Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Bonn.

Das maligne Adenom der Leber.

Von Prof. Dr. Hugo Ribbert.

Das maligne Adenom der Leber ist eine charakteristische, scharf umgrenzte Geschwulstform. Es findet sich ausschließlich bei Leberzirrhose und wird eben deshalb sehr oft nicht diagnostiziert. In den meisten Fällen deutet kein sicheres klinisches Symptom auf seine Gegenwart hin. Die Beschwerden des Kranken werden auf die Zirrhose bezogen. An einen hinzugetretenen Tumor wird man dann denken, wenn einzelne Knoten sich stärker als die gewöhnlichen Höcker der zirrhotischen Leber vorwölben und von außen fühlbar sind. In sehr seltenen Fällen könnte eine Metastase in Teilen, die der Untersuchung zugänglich sind, auf die Neubildung hinweisen. Ihr Vorhandensein beschleunigt naturgemäß den Verlauf der Zirrhose, und so kann auch eine rasche Steigerung der klinischen Erscheinungen an die Geschwulst denken lassen.

Das anatomische Bild ist auffallend und typisch. Die Leber enthält viele, meist außerordentlich viele Knoten der verschiedensten Größe. Sie springen unter der Serosa vor und prominieren auf der Schnittfläche. Sie grenzen sich scharf gegen die Umgebung ab und drängen sich außerdem dem Auge durch ihre Farbe auf. Sie sind nämlich gewöhnlich grün, und zwar dunkel- bis hellgrün, daneben und in einzelnen Fällen vorwiegend gelbgrün, gelb, gelbbraun, also durch alle die Farben ausgezeichnet, die von der Gegenwart von Galle abhängen. Selten sind sie und immer nur einzelne unter ihnen weiß oder weißgelb. Dabei ist das zirrhotische Gewebe nicht oder doch nicht auffallend gallig tingiert. Daraus ergibt sich, daß die Farbe der Tumoren nicht etwa auf einem durch die Lebererkrankung bedingten Ikterus beruht. Sie ist vielmehr allein abhängig von der durch die Tumorzellen selbst erzeugten Galle, die sich vorwiegend in drüsenkanalähnlichen Lumina angehäuft findet. Denn mikroskopisch setzt sich die Neubildung aus Leberzellen zusammen, die nicht wie in der Norm einzeln hintereinander, sondern mehrreihig oder vielreihig nebeneinander liegen. Die so zusammengesetzten Zellbalken besitzen zentral gelegene Spalten und Kanäle, in die Galle abgeschieden wird und in denen sie sich ansammelt (vgl. meine Geschwulstlehre).

Diese Lumina können sich manchmal erheblich erweitern und auch dann strotzend mit dunkelgrüner Galle gefüllt sein. Dann ordnen sich die Zellen einschichtig, aber in großer Zahl um den Querschnitt der Oeffnung. Manchmal sind sie dann, wie oft auch schon um die engen Kanäle zylindrisch geformt und radiär gestellt.

Auch unter dem Mikroskop sind die Tumoren, die kleinsten wie die größten, stets deutlich gegen das Lebergewebe begrenzt. Uebergänge, die man hier und da zu sehen glaubte und die mehrfach beschrieben wurden, erweisen sich bei genauer Untersuchung als Täuschungen, bedingt durch das Heranwachsen der Tumorzellen an das Lebergewebe. Die Neubildung vergrößert sich also nur aus sich heraus. Es ist ja auch selbstverständlich, von allen anderen Bedenken abgesehen, daß ein rasch wachsender Tumor, wie das maligne Adenom, das angrenzende Gewebe viel eher verdrängt haben muß, ehe dieses Zeit gefunden haben konnte, eine völlig hypothetische Umwandlung in Tumorgewebe durchzumachen.

Die scharfe Grenze des Adenoms gegen das übrige Lebergewebe ist aber nebst den sogleich zu besprechenden intravaskulären Wachstumsvorgängen ein sicheres Kriterium der Geschwulstbildung. Sie zeigt, daß es sich wirklich um eine Neubildung, nicht nur um eine knotige Hyperplasie, d. h. um eine umschriebene lebhaftere Regeneration handelt, woran man ja in einzelnen Fällen vielleicht im ersten Augenblick denken könnte. Solche Hyperplasien sind in das sonstige Lebergewebe stets regelmäßig wie andere nicht hyperplastische Teile eingefügt. Sie bilden keine scharf umgrenzten, deutlich abgehobenen Knoten. Im übrigen können sie histologisch manchmal eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Tumorgewebe haben. Die Leberzellen in ihnen werden zuweilen auch mehrreihig angeordnet, und in den so entstehenden Zellsträngen können sich auch Lumina bilden. Aber solche Befunde bedeuten nicht etwa einen Uebergang in Geschwulstgewebe, sie sind nur der Ausdruck eines lebhafteren (regenerativen) Wachstums und werden auch bei experimentell erzeugten Regenerationen beobachtet.¹⁾ Sie überraschen uns auch keineswegs, da rasch wachsende Leberzellen in allen Fällen, bei Regeneration wie in den Adenomen, ähnliche Bildungen liefern müssen, die allerdings in den Geschwülsten besonders extrem ausgeprägt zu sein pflegen. Ein Tumor ist aber erst dann gegeben, wenn die Wucherung selbständig erfolgt, unabhängig von dem übrigen Lebergewebe und in scharfem Gegensatz zu ihm. Ueber diese Art des Wachstums habe ich mich in meiner Geschwulstlehre ausgesprochen und gehe deshalb hier nicht weiter darauf ein. Hier kommt es mir nur darauf an, über die scheinbare Multiplizität der Tumoren und ihre damit in Beziehung stehende Genese, sowie über ihre Benennung einige Auseinandersetzungen beizubringen.

Die primäre Multiplizität der Adenome ist in doppelter Hinsicht scheinbar. Einmal nämlich handelt es sich überhaupt nicht um zahlreiche oder zahllose einzeln für sich abgesetzte Knoten, sondern alle oder die meisten von ihnen sind lediglich Durchschnitte durch Geschwulststränge, die dem mit Tumormasse ausgefüllten und dadurch dilatierten Pfortadersystem entsprechen. Es ist ja bekannt, daß die Neubildung sehr gern in die Lebergefäße, in Pfortader und Lebervene hineinwuchert und im letzteren Falle zuweilen in den rechten Vorhof hineinragt. Bevorzugt aber ist die Pfortader, in der die Geschwulst von irgendeiner mehr peripherischen oder dem Hilus nahe gelegenen Einbruchsstelle aus fortdauernd sich ausbreitet, und zwar sowohl mit dem Blutstrom in die Leber hinein wie gegen ihn in den Hauptstamm der Porta. Ich habe mehrere Fälle gesehen, in denen es gelang, die Tumormasse so aus dem Verzweigungsgebiet der Pfortader auszuspülen, daß weitaus der größte Teil der Geschwulst entfernt wurde.

In anderen Fällen handelt es sich wirklich vorwiegend oder allein um isolierte Knoten, aber auch dann nicht um primär multiple Neubildungen. Auch das ist ja bekannt, daß, wenn irgendwo ein Einbruch in die Pfortader stattgefunden hat, das vorbeiströmende Blut kleine Teilchen der stets weichen

¹⁾ Ueber Neurasthenie, Sammlung klinischer Vorträge 1906, No. 426 u. 427. Ueber die Entstehung der Halluzination und des Wahnes, Neurologisches Zentralblatt 1905, No. 23.

¹⁾ Ribbert, Archiv für Entwicklungs-Mechanik, Bd. 18.

Neubildung abreißen und mit sich fortnehmen kann. Wo sie sich festsetzen, entstehen dann sekundäre Knoten. Das ist besonders charakteristisch, wenn der primäre Tumor neben dem Hauptstamm der Pfortader entstand und in ihn hineinwuchs. Ich sah einen Fall, in dem der in das Gefäß hineinragende Geschwulstkörper als weiche, zottige, das Lumen nur wenig einengende Masse flottierte und in dem die ganze Leber mit zahlreichen Knoten durchsetzt war, die alle den Umfang etwa einer Haselnuß nicht überschritten. Der primäre Tumor war apfelgroß.

Eine derartige sekundäre Verbreitung in der Leber ist aber auch dann möglich, wenn der Einbruch nicht in den Hauptstamm, sondern in einen Ast vor sich ging und wenn dieser dadurch verstopft wurde. Dann kann allerdings in sein eigenes Gebiet eine Metastasierung nicht mehr stattfinden. Aber wenn die Geschwulst dem Blutstrom entgegen bis zur Abgangsstelle des Astes wucherte und in den Stamm, von dem er abging, hineinragt, dann können Teile in dessen Verbreitungsbezirk hineingeschleudert werden. Das ist aber, was man auf den ersten Anblick nicht erwarten sollte, auch dann möglich, wenn jener Ast nicht bis zum Stamm ausgefüllt wurde. Denn in dem noch freien Teil des Astes steht das Blut nicht etwa still. Vielmehr entstehen in ihm unregelmäßige Strömungen, Wirbel, die Teile des weichen Tumormaterials ablösen, ausspülen und dem Blute des Stammgefäßes beimischen. Man kann sich davon leicht an einem geeigneten Modell, z. B. einer dichotomisch sich teilenden Glasröhre überzeugen. Schließt man den einen Zweig ab, füllt ihn z. B. mit farbiger Flüssigkeit und läßt nun durch den Stamm des Glasrohres Wasser einströmen und durch den zweiten Zweig ausfließen, so sieht man, wie durch wirbelförmig in den ersten Zweig eindringendes Wasser dieser allmählich ausgespült wird. So wird es auch in den Lebergefäßen geschehen, und je mehr Pfortaderäste mit Tumormasse in der angegebenen Weise versehen sind, um so ausgedehnter wird die Ausspülung eintreten und um so größere Lebergebiere werden durch Verschleppung der Tumorteile mit sekundären Knoten versehen werden.

Sind auf diese Weise zahllose Geschwülste entstanden, die sich rasch vergrößern und das Lebergewebe und somit das in ihm enthaltene Gefäßsystem komprimieren, so kann die Zirkulationsstörung so hohe Grade erreichen, daß ausgedehnte Nekrosen die Folge sind. So waren in jenem Falle, in dem die Neubildung in den Pfortaderstamm eingebrochen war, fast alle Knoten und fast das ganze Lebergewebe abgestorben. Das ist selbstverständlich auch dann möglich, wenn die Pfortader ausgedehnt durch kontinuierliche Wucherung verlegt ist.

Diese hier betonte Verbreitung des Tumors in der Leber ist nun freilich in den Grundzügen nichts Neues, aber sie wird nicht überall genügend betont und nicht so in allen Einzelheiten beachtet, wie ich es tue. Sie ist aber von nicht geringer Bedeutung für die Frage nach der Genese des Adenoms. Denn sie lehrt, daß wir die Entstehung der Neubildung nicht an jede einzelne Stelle zu verlegen haben, wo wir einen Knoten antreffen, daß wir vielmehr in letzter Linie nur einen einzigen Ort anzunehmen haben, an dem sich die Geschwulst bildet, einen primären Knoten, von dem die anderen abhängen. Das läßt sich aus den Größenverhältnissen in den meisten Fällen leicht entnehmen. Es findet sich gewöhnlich ein Tumor, der so wesentlich größer ist als alle übrigen, daß er notwendig als der erste angesehen werden muß. Und wenn etwa die Größenunterschiede nicht so erheblich sind, so spricht doch nichts dagegen, daß einer der Tumoren der erste war, denn es ist ja begreiflich und bekannt, daß die sekundären Tumoren manchmal schneller wachsen als die primären.

Nun könnte man ja freilich einwenden, daß in einer Leber, in der sich ein Tumor bildet, auch andere selbständig entstehen könnten. Das läßt sich natürlich nicht bestreiten, aber in den weitaus meisten Fällen hat jene Ueberlegung Berechtigung, die den größten Knoten als den primären ansieht. Man braucht ja nur folgendermaßen vorzugehen. Die kleinsten, manchmal mikroskopisch kleinen Geschwülstchen sind selbstverständlich abhängig von den älteren. Gehen wir aber einige Wochen zurück, so waren sie noch nicht da, und die nächstgrößeren waren damals noch so klein, wie die kleinsten jetzt

sind. Sie mußten also damals auch wieder von den umfangreicheren abgeleitet werden, und so können wir weiter zurückgehen bis zu dem ersten Tumor, von dem alle anderen abstammen.

Anders wäre es natürlich, wenn die kleinsten Knoten jedesmal als beginnende, aus dem Lebergewebe aufs neue entstehende Bildungen aufzufassen wären. Aber das ist ja, wie ich betonte, nicht der Fall. Die scharfe Grenze zeigt deutlich, daß es sich unzweifelhaft um Produkte handelt, die an dem Ort ihres Wachstums fremd sind und aus Keimen hervorgingen, die dorthin verschleppt wurden.

Damit aber kommen wir zu folgenden Ueberlegungen. Die Tumorgenese kann unmöglich auf die Bedingungen der Leberzirrhose im allgemeinen bezogen werden, etwa in dem Sinne, daß die entzündlichen Prozesse den Reiz abgäben, den man so gern für die Entstehung von Geschwülsten allein verantwortlich macht. Denn es wäre dann nicht einzusehen, weshalb nicht zahllose Tumoren gleichzeitig entstehen sollten, da ja der Reiz doch durch die ganze Leber hindurch gleichmäßig wirksam sein würde. Aber es entsteht eben primär nur ein Tumor. An der Stelle, an der er sich entwickelt, müssen also besondere Umstände maßgebend sein. Ich suche sie darin, daß gerade dort ein Lebergewebsbezirk ausgeschaltet wird und dann selbständig wuchert. Auf ein Selbständigwerden eines Keimes kommt es ja hier wie bei jeder Geschwulstbildung an.

Nun vermag ich freilich nicht anzugeben, wie eine solche Ausschaltung vor sich geht und weshalb sie nur an einer Stelle (oder doch nur an wenigen) erfolgen würde. Aber es handelt sich doch immerhin um einen Vorgang, der besondere lokale Bedingungen erfordert und nicht aus den Verhältnissen der Zirrhose ohne weiteres sich ergibt, der also nicht wie eine Reizwirkung überall in dem Organe sich geltend machen müßte.

Ich will aber nicht unterlassen, noch auf eine besondere Möglichkeit hinzuweisen. Weitaus die meisten Tumoren gehen auf Entwicklungsstörungen zurück. Aber es bedarf bei manchen Tumoranlagen, so z. B. bei den weichen Naevi, aus denen die Melanome hervorgehen, noch besonderer entzündlicher oder mechanischer Einwirkungen, um die Geschwulst zur Entwicklung gelangen zu lassen. Etwas Ähnliches kann auch für die malignen Adenome in Betracht kommen. Es gibt nämlich bekanntlich in der Leber kongenitale einzelne oder mehrfache Adenome oder umschriebene Hyperplasien, die sich aus mehrreihigen, manchmal mit kleinem Lumen versehenen Zellbalken aufbauen und für gewöhnlich bedeutungslos bleiben. Wenn nun aber in derartigen Lebern eine Zirrhose entsteht, so ist es denkbar, daß nun gerade diese kongenitalen mehr oder weniger weitgehend ausgeschalteten Bezirke in Wucherung geraten und so die malignen Adenome liefern. Vielleicht befremdet dieser Gedanke im ersten Augenblick, aber er scheint mir nicht so fern zu liegen. Jedenfalls würde dieser Zusammenhang es erklären, weshalb für gewöhnlich nur ein primärer Tumor entsteht und weshalb die malignen Adenome gegenüber der Häufigkeit der Zirrhose so sehr selten sind.

Nun noch einige Bemerkungen über die Benennung des Tumors. Ich gebrauche in Uebereinstimmung mit Frohmann die Bezeichnung malignes Adenom. Von anderer Seite, z. B. von Siegenbeek van Henkelom, wird der Name Adenokarzinom vorgezogen. Das halte ich nicht für richtig.

Wir müssen in der Leber zwei Arten epithelialer maligner Tumoren scharf auseinanderhalten, nämlich auf der einen Seite die hier besprochene Neubildung, auf der andern das eigentliche Karzinom. Letzteres enthält entweder kubische Epithelien und aus ihnen aufgebaute solide Alveolen oder Zylinderzellen und ist dann gebaut wie ein Zylinderzellenkarzinom anderer Organe. Wer nun die Zylinderzellenkrebs Adenokarzinome nennen will, der kann diese Bezeichnung auch auf die gleichartigen Tumoren der Leber anwenden. Dann ist dieser Name aber eben für sie reserviert und darf nun nicht mehr auf die Geschwulst angewendet werden, die hier zur Erörterung steht und die ganz etwas anderes bedeutet als das Karzinom.

Der gewöhnliche primäre Krebs der Leber, der ja nicht

häufig vorkommt, ist unzweifelhaft von dem Epithel der Gallengänge, sei es normaler oder in ihrer Entwicklung gestörter, abzuleiten. Das beweist einmal der Umstand, daß der Tumor sich manchmal nahe dem Hilus der Leber findet und hier in so deutlicher Abhängigkeit von einem größeren Gallengang steht, daß seine genetische Beziehung zu ihm nicht in Frage steht. Er verhält sich dann zu ihm ebenso wie die extrahepatischen Gallengangskarzinome zu den Gängen, an denen sie sitzen. Daß man aber die genetischen Verhältnisse in den dem Hilus benachbarten primären Leberkarzinomen so deutlich erkennen kann, liegt daran, daß der Krebs gern schon so früh eine Verlegung der Gallengänge und damit den Tod herbeiführt, daß er noch keinen großen Umfang erreichen und somit den Ausgangspunkt noch nicht völlig verwischen konnte.

Sodann aber lehrt auch die Beschaffenheit des den primären Krebs aufbauenden Epithels seine Abkunft von den Gallengängen. Mit deren Zellen stimmen die seinen überein oder sie lassen sich leicht auf sie beziehen, sodaß man auch innerhalb der Leber, wo größere Gallengänge nicht mehr vorkommen, die Herkunft der Neubildung noch ausreichend feststellen kann.

Selbstverständlich darf man aber nicht daran denken wollen, einen etwa vorhandenen Zusammenhang von Krebszellen mit mikroskopischen Gallengängen im Sinne einer Ableitung von ihnen aufzufassen. Denn diese Verbindungen würden ja stets nur sekundärer Natur sein, zustande gekommen durch Heranwachsen der Krebszellen an die Gallengangsepithelien. Der in der Literatur mehrfach niedergelegte Versuch, auf diesem Wege die Genese des Karzinoms von den Gallengängen zu beweisen, ist völlig wertlos.

Es genügt aber auch vollkommen das morphologische Verhalten der Krebszellen. Denn sie sind keinesfalls Leberzellen und können auch nicht aus ihnen, sondern nur aus Gallengangsepithelien hervorgegangen sein. So wird es ja auch allgemein aufgefaßt, aber freilich oft mit der eben erwähnten falschen Begründung.

Die Zellen unseres Tumors aber sind Leberzellen. Sie sind ihnen morphologisch sehr ähnlich oder sie stimmen mit ihnen ganz überein. Und daraus ergibt sich die Berechtigung, den Tumor malignes Adenom zu nennen. Den Namen Adenokarzinom könnte man höchstens dann anwenden, wenn er nicht schon für das primäre Zylinderzellenkarzinom festgelegt wäre. So aber würde er nur zu Verwechslungen führen. — Eine reinliche Scheidung der Neubildungen voneinander ist aber unbedingtes Erfordernis für ihr Verständnis. Jede Art ist für sich scharf umgrenzt. Ein Uebergang der einen in die andere kommt nicht vor.

Zusammenfassung. Das maligne, aus gallebildenden Leberzellen aufgebaute Adenom der Leber ist eine durchaus charakteristische Tumorform und darf nicht mit dem von den Gallengangsepithelien abzuleitenden primären Leberkarzinom verwechselt werden. Es bildet zunächst einen primären Knoten, von dem aus die Verbreitung in die übrige Leber stattfindet, und zwar entweder durch kontinuierliches Wachstum in den Gefäßen oder durch Metastasierung auf dem Wege der Pfortader. Der primäre Knoten nimmt entweder von Leberzellen, die durch die Zirrhose ausgeschaltet wurden, oder vielleicht auch von vorher bestandenen knotigen Hyperplasien seinen Ausgang.