

(Vom Katheder für pathologische Anatomie am Moskauer Zootechnischen Institut
[Vorstand: Dozent *B. K. Bohl*.])

Das Fibromyxochondroadenocystencarcinom der Milchdrüse des Hundes.

(Beitrag zur Überschreitung der Formengrenzen einer
Gattung seitens der Gewebe.)

Von
L. M. Pitschugin,
Assistent.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. September 1930.)

Die Mischformen der Milchdrüsengeschwülste haben ein recht umfangreiches Schrifttum aufzuweisen, trotzdem kann die Erörterung über ihren Bau und Entwicklung bisher noch nicht als geschlossen gelten. Wie aus den Angaben im Schrifttum hervorgeht, werden die Mischgeschwülste in der Mamma häufiger als in den anderen Organen und unter unseren Haustieren vorwiegend beim Hunde angetroffen. Diese Geschwülste haben schon darum auf besonderer Beachtung und Erforschung Anspruch, weil sie häufig eine derart mannigfaltige und verwinkelte Verbindung von Geweben bilden, daß sich ihnen nur schwer eine Charakteristik in der einen oder anderen Form verleihen läßt. Beim Menschen werden die Milchdrüsengeschwülste meist als Fibroadenome, Adenome mit einem Sarkom verbunden, aber auch als Krebs-erkrankungen dargestellt. *Joest* ist, was ihre Herkunft betrifft, mehr geneigt, die verwinkelten Geschwülste der Milchdrüse den Choristomen zuzuzählen, und findet hierin die Erklärung für ihre Zusammensetzung aus einer großen Zahl von Geweben. Außerdem weist er darauf hin, daß hier die Umwandlung einer Zellart in eine andere und zwar aus Mesenchym- in Epithelgewebszellen besonders nahe liege; sogar bei starker physiologischer Leistung, die gesteigertes Zugrundegehen des Drüsenepithels bewirkt, sei dessen Ersatz durch bindegewebliche Tochterzellen, die seine Funktion mit übernehmen, aller Wahrscheinlichkeit nach möglich.

Das Material für unsere Untersuchung bestand in einer Geschwulst, die sich aus mehreren, verschiedenen Keimblättern entstammenden Geweben zusammensetzte. Sie hatte sich in der Milchdrüse einer 6jährigen

Hündin landläufiger Rasse entwickelt. Bei der äußeren Besichtigung erwies sie sich als aus mehreren, im Bereich der Brustwarzen lokalisierten Knoten zusammengesetzt. Eine derselben hatte die Größe einer Mannesfaust erreicht, schwammelte beim Betasten, hatte ein höckeriges Aussehen und war von dem umgebenden Gewebe durch eine bindegewebige Kapsel abgegrenzt. Außerdem waren in ihm kompaktere Knoten von Knorpelkonsistenz durchzutasten. Beim Durchschneiden trat als Einschluß eine große Cyste zutage, die eine graulichweiße, halbfüssige gallertige Masse enthielt.

Die kompakten Knoten dagegen, von Hasel- und Walnußgröße, befanden sich, getrennt von der Hauptmasse, in den angrenzenden Milchdrüsennäppchen. Außerdem wurden metastatische Knoten und Cysten auch in einem supramammalen Lymphknotenpaket, in den Nieren und Lungen nachgewiesen.

Die Stückchen wurden in Formalin und Alkohol fixiert. Die Einbettung erfolgte in Paraffin, auch die Gefriermethode kam in Betracht. Als Orientierungsfärbung gebrauchten wir Hämatoxylin-Eosin, für das Kollagengewebe *van Gieson* und *Mallory* und für den Schleim.

Histologischer Befund.

Der Gesamtüberblick über die Schnitte aus den kleinen Knoten der Milchdrüse zeigt, daß die Geschwulst aus einzelnen, durch ziemlich mächtige Bindegewebslagen voneinander abgegrenzten Läppchen besteht. Ein Teil der Läppchen wird hier von Adenomen mit sämtlichen Übergängen zum Krebs gebildet. In anderen, ungefähr dieselbe Bauart aufweisenden Läppchen treten in der Mitte der krebsigen Herde mit Fortsätzen versehene Zellen auf, die mit dem Epithel der Krebsherde ein kompaktes Syncytium bilden. Die Zwischenräume (Alveolen) zwischen ihnen sind mit einer homogenen Masse angefüllt, die auf den bearbeiteten Schnitten bisweilen den Charakter eines zarten Netzgerüstes erkennen läßt und sich schwach basisch färbt, und bereits in diesem Stadium kommen an der Stelle des Gewebes aus den mit Fortsätzen versehenen Zellen zarte Kollagenfasern zum Vorschein. Dieses Gewebe erinnert an Mesenchymgewebe und nähert sich in seiner Bauart in dem einen Herde



Abb. 1. Teil der Milchdrüsengeschwulst aus den kleinen Knoten derselben. Deutlich sichtbar sind Drüsensäckchen mit Lichungen, Carcinomherde und scharf umrissene Inseln von Mesenchymgewebe. Zeiß, Ob. A, ohne Okular, Auszug 65.

mehr dem schleimigen, in den anderen mehr dem undifferenzierten Retikulargewebe. In den folgenden Läppchen nehmen die das embryonale Bindegewebe einschließenden Herde an Zahl und Umfang zu. Hier begegnen Herde mit ausschließlicher Wandlagerung oder vollkommener Abwesenheit des Epithels und die ganze Krebsalveole ist mit dem oben geschilderten Gewebe angefüllt. Endlich finden sich in einer ganzen Reihe der Herde Knorpelgewebeinseln und sämtliche Übergänge vom Mesenchymgewebe der Krebsalveolen bis zum Knorpelgewebe hin. Die adenomatösen Abschnitte der Geschwulst zeigen erweiterte Drüseneinheiten, in die nicht selten zottige Auswüchse hineinragen. Diese werden an ihrer Grundfläche häufig von dem schon genannten Mesenchymgewebe

(aus Zellen mit Fortsätzen) gebildet. Außerdem ist ein Teil der Zotten kolbenförmig gebläht, mit einer Knorpelgewebsgrundlage versehen und an der Oberfläche mit kubischem Epithel ausgekleidet, das allmählich in ein Flachepithel übergeht.

Die eingehendere Betrachtung der differenzierten Drüsengebilde zeigt, daß sie aus einem einreihigen kubischen oder zylindrischen Epithel und deutlich ausgesprochener basalen Membran bestehen. In den Lichtungen einzelner Drüseneinheiten befindet sich Sekret in Gestalt einer homogenen oder netzartig-körnigen Masse, die sich mit Eosin rosa färbt. In anderen Drüseneinheiten sind dem Sekret degenerierende, abgeschilferte, kugelförmige Drüsenzellen mit gelblichbraunem, körnigem oder homogenem Protoplasma und stark geschrumpften Kernen beigemischt. Diese sind meist zur Peripherie des Zelleibes abgedrängt. Die Lichtungen einiger Drüseneinheiten sind durchweg mit diesen Zellen angefüllt. In solchen Fällen enthält auch das Protoplasma des Wandepithels braune Körner von gleichem Charakter. Diese liegen bisweilen nebst homogenen Schöllchen frei da. Einige Zellen des Wandepithels lassen Quellung und Vakuolenbildung erkennen. Ein Teil der Drüseneinheiten ist cystisch geöffnet und mit dem oben beschriebenen Sekret und abgeschilferten, zerfallenden Zellen angefüllt. In anderen Fällen dagegen ist das Drüseneinheitlein außerordentlich klein. Das es bekleidende Epithel wuchert stark und läßt in mehreren Reihen übereinander lagernd, nur ein sehr kleines Lumen nach, das weiterhin vollkommen verschwindet und das Aussehen soliden Zellnesters gewinnt (Übergänge zum Krebs). Diese bestehen an der Peripherie aus kubischen oder zylindrischen, weiter nach innen aus verschiedenen vieleckigen und im Zentrum aus etwas abgeflachten, hellere Färbung annehmenden Zellen. Meistenteils aber gewahren wir, daß das Drüsenepithel der kleinen Bläschen in dem Maße, als es in

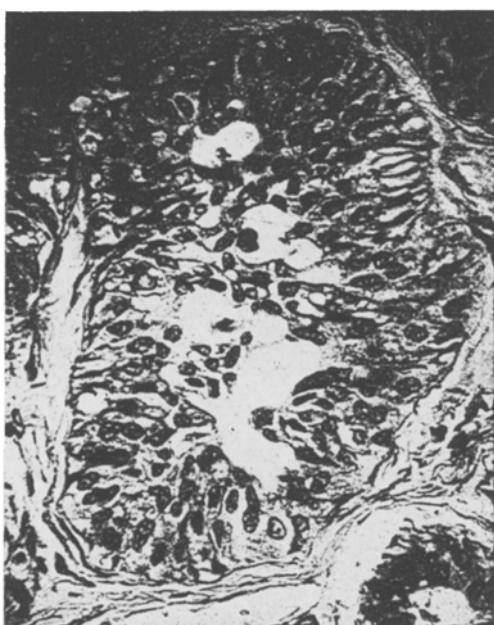


Abb. 2. Carcinomatöses Wachstum des Drüsenepithels
nebst Formveränderung der Zellen im Zentrum.
Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Auszug 70.

tungen einiger Drüseneinheiten sind durchweg mit diesen Zellen angefüllt. In solchen Fällen enthält auch das Protoplasma des Wandepithels braune Körner von gleichem Charakter. Diese liegen bisweilen nebst homogenen Schöllchen frei da. Einige Zellen des Wandepithels lassen Quellung und Vakuolenbildung erkennen. Ein Teil der Drüseneinheiten ist cystisch geöffnet und mit dem oben beschriebenen Sekret und abgeschilferten, zerfallenden Zellen angefüllt. In anderen Fällen dagegen ist das Drüseneinheitlein außerordentlich klein. Das es bekleidende Epithel wuchert stark und läßt in mehreren Reihen übereinander lagernd, nur ein sehr kleines Lumen nach, das weiterhin vollkommen verschwindet und das Aussehen soliden Zellnesters gewinnt (Übergänge zum Krebs). Diese bestehen an der Peripherie aus kubischen oder zylindrischen, weiter nach innen aus verschiedenen vieleckigen und im Zentrum aus etwas abgeflachten, hellere Färbung annehmenden Zellen. Meistenteils aber gewahren wir, daß das Drüsenepithel der kleinen Bläschen in dem Maße, als es in

das Lumen hineinwächst, seine Form ändert. Sein Wachstum geht an der gesamten Bläschenwand nicht gleichmäßig, sondern in Gestalt einzelner Vorsprünge vor sich. Infolgedessen ist in einigen Bläschen zu erkennen, wie das Lumen kleiner wird und eine exzentrische Lage annimmt. Aus der kubischen geht das Epithel in verschiedenartige vieleckige Formen über und erscheint gequollen und erhellt. Darauf nimmt es unter Verlängerung die Gestalt von Spindelzellen mit etwas zugespitzten Enden, einem ziemlich großen Protoplasmaring und stattlichem ovalen oder runden Kern an. Des weiteren bleibt um den Kern nur ein schmaler Protoplasmareif nach, der Fortsätze zu entwickeln beginnt. Es bilden sich mit Fortsätzen versehene Zellen, deren Kerne sich dunkler färben und Spindelform annehmen.

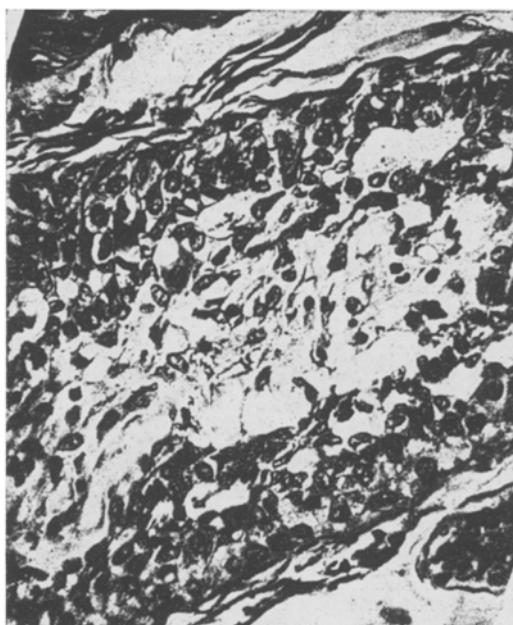


Abb. 3. Carcinomatöses Wachstum des Drüsenepithels nebst Formveränderung der Zellen im Zentrum. Im Zentrum der Krebsalveole Mesenchymgewebe. Letzteres in Syncytium mit Krebszellen. Sichtbar ist eine strukturlose Membran. Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Auszug 75.

In den Krebsalveolen mit entsprechender Zellumwandlung ist nicht selten Vakuolisierung des Zelleibs zu erkennen. In den Zellen erscheinen Vakuolen, die ihnen, indem sie sich in eine einzige umfassende Vakuole vereinigen, ein blasenartiges Aussehen geben. Zu guter Letzt besteht die Krebsalveole aus einer Reihe von kubischen Basalzellen, auf die vieleckige Formen folgen, während die Mitte von einem Gewebe aus Fortsatzzellen eingenommen wird. In den folgenden, meist eine erhebliche Größenzunahme aufweisenden Herden ist Mesenchymgewebe, aus Zellen bestehend, die durch ihre Fortsätze untereinander verbunden sind, vorherrschend. In diesen Herden sind die Epithelzellen nur an der Wandung erhalten geblieben, aber auch in Gestalt von Inseln im Mesenchymgewebe zerstreut. Die Fortsätze der Zellen sind mit *van Gieson* und *Mallory* blaßrot und blau färbbar. Die freien Räume zwischen den Fortsatzzellen enthalten ein zartes Netzwerk oder eine homogene Masse, die auf die ebengenannte Färbung nicht reagieren, wohl

aber auf Mucicarmin eine schwache Farbreaktion ergeben und in einigen Herden bei Hämatoxylin-Eosinfärbung schwache basophile Eigenschaften erkennen lassen. Es entsteht der Typus des Schleimgewebes, das in seinem Wachstum entweder an den Krebsalveolen eine Schranke findet, infolgedessen die Herdstruktur der Läppchen aufrechterhalten bleibt, oder aber es beginnt diffus zu wachsen und vermischt sich mit den Teilen des bindegeweblichen Gerüsts. In diesem Falle verschwindet die herdlche Bauart der Geschwulstläppchen. Wir sehen dann, wie das Drüsenepithel seine kubische Gestalt allmählich in verschiedenartig vieleckige,

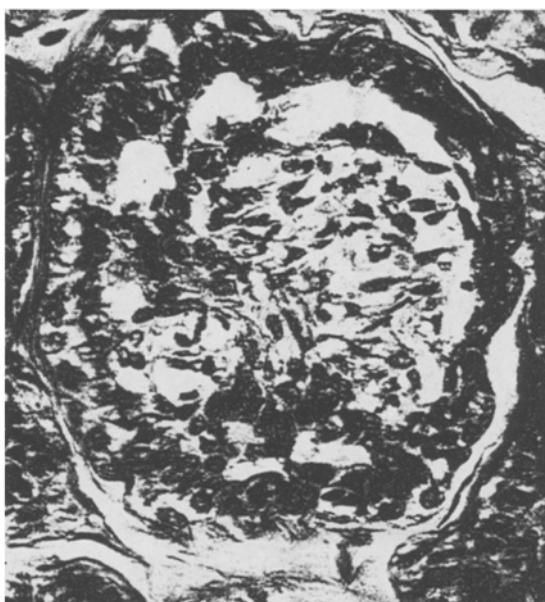


Abb. 4. Carcinomatöses Wachstum des Drüsenepithels nebst Formveränderung der Zellen im Zentrum. Am Ort des Mesenchyms erscheinen kollagene Fibrillen. Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Auszug 75.

darauf in spindelförmige und mit Fortsätzen verscne Zellen wandelt und schließtlich, nachdem es sich gleichsam ganz verausgabt hat, in vollem Umfang zum Zelltypus des Schleimgewebes wird. Dabei befinden sich diese Zellformen die ganze Zeit über in unmittelbarer Verbindung mit dem Drüsenepithel wie auch untereinander.

Daneben bilden sich in den gedeckten Drüsensäcken und Kanälen der Milchdrüse zottige Wucherungen. Das Drüsenepithel wächst in die Lichtung in Gestalt sich verästelnder Zotten hinein. Ein Blick in die aufeinander folgenden Entwicklungsstufen derselben zeigt und zunächst kleine Hügelchen im Epithel, die sich nach Maßgabe ihres Wachstums in die Länge strecken und Zottengestalt gewinnen. Das Epithel der Zotten ist vorwiegend mehrreihig, zylindrisch. Vielen Zotten fehlt der bindegewebliche Stiel. Im Zottenepithel sind sehr häufig die gleichen Zellumwandlungen wie in den Krebsherden mit denselben Übergängen in das die Zottbasis bildende Gewebe von mesenchymalem Typus zu erkennen, mit dem einzigen Unterschied, daß hier das Wachstum der Zellen und ihre Verwandlung nicht nach der proximalen Seite (des Lumens), sondern nach der basalen vor sich geht. Wesentlich ist die Hervorhebung des synzydialen Verhältnisses des Epithels der Zotten zu ihrer Grundlage.



Abb. 5. Mehrere Herde von gleichem Typ, durch Bindegewebe deutlich voneinander abgegrenzt. Mikrokamera nach Czerny, Ok. Achrom, Ob. D.



Abb. 6. Zotte mit Mesenchymgrundlage. Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Auszug 65.

Im nächsten Stadium nimmt die Zottengrundlage aus Fortsatzzellen an Mächtigkeit zu; die Zotten sind kolbenförmig gebläht und ihre Grundlage besteht bereits aus Schleimgewebe, während das Epithel einreihig-kubisch wird und hinsichtlich des darunter befindlichen Gewebes seine syncydialen Eigenschaften bewahrt. Wir haben mithin ebenso wie in den Fällen von Umwandlung der Krebsherde auch in der Zottengrundlage eine eigenartige Bildung von embryonalem Bindegewebe vor uns.

In den folgenden Übergangsstadien treten diesen Schleimcharakter tragenden Gewebe (Krebsalveolen, Zotten, Stellen von diffusem Wachstum desselben) Kollagenfasern in großer Menge auf. Im weiteren Verlauf ist deren Quellung und Verschmelzung mit der homogenen, dichten, basisch sich färbenden Zwischen- substanz zu erkennen. Zuletzt entsteht ein Gewebe, das dem atypisch gebauten

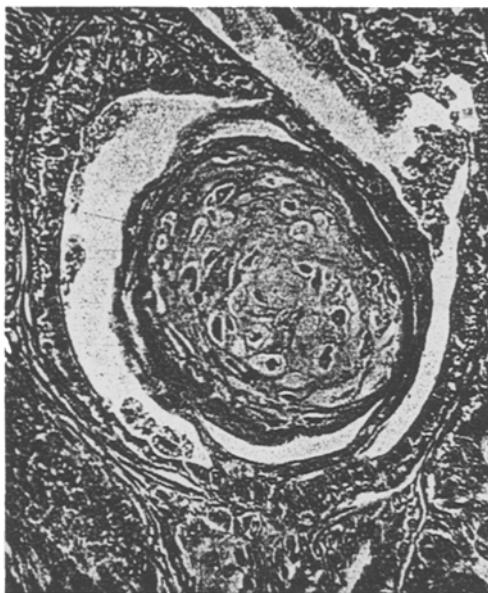


Abb. 7. Knorpelgewebsinsel im Drüsenumen der Geschwulst.
Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Auszug 65.

Hyalinknorpel gleicht. Die Knorpelzellen bewahren hier ihrem Fortsatz- oder Spindelcharakter, sind geschrumpft und meist der Kapseln beraubt. Das Knorpel- gewebe tritt da, wo es sich am Ort der einzelnen Krebsalveolen entwickelt hat, in Gestalt kleiner Inseln hervor; in anderen Fällen hat es in Gestalt umfangreicher Felder das ganze Läppchen restlos in Besitz genommen, und endlich bildet es da, wo es sich am Ort der Papillome entwickelt hat, kolbenförmig geblähte Knorpel- zotten, die frei in die Höhle hineinragen und an der Oberfläche mit einem abgeflachten Epithel, das die Gestalt von Endothelzellen angenommen hat, bekleidet sind.

Das Geschwulstgerüst wird meistenteils von lockerem und kompaktem Bindegewebe gebildet. Es ist sehr reich an Zellen und besitzt stellenweise das Aussehen eines aus Spindelzellen bestehenden Sarkomgewebes. Seine mächtig entwickelten Bündel umfassen die einzelnen Läppchen, während zarte, feine Bündelchen sowie einzelne Kollagenfaserchen die Drüsensäckchen, Carcinom-, Schleim- und Knorpelherde umflechten. Mithin weist das hier das Stroma darstellende Bindegewebe kein zum Abschluß gelangtes Wachstum auf, sondern zeigt sämtliche Übergänge

vom Zell- bis zum Faserstadium. Daher kann es als ein eigener Bestandteil der Geschwulst betrachtet werden. Außer den bereits besprochenen Zellen sind längs dem Zuge des Bindegewebes noch in Häufchen angeordnete, runde, unregelmäßig ovale oder gestreckte, ziemlich große, mit braungelben Pigmentkörnern beladene Zellen zu beobachten. Ihre rundlichen, im Verhältnis zum Zelleib kleinen Kerne sind mit Hämatoxylin dunkelblau färbbar. In einigen Zellen liegen sie nahe dem Zentrum, in anderen sind sie zum Rand des Zelleibes verschoben. Blutgefäße sind wenig vorhanden. Sie sind vorwiegend in Gestalt von Capillaren und seltener von mittelkalibrigen Gefäßen vertreten und entbehren der Muskelhaut (Venentyp). Stellenweise sind sie stark gedehnt; ihre Lumina sind mit roten Blutkörperchen,

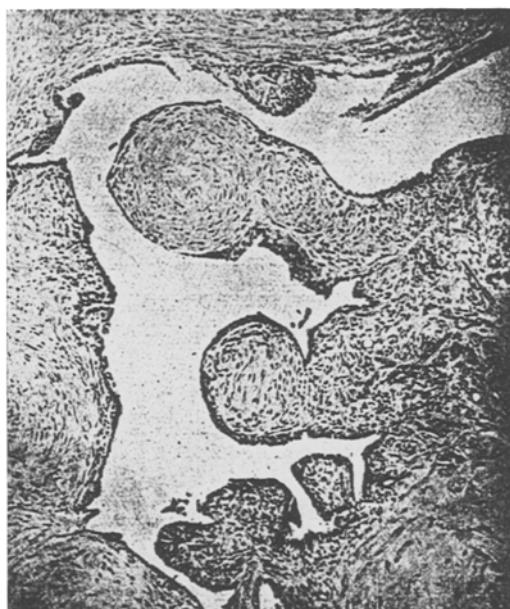


Abb. 8. Kolbenförmig geblähte Zotten mit Knorpelgewebsgrundlage und abgeflachtem Epithel. Zeiß, Ob. D, ohne Okular, Aäszug 65.

Leuko- und Lymphocyten in gesteigerter Anzahl angefüllt — Staseerscheinungen sind zu beobachten.

Der große Knoten der Milchdrüsengeschwulst besteht aus Krebsgewebe, das in Gestalt einer umfangreichen Wand eine von einer schleimig-nekrotischen Masse erfüllte Höhle umgrenzt. An der Oberfläche ist der Knoten mit einer mächtigen bindegewebigen Kapsel bekleidet. Das Wandepithel der Krebsherde ist kubisch, vieleckige und abgeflachte Zellen halten die Zentren besetzt. Unter den letzteren kommen lymphoide und polymorphkernige Zellen vor. In der Richtung zur Höhle ist das Epithel der Krebsalveolen der Rückentwicklung, der Eiweißdegeneration und Nekrose anheimgefallen. In die Nekrose werden nicht nur die Krebszellen, sondern auch das Geschwulstgewebe ins Ganze hineingezogen. Am Orte des der Nekrose anheimgefallenen Gewebes sind noch erhalten geblieben: Die Umrisse einzelner Krebsalveolen, die geschrumpften Kerne, Chromatinschöllchen und -körner. Belangreich ist die Vakuolisierung einzelner Krebszellen, worin die Erklärung für die Entstehung der Höhle mit schleimartigem Inhalt gefunden werden mag.

Die Metastasen des supramammalen Lymphknotenpaketes, der Nieren und Lungen sind ihrem mikroskopischen Bau nach zu urteilen denen des großen Milchdrüsennknotens ähnlich. Ihre Krebsalveolen bestehen aus den gleichen abgeflachten Zellen in der Mitte, die häufig Anzeichen von Quellung und schleimiger vakuoliger Degeneration nebst Cystenbildung erkennen lassen. In den Lungen haben die Krebsherde ihre sowohl im Längs- wie im Querschnitt anzutreffenden Lumina zum Teil noch bewahrt. Der letztere Herdtypus ist an gequollenen und vakuolisierten Zellen besonders reich. Das Stroma der metastatischen Knoten ist sehr schwach ausgebildet. Die Krebsalveolen sind durch feine Kollagenfasernbündel voneinander abgegrenzt. Die wenigen Gefäße zeigen capillaren Typ.

Das mikroskopische Bild der besprochenen Milchdrüsengeschwulst spricht für ihre verwickelte Beschaffenheit, um so mehr als die sie bildenden Gewebe auf zwei Keimblätter zurückgeführt werden können, so daß ihr die Bezeichnung „Fibromyxochondroadenocystocarcinom“ entsprechen dürfte. Dabei sind wir jedoch hinsichtlich der Herkunft der einzelnen, zum Geschwulstbestande gehörigen Gewebe noch nicht völlig im klaren. Die eigenartige Umwandlung des Epithels der Krebs- und Adenomherde in Fortsatzzellen im Zentrum, die sich am ehesten mit Mesenchymzellen vergleichen ließen, sowie das weitere Wachstum dieser Herde zu einem Schleimcharakter tragenden Gewebe und dessen Umwandlung in Fibrillen- und Knorpelgewebe darf in unseren Präparaten offenbar für bewiesen gelten. Daß hier eine Durchsetzung der Carcinom- und Adenomherde mit Stromazellen ausgeschlossen ist, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Zellen des Embryonalgewebes in der Herdmitte (Anfangsstadien seiner Entwicklung) mit dem Wandepithel ein kompaktes Syncytium bilden. Außerdem sind sämtliche Stadien des Überganges zu den aus embryonalem Gewebe durchweg bestehenden Herden vorhanden und in letzteren treten Kollagenfasern auf. Die meisten Herde der Geschwulst sind durch das bindegewebige Gerüst deutlich voneinander abgegrenzt und an einzelnen Herden kommt sogar eine strukturlose Membran zum Ausdruck. Als sehr wichtiges Moment in der Entwicklung des Embryonalgewebes hat das Wachstum der Epithelzellen nicht nur nach Seiten des Lumens, sondern vor allem als basalwärts gerichtetes, was besonders deutlich in den zottigen Auswüchsen der Geschwulst zutage tritt, zu gelten. Auf den gleichen Umstand ist anscheinend das diffuse Wachstum dieses Gewebes in einzelnen Läppchen zurückzuführen, infolgedessen die Grenzen der Geschwulstherde verschwinden. *Boueck* sah an zwei Kühen eigenartige Fibroadenome der Milchdrüse, in denen er Durchbruch der Sarkomzellen in die Drüsennäpfchen beobachtete. Die Abbildung, die er dem beschriebenen Vorgang beigeibt, zeugt eher für das entgegengesetzte Verhältnis.

Schrifttum.

Boueck: Arch. Tierheilk. 32 (1906). — *Joest, E.*: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. — *Kitt, Th.*: Pathologische Anatomie der Haustiere. — *Nikiforow u. Abzikossow*: Grundlagen der pathologischen Anatomie (russ.). — *Schlegel*: Z. Tiermed. 16 (1912).