Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität
in Greifswald.

Ueber multiple Primärtumoren.¹⁾

Von Prof. Dr. P. Grawitz.

Das Kapitel der multiplen Primärtumoren ist in den letzten Jahren Gegenstand häufiger Bearbeitung geworden, an der ich mich mit dem Material des Greifswalder Pathologischen Institutes in einer Arbeit beteiligt habe, welche von Paul Keding unter dem Titel: „Die Parasitentheorie der Geschwulstentstehung im Vergleiche zu den tatsächlichen Erfahrungen über multiple Tumoren“ 1903 veröffentlicht worden ist. Diese Dissertation steht auf dem von Virchow stets vertretenen Standpunkte, daß für die Entstehung der Geschwülste keine einheitliche Ursache anzunehmen ist. Keding führt aus, daß alle unitarischen Theorien an Einseitigkeit leiden, und daß im besonderen die Parasitentheorie am allerwenigsten durch die tatsächlichen Erfahrungen über das Vorkommen multipler primärer Geschwülste bei ein und demselben Individuum eine Stütze findet. Aus der von Keding aufgeführten Statistik der Greifswalder Fälle sowohl als aus den in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen geht hervor, daß auch bei generalisierter Carcinose oder Sarkomatose, bei der also eine Ueberschwemmung des Blutes mit Parasiten angenommen werden müßte, überaus selten in mehreren Organen zugleich primäre bösartige Geschwülste vorkommen, und in den wenigen Fällen, in denen dies tatsächlich stattfindet, zeigt sich eine so vollkommene Uebereinstimmung zwischen Primärtumoren und Metastasen, daß die Abhängigkeit der letzteren von verschleppten Zellen und nicht etwa von übertragenen Parasiten mit voller Klarheit daraus hervorgeht.

Ein besonders bemerkenswerter Fall, der das Nebeneinandervorkommen von gutartigen Uterusmyomen, einem bösartigen Sarkom des Lig. latum mit Metastasen und einem Dünndarmkrebs mit Metastasen darbietet, soll den Gegenstand der heutigen Demonstration bilden.

1) Vortrag, gehalten im Greifswalder medizinischen Verein am 4. Juni 1904.

Am 26. Mai 1904 wurde dem Pathologischen Institut aus der Provinzial-Irrenanstalt zu Ueckermünde das Sektionsergebnis einer 67jährigen Frau übersandt, welche seit dem Jahre 1875 in der Anstalt verpflegt worden war. Aus den von Herrn Sanitätsrat Dr. Knecht mir freundlichst zugegangenen Mitteilungen ist zu entnehmen, daß die Frau am 17. Januar 1904 wegen eines merklichen Rückganges ihres Körpergewichtes untersucht wurde, und daß sich hierbei das Vorhandensein einer Geschwulst in der Bauchhöhle ergab. Während der früheren Zeit hatte sich die Kranke, abgesehen von wiederholten winterlichen Katarren, bis vor ungefähr Jahresfrist recht wohl befunden. Seitdem hatte sie öfter an Magen- und Darmbeschwerden mit Erbrechen gelitten, und es wurde deswegen im Januar die damals fühlbare weiche, knollige Geschwulst zunächst für eine Anhäufung von Kotballen gehalten. Bald aber vergrößerte sich der Tumor und rief etwa vier Wochen vor dem Tode Stauungserscheinungen in der unteren Körperhälfte hervor, die mit Bestimmtheit auf eine Kompression der unteren Hohlvene hindeuteten. Unter Kräfteabnahme war der Tod ohne besondere Krankheitserscheinungen eingetreten. Bei der Sektion enthielt die Bauchhöhle etwa 1,5 Liter dunkelbrauner, klarer Flüssigkeit. Eine Geschwulst, die sich aus zahlreichen bis faustgroßen Teilen zusammensetzte, ragte aus dem Becken hervor bis oberhalb des Nabels und nahm die ganze linke Hälfte der Bauchhöhle ein, wobei sie die Mittellinie nach rechts um 2–3 cm überschritt. Es verliefen breite, schiefrig gefärbte Bindegewebsstränge vom Coecum nach der Beckenwand, vom Colon transversum nach der Gallenblase und Leber; sonst bestanden keine entzündlichen Erscheinungen. Am Ansatz der linken zweiten Rippe an das Sternum saß vorn eine kirschgroße, teigige Geschwulst von markiger Schnittfläche, die in den Knochen eindrang; das Zwerchfell stand sehr hoch, in beiden Lungen wurden frische, etwa apfelgroße Hepatisationsherde im Unterlappen bemerkt. Bis auf die Lungen und den erwähnten weichen Knoten an der Rippe sind die Organe fast vollzählig hierher geschickt und sogleich von mir untersucht worden. Der Hauptbefund¹⁾ konzentrierte sich auf die Beckenorgane, von denen die Blase nicht vollständig unter der Symphyse abgetrennt war, so daß über sie kein Urteil gewonnen werden konnte. Die Uebersicht hat indessen hierdurch keineswegs gelitten, es zeigte sich vielmehr, daß der Uterus mit beiden Tuben und Ovarien vollkommen mit dem ganzen Dickdarm im Zusammenhange erhalten war, und daß große, knollige Geschwulstmassen das Rectum und die Flexur stark nach rechts verdrängt hatten. Die größte Ausdehnung, welche die Geschwulst hinter dem Fundus uteri von rechts nach links erreichte, beträgt 15 cm, während sie von ihrem unteren Umfange, der noch unter den Grund des Douglaschen Raumes in dem zwischen Uterus und Vagina einerseits und dem Rectum andererseits gelegenen Fettgewebe 3 cm hinabgeht, 19 cm hoch hinaufreicht. Vor dem großen Komplex von Knollen zieht ein Abschnitt des Colons quer hinüber, hinter dem die Kuppe der Tumoren noch um 10 cm aufwärts ragt. Mehrfach wird der Bauchfellüberzug des Mesocolons von hühnereigroßen Knollen vorgewölbt. Innerhalb des Beckens beginnt der Tumor 5 cm links vom Uterus, er wird vorn und hinten von den Blättern des breiten Mutterbandes überzogen und ist retroperitoneal im Mesocolon nach oben gewuchert. Der Uterus muß infolgedessen stark nach rechts im Becken disloziert gewesen sein. In der vorderen Ansicht stellt sich der eröffnete Uterus als ein 8½ cm langer, von dem Tumor vollkommen frei abhebbarer Körper dar, der eine Wanddicke von 8–11 mm zeigt, ein Collum von 3 cm und einen Uteruskörper von 4,5 cm innerer Lichtung hat. In das Lumen des Fundus ragt in der linken Hälfte ein halbkugeligter Knoten, von hämorrhagischer Schleimhaut überzogen, hervor, der einem steinharten, 3 cm im Durchmesser betragenden Myom entspricht. Daneben wölbt sich gegen den Douglaschen Raum hin ein rundlicher, 2 cm betragender, ebenfalls steinharter Tumor an der hinteren Wand hervor; nahe dem Abgange der rechten Tube ist ein dritter mitten in der Wand gelegener, etwa 1 cm dicker Knoten in der Wand des Fundus durchzufühlen. Dicht neben dem in der Medianlinie vorn geführten Schnitte enthält rechts die vordere Wand einen vierten, 1 cm dicken, steinharten, kugeligen Körper, und ein fünfter, kirschkerngroßer ragt in der Höhe des inneren Muttermundes, von dünner, glänzend weißer Schleimhaut überzogen, aus der hinteren Wand flach nach vorn. Die rechte Tube mißt 10 cm, das kleine rechte Ovarium 3 cm : 1,5 cm : 1 cm. Das breite Mutterband ist vollkommen zart und läßt nur einzelne verdickte Arterien durchfühlen. Vom Lig. rotundum ist nur ein 1½ cm vom Uterus ab zu verfolgender Stumpf vorhanden, das übrige Stück ist wohl mit der Harnblase zusammen im Becken zurückgeblieben. An der Oberfläche des atrophischen rechten Ovariums gewahrt man neben einer linsengroßen Follikelcyste einen 5 mm dicken, rundlichen, scharf umschriebenen, weichen Geschwulstknoten. — Die linke Tube ist gleichfalls 10 cm lang, in dem zarten breiten Mutterbande ist hier auch das runde Mutterband deutlich zu erkennen; der Eierstock ist hier beträchtlich größer, er mißt 4,3 : 2,5 : 1,7 und besteht aus einem mit der Tube durch Bindegewebsstränge verwachsenen

distalen, kirschgroßen, cystischen Körper und einem Komplex von acht bis zehn miteinander verwachsenen Knötchen, die zusammen 2,4 cm bis 1,7 cm Umfang erreichen und den nach dem Uterus gelegenen proximalen Abschnitt des linken Eierstockes bilden. Die distal gelegene Cyste bildet eine 2 cm weite Hohlkugel von 2–3 mm Wanddicke mit hanfkorngroßen papillären Wucherungen an der Innenfläche, während das nach dem Uterus zu liegende kleine Paket erbsengroßer Knollen auf dem Durchschnitte ebenso solides, weiches, markiges Geschwulstgewebe wie das Knötchen im rechten Ovarium darbietet. Der Haupttumor ist von der Tube noch durch 2–2½ cm, vom Uterus durch 5 cm breites intaktes Gewebe des Lig. latum sin. getrennt, in welchem weder eine strangförmige noch flächenhafte flache Verbindung zum Uterus noch eine vom Uterus zum Tumor ziehende Arterie vorhanden ist. Der Peritonealüberzug im Douglaschen Raum ist vollkommen intakt, nur schlägt sich die hintere Falte, welche das Rectum überziehen sollte, auf einen Komplex von Geschwulstknollen, welcher das Rectum stark nach rechts disloziert hat. Ganz genau ist die Lage der einzelnen Dickdarmabschnitte an dem Präparate nicht mehr zu bestimmen. Unter den anderen Organen fällt vor allem die Leber auf. Sie ist von mittlerer Größe, sehr stark fettinfiltriert, mit ganz leichtem ikterischen Anfluge, und läßt an der Oberfläche und auf allen Durchschnitten zahllose rundliche, kleinste, glasige Geschwülste erkennen, von denen nur wenige mehr als 1 cm im Durchmesser betragen. Diese wenigen liegen als etwa hühnereigroße, graurote, stellenweise hämorrhagisch infiltrierte Knollen meist am Rande des linken Leberlappens. Die Gallenblase ist intakt; ebenso vollkommen unverändert sind der Magen, das Pankreas, der Dickdarm und das Gehirn. Das Herz zeigt ausgesprochene braune Atrophie, ein weites Aortenostium, völlig normale Klappen. Die Milz ist von mittlerer Größe, blutarm. Beide Nieren lassen ausgesprochene Renculuszeichnung erkennen; daneben besteht starke Trübung der Rinde, keine Erweiterung im Becken. Da äußerlich in dem fettreichen Mesenterium mehrere erbsen- bis kirschgroße, markige, weiche Knötchen zu fühlen waren, so wurden diese ausgeschnitten, und es zeigte sich neben einem solchen eine bohngroße, von dicker Bindegewebschwiele eingeschlossene, verkäste Lymphdrüse, während der markige kleine Tumor daneben genau das Aussehen der in beiden Ovarien beschriebenen rundlichen Tumoren hatte. Der mitgeschickte Dünndarm wurde durch Spülen unter der Wasserleitung von seinem galligen, dünnen Kot gereinigt, wobei sich nichts Auffallendes ergab. Erst beim Abtrennen vom Mesenterium ließ sich im unteren Gebiet des Dünndarms eine ringförmige Einschnürung wahrnehmen, fast als hätte man einen dünnen Bindfaden hier zusammengezogen, und diese Rinne ließ durch das Peritoneum deutlich derbe Geschwulstknollen durchfühlen. Dieser Teil war weder äußerlich durch eine Erweiterung der zuführenden Schlinge auffallend, noch hatte er beim Durchspülen mit Wasser eine Erschwerung für den Durchtritt des Inhalts dargeboten. Nachdem indessen der Abschnitt eröffnet war, ergab sich doch eine deutliche Strikture, die durch einen weit in das Lumen vorspringenden Tumor, der dem mesenterialen Ansatz gegenüber seine Mitte hatte, hervorgerufen war. Der Befund ließ keinen Zweifel darüber, daß hier eine ringförmige Krebsstenose vorlag.

Ich nahm also zunächst an, daß dieses kleine, etwa 1 m oberhalb der Bauhinschen Klappe sitzende unscheinbare Carcinom vielleicht der Primärtumor sein könnte, von dem die anderen Geschwülste, ausschließlich der Uterusmyome, als Metastasen abstammten.

Die mikroskopische Untersuchung lehrte indessen etwas ganz anderes. 1. Die großen Knollen des Beckentumors enthalten zentral große, gelbe, total verfettete Abschnitte; die gut erhaltenen kortikalen Zonen sowie die kleinen akzessorischen Knoten bieten den Bau der Myosarkome in der für diese Tumoren typischen Mannigfaltigkeit. — Viele Schnitte zeigen die in Bündeln einander durchflechtenden glatten Muskelfasern mit leicht isolierbaren, sehr langen, schlanken Spindelzellen und langen, stäbchenförmigen Kernen genau so, wie sie in einfachen, gutartigen Uterusmyomen vorkommen. Der schon äußerlich hervortretende lappige Bau läßt sich auch im mikroskopischen Schnitte an der bindegewebigen Begrenzung der kleinen Bündelkomplexe wiedererkennen. An anderen Stellen sind die Zellen etwas größer, die Kerne oft von dreifacher Länge, wie Hobelspäne gedreht, so daß man wohl auf lebhaftere amitotische Abschnürung schließen darf. Mitosen habe ich bisher nicht gefunden, indessen lege ich bei der langen Zeitdauer nach dem Tode keinen Wert darauf. Auch in den Nachbarknollen, welche vom Haupttumor in den Muskel (wahrscheinlich ist es der M. ileopsoas) eingedrungen sind, gleicht das Bild meist demjenigen einfacher Myome, vielfach mit kernlosen, verfetteten Herden; hin und wieder ist der Reichtum an Zellen so groß und die Kernformen sind mehr platt und oval, daß auch das mikroskopische Aussehen für Sarkom spricht. Von den kleinen, derben, runden Lebermetastasen sind an frischen Präparaten einige 70 Knötchen untersucht worden, welche alle gleichartige Befunde von Myom- oder Myosarkomstruktur ergeben haben. An gehärteten Präparaten kleiner Myomknötchen sieht man in der Peripherie ebenso eine mehrfache Lage von Bindegewebsfasern als Grenze gegen das fettinfiltrierte Lebergewebe wie im Haupttumor an den Grenzen der kleinen Läppchen; die Leberzellen

1) Eine lithographische Tafel dieses Falles nebst ausführlicher Erörterung über den Ausgangspunkt des Myosarkoms findet sich in der Inaugural-Dissertation von Richard Teller. Greifswald 1904.

hart an dieser minimalen Bindegewebskapsel sind zum Teil fettfrei, in ihrer Gestalt aber unverändert; in vielen Knötchen besteht reiche Gefäßentwicklung.

Die Myome des Uterus sind zum größten Teile verkreidet. Von dem größten, relativ weichsten submukösen Myom des Fundus wird eine Scheibe gehärtet und geschnitten; die gefärbten Präparate sind deutlich verschieden von den beschriebenen Myosarkomen; es zeigen sich derbe, kernärmere Faserzüge mit sehr reichlichen Verkreidungsstellen; Uebereinstimmung besteht nur bezüglich der Anordnung der glatten Muskelfasern zu desmoid durchflochtenen Bändern. Die verkreideten Stellen sind sehr kernarm.

Der Krebs an der Striktur des Dünndarms enthält neben vielen kleinen Nestern indifferenter Epithelzellen zwei verschiedene Typen: 1. Epithelzapfen, welche in den äußersten Lagen kurze Zylinderzellen enthalten, während die indifferenten kleinen Epithelzellen der inneren Lagen Bindegewebe und Gefäße halbmondförmig oder je nach der Schnittrichtung ringförmig umgeben und zur Auflösung bringen. Dadurch werden teils Drüsenlumina vorgetäuscht, teils Gefäßquerschnitte zur Anschauung gebracht, deren Zentrum rote Blutkörperchen enthält, deren Wand aber von dicken Lagen epithelialer Zellen gebildet ist. Außer diesen Formationen, welche an die Bilder der glandulären Hautkrebse erinnern, finden sich solche vom Typus ganz weicher Medullarkrebse, mit zartem Stroma und sehr reichlichen größeren Alveolen, die mit polymorphen kleinen Krebszellen dicht erfüllt sind. Dieselben Anordnungen bei gleicher Form und Größe der Krebszellen wiederholen sich in den runden Knötchen des linken Eierstocks, in dem kirsch kerngroßen kugeligen Tumor des atrophischen rechten Ovariums und in den verschiedenen Metastasen im Mesenterium. Am ausgesprochensten sind die von dicken Krebszapfen umschlossenen Gefäßlumina in den größeren Knoten des linken Ovariums zu sehen, so daß einzelne dieser Gesichtsfelder stark an die hier kürzlich vom Ulcus rodens demonstrierten glandulären Formen erinnern, deren Auffassung als Endotheliome ich widerlegt habe. Alle Metastasen enthalten neben diesen mehr drüsenartigen Strukturen ausgesprochene Abschnitte vom Markschwammtypus, zartes Stroma, polymorphe Zellenhaufen.

Epikrise. Die Sektion der 67 jährigen Frau hat demnach drei vollkommen voneinander unabhängige Geschwulstarten ergeben: 1. multiple, vielfach verkreidete, intraparietale, submuköse und subseröse Uterusmyome von kleinem Umfange; 2. eine sehr umfangreiche Geschwulst, welche vom kleinen Becken aus sich zwischen den Blättern des linken breiten Mutterbandes hoch im retroperitonealen Gewebe nach aufwärts entwickelt hat, aber nirgends einen Zusammenhang mit dem Uterus oder seinen Adnexen erkennen läßt. Daß diese Geschwulst aus irgend einem muskulösen Mutterboden hervorgegangen ist, kann keinem Zweifel unterliegen; es fragt sich nur: aus welchem? Meines Erachtens kommen vornehmlich zwei Möglichkeiten in Betracht, indem man entweder 1. an ein subseröses Uterusmyom denken kann, welches bei weiterem Wachstum aus dem Uterus herausgetreten und in das breite Mutterband hineingerückt sein könnte, und 2. an eine überzählige Eierstocksanlage der linken Seite. Gegen die erste Deutung spricht einigermaßen die Lage, da der Tumor räumlich erheblich weit vom Uterus getrennt ist, und zwar durch so vollkommen normales Gewebe des breiten Mutterbandes, daß jedenfalls kein positiver Befund vorliegt, welcher die Annahme eines ursprünglichen Uterustumors stützen könnte. Die zweite Möglichkeit würde nur dann als wirklich bewiesen betrachtet werden können, wenn sich in dem großen, knolligen Myosarkom noch Reste von Eierstocksgewebe nachweisen ließen, was mir nicht gelungen ist. Im 54. Bande des Archivs für Gynäkologie hat Schultz-Schultzenstein einen im Greifswalder Pathologischen Institut untersuchten ähnlichen Fall, der eine 70 jährige Frau betraf, beschrieben. Hier handelt es sich ebenfalls um einen aus zahlreichen Knollen zusammengesetzten Geschwulstkomplex, der in seiner Lage eine außerordentliche Aehnlichkeit mit dem eben beschriebenen darbietet, sich aber durch den Mangel an Metastasen von ihm unterscheidet. Auch bei diesem knolligen Tumor fand Schultz-Schultzenstein keine nachweisbaren Reste vom Eierstock; er nimmt aber trotzdem an, daß ein drittes Ovarium vorhanden gewesen sei. Er beruft sich hierfür auf den Satz in Virchows Onkologie: „Da nun auch Myome des Eierstocks vorkommen, so ließe sich leicht denken, daß gelegentlich ein abgetrennter Teil des Eierstocks myomatös erkranken könnte.“ Außerdem zitiert Schultz-Schultzenstein eine Reihe von Mitteilungen, aus denen das Vorkommen akzessorischer Ovarien hervorgeht. Bei der Beweisführung stützt er sich ferner auf einen Fall von sarkomatös entartetem Eierstocksmiom, den ich durch Herrn Max Wolff in seiner Doktorarbeit 1895 habe mitteilen lassen. Hier

war der Ausgang der Geschwulst vom Eierstock ganz sicher, da das ganze Ovarium in den etwa mannskopfgroßen Tumor übergegangen war, und dennoch hatten sich trotz sorgfältigen Nachsuchens unter dem Mikroskope keine Reste von Ovarialgewebe mehr auffinden lassen. Es ist ja gewiß zuzugeben, daß schließlich alles Ovarialgewebe verschwunden sein kann; es ist auch möglich, daß ein kleiner Rest davon der mikroskopischen Untersuchung entgangen ist, wie es ja jedem erfahrenen Untersucher oft genug begegnet, daß erst nach langem vergeblichen Suchen in einem Gebilde, das augenscheinlich dem Ovarium entspricht, wirklich ein unzweifelhaftes Ovarialgewebe mit dem Mikroskope festzustellen ist. Es ist also sowohl für den Fall von Schultz-Schultzenstein als auch für den eben vorgestellten möglich, daß hier an der linken Seite ein Nebenovarium, vielleicht in rudimentärer Ausbildung, bestanden hat, nur läßt sich die Beweisführung nicht mit voller Sicherheit erbringen, und ich beschränke mich deswegen darauf, diese Entstehung als die am meisten wahrscheinliche anzunehmen.

Was die dritte Reihe von Geschwülsten angeht, so habe ich schon wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß bei dem Vorkommen doppelseitiger Eierstockscarcinome nicht selten der Primärtumor im Magen zu finden ist, und noch 1901 hat Rathert auf meine Veranlassung in seiner über dieses Kapitel handelnden Dissertation den Satz aufgestellt, daß man vor der Exstirpation beiderseitiger Ovarialcarcinome stets versuchen sollte festzustellen, ob es sich nicht etwa um Metastasen eines primären Magencarcinoms handle. In diesem Falle hat nun der Primärknoten an sehr ungewöhnlicher Stelle seinen Sitz im Dünndarm, und weder bei Lebzeiten noch bei der Sektion ist von diesem Primärtumor irgend etwas bemerkt worden.

Wenn man sich in die Lage versetzt, daß einer oder die beiden Eierstockskrebse Anlaß für eine Operation geboten hätten, und wenn sich der Operateur dann von dem Freisein des Magens überzeugt hätte, auch keine Erscheinungen für den Sitz eines Primärkrebses im Dünndarm sprachen, so hätte die große Gefahr vorgelegen, daß die Tumoren in irgend einer Weise auf die Bestandteile des Eierstocks bezogen und als doppelseitige primäre Carcinome oder gar Endotheliome ausgegeben worden wären. Wenn nämlich neben den metastatisch von einem Magenkrebs verschleppten Zellen, die im Stroma diffuse Wucherungen eingehen können, wirkliche aktive Proliferationen und Cystenbildungen in den Graafischen Follikeln vorhanden sind, so kann sehr leicht der ganze Tumor für ein von den Follikeln ausgegangener primärer Ovarialkrebs gehalten werden. Beide 1894 in der Dissertation von Robischon beschriebenen Fälle betrafen Frauen, die von Pernice operiert waren, und als mir die exstirpierten Ovarien vorgelegt wurden, war kein Zweifel über ihre Natur als Primärtumoren laut geworden. Die eine Frau ist später an Pyloruskrebs gestorben. Es ist also geboten, bei der Begutachtung auch von exstirpierten doppelseitigen Ovarialkrebsen zuerst stets auf einen Primärkrebs eines entfernten Organs, gewöhnlich des Magens, zu fahnden, und darauf bezieht sich die angeführte These in Ratherts Dissertation.

Außer diesem gynäkologischen Interesse ist der Fall jedenfalls dadurch in dem Kapitel der multiplen Primärtumoren von Bedeutung, daß er zeigt, wie von dem Myosarkom aus in die Nachbarschaft und in die Leber, von der krebsigen Darmstriktur aus in die Lymphdrüsen und Ovarien (auch wohl in die Rippe) Zellen verschleppt worden sind, die mit vollkommener Sicherheit in jedem Knötchen die Quelle, aus der sie entstammen, wiedererkennen lassen. Daß die Lymph- und Blutbahn Semina der beiden bösartigen Tumoren enthalten haben muß, ist unzweifelhaft, daß aber parasitäre Keime irgendwelcher anderen Abstammung als die Zellen der beiden Primärtumoren wirksam gewesen seien, ist nach den vorliegenden Befunden wohl als ausgeschlossen zu betrachten.