

41. Waldeyer, Über den Ossifikationsprozeß. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. I. 1865.
42. J. Wolff, Das Gesetz der Transformation der Knochen. 1892.
43. Ziegler, Über Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochen- gewebes. Dieses Arch. Bd. 73. 1878.
44. Derselbe, Lehrbuch. X. Aufl.

XIX.

Eine Mischgeschwulst (Osteoidsarkom) der weiblichen Milchdrüse.

Von

Dr. C. Hueter, und Dr. Karrenstein,
Prosektor am Städtischen Kranken- Oberarzt beim Sanitätsamt
haus zu Altona. IX. Armeekorps.

Die weibliche Brust steht hinsichtlich der Häufigkeit der am menschlichen Körper vorkommenden Geschwülste weit in erster Linie, etwa ein Fünftel sämtlicher Geschwülste findet sich in der Mamma. Wie eine Zusammenstellung der Statistiken (Poulsen, Haeckel, Billroth, Gebele, Gross, Horner) ergibt, stehen die Karzinome mit 78,8 % an der Spitze aller Brustgeschwülste. Beträchtlich seltener ist das Sarkom der Mamma. Aus der Zusammenstellung von Poulsen, Haeckel, Gebele, Horner ergibt sich bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens von Mammasarkom eine Durchschnittszahl von 7,5 %. Gross¹⁾ hat aus Literatur und eigener Beobachtung 156 Fälle von Mammasarkom zusammengestellt, die er einer eingehenden Besprechung unterzieht. Von diesen waren 68 % Spindelzellsarkome, 27 % Rundzellen- und 5 % Riesenzellensarkome. Eine besondere Gruppe präsentieren die Sarkome der Brust mit knöchernen und knorpeligen Bildungen. Arnold²⁾, der eine

¹⁾ Sarcoma of the female breast. Americ. journ. of the medical sciences. 1887.

²⁾ Über einen knorpel- und knochenhaltigen Tumor der Brustdrüse. Dieses Archiv 1887, Bd. 148.

derartige heterologe Geschwulst als Osteochondrosarkom beschrieben hat, von der später noch die Rede sein wird, konnte bis zum Jahre 1897 eine Anzahl hierher gehöriger Fälle von Mammageschwülsten aus der Literatur sammeln, 5 Fälle von Chondrosarkom (Heurteaux, Bowlby, Durham, Clarke, Happle), denen er die von Stilling¹⁾ unter dem Titel „Osteoidsarkom“ beschriebenen 3 Fälle anreihet. Arnold bezeichnet diese Fälle schlechthin als Osteosarkome.

Während die Struktur der Chondrome und Osteome im wesentlichen mit der des physiologischen Knorpels und Knochens übereinstimmt, werden Sarkome mit echtem Knochen und Knorpel kaum beobachtet. Die Geschwülste, die wir als Chondrosarkome und Osteosarkome zu bezeichnen pflegen, enthalten meist atypisch gebauten Knorpel und Knochen. Die Knorpelzellen der Chondrosarkome entbehren häufig der Kapseln. Bei den Osteosarkomen kommt es häufig nur zu einer rudimentären Knochenbildung. Oft handelt es sich nur um Verkalkung der Intercellularsubstanz in Bälkchenform, ohne daß Zellen in den kalkigen Ablagerungen vorhanden sind, oder es entsteht eine unregelmäßig oder mangelhaft verkalkte, knochenähnliche Substanz, deren Bälkchen spärliche, den Knochenkörperchen ähnliche Zellen einschließen. Auch bei den Geschwülsten mit höher organisiertem knöchernen Gewebe fehlt diesem die für den echten Knochen charakteristische lamellöse Schichtung der Bälkchen, die die Knochenkörperchen vertretenden Zellen haben keine anastomosierenden Ausläufer. In dieser Hinsicht scheinen zwischen den von den Knochen des Skeletts ausgehenden Geschwülsten und den heteroplastischen Knochen und Knorpel bildenden Tumoren wesentliche Unterschiede nicht zu bestehen. Sarkome, bei denen es zur Bildung einer knorpel- oder knochenähnlichen Substanz in Bälkchenform kommt, die dauernd kalklos bleibt oder deren kalkloser Anteil über dem kalkhaltigen überwiegt, pflegt man der in der Mitte zwischen Osteosarkom und Chondrosarkom stehenden Gruppe der Osteoidsarkome zuzurechnen. Tritt bei derartigen Geschwülsten, was häufig der Fall ist, eine partielle Verkalkung der osteoiden Bälkchen ein, dann werden sie den

¹⁾ Über Osteoidsarkome der weiblichen Brustdrüse. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1881, Bd. 15.

Osteosarkomen sehr ähnlich und sind oft genug mit diesen zusammengeworfen worden. Häufig ist es unmöglich, eine scharfe Grenze zwischen Osteoidsarkom und Osteosarkom zu ziehen. Nach Borst¹⁾ sind sogar die meisten der als Osteosarkome bezeichneten Geschwülste verkalkte Osteoidsarkome. Letztere gehen am häufigsten von den Knochen des Skeletts aus. Es kann sich aber auch bei den Sarkomen anderer Gewebe und Organe eine heteroplastische Neubildung von Knochen bzw. Osteoidgewebe einstellen. Ein Organ, das eine derartige Geschwulstentwicklung darbieten kann, ist die weibliche Brust.

Osteoidsarkome der Mamma sind recht selten beobachtet. Stilling, der 3 Fälle beschrieb, von denen noch die Rede sein wird, ist geneigt, den oben erwähnten Fall Heurteaux' den seinigen anzureihen. Die unter dem einschlägigen Titel publizierte Beobachtung Molins ist unvollständig, weil eine mikroskopische Untersuchung des operativ gewonnenen Präparats fehlt. Alle älteren Fälle sind unsicher. Arnold und auch Stilling haben das Verdienst, die Literatur der knorpeligen und knöchernen Mammatumoren kritisch gesichtet und zweifelhafte Beobachtungen ausgemerzt zu haben, unter denen besonders verkalkte Krebse eine Rolle spielen. Eine ausgewogene Abbildung eines Osteoidsarkomes der Mamma findet sich in Dürks Atlas der allgemeinen Histologie.

Die Beobachtung Molin's²⁾ betraf eine 72jährige Frau; der Tumor der Brust war orangegroß, enthielt im Zentrum eine walnusgroße ossifizierte Partie, von der unregelmäßige Ausläufer nach der Peripherie abgingen. Die Achseldrüsen waren nicht nennenswert vergrößert.

Im ersten Fall Stillings wurde aus der Brust einer 56jährigen Frau eine faustgroße, harte Geschwulst entfernt. Auf dem Durchschnitt konnte man einen derben, ziemlich viel Bindegewebe enthaltenden Kern von einer radiär verlaufenden, aus feinen Knochenbälkchen bestehenden Rinde unterscheiden. Mikroskopisch bestand die Geschwulst aus einem Netzwerk osteoider Balken, in dessen Maschen dicht gedrängte zellige Elemente eingelagert waren. Die osteoide Substanz zeigte im allgemeinen die Konfiguration schmaler Bälkchen echten Knochengewebes. Die hyaline oder leicht streifige Grundsubstanz schließt in zackigen, an manchen Stellen mit strahlenförmigen feinen Ausläufern versehenen Hohlräumen,

1) Die Lehre von den Geschwülsten, 1902.

2) Sarcome ostéoïde du sein. Lyon médical 1898 No. 46.

Zellen von runder Gestalt ein. Die zentralen Teile der Balken sind in den älteren Abschnitten der Neubildung verkalkt, an sie schließen sich zu beiden Seiten Streifen nicht petrificierter Substanz an, von der mehr oder weniger feine Ausläufer in die Zwischenräume des Maschenwerks dringen und um die dort gelegenen zelligen Gebilde ein Retikulum bilden. Diese sind überwiegend Spindelzellen mit großem ovalem Kern. Daneben befinden sich platten und rundliche Formen und besonders in den jüngeren Partien vielkernige Riesenzellen, letztere oft in zackigen Ausbuchtungen der Bälkchen in Reihen geordnet, einem Epithel gleich, der Außenseite der Bälkchen anliegend. Die Frau starb nach 2 Jahren an inneren Metastasen, in der Narbe war kein Recidiv aufgetreten.

Im zweiten Fall war bei einer 53-jährigen Frau, welche achtmal geboren hatte, ein kindskopfgroßer Tumor der rechten Brust, welcher seit $1\frac{1}{2}$ Jahren herangewachsen war, entfernt. Sie starb nach einer Woche an Pyopneumothorax. Die Sektion ergab, daß innere Metastasen bereits vorhanden waren. Der Tumor bestand aus rundlichen, polygonalen und Spindelzellen. Besonders hervorzuheben ist der Befund von Knorpel in der Geschwulst. In den jüngsten peripherischen Schichten tritt zwischen den Zellen ein sehr feines, aus glänzenden Fäden bestehendes Netzwerk auf, welches sich an bestimmten Punkten zu Balken osteoider Substanz verbreitert. Indem dann die Zellen größer werden, sich mit Kapseln umgeben und die Grundsubstanz ein matteres Aussehen gewinnt, bildet das Gewebe den Übergang zu kleinen Inseln hyalinen Knorpels, welches auf dem Durchschnitt schon makroskopisch erkennbar ist. — Die dritte Beobachtung betraf eine 53-jährige Frau, die achtmal geboren und schon vor 10 Jahren einen walnußgroßen Knoten in der linken Brust bemerkt hatte. Vor 3 Monaten stellten sich Schmerzen in der Brust ein und es zeigte sich, daß die Geschwulst gewachsen war. Schon zwei Monate nach der Amputation traten Recidive in der Narbe auf, $3\frac{1}{2}$ Monate nach der Operation erlag Patientin inneren Metastasen. Auch dieser Tumor zeigte zwischen Zügen von großen Spindelzellen Riesenzellen und Bälkchen osteoider Substanz, Verkalkung fehlte vollkommen. In keinem der Fälle Stillings waren die Achselfrüsen vergrößert.

Das Präparat eines Osteoidsarkoms der Mamma wurde unlängst dem Laboratorium des Städtischen Krankenhauses zur Untersuchung überwiesen und bildet die Grundlage der folgenden Darstellung:

Der Fall betrifft die 37-jährige, früher stets gesunde und seit einem Jahr verheiratete Frau M.¹⁾ Im März 1902 erkrankte sie an einer Phlegmone und Sehnenscheidenentzündung der rechten Hand und wurde deshalb bis

1) Für die klinischen Notizen sind wir Herrn Dr. Mildenstein und Herrn Dr. Schwertzel zu Altona, die uns das Präparat zur Untersuchung überwiesen, zu Dank verpflichtet.

zum Juni im Krankenhaus behandelt. Bald darauf erfolgte ein Abort. Im März 1904 kam sie erneut in ärztliche Behandlung, diesmal wegen einer Geschwulst in der rechten Brustdrüse. Schon seit 10 bis 12 Jahren will sie einen Knoten in der Brust bemerkt haben, derselbe habe ihr aber nie Beschwerden gemacht; seit über einem halben Jahr aber (also etwa ein Jahr nach der Phlegmone) habe die Geschwulst an Größe zugenommen und ihr auch zeitweilig Schmerzen verursacht.

In der rechten Mamma fühlte man einen faustgroßen, undeutlich gegen die Umgebung abgrenzbaren, prallelastischen an einzelnen Stellen flaktuierenden Tumor; die Brust war auf dem Thorax gut verschiebbar, die Haut über der Geschwulst gespannt, glatt, verdünnt und bläulich durchschimmernd. Die Achseldrüsen waren beiderseits wenig, aber gleichmäßig vergrößert.

Am 12. 4. 04 erfolgte die Amputation der Mamma (Dr. Schwertzel) und Herausnahme der rechtsseitigen weichen, bohnengroßen Achseldrüsen, welche Geschwulstgewebe mikroskopisch nicht erkennen ließen. Glatte Heilung.

Am 27. 7. wurde ein mandelgroßer, am 22. 8. ein bohnengroßer, am 16. 11. ein erbsengroßer neben der Narbe gelegener Knoten aus der Subcutis entfernt; am 6. 12. drei kleinere Knoten, einer mit sehr harter Konsistenz in der Nähe der Narbe, und aus der Narbe ein kleines, weiches, sehr schmerhaftes Knötchen exstirpiert. Am 4. 1. 05 excidierte man aus der Narbe einige sehr schmerzhafte Knoten, die bald recidivierten, an Größe zunahmen und ulcerierten. Es folgten bald zahlreiche Knoten in der Haut des Thorax und am Oberarm, die weitere Operationen unmöglich machten. Im Februar begann Patientin zu husten, sie bekam Atembeschwerden und Bluthusten und erlag am 4. 4. 05 offenbar an inneren Metastasen (Lungen) ihrem Leiden. Die Sektion konnte leider nicht gemacht werden.

In der amputierten Mamma fand sich eine faustgroße Geschwulst, die im Zentrum eine hühnereigroße, mit hämorrhagisch-nekrotischen Massen angefüllte Cyste enthielt. Die Cystenwand wurde allseitig von einem 2 bis 4 cm dickem Mantel von Geschwulstgewebe umgeben, das sich nach außen gegen das normale Mammagewebe gut abgrenzte, während es der inneren Fläche der Cyste ein unregelmäßiges, fetziges Aussehen verlieh. Das Tumorgewebe ist grauröthlich, bröcklich, weich, bietet aber stellenweise dem Messer einen knirschenden Widerstand. Eine zweite kleinere hämorrhagische Erweichungscyste liegt an der Grenze von Tumor und Mammagewebe. Ferner findet sich an dieser Grenze ein gut kirschgroßer, grauer, mit gelblichen Einsprengungen versehener Knoten, der sich durch seine derbere Konsistenz von dem umgebenden Gewebe deutlich abhebt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden von verschiedenen Stellen der Geschwulst Stückchen entnommen, ein Teil davon mußte vor Anfertigung der Schnitte entkalkt werden. Das Geschwulstgewebe besteht

im wesentlichen aus dicht gedrängten Zellen mit sehr geringer Intercellularsubstanz. Die Zellen sind klein, spindelig oder kurz oval mit chromatinreichem Kern, andere wenig größer, rundlich mit hellerem Kern und deutlichen Kernkörperchen. Die Zellen liegen meist regellos nebeneinander, hier und da sieht man auch eine Anordnung zu parallelen Zügen. Spärliche, enge Kapillaren sind oft zwischen den Geschwulstzellen zu bemerken, nur selten sind sie weit, mit Blut gefüllt.

Häufig finden sich mehrkernige Zellen. Von solchen mit 2 bis 3 Kernen bis zu Zellen mit 10 bis 15 Kernen sind alle Übergänge vorhanden. Die meisten Riesenzellen sind relativ klein, ihr Protoplasma rund oder oval begrenzt, ohne Fortsätze, nur die größeren haben mitunter zackige Ausläufer. Die Kerne nehmen dicht gedrängt meist das ganze Innere der Zellkörper ein, ohne eine peripherische Zone desselben freizulassen; höchstens ist letztere bei den größeren, mit Ausläufern versehenen Formen kernfrei. Die Kerne, chromatinreich, sind klein, spindelig oder oval, hängen niemals mit einander zusammen. Die Riesenzellen liegen unregelmäßig zwischen den Geschwulstelementen zerstreut.

Außer ihnen fallen bei Betrachtung der Präparate mit schwachen Linsen sofort noch andere, in großer Zahl vorhandene, die zelligen Verbände unterbrechende Gebilde auf. Es sind für saure Anilinfarben besondere Affinität bekundende Stränge oder Bälkchen, ihre Ränder sind scharf, sie sind ganz homogen und lassen auch bei starker Vergrößerung keine streifige Struktur erkennen. Die Bälkchen beherbergen in ihrem Innern Zellen in relativ geringer Anzahl und wechselnder Menge. Einige enthalten sehr wenige, andere mehr Zellen in kleinen Lücken eingeschlossen, und zwar immer nur eine Zelle in jeder Lücke. Ihre Kerne sind meist rund, seltener spindelig, von dem oben beschriebenen Charakter, ihr Protoplasma ist schwer zu sehen.

Außer derartigen gut erkennbaren Zellen sieht man auch zahlreiche ohne tingiblen Kern, ein Teil der Zellen scheint im Bereich der Bälkchen zugrunde zu gehen. Von einer besonderen Kapsel um die Zellen ist nichts wahrzunehmen. Die Bälkchen werden außen von angelagerten Geschwulstzellen begrenzt, häufig zeigen diese keine besonderen Merkmale, öfters sind sie größer als die übrigen Zellen, polygonal, mit hellerem, scharf begrenztem Protoplasma, niemals aber so regelmäßig angeordnet wie die Osteoblasten des jungen physiologischen Knochengewebes. Überaus häufig stehen Bälkchen miteinander in dichter, netzartiger Verbindung. Sie sind häufig so genähert, daß ihre Breite diejenige der Zwischenräume, welche mit dicht gedrängten Zellen angefüllt sind, erheblich übertrifft. Vielfach sind den Bälkchen Riesenzellen angelagert, doch ist ihr Protoplasma stets scharf von der homogenen Masse getrennt. Manchmal scheinen sie in kleinen Gruben an der Oberfläche der Bälkchen zu liegen. An einigen größeren Bälkchen findet sich mitunter Kalk abgelagert in Gestalt feinster, durch Hämotoxylin blauviolett tingierter Körnchen, die sich stets im Zentrum der Bälkchen meist zuerst in nächster Nachbarschaft der Zellen zeigen.

Der Kalkgehalt der einzelnen Bälkchen ist sehr verschieden, auch bei stärkerer Kalkablagerung sind die Zellen gut erkennbar. Die überwiegend größte Anzahl der Bälkchen ist jedoch kalkfrei. Ausgedehnte kalkige Infiltrationen in Form zackiger Bälkchen und Plättchen finden sich in großen hämorrhagisch-nekrotischen Bezirken des Tumors, in denen sie oft in retikulärer Anordnung auftreten. Das Drüsengewebe jenseits der Tumorgrenze zeigt völlig normales Verhalten.

Der oben erwähnte, an der Peripherie der Geschwulst befindliche, scharf abgegrenzte Knoten weicht in seiner histologischen Struktur von der bisher gegebenen Darstellung erheblich ab. Zunächst ist hervorzuheben, daß diese Gewebspartie durch spaltförmige Räume von wechselnder Breite, zwischen denen nur schmale Gewebsbrücken vorhanden sind, von der Umgebung getrennt wird. Die Spalträume sind überall mit mehrschichtigem, häufig atrophischem Epithel ausgekleidet. Von den größeren Spalten gehen häufig schmälere ab, in denen das Epithel besser erhalten ist. Statt der Spalten finden sich auch kleine grubenförmige mit Epithel bedeckte Einsenkungen. Im Zentrum des Herdes hat das Gewebe größtenteils schleimige Beschaffenheit, es besteht aus spindel- und sternförmigen Zellen, deren lange Ausläufer häufig miteinander in Verbindung stehen. Zwischen den Zellen findet sich eine aus feinfädiger oder feinkörniger Masse bestehende Intercellularsubstanz in reichlicher Menge; spärlich enge Kapillarien sind vorhanden. In diesem Schleimgewebe verlaufen enge, mit kubischem Epithel ausgekleidete Kanäle, die aber nur auf kurze Strecken ein Lumen erkennen lassen. Meist ist das Epithel beiderseits so dicht zusammengepreßt, daß nur ein ganz schmaler Strang von platten atrophischen Zellen erkennbar ist. Die Stränge stehen alle miteinander in Verbindung. Häufig gehen von ihnen kurze Seitenstränge in senkrechter Richtung ab und begrenzen runde oder ovale aus Schleimgewebe bestehende Bezirke. Im Zentrum dieser so beschaffenen größeren Bezirke ist oft auch zellreiches Bindegewebe zu sehen, das meist durch Schleimgewebe von den epithelialen Strängen getrennt ist, selten diese direkt umgibt. Der Übergang des Schleimgewebes in das zellreiche Bindegewebe ist manchmal scharf abgesetzt, manchmal erfolgt er auch allmählich, in dem feine Fasern an Stelle der schleimigen Intercellularsubstanz treten. Häufig und zwar besonders in der Peripherie des Herdes finden sich auch scharf begrenzte Inseln von hyalinem, sehr zellarmem Gewebe in unregelmäßiger Anordnung, die jedoch niemals in direkte Berührung mit den epithelialen Strängen treten.

Jenseits der Spalträume ist die Struktur des Gewebes sehr verschieden, faseriges zellreiches, und hyalines kernarmes Gewebe wechseln miteinander ab. Drüsige Bildungen fehlen hier vollkommen. An umschriebener Stelle findet sich hier eine sarkomatöse Gewebspartie, bestehend aus kleinen Spindelzellen mit zahlreichen Riesenzellen, doch fehlen osteoide Bälkchen vollkommen. Bemerkenswert ist, daß sich das Sarkomgewebe an einer schmalen Gewebsbrücke zwischen den Spalträumen unmittelbar an das oben beschriebene Schleimgewebe anschließt. Außer diesem Herd sind

in der Nähe noch einige kleine sarkomatöse Partien vorhanden, auch sie entbehren des osteoiden Gewebes, in ihrer Umgebung findet sich junges, zellreiches Bindegewebe. Letzteres fand sich auch am Rande einer Spaltcyste, deren Lumen durch das wuchernde Gewebe in Form epithelbekleideter Zapfen eingeengt erschien. Zwischen dem jungen wuchernden Bindegewebe sind öfters Inseln von hyalinem kernarmen zu sehen. Das fibröse Gewebe einer andern Randpartie ist völlig kernlos, hier und da mit kalkigen Einlagerungen versehen. Außer diesen Kalkablagerungen im Bindegewebe war auch knöchernes Gewebe vorhanden. Die verschieden großen zackigen Knochenbälkchen waren intensiv verkalkt, mit schmalem osteoiden Saum versehen. Ein größeres Bälkchen umschloß einen markraumähnlichen, feinfaseriges Bindegewebe und Gefäße enthaltenden Bezirk. Zahlreiche zackige und sternförmige Lücken des knöchernen Gewebes beherbergen kleine spindelige Zellen. Osteoblasten fehlten. Umschlossen wurde die ganze Gewebspartie von jungem, zellreichem Bindengewebe, das stellenweise, besonders in der Umgebung der Bälkchen mehr schleimigen Charakter angenommen hatte. Diese Knochenbildung, wie hier gleich hervorgehoben werden soll, ist wohl als eine metaplastische aufzufassen, die sich im Bindegewebe stets an vorausgegangene Verkalkungen anlehnt. Sie hat kein osteogenes Gewebe als Gründlage und mit der Geschwulst der Mamma bzw. dem osteoiden Gewebe derselben nicht das Geringste zu tun. — Die axillaren Drüsen erwiesen sich mikroskopisch frei von Geschwulstgewebe.

Die Zellen des zuerst entfernten Recidivknötchens sind dieselben wie oben vom Haupttumor beschrieben, Riesenzellen und osteoide Bälkchen sind reichlich vorhanden, doch fehlt die Verkalkung durchaus. Die Gefäße sind zum Teil weit und strotzend mit Blut gefüllt. An dem einen Rande des Knötchens sieht man Muskelgewebe durch einwachsende Geschwulstzellen auseinandergedrängt werden. Am andern Rande bemerkt man, wie Sarkomzellen in junges, zellreiches Narbengewebe eindringen. Bei dem zweiten, später excidierten Knötchen ist ebenfalls Narbengewebe in der Nähe der Tumorzellen vorhanden. Das dritte Recidiv ist dadurch bemerkenswert, daß das extirpierte Geschwulstknötchen im Fettgewebe zur Entwicklung gekommen ist. Die zahlreichen, zum Teil netzförmig zusammenhängenden Bälkchen sind vielfach total mit Kalksalzen inkrustiert. Am andern ist nur eine zentrale Kalkablagerung zu erkennen. Zwischen den Geschwulstzellen und den Bälkchen hat sich ein großer Teil der Fettzellen unverändert erhalten. An einer Stelle konnte man osteoide Bälkchen inmitten eines fascialen, derben Bindegewebestranges wahrnehmen, deren aus Sarkomzellen bestehender Belag sich von dem faserigen Gewebe gut abhob. Das Knötchen des vierten Recidivs, ebenfalls vom Fettgewebe seinen Ausgang nehmend, ließ eine noch weiter fortgeschrittene Verkalkung der Bälkchen erkennen; an den meisten fehlten kalkfreie Stellen vollkommen.

Aus obiger Darstellung geht hervor, daß das histologische Bild des Haupttumors und der Recidivknötchen im wesentlichen

übereinstimmt. Zweifellos hätten auch die Metastasen, wenn sie zur Untersuchung gelangt wären, einen identischen mikroskopischen Befund ergeben. Die Geschwulst besteht mikroskopisch aus zwei Komponenten, Sarkomgewebe mit Riesenzellen und rudimentärem Knochen. Aus der Darstellung der mikroskopischen Befunde ergibt sich nun, daß der knöcherne Anteil des Tumors sich auf Kosten der Sarkomzellen gebildet hat. Die Neubildung des osteoiden Geschwulstgewebes lehnt sich an die physiologische Produktion von Knorpel und Knochen eng an. Ähnlich wie bei dem in Wucherung begriffenen Periost tritt in der Geschwulst als Produkt der Sarkomzellen eine homogene Grundsubstanz auf, die sich in Bälkchenform gruppirt und eine Anzahl von in Lücken der Substanz liegenden Zellen einschließt. Ein Teil dieser eingeschlossenen Zellen geht, wie sich aus der Betrachtung unserer Präparate ergibt, nachträglich zugrunde, die ausgebildeten osteoiden Bälkchen enthalten nur spärliche Zellen (vgl. die Abbildung in dem Dürckschen Atlas), jedenfalls weniger, als das echte osteoide Gewebe aufweist. Die Zellen des letzteren sind in regelmäßigen Zwischenräumen gelagert, diejenigen des osteoiden Geschwulstgewebes höchst unregelmäßig angeordnet. Ein weiterer bedeutungsvoller Unterschied beider Gewebsarten ist dadurch gegeben, daß sich bei der physiologischen periostalen Knochenbildung die Zellen zu echten, mit anastomosierenden Ausläufern versehenen Knochenkörperchen umgestalten, während die Zellen des osteoiden Geschwulstgewebes keiner weiteren Entwicklung fähig sind und in dem unreifen indifferenten Zustand verharren. Die Bälkchenform des Geschwulstgewebes erinnert an das echte osteoide Gewebe, während die homogene, auch bei starker Vergrößerung nicht streifig erscheinende Grundsubstanz, die runden Zellen in den runden, nicht zackigen Lücken die Bildung mehr dem chondroiden Gewebe ähnlich erscheinen lassen. Das weitere Wachstum der echten periostalen Knochenbälkchen erfolgt durch die Tätigkeit der Osteoblasten. Den die Stelle der letzteren einnehmenden, den Bälkchen angelagerten Geschwulstzellen kommt, sobald die Bälkchen eine gewisse Größe erlangt haben, wohl nur eine untergeordnete Funktion zu; die Zellen waren manchmal größer, protoplasmareicher, oft von

polygonaler Form, ließen aber die regelmäßige Anordnung der Osteoblasten vermissen. Die bei Verkalkung der Bälkchen in ihrer Peripherie bei Eosinfärbung leuchtend rot hervorstechenden Säume lassen wohl eher auf eine auf das zentrale Gebiet beschränkte Kalkablagerung als auf eine adventitiale Apposition von osteoidem Gewebe schließen. Vielmehr spricht der Befund von zahlreichen, total verkalkten Bälkchen in einem Recidivknötchen dafür, daß eine Apposition von osteoidem Gewebe nicht mehr stattfindet, sobald die Verkalkung begonnen hat.

Das Vorkommen zahlreicher Riesenzellen in einem mit osteoplastischen Eigenschaften begabten Sarkomgewebe ist nicht weiter auffallend. Die Riesenzellen entsprechen dem Typus der Myelopläxen und enthalten gleichgroße, gleichmäßig im Protoplasma verteilte Kerne, die niemals miteinander zusammenhängen. Auffällig ist nur die relative Kleinheit der Zellen und daß eine kernfreie Randzone häufig vermißt wird. Übergänge von zwei- und dreikernigen bis zu vielkernigen Zellen fanden sich öfters. Ribbert¹⁾ ist der Ansicht, daß die Riesenzellen der Riesenzellensarkome des Skelettsystems, abgesehen von ihrer Größe, den Osteoklasten ähnlicher seien als den Myelopläxen des Knochenmarks. In der Tat ist in unserem Fall die Ähnlichkeit der Riesenzellen mit Osteoklasten gerade wegen ihrer Kleinheit besonders auffallend. Und diese Ähnlichkeit tritt um so mehr hervor, wenn die Riesenzellen, was bei dichter Lagerung der Bälkchen häufig beobachtet wird, in kleinen Läkunen an der Oberfläche der letzteren gelagert sind. Diese Lagerung ist wohl als ein zufälliges Zusammentreffen anzusehen, dergestalt, daß die Riesenzellen bereits vor der Entstehung der Bälkchen vorhanden waren. Osteoklastische Funktionen kommen ihnen wohl kaum zu.

Damit kommen wir zu der Frage, ob in Osteoidsarkomen überhaupt ein Abbau der osteoiden Substanz beobachtet wird. Borst²⁾ hat diese Frage in bejahendem Sinne beantwortet. Er nimmt an, daß die osteoide Substanz durch die Wucherung der Sarkomzellen zerklüftet und schließlich unter Beteiligung von Riesenzellen aufgelöst wird. Der erstere Vorgang wird

¹⁾ Geschwulstlehre, 1904.

²⁾ Die Lehre von den Geschwülsten.

durch die beigefügte Abbildung gut illustriert. Der Prozeß des Auflösens der homogenen Geschwulstsubstanz wird eingeleitet durch eine Wucherung der in zackigen Höhlen liegenden Zellen, die sich beträchtlich an Zahl vermehren, die Höhlen erweitern und sich sogar säulenförmig anordnen. Eine derartig beschaffene Geschwulst steht in der Tat den Chondrosarkomen näher wie den Osteosarkomen. Vielleicht ist es richtiger, solche Tumoren als Chondrosarkome bzw. Chondroidsarkome zu bezeichnen. Das von Borst als ein Typus beschriebene und abgebildete Osteoidsarkom unterscheidet sich nun wesentlich von dem uns vorliegenden Tumor. Eine Wucherung der in dem homogenen Gewebe eingeschlossenen Zellen war nirgends zu bemerken. Im Gegenteil ist oben darauf hingewiesen worden, daß ein Teil der das homogene Gewebe liefernden Zellen zugrunde geht. Gerade die geringe Zahl und unregelmäßige Lagerung der Zellen in den osteoiden Bälkchen war in unseren Präparaten auffallend, was auch in der von Dürck gelieferten Abbildung ersichtlich ist. Von einer Zerklüftung und Auflösung der osteoiden Substanz war nicht das Geringste wahrzunehmen. Voraussetzung für die Einleitung dieser Vorgänge ist wohl auch die völlige Kalklosigkeit der osteoiden Bälkchen. Auf Grund unserer Präparate konnten wir in dem Aufbau des Geschwulstgewebes in unserem Falle vier sich aneinander anschließende Stufen der Entwicklung feststellen: Sarkomgewebe (kleine Spindelzellen), Riesenzellen, osteoide Bälkchen, Petrifikation.

Wenn wir in dem Titel dieser Abhandlung den Tumor als Osteoidsarkom bezeichnet haben, so halten wir doch diese Bezeichnung nicht für besonders glücklich gewählt. Wie wir oben auseinandergesetzt haben, handelt es sich bei ihm nicht um die Bildung echten, die Vorstufe des wahren Knochens darstellenden Osteoidgewebes, sondern um ein osteoidähnliches Gewebe, das man mit demselben Recht als chondroides bezeichnen könnte. Streng genommen sollte man den Ausdruck „Osteoidsarkom“ nur auf die entsprechenden Sarkomformen anwenden, bei denen die Verkalkung völlig fehlt, wie es Ziegler in seinem Lehrbuch tut. Allein der Knochengehalt der Bälkchen war in dem Haupttumor so gering, das kalkfreie Osteoidgewebe so vorherrschend, daß wir aus diesem Befund die Berechtigung

herleiten, den Tumor Osteoidsarkom zu nennen. Es gilt auch hier die alte Regel; *a potiori fit denominatio*. Warum in dem einen Falle die Imprägnierung der osteoiden Bälkchen mit Kalksalzen schnell und vollkommen, in dem anderen unvollkommen erfolgt oder ganz ausbleibt, ist nicht klar. Von den Mutterzellen des osteoiden Gewebes scheint dies nicht abzuhängen, auch nicht von der Zeitdauer, die seit der Bildung desselben verflossen ist, wenigstens nicht in unserem Fall. Denn wir haben konstatiert, daß die osteoiden Bälkchen in den zuletzt operativ entfernten, sehr schnell gewachsenen Recidivknötchen im Gegensatz zu dem ursprünglichen Tumor eine hochgradige Verkalkung aufwiesen.

Während in unserem Fall das Osteoidgewebe den beschriebenen unreifen Zustand darbot, beweist die Beobachtung Arnolds, daß auch höher ausgebildeter Knorpel und Knochen in Sarkomen der Brustdrüse vorkommen kann. Arnold fand als Produkt der spindeligen Sarkomzellen, zwischen denen das Vorhandensein einer feinfibrillären Zwischensubstanz bemerkenswert war, einerseits Inseln typischen Bindegewebsknorpels mit Kapseln um die Zellen, andererseits osteoides, zum Teil verkalktes Gewebe, das durch eine feinfaserige Grundsubstanz mit zackigen oder sternförmigen Lücken und einem typischen Osteoblastenbesatz charakterisiert war. Dieser Befund rechtfertigt die Bezeichnung des Verf. für die Geschwulst als Osteoidsarkom. Bedeutungsvoll erscheint, daß Arnold auch eine Bildung von osteoider Substanz aus Bindegewebe beobachten konnte. Leider geht Verf. nicht auf die Frage ein, ob zwischen der Struktur dieses Osteoidgewebes und derjenigen der sarkomatösen Osteoidsubstanz histologische Differenzen bestehen; nur das Fehlen der Osteoblasten bei der ersten Form ist besonders vermerkt.

Auch in dem ersten Fall Stillings handelt es sich um eine höhere Organisation des osteoiden Gewebes. Er hebt hervor, daß die Zellen in zackigen, mit strahlenförmigen Ausläufern versehenen Höhlen gelegen seien. Eine derartige Struktur kommt dem echten Knochengewebe erheblich näher. Seine zweite Beobachtung ist dadurch bemerkenswert, daß neben dem Osteoidgewebe echter Knorpel beobachtet wurde, von dem in unserem Fall nichts zu finden war. Im dritten Fall Stillings

ist von Interesse, daß jegliche Verkalkung der osteoiden Bälkchen fehlte. Ein neben dem Haupttumor dieses Falles befindlicher derber Knoten in der Brust, wahrscheinlich ein intracanaliculäres Fibrom, hatte mit der Sarkomgeschwulst keinen direkten Zusammenhang. Der Knoten hatte 10 Jahre bestanden, ohne sich zu vergrößern. Dieser Befund sei besonders erwähnt, weil auch unsere Patientin, wie aus der Anamnese hervorgeht, einen 10 bis 12 Jahre lang unverändert gebliebenen Knoten in der Brust bemerkt haben wollte.

Dieser, etwa von Kirschgröße, erwies sich mikroskopisch als ein Myxoma intracanaliculare, die Neubildung hatte Kompression der Drüsenräume zu engen Spalten und Atrophie des Epithels bewirkt. Die Geschwulst stand nur durch einige schmale Brücken zwischen epithelbekleideten Spalträumen mit der Peripherie in Verbindung. Das Myxoma intracanaliculare der Mamma ist im Gegensatz zu der entsprechenden Fibromform eine seltene Geschwulst. Borst hat einen Teil einer Mischgeschwulst der Mamma bildendes Myxoma pericanaliculare beschrieben.

Die myxomatöse Geschwulst war durch cystische Spalträume gegen die Peripherie gut abgegrenzt, nur an einer Brücke zwischen zwei Spalten gingen myxomatöses und sarkomatöses Gewebe unmittelbar ineinander über. Das Sarkomgewebe an dieser Stelle ließ Spindelzellen und Riesenzellen, doch keine osteoiden Bälkchen erkennen. Daraus ist wohl der Schluß berechtigt, daß es sich hier um junges, erst in letzter Zeit entstandenes Gewebe handelt und weiterhin, daß beide Geschwulstarten räumlich getrennt, je aus sich heraus, entstanden sind. Damit ist aber nicht gesagt, daß das Vorkommen beider nebeneinander ein rein zufälliges ist. Im Gegenteil möchten wir annehmen, daß beide Geschwulstformen insofern voneinander abhängig sind, als es sich um eine kompliziert gebaute Geschwulst, um einen Mischtumor handelt. Die Mischgeschwülste der Brust können sehr verschieden zusammengesetzt sein. Eine bestimmte Gruppe dieser Tumoren ist durch das Vorkommen von drüsigen Bildungen, Schleim- und Sarkomgewebe charakterisiert. Nach Borst kommen in einer weiteren Gruppe außer Schleim- und Sarkomgewebe knorpelige und knöcherne, bzw.

osteoiden Bildungen vor, also Produkte, die auf das Vorhandensein mit osteogenen Eigenschaften begabter Zellen schließen lassen. In diese Kategorie ist wohl der von Arnold beschriebene Fall zu rechnen. Daß auch drüsige Bildungen dabei vorkommen können, zeigt ein von v. Hacker¹⁾ beschriebener Fall; v. Hacker fand bei einer Mammageschwulst neben fibrösen, knorpeligen und knöchernen Neubildungen ein Fibrocystadenom und außerdem noch Karzinom. Unser Fall würde sich diesem anreihen. Ob der dritte Fall Stillings hierher gehört, erscheint uns etwas zweifelhaft.

Nach den Untersuchungen von Wilms sind alle Mischtumoren der Mamma aus einer versprengten Keimanlage entstanden zu denken. Der Befund in unserem Falle scheint diese Annahme zu unterstützen. Das Schleimgewebe in enger Verbindung mit drüsigen Bildungen und zellreichem Bindegewebe, die Abgrenzung des Herdes durch spaltförmige Cysten läßt sich ungezwungen auf einen unverbraucht liegen gebliebenen Mamma-Mesenchymkeim im Sinne von Wilms zurückführen.

Was die Matrix der knöchernen Gewebe produzierenden Sarkomzellen anlangt, so kommt Arnold für seinen Fall nach Ablehnung der metaplastischen Theorie zu der Auffassung, daß der Ursprung der fraglichen Zellen auf eine embryonale Keimversprengung zurückzuführen sei, und zwar denkt er dabei wegen der Knochenbildung aus Bindegewebe in erster Linie an einen von der Clavicula abgesprengten Keim, weil nur die sog. Belegknochen, zu denen das Schlüsselbein gehört, knöchernes Gewebe aus Bindegewebe zu produzieren imstande sind. Dies ist im embryonalen Sinne richtig. Nach unserer obigen Ausführung nehmen wir für unseren Fall an, daß die Produktion von Knochen aus Bindegewebe eine metaplastische sei, die unabhängig von der osteoplastischen Tätigkeit der Sarkomzellen zur Entwicklung gekommen ist. Der Annahme, daß diese letzteren Zellen von einem vom Skelettsystem abgesprengten Keim herrühren, möchten wir unbedingt zustimmen. Naheliegend ist es hier, wie Borst hervorhebt, an eine Verlagerung eines Periostteils einer Rippe zu denken. Die kleinen, spinde-

1) v. Langenbecks Archiv Bd. 27, 1882.

lichen Sarkomzellen mit ihren chromatinreichen Kernen erinnern lebhaft an gewuchertes Periost.

Wenn wir in unserem Fall die Neubildung als eine Mischgeschwulst auffassen, so ist bemerkenswert, daß die beiden so verschiedenartigen Komponenten des Tumors, einerseits Schleimgewebe mit Drüsen, andererseits osteoplastisches Sarkomgewebe, räumlich getrennt zur Entwicklung gekommen sind. Diese räumliche Trennung der verschiedenen Gewebsarten ist gerade bei den Mischgeschwülsten der Mamma mehrfach beobachtet worden. Diese Tatsache und die Schwierigkeit, die Entwicklung differenter Gewebe durch Differenzierung aus einem Geschwulstkeime erklären zu können, haben zur Annahme einer multiplen Keimversprengung Veranlassung gegeben. Sie bringt uns das Verständnis der Pathogenese unserer Geschwulst erheblich näher. Borst hat der Möglichkeit der multiplen Keimanlagen bei den Mischgeschwülsten der Brustdrüse seine Aufmerksamkeit geschenkt und dieselbe zur Erklärung kompliziert gebauter Tumoren herangezogen. Die Entwicklung unserer Geschwulst ist vielleicht am besten so zu erklären, wenn wir zwei differente Keimanlagen in der Brust annehmen, einen Mamma-Mesenchymkeim, der zu der Bildung eines Myxoma intracanaliculare führte, und einen vom Skelettsystem, vielleicht dem Periost einer Rippe abgesprengten Keim, der sich zu einem Osteoidsarkom entwickelte. Bei dem ersten war die Wachstumnergie sehr gering, die Geschwulst erreichte Kirschgröße und blieb 10 Jahre unverändert. Der andere brauchte längere Zeit zur Entwicklung; ob zu dieser äußere Einflüsse den Anstoß gegeben haben, eine Phlegmone am Arm, Gravidität, ist schwer zu sagen. Jedenfalls war darnach das Wachstum des Sarkoms ein rapides und führte trotz operativer Entfernung sehr bald zu Recidiven und Metastasen, die den Tod zur Folge hatten.
