

Organismus, namentlich zu den bisher von Veilchenfeld<sup>1)</sup> und Fischer-Defoy und Lubarsch<sup>2)</sup> veröffentlichten Fällen von simultan in der Brustdrüse und im Magen aufgetretenen Krebsen hinzugefügt werden können.

### L i t e r a t u r.

Kaufmann, Virch. Arch. 1879. — Beck, Prag. med. Wschr. 1883. — Gerhardt, Ztbl. f. Gyn. 1892. — Lannois, Lyon Médical 1896. — Zilliatus, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 49, S. 147, 1903. (Scirrus Mammae und Adenocarcinoma nasi bei derselben Kranken.) — Ravenna, Policlinico, Sez. chir. 1906. — Manzardo, Riforma medica 1907.

### IV.

## Über einen Fall von Adenocarcinoma papilliferum mammae mit papillarer Metastase in den Achseldrüsen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Kgl. Universität Palermo.)

Von

Dr. Santi Pusateri, Privatdozenten.

(Hierzu Taf. I.)

Q. A., 39 Jahre, Hausfrau aus Rocca Canavese.

Eintritt in die chirurgische Klinik zu Turin am 27. Februar 1902 wegen Affektion der linken Brustdrüse.

Die Mutter ist an Uteruskarzinom gestorben und eine Schwester leidet an Uteruskrankheit mit Metrorrhagien.

Regelmäßig menstruiert im Alter von 13 Jahren, verheiratete sie sich im 17. Lebensjahr und hatte acht Schwangerschaften, die alle ausgetragen wurden mit physiologischer Entbindung und normalem Wochenbett.

Zur Zeit der letzten Entbindung vor 2½ Jahren bemerkte Pat., daß die linke Brustdrüse an Größe und Konsistenz zugenommen hatte und schmerhaft war.

Nach dem Stillen blieb diese größer als die rechte Mamma, und vor ungefähr 8 Monaten gewahrte Pat. gleich unterhalb der Brustwarze die Anwesenheit eines Geschwülstchens, welches langsam bis zur gegenwärtigen Größe heranwuchs.

Die Gegend war der Sitz von Schmerzen, welche zuweilen bis in den Rücken ausstrahlten.

**Objektive Untersuchung:** Frau von regelmäßigm Knochenbau, Fettpolster und Muskulatur ziemlich entwickelt, sichtbare Schleimhäute von normalem Aussehen. Puls, Atmung, Temperatur normal, nichts Bemerkenswertes an den inneren Brust- und Bauchorganen.

Bei der Inspektion erscheint die linke Brustdrüse etwas größer als die der entgegengesetzten Seite: Brustwarze bedeutend retrahiert. Bei der Palpation erkennt man eine Anschwellung von Form und Größe einer Mandarine, derb fibröser Konsistenz, unregelmäßiger Oberfläche mit nicht

<sup>1)</sup> Veilchenfeld, Karzinom der Mamma und Karzinom des Magens. Cit. bei Hansmann. Das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Geschwülste bei derselben Person. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. I, S. 188.

<sup>2)</sup> Fischer-Defoy u. Lubarsch, Carcinoma cylindroepitheliale solidum des Magens und Plattenepithelkarzinom der Mammilla. Multiplizität der Karzinome. Erg. der allg. Path. u. path. Anat. 1906 vol. 17, p. 924.

recht deutlichen Grenzen, überzogen von größtenteils adhärenter Haut, besonders in der Höhe der Warze. Der Tumor ist spontan und auf Druck schmerhaft und auf der Unterlage verschiebbar. In der entsprechenden Achselhöhle befindet sich ein Drüsenspaket, von denen die größte das Volumen einer Haselnuß erreicht und sich von fibröser Konsistenz, schmerzlos, unter der Haut verschiebbar zeigt. Nichts zu Lasten der rechten Achselhöhle und der supra- und subklavikulären Gruben beider Seiten.

Normal die Untersuchung des Urins.

Es wird die Diagnose auf Karzinom der Brüstdrüsse mit Metastasen in den Achseldrüsen gestellt und am 7. März 1902 in Morphium-Chloroformnarkose die totale Amputation der Brüstdrüsse mit Ausräumung der Achseldrüse ausgeführt.

Postoperativer Verlauf ganz regelmäßig. Am 20. desselben Monats ist die operative Wunde vollständig vernarbt und die Frau wird geheilt entlassen.

Im März 1904, etwa zwei Jahre nach der Operation, sah ich die Pat. wieder. An der Stelle der Operationswunde bestand eine weiße Narbe, keine Spur von Rezidiv. Einige Monate später jedoch begann sie etwas Stechen an der operierten Stelle zu empfinden und im November 1905 kam sie im Ospedale de Cottolengo (unheilbare) zu Turin an Rezidiv der primären Krankheit zum Exitus.

Untersuchung des Tumors. Auf einer etwa 6 cm breiten Zone fühlt man ringsum die Brustwarze eine harte Anschwellung mit unregelmäßigen Grenzen und höckeriger Oberfläche. Bei senkrechter Durchschneidung der Brustdrüse durch das Zentrum der Mammilla hindurch erkennt man, wie die beiden Halbschnitte des Tumors eine fast dreieckige Form mit dem Scheitel an der Brustwarze besitzen. Die Schnittfläche ist grau-rosafarben und zeigt zahlreiche klaffende Kanälchen, aus denen eine dicke gelblich-weiße Flüssigkeit ausgedrückt wird.

Von den Achseldrüsen zeigen einige am Schnitt ausgedehnte Zonen von schmutzig-gelber Farbe und entleeren auf Druck eine fadenziehende gelatinöse Flüssigkeit, andere sind von weißlichem homogenen Aussehen. Die größte Drüse zeigt deutliche Zystenhöhlen, von denen einige mit fadenziehender blutiger Flüssigkeit angefüllt sind.

Die frische Untersuchung des vom Mammatumor abgeschabten Materials lässt die Anwesenheit seltener bindegewebiger Fasern mit kleinem Kern und einen Reichtum an zelligen Elementen erkennen, von denen die meisten einen kleinen sehr gut färbaren Kern und spärliches Protoplasma besitzen. Die übrigen zeigen großen, vakuolären, wenig tingibaren Kern und einen reichen Protoplasmahof.

Das von den Drüsen abgeschabte Material ergibt Anwesenheit von bindegewebigen Fasern und zelligen Elementen mit kleinem gut färbaren Kern, umgeben von einem spärlichen Protoplasmahof. Selten sind lymphozytäre Elemente und reichlich rote Blutkörperchen.

Mikroskopische Untersuchung. Ganze Schnitte des Mammatumors aus verschiedenen Richtungen und sämtliche Drüsen wurden teils in Alkohol und teils in Zenker fixiert und mit Hämatoxylin und Eosin, van Gieson und nach der Methode von Unna-Tänzer und Weigert für die elastischen Fasern gefärbt.

Der Mammatumor zeigt sich größtenteils durch ein Aggregat von verschiedenen großen Zystenhöhlen gebildet.

Die kleinsten haben runde oder ovale Form und sind durch eine oder mehrere gleichförmig angeordnete Schichten von bald rundem, bald ovalem oder zylindrischen Epithel mit rundem intensiv gefärbten Kern und spärlichem körnigen mit Eosin wenig färbaren Protoplasma auskleidet.

Von denen mittlerer Größe zeigen einige ein ähnliches Epithel wie das vorausgehende, aber in multiplen konzentrischen Schichten angeordnet, welche zuweilen fast vollständig die Höhle tamponieren: andere sind mit Zylinder- oder Becherepithel auskleidet, in einer oder mehreren Reihen angeordnet, mit langgestrecktem Kern und sehr gut gefärbtem Protoplasma. Andere schließlich (und zwar ist dies die Minderzahl) erscheinen vorwiegend mit einer einzigen wenig ge-

drängten Epithelschicht mit viel größeren vakuolären in starker karyokinetischer Tätigkeit stehenden Kernen und viel reichlicherem Protoplasma überzogen (Fig. 1, 2, 3, Taf. I).

Schließlich finden sich noch viel größere Höhlen von unregelmäßiger Form, ausgekleidet von bald rundem, bald kubischem und bald zylindrischem Epithel, von deren Stützbindegewebe zarte keulenförmig oder zugespitzt inmitten des Drüsenumens endigende Ausläufer abgehen, die häufig weiteren ihrerseits vorwiegend mit mehrschichtigem Zylinderepithel bekleideten Fortsätzen zweiter und sogar dritter Ordnung den Ursprung geben.

In einigen Zysten geben diese bindegewebigen Fortsätze, gegen das Zentrum des Lumens konfluierend, sehr elegante Rosettenbilder: sie werden zuweilen derart geschnitten, daß sie freie Anhäufungen von Epithelien (20, 30 Elemente) einem kleinen Bindegewebsstück mit zentralem Gefäß aufliegend zeigen, welche der Ausdruck von in ihrer Spitze durchschnittenen Papillen sind.

Viele von den kleinen Zysten zeigen eine Grenzmembran: die mittleren und großen sind fast gänzlich ohne eine solche.

In den kleineren Zystenhöhlen lassen sich Haufen von roten Blutkörperchen antreffen: in den mittleren und großen Haufen von epithelialen Zellen in schleimiger Entartung, oder granulöse Detriti mit Kernresten.

Das Stützgewebe der Zysten ist gebildet durch fibrilläres kernarmes Bindegewebe, welches häufig der schleimigen Entartung anheimfällt. Es ist durch atypische bald strangartig, bald in Form von dichten unregelmäßigen Haufen angeordnete epithiale Elemente invadiert (wahres Aussehen eines infiltrierenden Krebses). Diese Epithelinvagination diffundiert tief auch inmitten des Stützbindegewebes des perimammären Fettes und reicht nach vorn bis unter das Epithel der Brustwarze, deren Muskelfaserbündel disgregierend.

Hier und da sind gut abgegrenzte kleinzellige Infiltrationsherde. Ziemlich selten erscheinen die Blutgefäße.

Die elastischen Fasern bilden sehr dichte Netze um die kleinen Zysten (da, wo das Epithel noch nicht atypisch ist) und um die Epithelzapfen, welche das Bindegewebsgerüst invadieren. Im übrigen Teil des Gewebes sind sie ziemlich selten.

In den kleineren Achseldrüsen ist von dem normalen lymphoiden Gewebe nur eine kleine peripherische subkapsuläre Schicht vorhanden. Der ganze übrige Teil ist von Zystenhöhlen eingenommen, von denen einige den mittleren bereits in der Mamma beschriebenen ähnlich sind. Zum größten Teil jedoch sind sie viel größer, und von ihrer Basis gehen bindegewebige Fortsätze ab, welche sich im Zystenlumen teilen und weiter teilen. Ausgekleidet sind sie vorwiegend mit mehrschichtigem Zylinderepithel und angefüllt mit körnigen Detriti und frisch ausgetretenem Blut. Auch die kleinen Zysten nehmen von ihrer Entstehung an ein ausgesprochen papilläres Aussehen an und springen inmitten des Präparates durch den Reichtum und die intensive Färbung ihrer Elemente hervor.

Das Stützbindegewebe ist sklerosiert und von wenigen blutgefüllten Gefäßen durchfurcht. Seltener sind lymphozytäre Infiltrationsstellen. An einigen Punkten invadieren kleine Zystenbildungen die bindegewebige Kapsel der Drüsen und disgregieren sie. Wenig glanduläre Reste finden sich auch in der größten Drüse (Fig. 4, Taf. I). Außer durch den zystischen Teil aber, welcher sich vorwiegend in der Höhle des Drüsenumens entwickelt, ist sie gebildet durch große Haufen von Epithelien, welche ihrer Anordnung und Struktur nach an die normalen oder erweiterten Drüsenschläuche erinnern. (Fig. 5, Taf. I). Diese Elemente erscheinen in einigen Zonen deutlich atypisch, ähnlich den im Stützbindegewebe der Zysten und zwischen den Muskelfasern der Brustwarze angetroffenen (Fig. 6, Taf. I).

In dieser großen Drüse sind alle epithelialen Elemente, namentlich die der Papillen der Zysten, in starker karyokinetischer Tätigkeit begriffen.

In den Achseldrüsen finden sich elastische Fasern, ebenso wie beim Mammatumor beschrieben, angeordnet.

Herr Prof. Pio Foà, Direktor des pathologisch-anatomischen Instituts zu Turin, hat mir aus seiner kostbaren Sammlung ein beachtenswertes Präparat geschenkt.

Dasselbe stammt aus dem Jahre 1890.

Es ist ein Schnitt von einem Mammatumor, der bei einer an Krätze gestorbenen Frau gefunden worden war.

Ohne eine genaue Beschreibung dieses Präparates zu geben, möchte ich nur bemerken, daß es den Typus des Eierstockkystoms reproduziert. Es besteht aus verschiedenen großen Zystenhöhlen, durchfurcht von Papillen, welche in verschiedener Richtung verlaufen (überzogen von mehrschichtigem Zylinderepithel) und fast vollständig die Höhlen ausfüllen. In geringerer Anzahl sind kleinere und mittlere Zysten, welche ein ähnliches Aussehen wie die oben von mir in der Mamma beschriebenen zeigen. Keine Neigung zur Atypizität in den epithelialen Elementen: spärliche Karyokinesen.

Wir stehen hier vor einem echten Cysto-adenoma papilliferum der Brustdrüse.

\* \* \*

Aus meiner Sammlung der klinisch in dem Institut von Prof. A. Carle in Turin studierten Fälle habe ich den vorliegenden veröffentlichen wollen, da er nach meiner Ansicht verschiedene Fragen wachruft.

Zunächst erscheint der Fall bemerkenswert durch die Reproduktion des dem Cystoadenoma papilliferum der Mamma entsprechenden Teiles der Neubildung.

Bereits Sasse behauptete 1897, indem er sich die Anschauungen Lessers zu eigen mache, bei Aufstellung des histopathologischen und klinischen Bildes des Adenocystoma papilliferum der Brustdrüse, daß der Prozeß im wesentlichen ein epithelialer ist. „Die bindegewebige Neubildung, behauptete er, spielt nur eine sekundäre Rolle als Gefäßstroma . . ., die Läsion hat nichts zu tun mit dem Karzinom, denn die Neubildung dringt nie in das umgebende Gewebe und übersteigt nie die Grenze der Zysten — — kommt außerdem niemals dahin, die Drüsen zu infizieren“.

De Paoli behauptete 1900, daß an der Bildung des Zystadenoms sowohl die Drüsengänge wie die Acini teilnehmen, und daß der epithelialen und bindegewebigen Neubildung gleichen Wert zu, „welche in der Produktion der Papillen gleichen Schritt halten“.

In seiner Arbeit führt De Paoli eine seiner Beobachtungen (IX. Beob.) und die Beschreibung eines ihm von Prof. Perroncito zu Turin gelieferten Geschwulstpräparates der Mamma auf, bei denen die histologische Untersuchung „an das gleichzeitige Vorhandensein einer adenomatösen Proliferation mit Zysten und einer krebsigen Neubildung denken läßt; aber die zwischen der einen und der anderen bestehenden Beziehungen nicht zu erkennen gestattet“.

Früher bereits erklärte sich Prof. Colomiatte 1874 bei Mitteilung eines Falles von Papillom der Pia mater cerebralis mit Metastasen in verschiedenen Organen, darunter in den supraklavikulären, zervikalen und bronchialen Drüsen (s. Giornale della R. Accad. Medico-Chirurgica di Torino, vol. XVI, p. 107, 1874) diese letzteren durch den Eintritt der Geschwulstzellen der Papillenspitzen in das Lumen der perivaskulären Lymphräume nach Zerstörung der nervösen Substanz.

Überdies behauptet er, „es sei mehr als natürlich anzunehmen, daß die in den Kreislauf verschleppten Epithelzellen das wesentliche histologische Element der sekundären Tumoren seien. Das Bindegewebe und die Gefäße, die zu ihrer Bildung beitragen, hätten keine weitere Bedeutung als die, welche die die Alveolen des Krebses umgebenden Trabekeln besitzen“.

Dalla Vedova hat 1902 einen Fall von Adenocystoma papilliferum der Brustdrüse mit papillärer Reproduktion in den Achseldrüsen veröffentlicht. Er meint, daß die Reproduktion des papillomatösen Typus in den Drüsen der Anschauung Sasses von der vorwiegend epithelialen Proliferation widerstreitet, welche das Stütz- und Ernährungsbindegewebe nach sich ziehen

würde, und neigt zu dem Glauben, daß es sich um die Transplantation einer gemischten, bindegewebigen und epithelialen Neubildung handle. Deshalb wäre auch bei der Deutung der primären Affektion der Mamma der intrakanalikulären bindegewebigen Neubildung und der epithelialen Neubildung gleicher Wert beizumessen.

Ich wage nicht, eine Ansicht in der Hinsicht aufzustellen, glaube aber mit D a l l a V e d o v a , daß in unseren Fällen die einfache Entwicklung des papillären Tumors der Mamma dem Neoplasma einen weniger benignen Charakter verleiht als allgemein geglaubt wird, und beweist, wie wenig fest die Behauptung S a s s e s steht, daß das Cystoadenoma papilliferum niemals dahin komme, die Drüsen zu infizieren.

Läßt sich in meinem Fall, in dem neben dem Cystoadenoma papilliferum auch der Krebs angetroffen wird, von einer Umwandlung des Zystadenoms in Karzinom sprechen oder ist anzunehmen, daß in derselben Mamma sich gleichzeitig der Krebs und die zystische Alteration gefunden haben?

Die Diagnose des Zystadenoms der Brustdrüse ist keine von den leichtesten<sup>1)</sup>:

Dieser Tumor bildet eine benigne Krankheit, welche jahrelang dauern kann, ohne erheblich an Größe zuzunehmen und Ursache von Beschwerden zu sein, kann aber später sich zu Karzinom entwickeln. Doch ist eine Umbildung nicht sehr häufig (etwa 7%). Das Alter, in dem Cystoadenoma papilliferum aufzutreten pflegt, schwankt von 35 bis 50 Jahren.

In unserem Fall haben wir k l i n i s c h eine Frau von 35 Jahren, welche in der Periode des Stillens Anschwellen der Brustdrüse mit Schmerz wahrnahm. Die Mamma blieb zwei Jahre lang größer als die der anderen Seite, worauf die Pat. stechende Schmerzen und Retraktion der Brustwarze wahrnahm.

P a t h o l o g i c h - a n a t o m i c h erkennen wir, daß die Geschwulstmasse der Mamma größtenteils aus verschiedenen großen Zysten mit typischen Elementen besteht, und bei einem Teil der mittelgroßen Cysten in den Wänden anscheinend ohne scharfe Trennung von den benachbarten adenomatösen Zysten die Anwesenheit einer einzigen Schicht atypischen Epithels angetroffen wird (s. rechts von Fig. 1, Taf. I).

Außerdem wird in den kleineren Achseldrüsen das typische Cystoadenoma papilliferum gefunden. Die größeren Drüsen zeigen neben dem zystischen Teil Epithelhaufen mit atypischen Elementen, welche an Drüsenschläuche erinnern.

<sup>1)</sup> B r i a n d stellte in vielen Fällen die Diagnose auf Karzinom der Brustdrüse, wobei er sich auf die Retraktion der Mamilla stützte, während es sich um zystische Tumoren handelte.

E d d o v e s hatte eine eigroße Geschwulst als Karzinom angesprochen, die bei der Operation als zystischer Tumor erkannt wurde.

P e r a i n e und P i l l i e t beobachteten bei einer 49jährigen Frau einen seit 9 Monaten datierenden orangegroßen harten Tumor der rechten Brustdrüse von unebener Oberfläche mit adhärenter Haut, den sie für einen zuerst benignen, dann in malignen übergegangenen Tumor ansprachen. Es war ein einfaches Zystadenom.

S i m o n s beobachtete außerdem drei Fälle von solitären Zysten der Mamma, welche dann in Krebs übergingen. Ähnliche Beobachtungen wurden, von anderen gemacht, darunter von E r i s t o w und K e l l y und D ' E s t e E m e r y .

Die Prognose des von mir beschriebenen Tumors, der, wie ich glaube, dem Cystoadenoma proliferum malignum von Sasse entspricht, muß eine reservierte sein, und die Behandlung natürlich eine frühzeitige, operative: vollständige Abtragung der Brustdrüse mit Entfernung der Bündel des Pectoralis und vollständiger Ausräumung der Achselhöhle.

### L i t e r a t u r.

B e r g e r , Maladie kystique de la mamelle. *La Presse médicale* 1898, Nr. 101. — B o r s t , Über atypische Epithelwucherung und Krebs. *Verh. d. D. Path. Ges.* 1904. — B r i s s a u d , Anatomie pathologique de la maladie kystique de la mamelle. *Archives de physiol. norm. et pathol.* 1884. — B r y a n t , Gleaning from surgical practise. On the diagnosis and treatment of early cancer and cysts of the breast. *The Lancet* 1896, Feb. 8. — B u d a y , Proliferierendes Adenom der Mamma mit Flimmerepithelien. *Virch. Arch.*, Bd. 156. — D a l l a V e d o v a , R., Adenocistoma papillifero della mammella con riproduzione papillare nelle ghiandole ascellari. *Atti della Soc. ital. di chir.* Anno XVII. Adunanza XVI. Roma 1902. — D e P a o l i , E., Della alterazione cistica diffusa e del cisto adenoma della mammella. Perugia 1900. — E d d o v e s , Cyst of breast; diagnosis as causes. *Brit. Med. Journ.* 1896. — E r i s t o w , Beitrag zur Geschwulstlehre der Mamma. Umbildung eines benignen Zystadenoms der Brustdrüse in Karzinom. *Lyetopissy russkoi Chir.* vol. II, 1897. — G r o h é , Über Zystoadenom der Mamma mit epidermoidaler Metaplasie. *D. Ztschr. f. Chir.*, Bd. 55. — K u r u , H., Beiträge zur Geschwulstlehre. IV. Beiträge zur Pathologie der Mammageschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der karzinomatösen Umwandlung des Fibroadenoms. *D. Ztschr. f. Chir.*, 1909, Bd. 98, H. 4—5. — L e s s e r , Beiträge zur path. Anat. der Geschw. der Brustdrüse. *Zieglers Beitr.*, Bd. 2, S. 401. — M o r r i s , W o l f , Beiträge zur Kenntnis der Tumoren der Mamma, insbesondere des Zystoadenoms. I.-Diss. Rostock 1899. — M ü l l e r , Über einen Fall von atypischen Epithelwucherungen in einem Fibroadenoma mammae mit beginn. mult. Karzinom. *Diss. Zürich* 1907. — P e r a i n e et P i l l i e t , Adenome kystique de la mamelle. *Bull. de la soc. anat.* 1890, Nr. 10. — R e c l u s , Maladie kystique de la mamelle. *Rev. de chir.* 1893. — S a s s e , Über Zysten und zystische Tumoren der Mamma. *Arch. f. klin. Chir.*, Bd. 44, S. 117, 1892. — S c h i m m e l - b u s c h , Das Zystadenom der Mamma. *Ebenda* Bd. 54, 1897. — S y m o n d s , Carcinomatous cysts of the breast. *Pathological Society of London. The Lancet* 1896, Feb. 8. — T i e t z e , Über das Cystoadenoma mammae und seine Beziehung zum Karzinom der Brustdrüse. *D. Ztschr. f. Chir.*, Bd. 56. — V e r g a , Mastite cistica e carcinoma. *Soc. med.-chir. di Pavia* 1907.

### E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f. I.

- Fig. 1. Mammatumor. Adenomatöse und adenokarzinomatöse Züge (Ob. 3, Oc. 4 Kor.)
- Fig. 2. Mammatumor. Eine adenomatöse Strecke (Ob. 5, Oc. 4 Kor.)
- Fig. 3. Mammatumor. Ein adenokarzinomatöser Zug (Ob. 9, Oc. 4 Kor.)
- Fig. 4. Ganzer Schnitt einer großen Achseldrüse (Ob. 0, Oc. 4 Kor.)
- Fig. 5. Drüsenmetastase. Typischer adenomatöser Knoten. (Ob. 3, Oc. 4 Kor.)
- Fig. 6. Drüsenmetastase. Adenokarzinomatöse Strecke. (Ob. 3, Oc. 4 Kor.)

