IV.

Pathologische Anatomie und Diagnose des Krebses.¹⁾

Von

D. von Hansemann.

M. H.! Ich bin beauftragt, Ihnen über die Pathologie und Diagnose des Krebses einen Vortrag zu halten, der etwa eine Stunde Zeit umfasst, und Sie werden begreifen, dass sich dieses Thema, mit dem Bücher gefüllt sind, in so kurzer Zeit auch nicht annähernd erschöpfen lässt. Es wird daher für mich darauf ankommen, Ihnen die Punkte hervorzuheben, die sich in bezug auf die Anschauung über die Krebslehre seit der Zeit, da Sie selbst diese Studien betrieben haben, und vor allen Dingen in neuerer Zeit geändert haben. Das betrifft nun zunächst schon den Namen Krebs. Vor noch nicht langer Zeit war es allgemein üblich, nur die Carcinome als Krebs zu bezeichnen, aber als man sich dem Studium der bösartigen Geschwülste in ausgedehnterem Masse zuwendete, da suchte man nach einem Schlagwort und wählte hierzu das Wort „Krebs“. So entstand das Deutsche Zentralkomitee für Krebsforschung, in dessen Auftrage ich hier vor Ihnen rede. So entstand die Internationale Vereinigung für Krebsforschung, die sich über die ganze Welt erstreckt, so entstand auch die Zeitschrift für Krebsforschung. An allen diesen Stellen befasst man sich nicht allein mit dem, was man früher als Krebs bezeichnete, sondern mit den malignen Geschwülsten überhaupt, und so gewinnt das Wort Krebs allmählich immer mehr die Bedeutung einer bösartigen Geschwulst, gleichgiltig welche Struktur dieselbe besitzt. Das ist kein Vorteil für die Forschung. Aber die Sprache ist konventionell, sie entwickelt sich gewohnheitsgemäss durch Tradition, unbekümmert um wissenschaftliche Forschung und strenge Logik, und so wird auch heute ein Einspruch gegen diesen Missbrauch des Wortes Krebs wenig mehr nutzen. Der Sprachgebrauch wird darüber hinweggehen und wird das Wort Krebs immer

1) Vortrag, gehalten am 23. Mai 1910.

mehr verallgemeinern als Sammelbegriff für alle bösartigen Geschwülste. Das wird um so mehr geschehen, als man sich in der Tat daran gewöhnt hat, die bösartigen Geschwülste von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu betrachten, und weil sich tatsächlich herausgestellt hat, dass die verschiedenen bösartigen Geschwülste solche einheitlichen Gesichtspunkte aufweisen.

Während man so auf der einen Seite eine Zusammenfassung aller bösartigen Geschwülste unter eine Gruppe erstrebt hat, hat man in den Unterabteilungen eine sorgsamere Einteilung vorgenommen. Es war früher Gebrauch, alle bösartigen Geschwülste in Carcinome und Sarkome einzuteilen. Das war oft nur mit grossen Schwierigkeiten möglich, und nur zwangsweise liessen sich manche Geschwulstarten in die Gruppe der Carcinome oder Sarkome subsummieren. Bei genauerem Studium erwies sich diese Schwierigkeit so gross, dass man eine Reihe von weiteren Gruppen bösartiger Geschwülste statuiert hat, z. B. die papillären Geschwülste, die endothelialen Geschwülste, die malignen Teratome, zuweilen auch einzelne Geschwulstarten als besondere Genera für sich aufstellte, wie z. B. die Hypernephrome und die Chorionepitheliome, die sich keiner der anderen Geschwulstgruppen unterordnen lassen.

Eine weitere schwierige Aufgabe ergab sich aus dem Begriff der Bösartigkeit selber. Von vielen Seiten wurde mit Recht hervorgehoben, dass zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten eine scharfe Grenze nicht besteht, und schon Virchow betonte, dass die Bösartigkeit einer Geschwulst nicht als Grundlage für eine Geschwulsteinteilung dienen könnte. Aber für die praktische Betrachtung ist ja gerade die Anschauung, ob bösartig oder nicht, von aller grösster Bedeutung, und deswegen konnte man gerade von diesem praktischen Gesichtspunkt aus nicht umhin, die bösartigen Geschwülste gesondert zu betrachten und auch besonders zu definieren. Nun ist es unzweifelhaft, dass der Begriff der Bösartigkeit kein anatomischer Begriff ist, sondern ein physiologischer. Denn bösartig bedeutet das zerstörende Wachstum in die Umgebung ohne physiologischen Abschluss, und die Fähigkeit, Metastasen zu bilden. Da jedoch gerade dem Anatomen die Pflicht oblag, die Bösartigkeit der Geschwülste festzustellen, und zwar gerade in den zweifelhaften Fällen, in denen der Kliniker zu einer sicheren Diagnose nicht kommen konnte, so musste man sich bemühen, anatomische Kriterien aufzufinden für den physiologischen Begriff der Bösartigkeit. Das ist schon von vornherein geschehen, indem man das zerstörende Wachstum in die Umgebung an der Basis der Geschwülste nachzuweisen suchte, und daraus ergab sich die Definition der Carcinome als alveoläre Geschwülste. Denn in Wirklichkeit sind die Carcinome zunächst durchaus nicht alveolär gebaut. Dieser alveoläre Bau, der von allen älteren Histologen hervorgehoben wird, ist für die im Ent-

stehen begriffene Geschwulst vielmehr eine Täuschung, die darauf beruht, dass die in Zusammenhang stehenden, nach allen Richtungen wachsenden Krebszapfen bei der Schnittführung in verschiedener Richtung getroffen werden und dadurch als alveolär angeordnete Parenchyminseln erscheinen. Serienschnitte haben gezeigt, dass das erste Wachstum eines Carcinoms immer per continuitatem geschieht, bei dem sogenannten monozentrischen Carcinom von einer Stelle aus, bei dem plurizentrischen von mehreren Stellen aus. Erst im weiteren Verlauf lösen sich an der Basis einzelne Zellen los. Sie werden entweder von dem entgegenwachsenden jungen Granulationsgewebe abgetrennt, oder sie geraten durch Eigenbewegung in die Lymphspalten und Lymphbahnen und erzeugen nun durch weitere Wucherung neue Geschwülste entweder in unmittelbarer Umgebung der Muttergeschwulst oder an entfernten Körperstellen. Dieses wirklich alveoläre Wachstum ist also im Grunde schon der Ausdruck einer Metastasenbildung, und an jeder einzelnen Metastase vollzieht sich wiederum dasselbe wie bei der Muttergeschwulst. Auch hier ist das Wachstum zunächst ein kontinuierliches und wird erst im weiteren Verlauf ein diskontinuierliches, ein alveoläres, metastasierendes. Während also die alten Anatomen die Carcinome als alveoläre Geschwülste mit einer deutlichen Trennung in Parenchym und Stroma definierten und sie deswegen als organoide Geschwülste bezeichneten, und auf der anderen Seite die Sarkome im wesentlichen als modifizierte Binde substanzgeschwülste definierten, bei denen man Stroma und Parenchym nicht von einander scheiden konnte, so lässt sich diese Differenz der Definition heutzutage nicht mehr aufrecht erhalten. Dazu kommt noch, dass auch für die Sarkome nachgewiesen wurde, dass dieselben ebenso ein Stroma besitzen wie die ausgebildeten Carcinome, wenn auch dieses Stroma weniger distinkt hervortritt und mit den Parenchymzellen in engerem Zusammenhang steht. Es bedurfte also auch hier neuerer Definitionen. Man hat versucht, das in verschiedener Weise vorzunehmen, und eine Zeitlang war die herrschende Meinung die, dass man die Geschwülste vom histogenetischen Standpunkt aus definieren müsse, d. h. dass die Carcinome epitheliale Geschwülste, die Sarkome Binde substanzgeschwülste seien. Da ergab sich aber die Schwierigkeit, dass es Geschwülste gibt, nämlich solche, die von den Endothelien ausgehen, die je nach ihrer Entwicklung nach der alten Definition wie Carcinome oder Sarkome aussehen könnten, so dass sich also tatsächlich die Bilder endothelialer Carcinome und Sarkome ergaben. Man konnte also sowohl der Struktur wie dem Verlauf nach echte Carcinome feststellen, die nicht von den Epithelien ihren Ausgang nahmen, sondern von einer Binde substanz. Dadurch ergab sich die Notwendigkeit zu der morphologischen Definition zurückzukehren und die histogenetischen Kenntnisse der einzelnen Geschwulst je nach Möglichkeit in der Namengebung hinzuzufügen. Infolge-

dessen entstanden auch die Begriffe des Carcinoma endotheliale und des Carcinoma epitheliale, des Adenoma epitheliale und endotheliale, des Sarcoma endotheliale und des Sarkoms der übrigen Bindesubstanzen, die je nach ihrem Ursprung als Fibrosarkome, Chondro-Osteosarkome, Myosarkome, Gliosarkome, Lymphosarkome, Myelome usw. bezeichnet wurden. Auch manche zufälligen Ereignisse, die in den Geschwülsten sich abspielen, gaben Veranlassung zu Namengebungen, die z. T. aus der älteren Nomenklatur entnommen wurden, so z. B. das Kankroid, das Carcinoma gelatinosum oder colloides, der Skirrhus, das Myxosarkom, das Melanosarkom, das Zylindrom oder Syphonon usw. Auch werden die alten Namen, nach der Form der Zellen beibehalten, z. B. Zylinderzellenkrebs, Plattenepithelkrebs, Riesenzellensarkom, Spindelzellensarkom usw.

Nun fragte man sich aber, woher kommt es, dass manche Geschwülste umschrieben bleiben während ihres ganzen Verlaufs, dass sie nach einiger Zeit aufhören zu wachsen und stationär werden, dass sie niemals Metastasen machen, während andere Geschwülste gerade das Gegenteil zeigen, d. h. sich als maligne erweisen. Viele Erklärungsversuche sind in dieser Beziehung gemacht worden. Man hat eine zeitlang geglaubt, dass diese eigentümliche Erscheinung der Malignität nicht den Geschwulstzellen selbst inhärent sei, sondern aus Eigenschaften der Umgebung abzuleiten seien. Eine geringere Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes sollte das Hineinwachsen der epithelialen Gewebe ermöglichen, eine Entzündung in dem Bindegewebe sollte dasselbe so auflockern, dass das Gleichgewicht zwischen Bindegewebe und Epithel zerstört sei und das letztere ein Uebergewicht gewönne. Auch allgemeine Konstitutionsanomalien, Schwächungen des gesamten Körpers durch das Alter oder andere Krankheiten wurden in die Betrachtung hineingezogen. Aber alles das erwies sich bei weiteren Untersuchungen als nicht ausreichend für die Erklärung, vielmehr kam man immer wieder darauf zurück, dass die Eigenschaft der Malignität eine den Parenchymzellen der Geschwulst inhärente sein müsste, d. h. dass die Zellen sich geändert haben müssten, dass sie unbeschränkt weiter wuchernd die Fähigkeit gewannen, auch an anderen Orten existieren zu können, als ihnen normalerweise zukommt, mit anderen Worten, dass sie eine grössere selbständige Existenzfähigkeit bekommen. Die Beobachtung der Geschwulstzellen, und zwar speziell die Vergleichung mit ihren Mutterzellen zeigte aber weiter, dass in allen ausgesprochenen Fällen eine formale Differenz zwischen den Geschwulstzellen und den Mutterzellen bestand, und zwar in dem Sinne einer geringeren Differenzierung. Nach dieser Erkenntnis liess sich der Begriff der Bösartigkeit in etwas anderer Weise definieren, als das früher geschehen war. Während man früher nur imstande war, eine Definition der Bösartigkeit für die grobe Morphologie der Geschwülste zu geben, konnte man dieselbe jetzt auf die einzelnen Zellen ausdehnen,

und zwar in der Weise, dass man sagte, die Zellen bösartiger Geschwülste zeigen eine geringere Differenzierung und eine grössere selbständige Existenzfähigkeit als die Mutterzellen, von denen sie ihren Ausgang genommen haben. Das ist also dasjenige, was man als Anaplasie bezeichnet hat. Auch in dieser Definition drückt sich durchaus der physiologische Charakter der Bösartigkeit aus, und es war deswegen weiter notwendig, zu untersuchen, wie weit diese Zelleigenschaften morphologisch zum Ausdruck kommen. Es ist von vornherein klar, dass die grössere selbständige Existenzfähigkeit nur dadurch einen morphologischen Ausdruck gewinnen kann, dass wirklich Metastasen vorhanden sind. Dadurch gewann die geringere Differenzierung auch eine Bedeutung für diejenigen Fälle, wo eine Metastasenbildung noch nicht eingetreten war. Allerdings musste man von vornherein einsehen, dass diese geringere Differenzierung nicht in allen Fällen erkannt werden kann. Sie kann nur erkannt werden, wenn sie so weit vorgeschritten ist, dass sie für unser Erkennungsvermögen schon sichtbar ist, und deswegen ist es zuzugeben, dass es manche Fälle gibt, bei denen diese geringere Differenzierung nicht sichtbar ist. Sie kann ferner aber auch nur für diejenigen Fälle erkannt werden, wo es sich um Zellarten handelt, die morphologisch so weit ausgebildet sind, dass eine geringere Differenzierung an ihnen sofort in die Erscheinung tritt. Es gibt aber eine grosse Zahl von Zellarten, die für diese Betrachtungen ungünstig gebaut sind. Deswegen ist es so sehr schwierig, ein zellreiches Fibrom von einem Fibrosarkom zu unterscheiden. Ja es können unter Umständen schon Schwierigkeiten entstehen, eine gewöhnliche Granulationsgeschwulst oder einen syphilitischen Tumor von einem Sarkom zu unterscheiden. Daher besteht die Schwierigkeit, chronische Lymphdrüsenhyperplasien und leukämische Geschwülste vom Lymphosarkom histologisch abzutrennen. Daher kann man auch alle diejenigen Geschwülste von sehr geringer Anaplasie in jugendlichem Stadium nicht als maligne definieren.

Hiermit sind die Grenzen der histologischen Diagnose gegeben. Die Diagnose der Bösartigkeit ist ohne weiteres zu stellen, wenn Metastasen vorhanden sind. Der Begriff der gutartig metastasierenden Geschwulst, der wiederholt aufgestellt wurde, erwies sich stets als eine *Contradictio* und beruhte auf einer irrtümlichen Betrachtungsweise. Die Diagnose der Bösartigkeit ist auch in allen denjenigen Fällen ohne weiteres zu stellen, wo schon in der Tiefe der Geschwulst ein isoliertes Fortwuchern mit Zerstörung der umliegenden Gewebe makroskopisch oder mikroskopisch zu erkennen ist. Aber der Begriff der Anaplasie hat es auch für eine grosse Zahl weiterer Fälle ermöglicht, die Diagnose auch in solchen Fällen zu stellen, wo das Wachstum sich noch im Stadium der Kontinuität befindet und wo nur ganz kleine Partikel der Geschwulst zur Untersuchung vorliegen. Gerade durch die Betrachtungen über die Anaplasie

der Geschwulstzellen ist es heutzutage möglich, die sogenannte Stückchen-diagnose d. h. die Diagnose an exzidierten, ausgeschabten oder spontan entleerten Teilen einer Geschwulst zu stellen. Aber dort, wo alle diese Kriterien nun fehlen, da hört die Möglichkeit der objektiven histologischen Diagnose auf, und man würde hier in der Tat an der praktischen Grenze angekommen sein, wenn nicht noch ein weiteres Moment hinzukäme, das allerdings nicht rein objektiv ist, sondern auf der subjektiven Grundlage der Erfahrung beruht. Gewiss wird es häufig schwierig sein, eine gewöhnliche Pachydermie, eine atypische Epithelwucherung von Carcinom zu unterscheiden. Gewiss ist es häufig schwierig und ganz unmöglich, die Fibrome gegen die Fibrosarkome scharf abzugrenzen, manche Chondrome als maligne Geschwülste zu erkennen, die malignen Myome von den gutartigen zu unterscheiden, vor allen Dingen wenn nur kleine Teile von der Geschwulst zur Untersuchung vorliegen. Aber die Erfahrung lehrt, dass die Myome des Magendarmtrakts gewöhnlich bösartig sind, vor allen Dingen wenn sie eine ungewöhnliche Grösse haben, während diejenigen des Uterus nur äusserst selten sarkomatösen Charakter annehmen. Die Erfahrung lehrt, dass Hypernephrome in allen Fällen als suspekt zu gelten haben in bezug auf die Malignität. Besonders bei den endothelialen Geschwülsten sind die Erfahrungstatsachen von grösster Bedeutung, denn gerade bei den endothelialen Geschwülsten lässt sich die Bösartigkeit niemals durch histologische Untersuchung allein statuieren. Da lehrt nun die Erfahrung, dass die carcinomähnlichen Endotheliome der Haut wohl lokal destruierend wachsen, aber sehr selten Metastasen machen. Die carcinomähnlichen Endotheliome des Rachens sind sogar bisher immer nur als ganz gutartige Geschwülste beobachtet worden. Das Chondroadenom der Parotis, das viele ebenfalls zu den endothelialen Geschwülsten rechnen, ist nur in seltenen Ausnahmen bösartig. Dagegen sind die endothelialen Geschwülste der Muskelfascien und diejenigen der Ovarien stets bösartig, ebenso wie die adenomähnlichen Endotheliome des Knochenmarks, der Lymphdrüsen, des Ovariums und der Niere. Auch bei den papillären Kystomen ist die Entscheidung, ob bösartig oder gutartig, aus der Form der Zelle nicht ohne weiteres zu stellen. Aber auch hier lehrt die Erfahrung, dass die soliden papillären Kystome der Ovarien immer bösartig sind, die nicht soliden häufig nur eine lokale Malignität besitzen oder ganz gutartig sind. In der Niere kann man im allgemeinen sagen, dass die groben papillären Kystome gutartige Geschwülste sind, während die feinen papillären eine ausserordentliche Malignität besitzen. In der Mamma sind die papillären Kystome immer bösartig. Die Gliome des Gehirns sind, selbst wenn sie stark zellulär entwickelt sind, fast niemals maligne, diejenigen des Rückenmarks öfter, diejenigen der Retina stets. Diese und noch viele andere Erfahrungstatsachen ermöglichen es also, dass in

manchen Geschwulstarten, selbst da wo die grob anatomische Betrachtung, die histologische Untersuchung der Grenzschichten und das Studium der Anaplasie nicht zum Resultat führen, doch die Diagnose auf die Malignität noch gestellt werden kann.

An dieser Stelle möchte ich noch auf einige andere Umstände hinweisen, die für die Diagnosenstellung von Bedeutung sind. Was zunächst die Kernteilungsfiguren in Geschwülsten betrifft, so ist deren Zahl niemals beweisend für die Bösartigkeit. Man würde daraus nur einen Schluss ziehen können auf das schnelle Wachstum des Gewebes. Ebenso sind pathologische Kernteilungsfiguren an und für sich nicht charakteristisch für die bösartigen Geschwülste, aber wenn dieselben gehäuft vorkommen, so bilden sie doch eine wesentliche Stütze für die Diagnose.

Bei den Hornkrebsen stellen die sogenannten Kankroidperlen ein wesentliches Charakteristikum für das histologische Bild dar. Aber auch hier muss man bedenken, dass solche zwiebelschalenförmigen Epithelperlen auch an anderen Stellen vorkommen, z. B. bei atypischen Epithelwucherungen im Anschluss an chronische Entzündungen und selbst unter normalen Bedingungen, z. B. an den Tonsillen und an der Raphe des Gaumens.

Eine grosse Bedeutung kommt in praktischer Hinsicht auch den kollateralen Wucherungen zu. Man sieht gewöhnlich, dass eine bösartige Neubildung die Umgebung verdrängt oder zerstört. Davon gibt es nur wenige Ausnahmen. So gibt es gewisse Carcinome, die auf den Knochen einen proliferativen Einfluss ausüben, und die man deswegen geradezu als osteoplastische Carcinome bezeichnet. Auch kann Bindegewebe als Stroma der Geschwülste zur Wucherung angeregt werden. Ebenfalls sieht man, dass lymphatisches Gewebe unter dem Einfluss von Geschwulstmetastasen sich vermehrt. Die eigentlichen kollateralen Wucherungen aber betreffen diejenigen Gewebsarten in der Nachbarschaft primärer Geschwülste, die von den gleichen Gewebsarten ihren Ausgang nehmen. Wenn man z. B. ein Carcinom der Haut untersucht, wird man in der Nachbarschaft die Epidermiszapfen, ohne dass sie krebsig sind, vergrössert finden. Dergleichen findet man im Magendarmtraktus, in der Harnblase und in der Uterusschleimhaut die benachbarten epithelialen Bestandteile bei Carcinomentwicklung vergrössert. Es ist nun ganz klar, dass, wenn man aus diesen kollateralen Wucherungen Probeexcisionen macht, man nichts Krebsiges zu sehen bekommt. Es ist aber auch bei Probeexcisionen notwendig, nicht zu weit nach der Mitte der Geschwulst zu gehen, weil hier gewöhnlich starke degenerative Prozesse die Klarheit des Bildes verdecken. Aus alledem geht hervor, dass man bei Probeexcisionen ganz bestimmte Stellen der Geschwulst auszuwählen hat, wenn man den Erfolg für die Diagnose nicht beeinträchtigen will. Man darf weder zu weit

nach der Peripherie noch zu weit nach dem Zentrum der Geschwulst zu exzidieren.

Die Bedeutung des anatomischen histologischen Studiums der Geschwülste ist in neuerer Zeit vielfach in den Hintergrund gedrängt worden, erstens dadurch, dass die imponierenden Erfolge der experimentellen Forschung die histologischen Kenntnisse in den Schatten stellten, zweitens dadurch, dass man die Hoffnung hatte, die experimentelle Forschung würde sehr bald ganz andere und neue Anschauungen über das Wesen, die Aetiologie und die Therapie des Carcinoms herbeiführen. Leider haben sich gerade diese Hoffnungen nur in sehr geringem Masse erfüllt. So interessant und wichtig auch die experimentellen Geschwulstforschungen sind, so haben sie doch in bezug auf die Aetiologie und Therapie des Carcinoms bisher noch nichts Wesentliches ergeben, und Sie wissen ja alle, m. H., dass unsere ätiologischen Forschungen augenblicklich gänzlich festgefahren sind und, zunächst wenigstens, keinerlei Aussicht besteht, den Karren wieder flott zu machen. Deswegen ist auch die Therapie nicht wesentlich über das Ursprüngliche hinausgekommen. Es ist ja anzuerkennen, dass gewisse, in ihrer Bedeutung übrigens noch sehr unsichere sogenannte Carcinome der Haut durch Röntgen- und Radiumstrahlen geheilt werden können. Es ist auch anzuerkennen, dass inoperable Krebse, die man früher zu ätzen pflegte, durch alle möglichen ähnlichen Mittel, sei es nun in der Form der Röntgen- oder Radiumstrahlen oder in der Form der Fulguration oder in der Form irgend einer Einspritzung vorübergehend überhäutet und dadurch symptomatisch gebessert werden können, aber von einer wirklichen Heilung bösartiger Geschwülste ausser durch die chirurgische Operation ist heutzutage ebensowenig die Rede wie früher. Da also die Operation immer noch das *Ultimum refugium* der Therapie ist, so muss der ganze Schwerpunkt der diagnostischen Forschung auf die Frühzeitigkeit der Diagnose gelegt werden, und diese Frühzeitigkeit ist überall da, wo der Tumor zugänglich ist, durch die histologische Diagnose vor allen übrigen Methoden am meisten gesichert. Sie ist nicht das einzige und auch nicht ein unfehlbares diagnostisches Hilfsmittel, aber doch dasjenige, das uns bisher immer noch von allen den grössten praktischen Nutzen gebracht hat.