

Statistische Untersuchungen zur Tumorendokarditis

P. STOSIEK

Pathologisches Institut des Bezirkskrankenhauses Schwerin
(Prosektor: Dr. med. habil. G. MÖBIUS)

Eingegangen am 8. April 1968

Statistical Inquiries on Cancer-endocarditis

Summary. During the years 1958—1966 we found among 16,312 autopsies 3,236 malignant tumours, 124 (3.9%) cases of which were complicated by cancer-endocarditis. We found this relationship in cases of carcinoma of pancreas three times as frequently, in cases of carcinoma of bile ducts, uterine corpus and liver twice as frequently, as in the average of the complete material. Cancer-endocarditis was more frequent in adenocarcinomata than in anaplastic carcinomata, and in metastasizing tumours more frequent than in non-metastasizing. Statistics on age and sex showed no differences.

Contrary to florid endocarditis of different etiologies, we found in cancer-endocarditis acute forms more frequently than relapsing ones. The mitral valve was affected more frequently than the aortic valve. In nearly 50% of cases of cancer-endocarditis embolism had occurred. This embolism caused death in about 20% of the cases.

Zusammenfassung. Unter 16312 Sektionen der Jahre 1958—1966 wurden 3236 bösartige Geschwülste gefunden. 124 (3,9%) waren durch eine Tumorendokarditis kompliziert. Sie wurde bei Pankreascarcinomen 3mal so häufig, bei Carcinomen der Gallenwege, des Corpus uteri und der Leber etwa doppelt so häufig wie im Durchschnitt für das gesamte Material gefunden. Die Tumorendokarditis war bei Carcinomen vom histologischen Typ des Drüsenepithels häufiger als bei anaplastischen Carcinomen und bei metastasierenden Geschwulstleiden häufiger als bei nichtmetastasierenden. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigte keine Abweichungen vom Vergleichsmaterial.

Im Gegensatz zur floriden Endokarditis anderer Genese fanden sich bei Tumorendokarditis häufiger frische und weniger rezidivierende Formen, war die Mitralklappe häufiger und die Aortenklappe seltener befallen. In der knappen Hälfte der Fälle von Tumorendokarditis war es zu Embolien in den großen Kreislauf gekommen, die in einem Viertel bis zu einem Fünftel der Fälle den Tod herbeigeführt hatten.

Die Endocarditis terminalis gilt als Begleiterkrankung schwerer Grundkrankheiten. Am häufigsten tritt sie als Nebebefund bösartiger Geschwulstleiden (EGER, GUDER, GALL), als „paraneoplastisches Syndrom“ (UEHLINGER) auf. Klinisch wird sie wenig beobachtet, da sie selten ist, oft stumm bleibt und ihre Folgen angesichts der Schwere des Grundleidens nicht bemerkt oder fehlgedeutet werden. — An Hand eines größeren Sektionsgutes untersuchten wir die Frage, ob es charakteristische Merkmale gibt, in denen sich Geschwülste mit einer Tumorendokarditis von anderen Geschwülsten oder aber Tumorendokarditiden von anderen Endokarditiden unterscheiden.

Material und Methodik

Unter insgesamt 16312 Sektionen der Jahre 1958—1966 fanden sich 3236 bösartige Geschwülste einschließlich Leukosen und geschwulstartigen Systemerkrankungen. 124 von ihnen (3,9%) wiesen eine Tumorendokarditis auf. In Anlehnung an v. ALBERTINI bezeichneten

wir als Tumorendokarditis jede primäre oder sekundäre abakterielle Endokarditis, die gleichzeitig mit einem bösartigen Geschwulstleiden aufgetreten war. Bei allen Geschwülsten mit Tumorendokarditis wurden die Häufigkeiten von Alter, Geschlecht, Geschwulstausgangspunkt, histologischem Typ, Geschwulstmetastasierung, konsumierender Zweitkrankheit sowie von Qualität, Lokalisation und Folgen der Endokarditis ermittelt und miteinander in Beziehung gesetzt. Das gleiche geschah mit den Häufigkeiten von Alter, Geschlecht, Geschwulstausgangspunkt und histologischem Typ bei allen 3236 bösartigen Geschwülsten sowie mit den Häufigkeiten von Alter, Geschlecht, Qualität, Lokalisation und Folgen von 100 floriden (frischen oder recurrierenden) Endokarditiden ohne Geschwulstleiden aus dem fortlaufenden Sektionsgut der Jahre 1961—1966. Alle Häufigkeitsdifferenzen wurden zufallskritisch überprüft (ADAM) und nur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 1\%$ positiv gewertet. Zur Prüfung der Signifikanz diente der *u*-Test (Vergleich einer Häufigkeit mit einer bekannten Wahrscheinlichkeit bei großen Umfängen. Vergleich zweier Häufigkeiten bei kleinen Umfängen). Im Interesse der Einheitlichkeit und besseren Übersichtlichkeit wurden auch bei kleineren Gruppen die Häufigkeiten in Prozentzahlen angegeben.

Die histologische Klassifizierung war während der Berichtszeit nach einheitlichen Gesichtspunkten in Anlehnung an v. ALBERTINI erfolgt. Auf eine detaillierte Angabe, besonders der Mischtypen, wurde verzichtet. Letztere wurden in die Gruppe eingeordnet, die dem dominierenden Anteil entsprach. Unter den Systemerkrankungen faßten wir Leukosen, Retikulosen, Sarkomatosen, Lymphogranulomatosen und Plasmocytome zusammen.

Ergebnisse

1. *Alter.* Die Altersverteilung der Tumorendokarditis entsprach der Altersverteilung aller Geschwülste und der Gruppe der floriden Endokarditiden (Tabelle 1). Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 70. Lebensjahr.

Tabelle 1. *Altersverteilung (in %) von 124 Tumorendokarditiden, 3236 Geschwülsten des Gesamtmaterials und 100 floriden Endokarditiden anderer Genese*

Alter	Geschwülste mit Tumor- endokarditis	Gesamt- material	Sonstige Endokarditiden
0—19	—	1	1
20—29	—	1	2
30—39	2	2	11
40—49	3	6	9
50—59	19	17	27
60—69	36	36	33
70—79	32	30	15
80—89	8	7	2

2. *Geschlecht.* Die Geschlechtsverteilung zeigte keine signifikanten Differenzen zwischen den 3 Hauptgruppen.

3. *Sitz des Primärtumors.* Die Häufigkeit eines Organes als Ausgangspunkt eines Geschwulstleidens wies Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe bösartiger Geschwülste und der Gruppe der Geschwülste mit Tumorendokarditis auf (Abb. 1). Bei Pankreascarcinomen wurde eine Tumorendokarditis fast 3mal so häufig, bei Carcinomen der Gallenwege, des Corpus uteri und der Leber etwa doppelt so häufig wie im Durchschnitt für das Gesamtmaterial gefunden. Bei Geschwülsten der Harnwege, der Pleura, des Zentralnervensystems sowie bei allen Leukosen wurde kein Fall von Tumorendokarditis beobachtet. Die übrigen Organe und Organsysteme zeigten keine signifikanten Häufigkeitsdifferenzen.

4. *Histologischer Typ.* Auffällige Differenzen fanden sich beim Vergleich der Häufigkeiten histologischer Geschwulsttypen. In der Gruppe der Geschwülste mit Tumorendokarditis waren Carcinome vom histologischen Typ des Drüsenepithels gegenüber dem Gesamtmaterial häufiger, anaplastische Carcinome seltener und Sarkome gar nicht zu finden (Tabelle 2). Die übrigen histologischen Typen zeigten keine Häufigkeitsdifferenzen. Die Unterschiede in der heterogenen Gruppe „sonstiger“ histologischer Typen beruhen auf der Einordnung seltenerer,

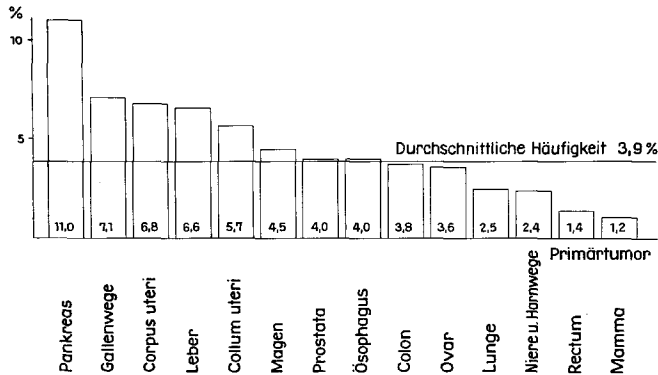


Abb. 1. Die Häufigkeitsverteilung der Tumorendokarditis bei 3236 Geschwulstleiden in Prozent

Tabelle 2. Die Häufigkeit (in %) verschiedener histologischer Typen bei 124 Geschwülsten mit Tumorendokarditis und bei 3236 Geschwülsten des Gesamtmaterials

Histologischer Typ	Geschwülste mit Tumorendokarditis	Gesamtmaterial
Epidermoid	6	6
Anepidermoid	10	10
Vom Typ des Drüsenepithels	60	39
Solid	12	14
Anaplastisch	3	10
Sarkome	—	2
Sonstige	9	19

in das vorliegende Schema nicht einzuordnender Primärtumoren (Hirngeschwülste, Pleuramesotheliome etc.), bei denen keine oder nur wenige Tumorendokarditiden gefunden wurden. Die Häufung der Carcinome vom Typ des Drüsenepithels läßt sich nicht auf den Einfluß der Pankreas- und Gallenwegscarcinome in der Gruppe der Geschwülste mit Tumorendokarditis reduzieren, da der histologische Typ des Drüsenepithels hier auch dann noch vorherrscht, wenn man den Einfluß der Pankreas- und Gallenwegscarcinome vernachlässigt. Im Gesamtmaterial abzüglich der Pankreas- und Gallenwegscarcinome fanden sich in 35% Carcinome vom histologischen Typ des Drüsenepithels. Der analoge Anteil in der Gruppe mit Tumorendokarditis lag mit 46% immer noch signifikant höher. Den höchsten Anteil anaplastischer Typen (48%) wiesen die Bronchialcarcinome auf. In der Gruppe mit Tumorendokarditis war dieser Anteil entsprechend geringer (25%).

Tabelle 3. Die Lokalisationen (in % -> von 124 Tumorendokarditiden und 100 floriden Endokarditiden anderer Genese

Klappenlokalisation	Tumor- endokar- ditiden	Sonstige Endokar- ditiden
Valvula mitralis	66	46
Valvula aortalis	16	29
Valvula mitralis und Valvula aortalis	14	21
Valvula mitralis, Valvula aortalis und Valvula tricuspidalis	2	2
Weitere Kombinationen	2	2

Im Gegensatz zu den Pankreas- und Gallenwegscarcinomen zeigten Colon-, Rectum- und Prostatacarcinome zwar ein starkes Überwiegen der drüsigen Typen, jedoch nicht die zu erwartende Häufung von Tumorendokarditis (Abb. 1).

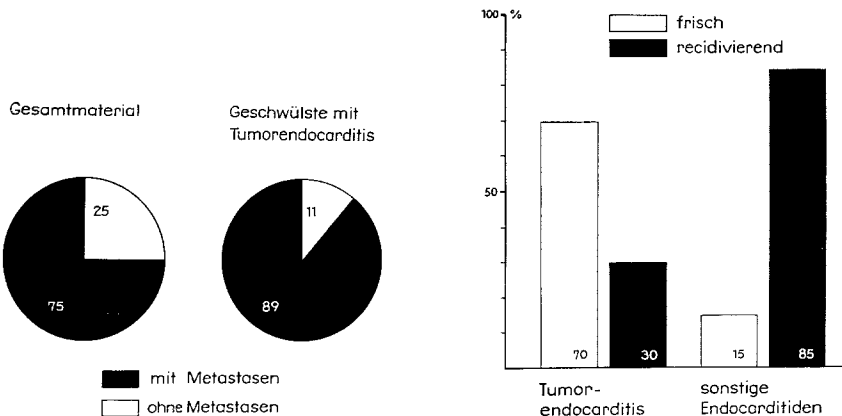


Abb. 2

Abb. 3

Abb. 2. Die Häufigkeit der Metastasierung bei 3236 Geschwülsten des Gesamtmaterials und bei 124 Geschwülsten mit Tumorendokarditis in Prozent

Abb. 3. Der Anteil frischer und rezidivierender Formen bei 124 Tumorendokarditiden und 100 floriden Endokarditiden anderer Genese in Prozent

5. *Metastasierung.* Auch hinsichtlich der Metastasierung fand sich bei den untersuchten Gruppen ein unterschiedliches Verhalten. Während im Gesamtmaterial jede vierte Geschwulst keine Metastasen aufwies, war es in der Gruppe mit Tumorendokarditis nur jede zehnte (Abb. 2). Die 14 malignen, nicht metastasierenden Geschwülste mit Tumorendokarditis wiesen andere, die Entstehung einer Endokarditis begünstigende Merkmale (vorbestehende entzündliche Klappenveränderungen; schwere, konsumierende Zweitkrankheiten) in höherem Maße auf. Pleura-, Dickdarm- und Prostatageschwülste zeigten eine niedrigere Metastasierungsrate als das Gesamtmaterial. Es waren dies die Gruppen, bei denen sich entweder keine Tumorendokarditis gefunden oder ihre Häufigkeit nicht den Erwartungen entsprochen hatte.

6. *Qualität der Endokarditis.* Im Gegensatz zur floriden Endokarditis anderer Genese fanden sich bei Tumorendokarditis häufiger frische und weniger rezidivierende Formen (Abb. 3).

7. *Lokalisation der Endokarditis.* Die Mitralklappe war bei Tumorendokarditis häufiger, die Aortenklappe seltener befallen als bei floriden Endokarditiden anderer Genese (Tabelle 3). Die Endokarditiden anderer Lokalisation zeigten keine entsprechenden Abweichungen.

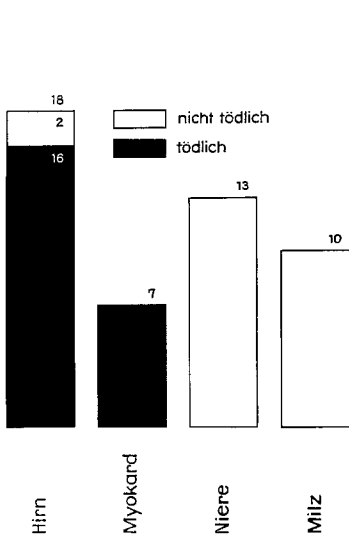


Abb. 4

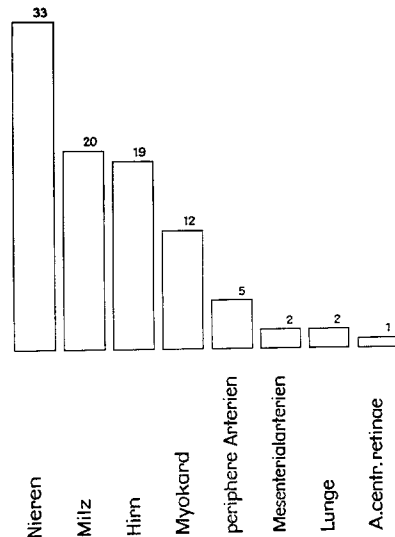


Abb. 5

Abb. 4. Die Lokalisation von 94 Embolien mit Organinfarzierung bei 55 Geschwulstleiden mit Tumorendokarditis

Abb. 5. Der Anteil tödlicher und nichttödlicher Embolien in verschiedene Organe bei 55 Geschwulstleiden mit Tumorendokarditis

8. *Folgen der Endokarditis.* Die endokarditisbedingten Embolien zeigten in beiden untersuchten Gruppen die gleiche Frequenz. Da die meist frische Tumorendokarditis an den Herzklappen keine oder nur geringe hämodynamisch wirksame Veränderungen hervorgerufen hatte, traten hämodynamische Folgen hier auch stark zurück. In der knappen Hälfte von Tumorendokarditis war es aber zu Embolien in den großen Kreislauf gekommen, die in einem Viertel bis zu einem Fünftel der Fälle den Tod herbeigeführt hatten. Hinsichtlich der Frequenz und Lokalisation der Embolien verhielten sich die Tumorendokarditis und die floriden Endokarditiden anderer Genese sowie ihre verschiedenen Untergruppen gleiche. Im Vordergrund standen Embolien in Nieren, Milz und Gehirn, in Organe also, deren Verbrauchsanteil am Herzminutenvolumen in der Regel an der Spitze steht (Abb. 4). Mesenterialembolien als Folge einer Tumorendokarditis (insgesamt 2 Fälle) oder einer floriden Endokarditis anderer Genese (insgesamt 5 Fälle) fanden sich nur bei Frauen. Den höchsten Anteil tödlicher Folgen wiesen die Hirn- und Coronarembolien auf (Abb. 5). In einem Drittel der Fälle beschränkten sich die Embolien auf ein Organ. Mit steigendem Organbefall stieg auch die Mortalität. Alle Tumorendokarditiden, die zu Embolien in mehr als 2 Organe geführt hatten, waren tödlich.

Diskussion

Vergleichbare Angaben über die Häufigkeit und Besonderheit von Endokarditiden bei malignen Neubildungen finden sich im Schrifttum nur spärlich. Hinsichtlich der Häufigkeit der Tumorendokarditis (23—36%, bezogen auf sämtliche Endokarditiden anderer Genese) stimmen die eigenen Beobachtungen mit denen des Schrifttums überein (CAVALLERO und BAGOLAN; GRUBER; GUDER; EGER; GOEDDERZ; GALL). Soweit das geringe Überwiegen des weiblichen Geschlechts (LACHER, GALL) zufallskritisch überprüft worden ist, erweist es sich, wie im eigenen Material, als nicht signifikant (GOEDDERZ).

Untersuchungen über die Häufigkeit von Tumorendokarditis, bezogen auf die Häufigkeit der verschiedenen Primärtumoren, finden sich nur bei GOEDDERZ und GALL. Sie stellen ebenfalls einen hohen Anteil der Tumorendokarditis bei Pankreas- und Gallenwegscarcinomen fest. Die von unserem Material abweichenden Angaben bei Haut-, Knochen-, Vaginal- und Harnblasengeschwülsten sind bei dem geringen Umfang ihrer Gruppen noch als zufällig zu betrachten.

ROHNER u. Mitarb. weisen auf das häufige Vorkommen der Tumorendokarditis bei schleimbildenden Adenocarcinomen an Hand von 16 eigenen Beobachtungen hin. Systematische Untersuchungen über die Abhängigkeit des Auftretens einer Tumorendokarditis vom histologischen Typ oder der Metastasierungsrate von Geschwülsten sind unseres Wissens bisher nicht vorgenommen worden. Gerade hier zeigen sich im eigenen Material charakteristische Besonderheiten, in denen sich maligne Neubildungen mit einer Tumorendokarditis von anderen bösartigen Geschwülsten unterscheiden, nämlich durch eine Häufung der Tumorendokarditis bei Carcinomen vom histologischen Typ des Drüsenepithels, ein selteneres Auftreten bei anaplastischen Carcinomen und ein fast ausschließliches Auftreten der Tumorendokarditis bei metastasierenden Geschwulstleiden. Diese Faktoren und die Lokalisation eines Carcinoms des Pankreas oder der Gallenwege begünstigen offenbar das Entstehen einer Tumorendokarditis. Sie können sich im positiven Fall gegenseitig unterstützen, im negativen hemmen.

Die Gegenüberstellung mit Endokarditiden anderer Genese ergibt folgende Besonderheiten der Tumorendokarditis:

1. gehäuftes Auftreten frischer, selteneres Auftreten rezidivierender Formen;
2. gehäuftes Auftreten verrukös-polypöser, Fehlen der polypös-ulcerösen Formen;
3. gehäufte Befall der Valvula mitralis, seltenerer Befall der Valvula aortalis;
4. Fehlen hämodynamischer Folgen.

Ein Vergleich der Häufigkeit der verschiedenen Endokarditisqualitäten (bei der Krebsendokarditis) mit den Angaben des Schrifttums stößt auf große Schwierigkeiten. Wie GALL sind wir der Meinung, daß ein Vergleich der angegebenen Frequenzen auf Grund der jeweils differenten Beurteilung und Nomenklatur nicht möglich ist.

Hinsichtlich der Lokalisation der Tumorendokarditis errechnet GALL ebenfalls einen häufigeren Befall der Valvula mitralis und ein selteneres Vorkommen an der Valvula aortalis als im Gesamtmaterial verruköser Endokarditiden.

Auch über die Frequenz und Schwere der Folgen einer Tumorendokarditis haben wir im Schrifttum keine Angaben gefunden. Da es sich im eigenen Material meist um frische, umschriebene Veränderungen an den Herzklappen handelt,

nimmt es nicht Wunder, daß hämodynamische Folgen fehlen. Hinsichtlich der thrombembolischen Folgen verhält sich die Tumorendokarditis wie jede andere Endokarditis. In 44% der Fälle sind Embolien aufgetreten. Bemerkenswert ist, daß in 7 von 21 Fällen, bei denen eine Tumorendokarditis zum Tode geführt hat, das Geschwulstleiden zu Lebzeiten nicht erkannt worden ist. Auch die in der Regel klinisch stumme Tumorendokarditis ist nicht diagnostiziert worden. Emboliefolgen sind eher aufgetreten und haben das klinische Bild stärker geprägt als die Geschwulstsymptomatik.

Literatur

- ADAM, J.: Einführung in die medizinische Statistik. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit 1966.
- ALBERTINI, A. v.: Pathologie des Endokard. In W. BARGMANN u. W. DOERR, Das Herz des Menschen, Bd. II, S. 603—642. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- CAVALLERO, C., u. P. BARGOLAN: Zit. nach GALL.
- EGER, W.: Veränderungen des Myocards und Endocards bei Carcinomen. Beitr. path. Anat. **105**, 219—243 (1940/41).
- GALL, H.: Zur Statistik, Morphologie und Pathogenese der Begleitendocarditis mit besonderer Berücksichtigung der Endocarditis bei malignen Tumoren. Inaug.-Diss. Leipzig 1959.
- GOEDDERZ, H. J.: Das Vorkommen von endocarditischen Prozessen bei malignen Tumoren. Inaug.-Diss. Düsseldorf 1951.
- GRUBER, R.: Zit. nach GALL.
- GUDER, R.: Statistisches über Endocarditis und Herzklappenfehler. Inaug.-Diss. Breslau 1936.
- LACHER, D.: Statistik der Endocarditis. Inaug.-Diss. Erlangen 1952.
- ROHNER, R. F., J. P. PRIOR, and J. H. SIPPLE: Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal Endocarditis with embolie. Cancer (Philad.) **19**, 1805—1812 (1966).
- UEHLINGER, E.: Paraneoplastische Syndrome. In: A. SCHRETZENMAYER, Almanach für ärztliche Fortbildung. München: Lehmann 1966.

Dr. P. STOSIEK
Pathologisches Institut
des Bezirkskrankenhauses Schwerin
X 27 Schwerin, Werderstraße 30