachbarschaft übergreifen (Peribronchium, Schleimhaut, Lunge, Lymphknoten, Schilddrüse und Perikard), die Metastasen im benachbarten Lungengewebe und in regionären Lymphknoten bilden und in Gefäße einbrechen können. In der folgenden Übersicht sind alle AM-Fälle nach der vorherrschenden Ausbreitungsform aufgezählt.

Ein Fall mit Einwachsen in die Bronchusschleimhaut: Lfd. Nr. 1 bei FOSTER-CARTER, Fall 1.

Neun Fälle mit Einwachsen in die Lunge: Lfd. Nr. 2—10 bei CHAMBERLAIN und GORDON, Fall 8. CRAFOORD und LINDGREN, Fall 9. SANO und MEADE, Fall 4. NACLERIO und LANGER, Fall 7. CHEEK und MUIRHEAD, Fall 2. R. A. WILLIS, S. 377. A. BEUTEL sowie PIROTH. EHRENFHAFT und WOMACK, Fall 3. FELTON, LIEBOW und LINDSKOG, Fall 3.

Sieben Fälle mit Einwachsen in Lymphgefäße oder gleichzeitig in Lymph- und Blutgefäße: Lfd. Nr. 11—17 bei GRAHAM und WOMACK, Fall 1, 3, 8. IWEMA, Fig. 53—55. SANTY, GALY und DUPREX. v. ALBERTINI. WEGENER, Fall 2.

Elf Fälle mit Einwachsen in einen Lymphknoten: Lfd. Nr. 18—28 bei GEIPEL, Fall 2. WOMACK und GRAHAM, Fall 5. BRUNN und GOLDMAN, 2 Fälle. ENGELBRETH-HOLM, Fall 8 sowie C. M. SMIDT, Fall 1. CRAFOORD und LINDGREN, Fall 14. MOERSCH, TINNEY und McDONALD, Fall 7. CHAMBERLAIN und GORDON, Fall 6. HOLLEY, Fall 12. D'ABREU und MACHALE, WEGENER, Fall 1.

Ein Fall mit Einwachsen in die Schilddrüse: Lfd. Nr. 29 bei BENEDICT, S. 83 und 118/119.

30 Fälle mit Metastasen in benachbarten Lymphknoten: Lfd. Nr. 30—59 bei HECK, WELT und WEINSTEIN, Fall 1. GRAHAM und WOMACK, Fall 4. ADAMS, STEINER und BLOCH, Fall 4. J. ALEXANDER. BIGGER. CHAMBERLAIN und GORDON, Fall 1, 2, 3. HOLLEY, Fall 15. NACLERIO und LANGER, Fall 3, 9, 13. SOUDERS und KINGSLEY, Fall 4. GOLDMAN 1949, Fall 3, sowie KONWALER, sowie GOLDMAN und CONNER, Fall 24. GOLDMAN 1949, Fall 4, sowie GOLDMAN und CONNER, Fall 38. GOLDMAN und CONNER, Fall 30. GOLDMAN 1950, Fall 5. STOWELL. MOERSCH und McDONALD, Fall 4, 5. DOTY, Fall 2, 3. BENEDICT, Platte 2, Fig. 16. EHRENFHAFT und WOMACK, Fall 5, 11. KIRSCHNER und KNY, Fall 2, 3, 4. Eigener Fall 1.

Tabelle 1. Adenomfälle mit bekannter Krankheitsdauer aufgeschlüsselt nach ihrem Schicksal. Zu den „Lebenden“ sind auch interkurrent aus anderer Ursache gestorbene Adenomträger mitgezählt

	Krankheitsdauer in Jahren										Zufallsbefunde
	bis 2	bis 4	bis 6	bis 8	bis 10	bis 12	bis 14	bis 16	bis 18	mehr als 19	
A, 541 Fälle:											
464 Lebende (85%) . . .	132	92	55	52	31	31	18	11	5	24	13
77 Verstorbene (15%) . . .	28	8	8	5	6	3	4	4	4	7	
AM, 56 Fälle:											
39 Lebende (70%) . . .	15	6	4	5	2	2				3	2
17 Verstorbene (30%) . . .	4		1	2	4	3	1			2	
AMCa, 18 Fälle:											
7 Lebende	3		1	1	1	2		2		1	
11 Verstorbene			3		1		1	2			

Zwei Fälle mit Lungenmetastasen: Lfd. Nr. 60 und 61 bei MULLIGAN und HARPER, BREDT.

In der Beurteilung unsicher sind nach HEAD die beiden Fälle ADAS. Dagegen scheint uns die von IWEMA (S. 97) als Grenzfall von Krebs und Adenom beschriebene Geschwulst hierher gehörig. Bei 2 Beobachtungen (NACLERIO und LANGER, Fall 3. BREDT) ist primäre Multiplizität der Geschwülste nicht auszuschließen.

Die Krankheitsdauer. Aus dem Vergleich von 56 Krankengeschichten dieser Gruppe AM mit 541 Fällen der Gruppe A ergibt sich kein deutlicher Unterschied in der Krankheitsdauer (vgl. Tabelle 1). Bei länger bestehenden Geschwülsten wird im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung und der Metastasierung größer eingeschätzt als bei kurzdauernden (GRAHAM und WOMACK; FRIED; GOLDMAN 1949; RABIN und NEUHOF; EHRENHAFT und WOMACK). Die langdauernden Krankheitsfälle sind aber in den Gruppen A und AM anteilmäßig etwa gleich häufig: 17 Fälle in der Gruppe der regionär bösartigen Adenome (30 %) und 148 Beobachtungen gutartiger Adenome (27 %) haben eine über 9 Jahre lange Krankheitsdauer.

Die Geschlechter- und Altersverteilung der Geschwulstträger in den Gruppen A und AM entsprechen einander. Eine auffällige Häufung bösartig beurteilter Fälle bei Männern besteht also nicht. Der Anteil der Frauen beträgt in den Geschwulstgruppen A 57 % und AM 56 %. Von manchen Autoren (JACKSON, KONZELMANN und NORRIS z. B.) wird der Anteil der Frauen viel höher angegeben. Nach unseren Untersuchungen entspricht das Vorkommen der Bronchusadenome und ihrer regionär malignen Varianten bei Frauen und Männern etwa der Häufigkeit der Geschlechter in der Bevölkerung. Hieraus folgt, daß die krebsige Entartung der Adenome für die Zunahme des Bronchialkrebses nicht verantwortlich sein kann. Denn diese Zunahme wird zur Zeit ausschließlich bei Männern beobachtet (LESCHKE u. a.).

Das Patientenschicksal (Tabelle 1). In den Gruppen A und AM entsprechen sich die nach der Krankheitsdauer gestaffelten Anteile der zur Zeit der Veröffentlichung Lebenden. In beiden Gruppen A und AM stirbt mit steigender Krankheitsdauer auch ungefähr ein gleich großer Patientenanteil: Bis zum 8. Krankheitsjahr sind es bei A über 9 % und bei AM 13 %, im 9.—14. Krankheitsjahr bei A 2,5 % und bei AM fast 15 %, nach dem 15. Krankheitsjahr bei A und AM je etwa 3 %. Bei den regionär bösartigen Adenomen (AM) scheint demnach die Lebenserwartung etwas geringer als bei den gutartigen Adenomen der Gruppe A zu sein.

Gegen eine verringerte Lebenserwartung in der AM-Gruppe spricht der Verlauf der 30 Adenomfälle mit Lymphknotenmetastasen. Bei 15 von ihnen geht die Anamnese bereits 5 Jahre lang, bei 4 Fällen bis 10 Jahre und bei 11 weiteren über 11 Jahre lang — davon 3 Beobachtungen mit

über 20jähriger Dauer. Auch LIEBOW (1955) sagt, daß Metastasen in den Hilustymphknoten die Prognose oft nur wenig stören. GALY und RENAULT knüpfen an die gleiche Erfahrung aus 3 eigenen Fällen mit Lymphknotenmetastasen allerdings die Bedingung, daß die Metastasen erst mikroskopisch aufgefunden sind.

Bei den regionär malignen Adenomen (AM) besteht danach in bezug auf die Prognose kein sicherer Unterschied gegenüber den Fällen in Gruppe A.

Der makroskopische Befund bei einem Tumor der Gruppe AM ist — gemäß der oben gegebenen Definition — nicht von dem klassischen Geschwulstbild (Gruppe A) zu unterscheiden. Ein Einwachsen des polypösen Tumorteils in die gegenüberliegende Bronchuswand wurde nicht beschrieben. Eine Infiltration der Schleimhaut neben der Basis des Polypen kommt vor (FOSTER-CARTER, Fall 1). Mit bloßem Auge kann man die Verhältnisse an der Geschwulstbasis nicht beurteilen. Die Abgrenzung des Tumorgewebes von der oft chronisch-entzündlich veränderten und kapselartig zusammengedrängten Nachbarschaft ist nur mikroskopisch möglich. Ein Einwachsen in andere Organe kann durch die entzündlichen oft schwartig verdickten Verwachsungen vorgetäuscht werden. Kleine Lymphknotenmetastasen können sich der makroskopischen Beurteilung vollständig entziehen.

Eine vergleichende Betrachtung der Histologie bei Tumoren der Gruppen A und AM ist schwierig, weil die mikroskopischen Baumuster sehr vielgestaltig sind wie auch unsere eigene Kasuistik zeigt. Von 61 AM-Fällen aus dem Schrifttum werden nur 39 histologisch so ausführlich beschrieben, daß sie zum Vergleich herangezogen werden können.

Alveolenartige Zellhaufen überwiegen in 11 Fällen (Lfd. Nr. 3, 7, 12, 15, 19, 30, 32, 39, 49, 60 und 61 der AM-Gruppe). Nicht so häufig ist die Anordnung in soliden Strängen (Lfd. Nr. 1, 3, 17, 28, 61 der AM-Gruppe), in Bändern und Reihen (Lfd. Nr. 1, 3, 7, 18, 50 der AM-Gruppe) oder als feines zelliges Netzwerk (Lfd. Nr. 8, 16, 19, 31 der AM-Gruppe). Kleine kugelige oder polygonale Geschwulstzellen sind bei 8 Beobachtungen (Lfd. Nr. 6, 12, 17, 23, 28, 30, 49, 61 der AM-Gruppe) und bei Fall Nr. 16 dieser Gruppe mit großen Kernen in den Vordergrund gestellt. Cylinderzellen treten dagegen zurück (Lfd. Nr. 6, 10, 50 der AM-Gruppe). Mehrmals ist ein ruhiges regelmäßiges Zell- und Kernbild erwähnt (Lfd. Nr. 1, 28, 32, 49, 50 der AM-Gruppe) — 2mal dabei ohne Mitosen (Lfd. Nr. 1, 49 der AM-Gruppe). Dagegen sind bei 2 Beobachtungen Mitosen und gleichzeitig auch irreguläre oder riesige Kerne angegeben (Lfd. Nr. 14, 23 der AM-Gruppe). Vielgestaltige Kerne (Lfd. Nr. 17, 22, 57 der AM-Gruppe) sind einmal mit teilweise sehr großen Nucleoli erwähnt (Lfd. Nr. 22). In unserer eigenen Beobachtung mit einer Lymphknotenmetastase (Fall 1) sieht der Primärtumor wie ein

gutartiges Adenom der Gruppe A aus und auch die Metastase entspricht diesem Bild. Hier bedingen nur die Kernpyknosen in der infiltrierten Kapselzone eine scheinbare Polymorphie (Abb. 1 unten).

Mitentscheidend für das ganz überwiegend benigne ruhige Aussehen dieser Grenzfälle zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten sind das feine und enge Maschennetz der Capillaren, die zartgliedrige Stromaanordnung und nicht zuletzt das Fehlen jeglicher Stromareaktion. In unserer Lymphknotenmetastase von Fall 1 liegen Geschwulstausläufer zwischen aufgesplitteten kollagenen Faserbündeln ohne jede Reaktion des Mesenchyms. Auch HOLLEY betont das morphologisch „gutartige“ Aussehen einer mit dem Primärtumor übereinstimmenden Nierenmetastase. Andere Autoren haben sich in gleichem Sinne geäußert (MOERSCH und McDONALD, Fall 4; KAHLAU; ADAMS, STEINER und BLOCH; GALY und RENAULT; RABIN; VERSTEEGH). MALLORY erwähnt, daß Tumoren mit Lymphknotenbeteiligung nicht anders aussehen als Adenome ohne Lymphknotenmetastasen.

Unsere Untersuchungen führen somit zu dem Ergebnis, daß das mikroskopische Gewebsbild keine Unterscheidung der Adenomgruppe A von der Gruppe AM mit regionär infiltrierend, zerstörend bzw. metastasierend wachsenden Adenomen zuläßt. Daraus leitet sich zwingend die Feststellung ab, daß bei der Diagnose „Bronchusadenom“ bzw. „Bronchialcarcinoid“ eine Geschwulst vom Ausbreitungstyp unserer Mittelgruppe nicht ausgeschlossen werden kann, daß also in etwa 10% der diagnostizierten Adenome ein regionär bösartiger Tumor vorliegen kann. Auch in der Krankheitsdauer, in der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie in der Prognose der AM-Gruppe besteht kein gesicherter Unterschied gegenüber den Fällen in Gruppe A.

Das krebsig entartete Bronchusadenom (Gruppe AMcA)

Außer unseren eigenen 3 Fällen finden sich im Schrifttum noch 18 Beobachtungen, die eindeutig und mit Sicherheit dieser Gruppe AMcA zugeordnet werden können (lfd. Nr. 1—18 bei SCHNEIDER; ADAMS, STEINER und BLOCH, Fall 3 und 5; GRAHAM und WOMACK, Fall 1; EDWARDS; HOLLEY, Fall 31; H. ALEXANDER, Fall 16; W. E. ADAMS; PHILLIPS, BASINGER und ADAMS, Nr. 243282 und 232383; MOERSCH und McDONALD, Fall 1 und 2; GALY nach v. ALBERTINI 1951, 1954; UMIKER und STOREY; PERÄSALO 1952, Fall 4 und 1953; MC BURNAY, KIRKLIN und WOOLNER, Fall 4; JAEGER, Fall 2; KIRSCHNER und KNY, Fall 5). Vier weitere Geschwülste gehören wahrscheinlich auch hierher (CLERF und BUCHER 1942, 1947, Fall 2; GOLDMAN und CONNER, Fall 29 und 31; EHRENHAFT und WOMACK, Fall 1). Es sind nur solche Fälle ausgewählt, bei denen histologisch zu einem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung

oder bei der Sektion Tumorgewebe vom Aufbau eines Adenoms nachgewiesen worden ist.

Die klinischen Feststellungen und die Krankheitszeichen bei den Tumoren dieser Gruppe hängen davon ab, in welchem Stadium der Entwicklung sich die Geschwulstbildung befindet und ob es sich um einen Tumor in den zentralen Bronchien oder im peripheren Lungen gewebe handelt.

In der Vorgeschichte einzelner Beobachtungen der Gruppe AMCa finden sich erstens Symptome, die für die Bronchusstenose charakteristisch sind und daher auch bei den gutartigen Tumoren vorkommen, zweitens aber auch solche Symptome, die mit der krebsigen Entartung in Zusammenhang stehen. Bei 6 einschlägigen Fällen beträgt die Zeit spanne bis zur krebsigen Ausartung 4 Jahre, 4mal etwa 11 Jahre und 1mal 24 Jahre (lfd. Nr. 4—6, 8, 10, 11 der AM Ca-Gruppe). Die Zahlen über die Zeitdauer von der Feststellung eines präinvasiven Oberflächen carcinoms bis zur Entwicklung eines invasiven Carcinoms am Collum uteri sind sehr ähnlich (vgl. FEYRTER).

Beispielhaft sind folgende Verläufe: 1. Nach einjähriger Symptomatologie in 14 Sitzungen Adenomentfernung aus dem rechten Hauptbronchus. Zehn Jahre gutes Befinden. Dann örtliches Rezidiv mit Bluthusten. Pneumonektomie ergibt Metastasen in 4 regionären Lymphknoten. Erholung. Nach 2 Jahren Metastasen in der Leber und osteoplastische Metastasen in der Wirbelsäule. Tod an Leber insuffizienz infolge der Metastasen im folgenden Jahr (Fall von MOERSCH und McDONALD sowie McBURNEY, KIRKLIN und WOOLNER; entspricht lfd. Nr. 12 der AMCa-Gruppe).

2. Eine 37jährige Frau ist vor 9 Jahren wegen eines Knotenschattens im rechten Lungenhilus und Atelektase röntgenbestrahlt worden. Jetzt Entfernung zweier Lungenlappen. Zwei Jahre nach Laparotomie wegen fraglicher Extrauterin gravidität: die Leber enthält Tumorknoten von 0,5—5 cm Durchmesser vom histologischen Bau wie der Bronchustumor, nur weniger gut begrenzte Zellen (Fall 31 von HOLLEY, entspricht lfd. Nr. 6 der AMCa-Gruppe).

Bei anderen Mitteilungen ist die auf das noch gutartige Adenom zu beziehende Periode der Vorgeschichte wenig ausgeprägt oder verläuft gar symptomlos. Die Entwicklungszeit der Tumoren lässt sich aber oft doch noch nachträglich durch Berücksichtigung wenig ausgeprägter Symptome oder Röntgenbefunde bestimmen. Sie beträgt in je 3 Fällen 15 bzw. 8 Jahre und in 2 Fällen 1 Jahr (lfd. Nr. 7, 11, 13, 15, 16, 18 und eigene Fälle 2 und 3 der AMCa-Gruppe). Beispielhaft ist hier der Verlauf unseres eigenen 3. Falles. Die krebsähnliche Ausbreitung braucht klinisch auch gar nicht in Erscheinung zu treten (lfd. Nr. 2 und 3 der AMCa-Gruppe).

Eine letzte Gruppe krebsig entarteter Bronchusadenome verläuft auch als Krebs noch lange Zeit klinisch vollständig stumm und wird höchstens zufällig bei Röntgenuntersuchungen oder wie unser 4. Fall erst nach dem Tode entdeckt bzw. im Endstadium vermutet. Genau

wie bei den Carcinomen handelt es sich dabei um Geschwülste der Lungenperipherie ohne Stenosierung größerer Bronchien (lfd. Nr. 1, 14 und eigene Fälle 3 und 4 der AMCa-Gruppe). Hierher gehören jahrelang röntgenologisch verfolgte asymptomatische Kugeltumoren, die erst nach Wachstumsbeschleunigung mit Umschlag in Bösartigkeit operiert wurden (lfd. Nr. 14 der AMCa-Gruppe). — Zwei der bei Sektionen zufällig entdeckten 4 Fälle (lfd. Nr. 1 und unsere Fälle 2—4 der AMCa-Gruppe) sind eigene Beobachtungen aus dem Sektionsgut der letzten Jahre.

Die Prognose der krebsig entarteten Adenome richtet sich nach der Wachstumsgeschwindigkeit und der Zerstörungskraft der krebsigen Tumoranteile. 12 Geschwulsträger dieser Gruppe waren zur Zeit der Publikation bereits tot (einer postoperativ) und bei 6 weiteren bestand keinerlei Hoffnung auf Heilung (lfd. Nr. 5—7, 13, 15, 16 der AMCa-Gruppe).

Die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppe AMCa (11 Männer und 10 Frauen) entspricht etwa der der gutartigen Adenome.

Makroskopische Befunde. Gutartige und krebsig entartete Adenome können gleich groß sein. Ungefähr faustgroße Tumoren sind in der Gruppe AMCa am häufigsten (lfd. Nr. 1, 7, 9, 14—16 und eigener Fall 3 und 4 der AMCa-Gruppe). Eitrige Einschmelzungen (lfd. Nr. 15 der AMCa-Gruppe) und auch größere Nekrosen — wie in unserem 3. und 4. Fall — kommen vor. Die in zentralen Bronchien sitzenden Geschwülste können dem gutartigen Adenom sehr ähnlich sein, wie z. B. unser 2. Fall und auch der von GALY untersuchte, bei v. ALBERTINI mitgeteilte Tumor. Ebenso kann die kapselartige Begrenzung des extra-bronchialen Anteils an die gutartigen Tumoren erinnern (lfd. Nr. 14 und eigener Fall 3 der AMCa-Gruppe) und einen Hinweis auf ein besonderes ungewöhnliches Carcinom geben. In 3 Fällen ist die peribronchiale Ausbreitung sehr erheblich (lfd. Nr. 3, 13, 17, der AMCa-Gruppe). — Zur endgültigen Diagnosestellung eines maligne entarteten Adenoms der Lungenperipherie müssen in der meist kugeligen Geschwulst wie in unserem 4. Fall die zwei verschiedenen Bestandteile, nämlich der zentrale Rest des Adenoms und das Carcinom aufgefunden werden. Eine Vermutungsdiagnose ist oft schon makroskopisch möglich.

Mikroskopische Befunde. Krebsig entartete Adenome hat schon HAMPERL (1937) mit und ohne Änderung ihres Feinbaues vorausgesagt. Im Sinne von HUECK kann man bei der malignen Entartung von Adenomen sowohl Veränderungen des gewöhnlichen Bauplanes als auch des Zellbildes erwarten. Die besonderen histologischen Befunde an krebsig entarteten Adenomen erschließen sich erst dann vollständig, wenn sie mit den Bildern bei den gutartigen Adenomen verglichen werden. Während bei den gutartigen Tumoren zierliche schmale Epithelbalken und

Zellhäufchen mit einem capillarreichen feinnetzigen Stroma vorherrschen, zeichnet sich die bösartige Variante durch größere und plumpere Epithelareale (lfd. Nr. 12, 15, 16 der AMCa-Gruppe) mit Übergängen zu breiten medullären Nestern (lfd. Nr. 14 der AMCa-Gruppe) aus. Gleichzeitig wird das Bindegewebswerk größer, dabei weitmaschiger und — soweit mikroskopische Schnitte zur Beurteilung ausreichen — auch absolut gefäßärmer. Das Bindegewebe kann reichlich (lfd. Nr. 11, 13, 14, 16 der AMCa-Gruppe) oder spärlich (lfd. Nr. 4, 10, 12, 14 und eigener Fall 3 der AMCa-Gruppe) entwickelt sein. Mit dieser charakteristischen strukturellen Vergrößerung und Vereinfachung verringern sich gleichzeitig die feinen gestaltlichen Besonderheiten der gutartigen Adenome. Auch deren Gleichförmigkeit und „Ruhe“ des Zellbildes wird durch zunehmende Vielgestaltigkeit abgelöst. Zellgrößen (lfd. Nr. 14—16 der AMCa-Gruppe) und Kerngrößen (lfd. Nr. 4, 10, 15 der AMCa-Gruppe) variieren wie in unserem 3. und 4. Fall. Auch Nekrosen sind vorhanden. Die Bauform eines krebsig entarteten Adenoms kann — wie bereits RÖSSLER feststellte — einem kleinzelligen Krebs entsprechen (vgl. H. ALEXANDER). v. ALBERTINI (1954) trennt diese atypischen Adenome als oat-cell-Typen ab.

In den Metastasen der krebsig entarteten Adenome ist die Vergrößerung des Bauplanes meist noch prägnanter. Das Mißverhältnis zwischen Epithelhaufen und gefäßführendem Stroma ist noch stärker als im Primärtumor ausgeprägt. Es überwiegen grobe haufenförmige Tumorzellkomplexe (lfd. Nr. 10, 11, 16, 18 und eigene Fälle 3, 4 der AMCa-Gruppe), die oft zentral nekrotisch sind (lfd. Nr. 13 und eigene Fälle 3 und 4 der AMCa-Gruppe).

Es gibt auch krebsig entartete Adenome ohne wesentliche Veränderungen des Feinbaues wie z. B. unser 2. Fall. Auch Palisadenstränge können in Lebermetastasen das Bild völlig beherrschen (SCHNEIDER). JAEGER hat aus dem Institut von HAMPERL sogar in einem Primärtumor und seinen Lebermetastasen Schleimbildung und argyrophile Granula nachweisen können (Silberimprägnation nach BODIAN in der von HAMPERL 1952 angegebenen Modifikation).

Die feingeweblichen Bilder bei den krebsig entarteten Adenomen sind also sehr verschieden und auch im Primärtumor nicht einheitlich. Die Befunde richten sich erstens nach dem Aufbau und der zelligen Gestaltung der gutartigen Primärgeschwulst und zweitens nach der Malignitätsstufe (RÖSSLER). Ob in krebsig entarteten Adenomen Gewebsdifferenzierungen auftreten können, die in gutartigen Adenomen nicht vorkommen, ist unbekannt. Wir zweifeln eher an der Stichhaltigkeit einer Mitteilung von ABBOTT, der auf dem Boden von Adenomen 4 Schuppenzellcarcinome und wie GRAHAM (1949) auch oat-cell-Tumoren gesehen haben will.

Es liegt nahe, enge und häufige Beziehungen zwischen Adenomen und gewöhnlichen Carcinomen der Bronchien anzunehmen. Nach zahlreichen Kontrollen am laufenden Sektionsgut pflichten wir aber den Mitarbeitern der Mayo-Klinik bei (McBURNEY, McDONALD und CAGETT), die keine Beweise für die Entstehung kleinzelliger und Haferzellkrebs aus Adenomen gefunden haben. Auch bei den Plattenepithelkrebsen vermissen wir solche Abhängigkeit. Beobachtungen von BJÖRK und COCCHE sprechen nicht dagegen, die je ein Plattenepithelcarcinom aus metaplastischem Schleimhautepithel über Adenomknoten des Bronchus ableiteten. Adenocarcinome der Bronchien sind mit den Adenomen in Zusammenhang gebracht worden (BJÖRK; GEBAUER; KOURILSKY, DECROIX und GONZALEZ). Die nach großen Zahlen etwa gleichmäßige Verteilung der Adenome auf die Geschlechter und die Unterschiede in der Lokalisation der Tumoren (Adenome zu 90% zentral!), das Fehlen richtiger Drüsen beim Adenom (Abbildung bei LIEBOW, Fig. 32) und die bei den Drüsenkrebsen meist größeren Zellen (RABIN und NEUHOF) sprechen aber sicher gegen eine häufige und enge Verwandtschaft.

Die Entstehung der Metastasen bei krebsig entarteten Adenomen stellen wir uns auf dem Lymph- und Blutweg vor, weil oft Tumorpertikel in kleinen Gefäßen liegen. Eine intrabronchiale Geschwulstverschleppung, für die RÖSSE äußerste Malignität voraussetzt, könnte im zweiten Fall von FREY und LÜDEKE vorliegen. Allerdings hätten wir ihren Tumor nach Abb. 3 nicht „histologisch als eindeutig gutartig“, sondern als adenomähnlich gebauten primären Krebs bezeichnet.

Differentialdiagnose der krebsig entarteten Adenome. Die Abtrennung der Gruppe AMCa von den gutartigen Adenomen ist leicht, wenn man ihre grob zerstörende Ausbreitung und die Metastasen berücksichtigen kann. Bei kleinen Tumorausschnitten sind aber Fehldeutungen möglich, weil die geschilderten Veränderungen im Material nicht enthalten sein müssen oder überhaupt fehlen können. Der Nachweis einer adenomähnlichen Gewebsstruktur genügt für sich allein nicht, um die Diagnose gutartiges Adenom zu stellen¹. Es gibt außerdem gewöhnliche polypös wachsende Carcinome der Bronchien. Die Gewächse darf man aber nicht einfach wegen ihrer polypösen Wuchsform als krebsig entartete Adenome bezeichnen². Die beschriebenen carcinoidähnlichen Stränge aus kleinen polygonalen oder zylindrischen Zellen kommen in gewöhnlichen alveolären oder trabekulären Krebsen nicht vor.

Die Abgrenzung gegen typisch gebaute Cylindrome bietet keine Schwierigkeiten. In Entartung begriffene Tumoren dieser Art und auch primäre cylindromatöse Bronchuskrebs wurden aber häufiger mit Tumoren unserer AMCa-Gruppe verwechselt. Sie dienen dann fälschlich

¹ Vergl. hierzu Fall 2 von FREY und LÜDEKE, die Fälle 5—8 bei McBURNEY, KIRKLIN und WOOLNER, die Fälle 9 und 11 bei WOMACK und GRAHAM, Fall 5 bei ENGELBRETH-HOLM.

² Vgl. hierzu ENGELBRETH-HOLM, Fall 5 und 9; DENK, Fall bei 44 Jahre alter Frau; JENNY 1951 und 1953 sowie SALZER, WENZL, JENNY und STANGL, Fall bei 36 Jahre alter Frau; GRAHAM und WOMACK, Fall 2 und 3; WOMACK und GRAHAM, Fall 9 und 11; ZELDENRUST, Fall 3; BEARDSLEY; SANTY und BÉRARD, Fall 2, s. dazu SOULAS und MOUNIER-KUHN 1949, S. 494—498. KLEIN und OSTERRIETH, Fall 3; EHRENFELD und WOMACK, Fall 6.

als Beispiele für krebsähnliche Malignität bei Adenomen¹. Diese Bronchuskrebse mit häufig basalzellenähnlichen Elementen müssen an ihren kleinen oder großen alveolären nacktkernigen Tumorkomplexen, an den drüsig durchbrochenen anastomosierenden Zellreihen und an den rundlichen Lücken erkannt werden (swiss-cheese-pattern der Amerikaner). Zu dieser Gruppe oft verhältnismäßig langsam wachsender Krebse rechnen wir auch seltene mukoepidermoidale Bronchustumoren mit Schleimbildung und gleichzeitiger Plattenepithel-Differenzierung (HOLLEY, Fall 35; ENGELBRETH-HOLM, Fall 9).

Schlußwort zur Malignität bei Bronchusadenomen

Die Ausführungen über regionär bösartige Adenome und die durch vergleichende klinisch-anatomische Betrachtung gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß die Frage nach der Gut- oder Bösartigkeit dieser infiltrierend, zerstörend und sogar metastasierend wachsenden Tumorgruppe nicht allein mit dem Mikroskop beantwortet werden kann. Den gleichen Standpunkt haben schon HAMPERL und BÜNGELER eingenommen. Zu einer biologisch richtigen Bewertung dieser Geschwülste gelangt man nur bei gleichzeitiger Berücksichtigung des zeitlichen Krankheitsablaufes. Denn allein die Kenntnis dieses Zeitfaktors gestattet einen Rückschluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit der in Frage stehenden Tumoren. Aus unseren vergleichenden klinisch-anatomischen Untersuchungen der Gruppen A und AM geht nun aber hervor, daß infiltratives zerstörendes und selbst örtlich metastasierendes Wachstum bei Bronchusadenomen mit typischer Struktur noch keinen Rückschluß auf eine Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit und damit auf verschärzte Malignität zuläßt. Die gewebliche und die celluläre Entdifferenzierung ist dagegen in den eigenen und den Schrifttumsfällen stets mit einer Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit verbunden. Daß darin aber keine allgemeine Regel liegt, beweisen schon die Untersuchungen von HAMPERL, KAUFMANN und OBER über die Rückbildungsfähigkeit ausgesprochen polymorpher Wucherungen des Portioepithels in der Schwangerschaft. Die wenigen Beispiele lehren, daß neben den erfahrungsgemäß häufigen Korrelationen zwischen zerstörendem schnellem Wachstum, zelliger Entdifferenzierung und krebsähnlicher Malignität bzw. zwischen expansivem Wachstum, hoher Differenzierung und

¹ Vgl. hierzu KIRSCHNER und KNY, Fall 1; FREY und LÜDEKE, Fall 3; McCART; DELARUE; BRADSHAW, SHAFFNER und DEATON; EHRENFELD und WOMACK, Fall 6; GOLDMAN und CONNER, Fall 32; RITAMA und OJALA, Fall 3; DELARUE, DEPIERRE und PAILLAS 1952, Fall 1 und 2; GEEVER, WILLIAMS und WILLIAMS; ENTERLINE und SCHOENBERG, Fall 2; CHEEK und MUIRHEAD, Fall 1; BELSEY und VALENTINE, Fall 1 und 3; BELSEY; IWEMA, Fall 18; ENGELSTAD, Fall 2; McDONALD, MOERSCH und TINNEY, Fall 2 und 5.

Gutartigkeit auch andere biologische Kombinationen möglich sind. Für die diskutierten Adenome der Bronchien und andere Geschwülste folgt hieraus, daß ihre prognostische Beurteilung und Klassifizierung nicht nach einer einfachen Faustregel möglich ist, sondern bei jeder Geschwulstart eine enge Zusammenarbeit von praktischem Arzt, Kliniker und Pathologen sowie eine darauf gegründete Erfahrung voraussetzt.

Zusammenfassung

Beobachtungen eines Bronchusadenoms mit regionärer Lymphknotenmetastase (Fall 1) und dreier aus Bronchusadenomen entstandener sekundärer Bronchuskrebs (Fall 2—4) werden mitgeteilt. Die eigenen Ergebnisse werden mit den klinisch-anatomischen Befunden von etwa 700 Fällen der Weltliteratur verglichen. Hieraus ergibt sich folgende Dreiteilung aller in den Formenkreis der Bronchusadenome gehörenden Geschwülste:

1. Gutartige Tumoren, deren feingewebliche Befunde besonders von GEIPEL und HAMPEERL erarbeitet sind (Gruppe A).

2. Regionär bösartige Tumoren, zu denen die Fälle gerechnet werden, deren anatomische Untersuchung Befunde aufgedeckt hat, die gewöhnlich nur für bösartige Tumoren charakteristisch sind (Gruppe AM).

3. Krebsig entartete Tumoren (Gruppe AMCa).

Die regionär bösartigen Tumoren der Gruppe AM machen 10% der gutartigen Adenome der Gruppe A aus. Zwischen diesen beiden Tumormustern besteht:

- a) kein Unterschied in der Krankheitsdauer,
- b) kein Unterschied in der Geschlechts- und Altersverteilung,
- c) kein deutlicher Unterschied im Patientenschicksal, d. h. kein wesentlicher Unterschied in der Prognose; wahrscheinlich ist nicht die Tumortyp schicksalbestimmend, sondern die durch den Tumor hervorgerufenen sekundären Lungenveränderungen;
- d) kein deutlicher Unterschied in den makroskopischen und mikroskopischen Befunden.

Für die *krebsig entarteten Tumoren* der Gruppe AMCa ergibt sich folgendes:

- a) Die klinischen Befunde hängen von dem Erkrankungsstadium und der Tumorlokalisation ab (zentral oder peripher).
- b) Die Prognose entspricht der des primären Bronchuskrebses. Der Krankheitsverlauf kann verzögert sein.
- c) Makroskopisch kann mitunter im Zentrum des Krebsknotens noch ein Rest des ehemals gutartigen Adenoms nachgewiesen werden.
- d) Mikroskopisch finden sich im Vergleich zu den gutartigen Adenomen bei den entarteten Tumoren in der Regel Zellatypien, Vergrößerungen der Gewebsstrukturen, größere Zellnester mit Nekrosen,

Verbreiterung der Bindegewebssepten und absolute Verminderung der Vascularisation. Im einzelnen können die Befunde stark variieren.

Eine sichere Einstufung der regionär bösartigen Bronchusadenome ist nur unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes möglich. So gelangt man zu der Feststellung, daß nach den bisher vorliegenden Beobachtungen die vorläufig als regionär bösartig bezeichneten Adenome prognostisch wie gutartige Adenome einzuschätzen sind, selbst wenn infiltratives und destruierendes Wachstum und regionäre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden können.

Literatur

- ABBOTT, O.: J. Thorac. Surg. **18**, 156 (1949). — ADA, A. E. W.: J. Thorac. Surg. **18**, 157 (1949). — ADAMS, R.: J. Thorac. Surg. **14**, 119 (1945). — ADAMS, W. E.: J. Thorac. Surg. **18**, 158 (1949). — ADAMS, W. E., P. E. STEINER and R. G. BLOCH: Surgery **11**, 503 (1942). — ALBERTINI, V.: Schweiz. Z. Path. u. Bacter. **8**, 162 (1945). — Schweiz. med. Wschr. **1951**, 659. — Bronches **4**, 212 (1954). — ALEXANDER, H.: Differentialdiagnostische Bilder zur Lungentuberkulose, 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1948. — ALEXANDER, J.: J. Thorac. Surg. **14**, 122 (1945). — BEARDSLEY, J. M.: Canad. Med. Assoc. **29**, 257 (1933). — BELSEY, R. H. R.: Thorax (Lond.) **1**, 39 (1946). — BELSEY, R. H. R., and I. C. VALENTINE: J. of Path. **63**, 377 (1951). — BENEDICT, E. B.: Endoscopy. London: Baeliere, Tindall a. Cox 1951. — BEUTEL, A.: Med. Klin. **1952**, 1483. — BIGGER, J. A.: J. Thorac. Surg. **14**, 120 (1945). — BJÖRK, V. O.: Acta chir. scand. (Stockh.) **95**, Suppl. 123 (1947). — BOYD, W.: The pathology of internal diseases. Philadelphia 1947. — BRADSHAW, H. H., L. SHAFFNER and W. R. DEATON: J. Thorac. Surg. **23**, 388 (1952). — BREDT, H.: Arch. Geschwulstforsch. **2**, 301 (1950). — BRUNN, H., and A. GOLDMAN: Amer. J. Surg. **54**, 179 (1941). — BÜNGELER, W.: Forschgn. u. Fortschr. **26**, 231 (1950). 36. Tagg der Dtsch. Pathologen-Ges., Hannover 1951. — CHAMBERLAIN, J. M., and J. GORDON: J. Thorac. Surg. **14**, 144 (1945). — CHEEK, J. H., and E. E. MUIRHEAD: Arch. of Path. **46**, 529 (1948). — CLERF, L. H., and C. H. BUCHER: Ann. of Otol. **51**, 836 (1942). — Ann. d'Oto-Laryng. **64**, 375 (1947). — COCCHI, U.: Strahlenther. **97**, 175—187 (1955). — COCCHI, U., u. L. AEBLI: Oncologia (Basel) **4**, 227—239 (1952). — CRAFOORD, CL., u. A. LINDGREN: Acta chir. scand. (Stockh.) **92**, 481 (1945). — D'ABREU, A. L., and S. J. MACHALE: Brit. J. Surg. **39**, 355 (1952). — DELARUE, J., R. DEPIERRE et J. PAILLAS: Presse méd. **1952**, 469. — J. franç. Méd. et Chir. thorac. **6**, 140, 157 (1952). — DELARUE, N. C.: J. Thorac. Surg. **21**, 535 (1951). — DENKE, W.: Wien. klin. Wschr. **1950**, 2. — DOTY, R. D.: J. Thorac. Surg. **21**, 349 (1951). — EDWARDS, A. T.: Brompton Hosp. Rep. London **15**, 1 (1946). — EHRENFHAFT, I. L., and N. A. WOMACK: Ann. Surg. **136**, 90 (1952). — ENGELBRETH-HOLM, J.: Acta chir. scand. (Stockh.) **90**, 383 (1944/45). — ENGELSTAD, R. B.: Norsk Mag. Laegevidensk. **98**, 1373 (1937). — ENTERLINE, H. T., and H. W. SCHOENBERG: Cancer (N. Y.) **7**, 663 (1954). — FELTON II, W. L., A. A. LIEBOW and G. E. LINDSKOG: Cancer (N. Y.) **6**, 555 (1953). — FEYRTER, F.: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1628, 1686. — FOSTER-CARTER, A. F.: Quart. J. Med., N. S. **10**, 139 (1941). — FREY, E. K., et H. LÜDEKE: J. internat. Chir. **13**, 1 (1953). — FRIED, B. M.: Bronchogenic carcinoma and adenoma. Baltimore 1948. — GALY, P., et P. RENAULT: Bronches **4**, 192 (1954). — GEBAUER, P. W.: J. Thorac. Surg. **10**, 373 (1941). — GEEVER, E. F., W. S. WILLIAMS and J. E. WILLIAMS: Amer. J. Clin. Path. **19**, 836 (1949). — GELPEL, P.: Frankf. Z. Path. **42**, 517 (1931). — GOLDMAN, A.: J. Thorac. Surg. **18**, 137 (1949). — J. Amer.

Med. Assoc. **142**, 304 (1950). — GOLDMAN, A., and CH. L. CONNER: Dis. Chest **17**, 644 (1950). — GRAHAM, E. A.: J. Thorac. Surg. **18**, 155 (1949). — Ann. Surg. **132**, 176 (1950). — GRAHAM, E. A., and N. A. WOMACK: J. Thorac. Surg. **14**, 106 (1945). — HAMPERL, H.: Virchows Arch. **300**, 46 (1937). — Wien. klin. Wschr. **1950**, 109. — Über die Gutartigkeit und Bösartigkeit von Geschwülsten. Verh. Dtsch. Ges. Path. **35**. Tagg, Hannover 1951, S. 29. — Strahlenther. **86**, 377 (1952). — Virchows Arch. **321**, 482 (1952). — HAMPERL, H., C. KAUFMANN u. K. OBER: Klin. Wschr. **1954**, 825. — Arch. Gynäk. **184**, 181 (1954). — HEAD, J. R.: J. Thorac. Surg. **18**, 160 (1949). — HECK, W.: Inaug.-Diss. Bonn 1916. — HOLLEY, W. S.: Mil. Surg. **99**, 528 (1946). — HUECK, W.: Zbl. Gynäk. **1951**, 474. — IWEMA, J.: Het bronchus adenom. Thesis, Groningen 1949. — JACKSON, C. L., F. W. KONZELMANN and C. M. NORRIS: J. Thorac. Surg. **14**, 98 (1945). — JAEGER, J.: Z. Krebsforsch. **59**, 623 (1954). — JENNY, R. H.: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 604. — Mschr. Ohrenheilk. usw. **85**, 76 (1951). — Wien. klin. Wschr. **1953**, 169. — KAHLAU, G.: Erg. Path. **37**, 258 (1954). — KIRSCHNER, H., u. W. KNY: Thoraxchirurgie **2**, 362 (1954/55). — KLEIN, G., u. D. OSTERRIETH: Chirurg **22**, 516 (1951). — KONWALER, B. E.: Mil. Surg. **105**, 448 (1949). — KOURILSKY, R., G. DECROIX et A. GONZALÈS: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **68**, 286 (1952). — LESCHKE, H.: Virchows Arch. **321**, 101 (1952). — LIEBOW, A. A.: Atlas of tumor pathology, Sect. V, Fasc. 17: Tumors of the lower respiratory tract. Washington 1952. — Amer. J. Roentgenol. **74**, 383 (1955). — MALLORY, T. B.: New England J. Med. **240**, 435 (1949). — McBURNEY, R. P., J. W. KIRKLIN and L. B. WOOLNER: Surg. etc. **96**, 482 (1953). — McBURNEY, R. P., J. R. McDONALD and O. T. CLAGETT: J. Thorac. Surg. **22**, 63 (1951). — McCART, H.: Ann. of Otol. **58**, 1217 (1949). — McDONALD, J. R., H. J. MOERSCH and W. S. TINNEY: J. Thorac. Surg. **14**, 445 (1945). — MOERSCH, H. C., and J. R. McDONALD: J. Amer. Med. Assoc. **142**, 299 (1950). — MOERSCH, H. C., W. S. TINNEY and I. R. McDONALD: Surg. etc. **81**, 551 (1945). — MULLIGAN, R. M., and F. R. HARPER: J. Thorac. Surg. **12**, 734 (1943). — NACLERIO, E. A., and L. LANGER: Amer. J. Surg. **75**, 532 (1948). — PERÄSALO, O.: Ann. chir. et gynaec. fenn. **41**, 86 (1952). — Medizinische **1953**, 458. — PHILLIPS, F. J., C. E. BASINGER and W. E. ADAMS: J. Thorac. Surg. **19**, 680 (1950). — PIROTH: Zbl. Path. **89**, 240 (1952/53). — RABIN, C. B.: J. Thorac. Surg. **18**, 162 (1949). — RABIN, C. B., and H. NEUHOF: J. Thorac. Surg. **18**, 149 (1949). — RITAMA, V., u. L. OJALA: Acta path. scand. (Copenh.) **32**, 402 (1953). — RÖSSEL, R.: Stufen der Malignität. Sitzgsber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Math.-naturwiss. Kl. **1949**, Nr. 5 (1950). — SALZER, G., M. WENZL, R. H. JENNY u. A. STANGL: Das Bronchuscarcinom. Wien: Springer 1952. — SANO, M. E., and R. MEADE jr.: Arch. of Path. **43**, 235 (1947). — SANTY, P., et M. BÉRARD: Presse méd. **1942**, 709. — SANTY, P., M. BÉRARD et P. GALY: J. Méd. Lyon **20** (1951). — SANTY, P., P. GALY et A. DUPREX: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **4**, 15 (1951). — SCHNEIDER, W.: Virchows Arch. **309**, 60 (1942). — SMIDT, C. M.: Acta oto-laryng (Stockh.) Suppl. **94**, 237 (1951). — SOUDERS, C. R., and J. W. KINGSLEY jr.: New England J. Med. **239**, 459 (1948). — SOULAS, A., et P. MOUNIER-KUHN: Bronchologie. Paris 1949. — STOWELL, R. E.: Ann. Surg. **132**, 183 (1950). — UMIKER, W., and C. F. STOREY: J. Thorac. Surg. **24**, 420 (1952). — VERSTEEGH, D.: Bronches **4**, 189 (1954). — WEGENER: Zbl. Path. **88**, 66 (1952). — WELT, B., and S. WEINSTEIN: Laryngoscope **47**, 30 (1937). — WILLIS, R. A.: Pathology of tumors, S. 376ff. London 1948. — WOMACK, N. A., and E. A. GRAHAM: Arch. of Path. **26**, 165 (1938). — ZELDENRUST, J.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1941**, 2447.