

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. G. E. KONJETZNY).

**Zur Histogenese des Mamma-Carcinoms
aus den sogenannten „blassen Zellen“ (von Saar).**

Von

Dr. WALTER KNY.

Mit 10 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 2. März 1948.*)

VON SAAR hat 1907 erstmalig für bestimmte Epithelien bei dem Krankheitsbild der Mastopathie die Bezeichnung „blaße Zellen“ angewandt. Diese haben eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Zellen der apokrinen Achselhöhlenschweißdrüsen. Die Bezeichnung „blaße Zellen“ wurde von den späteren Untersuchern übernommen. Ihre rein morphologische Ähnlichkeit mit den apokrinen Drüsen des Achselhöhlenorgans wird durch den Nachweis von eisenfärbbaren Granula und Lipoidtröpfchen zur morphologischen Identität. Auch das Verhalten der Myothelien entspricht dieser Tatsache. So konnte KROMPECHER in 57 % der mit blauen Epithel ausgekleideten Cysten Myothelien nachweisen. HAMPERL hat in einer ausführlichen Darstellung auf die Bedeutung der Myothelien bei hyperplastischen Bildungen und auf die Möglichkeit deren maligner Entartung hingewiesen.

Das Vorkommen dieser Epithelien wurde bisher nur bei der senilen Involution und dem Krankheitsbild der Mastopathie in cystisch erweiterten Drüsenteilen gefunden. LOESCHKE konnte auf Grund seiner Untersuchungen mit dem Plattenmodellverfahren nachweisen, daß solche blauen Epithel tragende Cysten stets in Gruppen vorkommen und einem Ausführungsgang aufsitzen. Ihr Vorkommen bei der Mastopathie ist nach seiner Meinung so charakteristisch für dieses Krankheitsbild, daß er die Bezeichnung „Eosinophile oder acidophile Cystenmamma“ wählt. Die gleiche Meinung vertritt auch KROMPECHER. KORFÁSSY glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, daß die eosinophile oder acidophile Cystenmamma ein Krankheitsbild für sich ist, das bei Progredienz diskontinuierlich das Kanälchensystem des Drüsenkörpers befällt. Er stellt sich mit dieser Ansicht in Gegensatz zu den Ergebnissen von BERNING und BÜCKER, die die Diagnose der Mastopathie überhaupt von dem Vorhandensein blauer Epithelsystem abhängig machen.

LOESCHKE konnte in seinen oben angeführten Untersuchungen den Nachweis führen, daß sich die blauen Zellen in den sekretorischen Endstücken der Brustdrüse entwickeln. Die Epithelauskleidung insbesondere größerer Cysten pflegt insofern nicht einheitlich zu sein, als sich der Übergang kleiner dunkler Zellen, die dem eigentlichen Endstücksepithel entsprechen, in sog. blaue Epithelien beobachten läßt. Ein gleiches Verhalten konnte auch KORFÁSSY feststellen. Er glaubt in weiterer Folgerung, daß die Cystenbildung durch Proliferation dieser Epithelien mit Auseinanderdrängen des Stromas zustande kommt.

Der Nachweis der morphologischen Identität der blassen Zellen mit den apokrinen Achselhöhlenschweißdrüsen ließ eine Diskussion über die Genese dieser blassen Zellen aufkommen. Von SAAR glaubt einen Atavismus als Erklärung annehmen zu können. Diese Erklärung ist insofern naheliegend, als Milchdrüse und apokrine Achselhöhlenschweißdrüsen sich aus einer gemeinsamen Stammform entwickeln. In dieser Tatsache liegt aber zugleich der Einwand gegen die Annahme v. SAARS, denn es ist schwer verständlich, warum sich das eine gesonderte Entwicklung nehmende Milchdrüsengrenzschicht unter Umgehung der Stammform in ein aus dieser in anderer Entwicklungsrichtung ausdifferenziertes Epithel verwandeln sollte. Gegen die Annahme einer Keimversprengung von Achselhöhlenschweißdrüsen spricht die Tatsache, daß die Veränderung erst bei seniler Involution und bei der Mastopathie beobachtet wird. Ebenso sprechen dagegen die Beobachtungen LOESCHKES, nach denen in den Epithelien von Cysten ein Übergang für die Mamma typischer Zellen in blasses Zellen nachgewiesen werden konnte. Dieses Verhalten wurde auch schon vorher von KROMPECHER, KÜCKENS u. a. nachgewiesen. Der Übergang einer ortstypischen Epithelform in eine andere ließ die Meinung eines Umwandlungsvorganges nicht unberechtigt erscheinen. So glaubt ASKANAZY eine Metaplasie annehmen zu können, gestützt auf die Beobachtungen des Überganges einer Epithelform in die andere. Seine Ansicht wird von einer Reihe von Autoren bestätigt. KROMPECHER entschied sich für die Ansicht einer Fehlbildung und will dieser Meinung in der Bezeichnung Hydrocystoma mammae Ausdruck geben. SCHULTZ nimmt an, daß es sich weniger um eine Umdifferenzierung, als um eine fehlerhafte Differenzierung des Epithels handelt, insofern, als die ruhende Mamma ein nicht ausdifferenziertes Organ ist, das unter hormonalen Einwirkungen eine Differenzierung erfährt, die gegebenenfalls in dieser Fehlentwicklung verläuft. BERNING und BÜCKER wollen in den apokrinen Drüsencysten echte heteroplastische Bildungen sehen.

Wertung der Ergebnisse der Literatur und eigene Beobachtungen zeigen, daß die blassen Epithelien v. SAARS Proliferationstendenz zeigen. Ob in den Cysten, in denen diese Epithelien fast ausschließlich gefunden werden, ein Übergang kubischer Zellen der Mamma in blasses Epithel stattfindet, oder ob diese unter Verdrängung des ortstypischen Epithels sich ausbreiten, sicher ist, daß sie eine Neigung zur Ausbreitung haben. Mit dieser Tatsache wird auch die Frage der malignen Entartung von Bedeutung. In blassen Epitheleycysten finden sich häufig Mehrschichtigkeit der Epithelien, Papillombildung, girlandenförmige Epithelwucherungen. Daneben zeigen sich auch Polymorphie der Epithelien und Zellatypien. Für die Diagnose Carcinom wird aber der Nachweis infiltrierend destruktiven Wachstums und mehr noch der Nachweis von Metastasen von Bedeutung sein. Die Meinung einer Reihe älterer Untersucher (KURA, BERKA, BERTELS), die in dem Auftreten mit blassen Epithelien ausgekleideter Cysten einen präkancerösen Zustand sehen, ist nicht anzuerkennen, denn allzu häufig werden bei der Mastopathie derartige Bildungen beobachtet, andererseits ist bei dem auf dem Boden einer Mastopathie sich entwickelnden Carcinom bisher nur selten der Nachweis zu führen gewesen, daß sich die maligne Entartung von blassen Epithelien hergeleitet hat. THEILE glaubte schon, die in den blassen Epitheleycysten häufig

anzutreffenden Epithelpolymorphien als Zeichen einer malignen Degeneration werten zu können. Einen Beweis für diese Meinung konnte er aber um so weniger erbringen, als er selbst jene Fälle für verdächtig hielt, in denen bei erhaltener Basalmembran ein infiltrierendes Wachstum in keiner Weise nachgewiesen werden konnte. Diese für die Histogenese des Carcinoms etwas extreme Auffassung der älteren Untersucher wurde in späterer Zeit völlig abgelehnt. So sehen sich LUKOWSKY und KÜCKENS auf Grund ihrer Untersuchungen berechtigt, eine maligne Entartung der blassen Epithelien völlig abzulehnen. Die gleiche Meinung teilen auch BERNING und BÜCKER nach Untersuchung von 50 Fällen in Stufenschnitten. Sie glauben, daß apokrine Drüsen in fast jeder Brustdrüse gefunden werden, und daß sie damit in bezug auf die Carcinogenese im KROMPECHERSchen Sinne nicht verwertbar seien. Einen vermittelnden Standpunkt in diesen gegensätzlichen Anschauungen vertritt KROMPECHER, wenn er den blassen Epithelien die Fähigkeit zur malignen Entartung zubilligt, wobei seiner Meinung nach sich besonders die intracanaliculären Cystadenocarcinome von diesen als Fehlbildungen aufzufassenden Zellen herleiten. Ebenso konnten ASKANAZY und JUNGE Carcinome beobachten, deren Zellen ihrer morphologen Struktur nach sich von blassen Epithelien herleiten ließen. Sie nehmen an, daß die ursprünglich apokrine Zellmorphologie sich aber zugunsten einer indifferenten Zellstruktur wandelt. Auch KÖRPÁSSY hält die Carcinomentstehung aus blassen Epithelien für möglich und WILLER teilt 2 Fälle eines solchen, aus blassen Epithelien hergeleiteten Carcinoms mit.

Beziehen sich die Untersuchungen der oben angeführten Untersucher im wesentlichen auf die mit blassem Epithel ausgekleideten cystischen Bildungen, so wird im Zusammenhang mit der Frage der Carcinogenese aus diesen Zellen auch im besonderen Maße einem soliden strangförmigen oder adenomatösen Wachstum Aufmerksamkeit zu schenken sein. Die Untersuchungen LOESCHKES sprechen dafür, daß sich die blassen Epithelien aus dem sekretionsfähigen Epithel der Brustdrüse entwickeln, und KÖRPÁSSY vertritt den diskontinuierlichen, aber progredienten Charakter der Veränderung. Da nun bei der Mastopathie die epithelialen Wucherungsvorgänge auch den sekretorischen Endapparat betreffen und neben deformierten adenomatösen Bildungen auch solide anzutreffen sind, müßten auch derartige Bildungen nachweisbar sein, deren Zellen den Charakter der blassen Epithelien tragen. Solche Bildungen beschreiben auch BERNING und BÜCKER in einem Fall, konnten aber bei den soliden Epithelzapfen kein infiltrierendes Wachstum nachweisen. Ebenso wie LIMBURG analoge Befunde anführt, die sich bei der Nachkontrolle als gutartig erwiesen. Die Tatsache der Malignität bzw. deren Beginn wird sich nur durch

den Nachweis des Durchbruches der proliferierenden Epithelien durch die Membrana propria und durch das infiltrative Wachstum erbringen lassen.

Die Beschäftigung mit der formalen Genese des Mamma-Carcinoms veranlaßt uns, zu der Möglichkeit der Entstehung eines Carcinoms aus den blassen Epithelien erneut Stellung zu nehmen. Wir möchten unserer Betrachtung geeignete Fälle zugrundelegen und weisen darauf

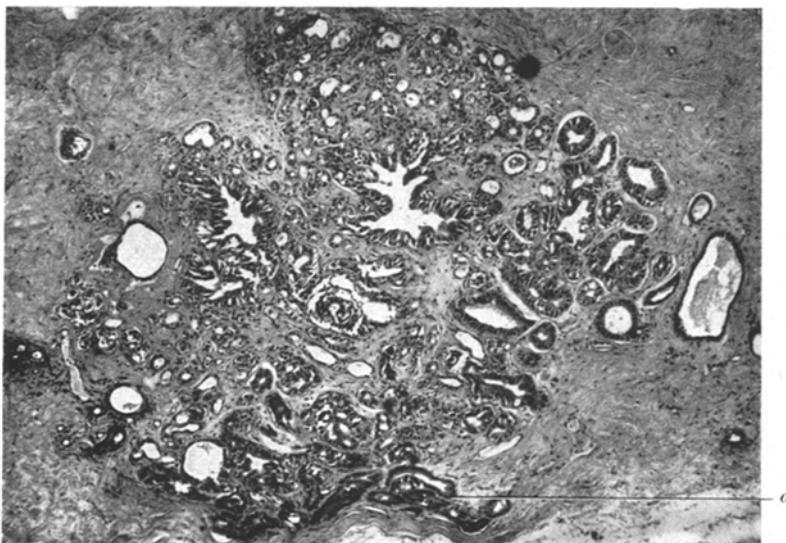


Abb. 1. Drüsenveld mit blassen Epithelien. Bei *a* Beginn atypischer Wucherung der hellen Zellen mit Durchbruch durch die Membrana propria. V = 60.

hin, daß sich in allen Fällen neben den noch zu beschreibenden Bildern Veränderungen im Sinne der Mastopathie (KONJETZNY) gefunden haben.

Wie einleitend schon erwähnt, wird es von Wichtigkeit sein, neben der in den blassen Epithelcysten häufigen Polymorphie der Zellen auch Veränderungen nachzuweisen, in denen sich adenomatöse oder solide Sprossungen blasser Epithelien auffinden lassen. Für die Frage der Carcinogenese wird die Tatsache des Durchbruches der Membrana propria entscheidende Bedeutung haben. Wir möchten eine hierher gehörende Beobachtung mitteilen (Abb. 1).

In einem stark hyalinisierten Stroma finden sich cystische Erweiterungen von Milchgängen und Endstückchen. An einer Stelle zeigt sich ein proliferierendes Drüsenveld von teils tubulösem, teils aber auch cystischem Wachstum. In den größeren Cysten mit einschichtiger Epithellage zeigen die Zellen neben dem deutlichen Anzeichen der Apokrinie in dem verwäschten wabigen Plasma feines braunes Pigment. Stellenweise findet sich aber auch ein knospendes Wachstum

das zum Teil noch adenomatöse Differenzierungstendenz zeigt, an einer Stelle aber solid wird und die Membrana propria durchbricht (Abb. 1a). Form und Struktur der Zellen lassen bei der Eosinophilie des Plasma eine deutliche Ähnlichkeit mit apokrinen Drüsen erkennen. Der Nachweis eisenpositiver Granula nach TURNBULL und PERLS ist negativ, Myothelien sind nur stellenweise kenntlich, fehlen dagegen in den soliden, die Membrana propria durchbrechenden Wucherung.

Dieses histologische Bild scheint uns die Tatsache zu beweisen, daß es auch ein tubulöses bzw. solides Wachstum der blassen Epithelien unter Durchbrechung der Membrana propria gibt. Gerade letzterer

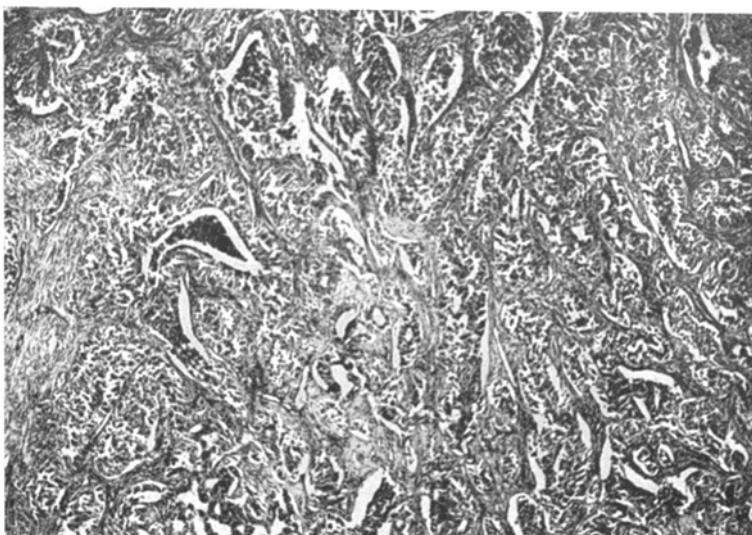


Abb. 2. Infiltrierend wachsende adenomatös-cystische Formationen aus blassen Epithelien. $V = 60$.

Befund spricht unseres Erachtens eindeutig für den beginnenden malignen Charakter der Veränderung.

Ein weiterer Befund, den wir erheben konnten, trägt deutlich die Kriterien des malignen Wachstums: infiltrativ-destruierendes Fortschreiten und Metastasierung (Abb. 2).

Bei schwacher Vergrößerung zeigt das histologische Bild unregelmäßig adenomatös cystische Strukturen, teilweise mit scheinbaren papillomatösen Wucherungen. Die basale Zelllage einiger Adenomschlüsse und Cysten zeigt in mehr oder weniger großem Umfang die morphologischen Charakteristica heller Zellen. Meistens ist das Bild aber sehr unruhig mit Abstoßung zahlreicher Zellen in das Lumen. Haben die die basale Zelllage bildenden Zellen zylindrische oder ange-deutet zylindrische Form, so nehmen die in die Lumina abgestoßenen Zellen polymorphe Formen an (spindelig, rund bis polygonal). Es besteht eine starke Kernpolymorphie, wo aber keine starke Kernpyknose vorliegt, ist stets ein Nucleolus deutlich erkennbar. Gemeinsam ist allen Zellen die starke Eosinophilie mit schaumigwabigem Plasma, ohne daß darin Pigmentkörnchen nachweisbar wären. Die in das Lumen abgestoßenen kompakten Zellhaufen zeigen Neigung

zur Bildung kleiner Hohlräume durch Nekrose einzelner Zellen. Der Nachweis von Eisengranula ist negativ (Abb. 3).

Die Metastase in einem regionären Lymphknoten zeigt den Aufbau aus gleichen großen, stark oxyphilen Zellen. Auffällig ist hier neben der adenomatös-cystischen (Abb. 4a) die kompakte Art (Abb. 4b) der Metastasierung, die erst Andeutungen des cystisch-papillomatösen Wachstums erkennen läßt. Daneben

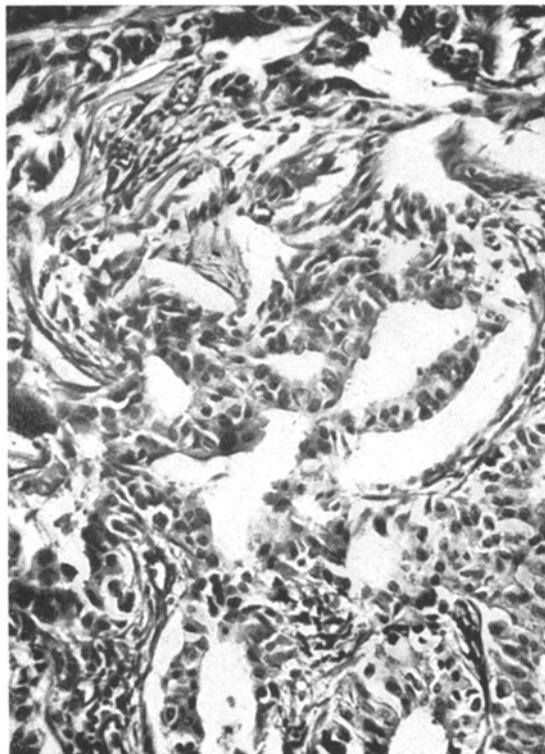


Abb. 3. Stärkere Vergrößerung des in Abb. 2 wiedergegebenen Tumors. Deutlich hohe blasse Zellen mit angedeuteter Apokrinie. $V = 250$.

finden sich in den alveolären Zellkomplexen zahlreiche größere und kleinere Hohlräume, die durch Nekrose von Tumorzellen (Abb. 5a) entstanden sind, so daß sich Bilder ergeben, wie sie als Carcinoma cribrosum bzw. Epithéliome en rosettes von DELBET beschrieben wurden.

Daß bei den verschiedenen morphologischen Formen des Mamma-Carcinom neben infiltrierend destruktivem Wachstum auch eine intracanaliculäre Ausbreitung stattfindet, steht außer Zweifel. Insbesondere sind es offensichtlich die sog. Milchgangscarcinome (Epithéliome canaliculaire pure CORNIL) und das sog. Carcinoma cribrosum, die diesen Weg bevorzugen. Für die intracanaliculäre Ausbreitung solcher aus blassen Zellen hervorgegangener Carcinome möchten wir auch eine Beobachtung bringen (Abb. 6).

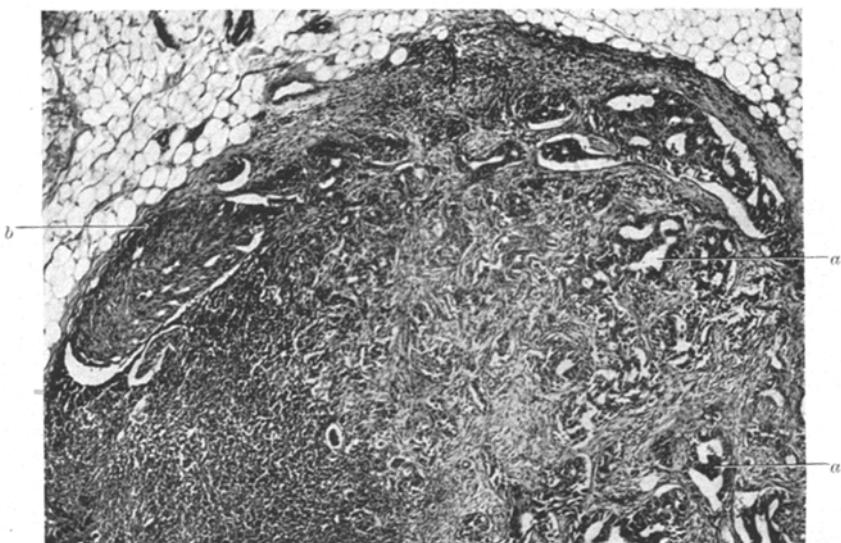


Abb. 4. Lymphknoten-Metastase des in Abb. 2 wiedergegebenen Tumors.
In den kompakten Anteilen Bildung kleiner Hohlräume. $V = 50$.

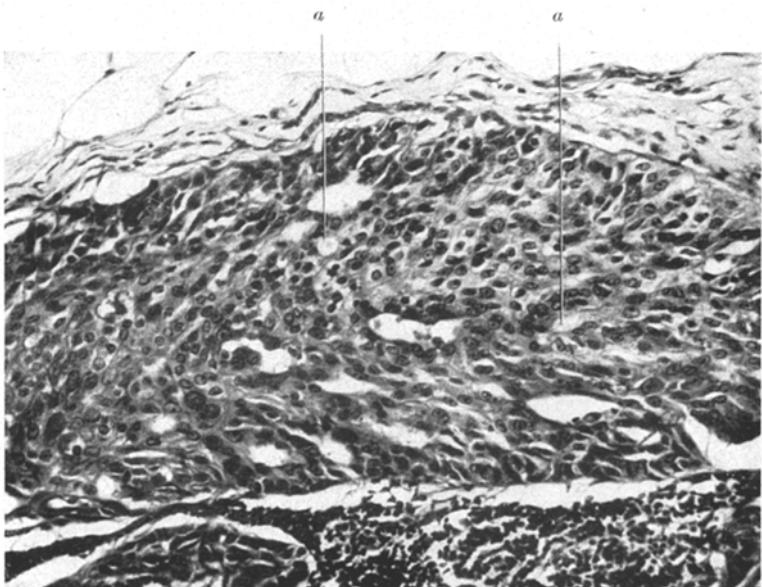


Abb. 5. Stärkere Vergrößerung der in Abb. 4 wiedergegebenen Lymphknotenmetastase.
Kompakte Metastase im Randsinus mit Bildung kleiner Lumina zunächst durch Nekrose
einzelner Zellen bei a . $V = 250$.

In dem Tumor zeigen die soliden, strangförmigen Epithelkomplexe Neigung zur Ausdifferenzierung in tubulöse Bildungen. Das Zellplasma ist umfangreich, gut abgrenzbar und bei undeutlich schaumigwabiger Beschaffenheit stark oxyphil.

Die Zellkerne sind groß, rund, locker gebaut, mit einem deutlich sichtbaren Nucleolus in zentraler Lage. Wo solche tubulöse Bildungen quergetroffen sind, haben die Kerne die Tendenz zur basalen Anordnung. Das lumenwärts gerichtete Plasma ist unscharf begrenzt, mit wolkigen eosinophilen Absonderungen in das Lumen. In den alveolären Anteilen, die zum Teil intracanaliculärem Wachstum entsprechen, findet sich eine Abstoßung zahlreicher Zellen in ein Lumen, das durch Nekrose dieser Zellen entsteht. Daß diese Ausbreitung intracanalicular vor sich geht, dafür spricht der von uns erhobene und in der Abbildung wiedergegebene Befund der Abhebung einer Korkzellenschicht durch die wuchernden Tumorzellen (Abb. 6a). Die Metastase in einem regionären Lymphknoten zeigt einen dem Tumor entsprechenden morphologischen Befund.

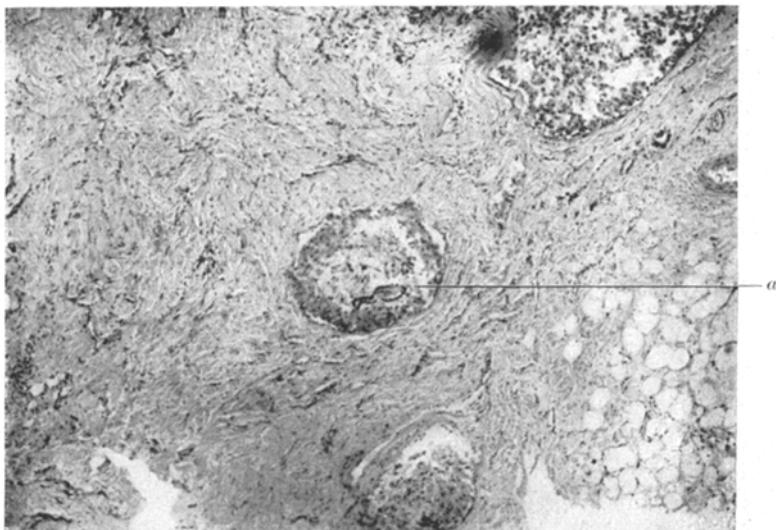


Abb. 6. Intracanaliculäres Wachstum eines Carcinoms aus blassen Zellen mit Abhebung der Korkzellenschicht bei a . $V = 65$.

Unsere oben angeführten und durch Mikrophotogramme belegten Beobachtungen sind unseres Erachtens ein Beweis für die Möglichkeit der Carcinogenese aus den blassen Epithelien v. SAARS. Wir glauben, daß die Zellen der von uns beschriebenen Tumoren eine weitgehende Ähnlichkeit mit den apokrinen Drüsenzellen des Achselhöhlenorgans und der blassen Epithelcysten haben. Dafür sprechen der Bau des Plasmas, die Kernform und die bei morphologischer Untersuchung feststellbaren Zeichen der Apokrinie. Daß gerade letztere sich bis zu dem Zustand einer Holokrinie steigern kann, spricht nach unserer Meinung nicht gegen unsere histogenetische Erklärung. Es handelt sich eben um eine überstürzte Neubildung maligne entarteter Zellen, die in diesem Zustand das normale funktionelle Verhalten aufgeben. Eine gleiche Erklärung kann auch für die in den apokrinen Drüsenzellen sonst nachgewiesenen Zelleinschlüsse angenommen werden. Wie

eingangs erwähnt, kommen in den blassen Epithelien von Mammacysten die gleichen Zelleinschlüsse vor, wie sie für die Zellen des Achselhöhlenorgans charakteristisch sind: Eisen und Lipoide (HOMMA, KLAAR, RICHTER). Ein zweites Charakteristikum für die Histologie des Achselhöhlenorgans ist das Vorkommen der sog. Myothelien. Nach den Untersuchungen von KROMPECHER treten diese Gebilde aber in den blassen Epithelcysten nicht in dem Maße in Erscheinung, wie in den Achselhöhlenorganen. Bei der histogenetischen Ableitung bestimmter Carcinomformen der Mamma aus diesen blassen Epithelien könnte der Versuch des Nachweises der Eisengranula und Lipoidtröpfchen unternommen werden, um aus ihrem Vorhandensein die Ableitung der Carcinomzellen aus den blassen Zellen sicherzustellen. Nachweise in dieser Richtung sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Unsere eigenen Untersuchungen haben bei starker Proliferation der blassen Zellen, insbesondere bei maligner Entartung ein negatives Ergebnis gehabt. Desgleichen konnten wir in diesen Fällen auch keinen Nachweis der Myothelien mehr führen. Das Fehlen dieser für apokrine Drüsen charakteristischen Merkmale spricht aber unseres Erachtens nicht gegen die Ableitung maligner Wuchsformen aus diesen Zellen, wenn ausreichende morphologische Übereinstimmungen vorliegen. Denn es ist aus der pathologischen Anatomie und Physiologie bekannt, daß maligne Zellen häufig kennzeichnende Eigenschaften ihres Muttergewebes bei gesteigerter Wachstumsneigung aufgeben.

Neben einem ausgesprochen alveolären, dann besonders intracanaliculären und einem adenomatös-cystisch-papillären Wachstum finden sich in dem größten Teil der hierher gehörenden Tumoren aber auch kurze, solide Epithelstränge infiltrativer Ausbreitung nach Art eines Carcinoma solidum simplex bzw. scirrhosum. In den alveolären Zellkomplexen ist die Neigung zur zentralen Nekrotisierung auffällig, die mit der Nekrose einer Zelle zu beginnen scheint, und allmählich mehrere Zellen betrifft, so daß im Zentrum dieser Komplexe nekrotisches Material mit Zelldetritus und Kerntrümmern gelegen ist. Setzen sich die basalen Zellagen noch aus rundlichen bzw. polygonalen Zellformen zusammen, so nehmen, besonders in den adenomatös-cystischen Strukturen, die gegen das Zentrum zu gelegenen Zellen eine mehr spindelige Form an, die Kerne werden pyknotisch (s. Abb. 3). An den lumenwärts gelegenen basalen Schichten sind aber bei deutlicher Eosinophilie des Plasmas noch Erscheinungen einer unregelmäßigen Apokrinie kenntlich. Analoge Veränderungen weisen auch die Zellen auf, die die strangförmigen Formationen bilden. Auch hier kommt es zu einer Verkleinerung der Zellen bei unregelmäßiger Konfiguration mit teilweise bizarren pyknotischen Kernen. Die oft noch deutliche Eosinophilie des mengenmäßig stark reduzierten Plasmas nimmt an Färbkraft ab.

Ein konstantes Charakteristikum der histogenetisch von blassen Epithelien sich ableitenden Carcinome scheint unseres Erachtens die Neigung der Zellen zur Abstoßung und späteren Nekrose zu sein. Der ursprüngliche Vorgang der Apokrinie scheint somit auf Grund des gesteigerten autonomen Wachstums in eine Holokrinie übergegangen zu sein.

DELBET grenzte unter der Bezeichnung Epithéliome en rosettes 1926 eine besondere Wachstumsform des Mamma-Carcinoms ab, die in der deutschen Literatur als Carcinoma cribrosum bekannt ist. Gleiche Beobachtungen aus früherer Zeit stammen von RIBBERT und HALSTED. Eigentümlich ist dieser Form des Carcinoms das Auftreten kleiner, drüsenaartiger Hohlraumbildungen mit Umsäumung durch mehr zylindrische Epithelien in soliden, dicken Epithelsträngen. Innerhalb der Hohlräume findet sich eine häufig mucicarminpositive homogene Masse. Die die soliden Stränge bildenden Epithelien sind mittelgroß von runder bzw. polygonaler Form, haben ein zartes Plasma und einen runden, locker strukturierten Kern. Die Größe der innerhalb der Epithelstränge gelegenen Hohlräume entspricht meistens nur einer Zelle, doch finden sich auch größere Hohlräume. Typisch ist ein ausgesprochen intracanaliculäres Wachstum.

Eine zweite Form des Mamma-Carcinoms, die mit dem eben angeführten gewisse Ähnlichkeit aufweist, ist das sog. Milchgangscarcinom nach CORNIL (Epithéliome canaliculaire pure). Auch hierbei handelt es sich um ein Carcinom von großalveolärem Bau mit zahlreichen intraalveolären Lichtungen bzw. zentral gelegenen intraalveolären Nekrosen. Der Aufbau der Epithelkomplexe geschieht aus mittelgroßen, polygonalen Zellen, die teilweise sogar eine Differenzierung der Schichten erkennen lassen. Diese Epithelwucherungen, deren Zellen besonders durchscheinend sind, haben DELBET und MENDARO Epitheliomes à cellules claires benannt.

Gemeinsam scheint diesen beiden Carcinomformen der Aufbau aus ziemlich großen durchscheinenden Zellen zu sein, deren malignes Wachstum vorwiegend intracanalicular vor sich geht. Innerhalb der Epithelkomplexe treten entweder kleinere, mit homogenem Inhalt gefüllte Hohlräume auf, oder es kommt zu ausgedehnteren intraalveolären Nekrosen. In beiden Formen gehen bei einem mehr infiltrativen Wachstum diese Charakteristica verloren.

Betrachten wir einen Tumor, der neben soliden strangförmigen Epithelproliferationen großalveolare zentralnekrotische Bildungen aufweist und darum wohl zu dem sog. Milchgangscarcinom zu rechnen sein wird, so ergeben sich folgende histologische Merkmale (Abb. 7).

Die soliden strangförmigen Epithelsprossen zeigen bei beträchtlicher Polymorphie von Kern und Plasma keine wesentlichen Strukturen, die sie mit den blassen Zellen identifizieren lassen könnten. Nur gelegentlich finden sich große

polygonale Zellen, die bei einem durchsichtigen oxyphilen Plasma Abschnürungen des Zellplasma wie bei der Apokrinie erkennen lassen. Anders in den alveolären bzw. großalveolären zentralnekrotischen Zellkomplexen. Hier zeigen die die Wand der Alveole bildenden Zellreihen fast ausschließlich rundliche, große, locker gebaute Kerne mit einem deutlichen Nucleolus und ein lockeres eosinophiles Plasma. An den lumenwärts gerichteten obersten Zellen lassen sich nicht regelmäßig, aber deutlich Veränderungen im Sinne der Apokrinie nachweisen. Im übrigen besteht die zentrale Nekrose aus zugrunde gegangenen Zellen. Es ergeben sich zweifelsohne Analogien zu dem in Abb. 6 mitgeteilten Bild. Daß



Abb. 7. Großalveolare Bildung eines sog. Milchgangscarcinoms. V = 30.

gewisse Unterschiede morphologisch bestehen, spricht nicht gegen die gleiche Histogenese, sondern mehr für eine Differenz des Reifungsgrades.

Auch die Untersuchung eines Tumors, der neben strangförmigem soliden Wachstum zahlreiche alveoläre Anordnungen mit Hohlraumbildungen zeigt und deshalb wohl als Carcinoma cribrosum zu bezeichnen wäre, zeigt einige Charakteristica, die seine Genese aus blassen Zellen rechtfertigen (Abb. 8).

Die nach Art eines Carcinoma solidum sich infiltrativ ausbreitenden Epithelstränge lassen bei der Polymorphie der Zellen keine sicheren histogenetischen Schlüsse ziehen. Wo sich aber alveoläre Strukturen finden, sind die Zellkerne bei verschiedener Größe rund, groß und von lockrem Bau. Auffällig ist das verwischene schwammige Plasma von deutlicher Eosinophilie. In den vorhandenen Hohlräumen liegen teils einzelne nekrotische Zellen (Abb. 8a), teils noch im Verband gelegene nekrobiotische Zellkomplexe (Abb. 8b) mit starken regressiven Kernveränderungen und deutlicher Schrumpfung bzw. Auflösung des Plasmas, dessen oxyphile Färbbarkeit mit dem Alter der nekrobiotischen Vorgänge scheinbar zustimmt.

Dieses Bild scheint uns dafür zu sprechen, daß diese intraalveolare Hohlraumbildung aus der Nekrose einzelner Zellen bzw. von Zellkomplexen neben Sekretionsprodukten ihre Entstehung herleitet. Der Zellcharakter, der noch erhaltenen Elemente hat unseres Erachtens weitgehende Ähnlichkeit mit den apokrinen Drüsenzellen. Wir möchten hier auf die Ähnlichkeit des Befundes mit den Wuchsformen des in Abb. 3 wiedergegebenen Lymphknotens des überwiegend adenomatös-cystischen Tumors hinweisen.



Abb. 8. Alveoläres Wachstums mit Bildung kleiner Hohlräume nach Art eines Carcinoma cribriformum. *a* Nekrose einzelner Zellen; *b* nekrobiotische Zellkomplexe. V = 40.

Zum Schluß möchten wir das histologische Bild eines Tumors bringen, der die oben aufgeführten einzelnen Veränderungen in sich vereinigt (Abb. 9 und 10).

Neben strangförmigen, soliden Epithelanhäufungen (Abb. 10*b*) infiltrativen Wachstums, die durch die starke Eosinophilie einzelner Zellen bei kaum ange deuteter Apokrinie die Histogenese aus blassen Zellen nur noch vermuten lassen, finden sich atypische adenomatöse Wucherungen (Abb. 10*a*) ohne sicher abgrenzende Membrana propria, teilweise mit mehrschichtiger Epithellage und Zell- und Kernpolymorphie. Deutlich erkennbar ist hier aber die Apokrinie, die zur Auffüllung der Lumina mit einem eosinophilen Inhalt von lockerem Bau führt.

Daneben finden sich alveolare Komplexe verschiedener Größe (Abb. 10*c*), deren Zellen überwiegend runde, locker gebaute Kerne mit deutlichem Nucleolus erkennen lassen bei einem durchscheinenden oxyphilen Plasma. Innerhalb dieser alveolären Bildungen finden sich kleinere und größere Hohlräume, die auch hier wieder nekrotische Zellen enthalten. In größeren Alveolen wird das Zentrum durch eine ausgedehntere Nekrose gebildet, die auch hier wieder von einer mehrschichtigen Epithellage umsäumt wird, deren einzelne oberste Zellen noch Anzeichen der Apokrinie zeigen.

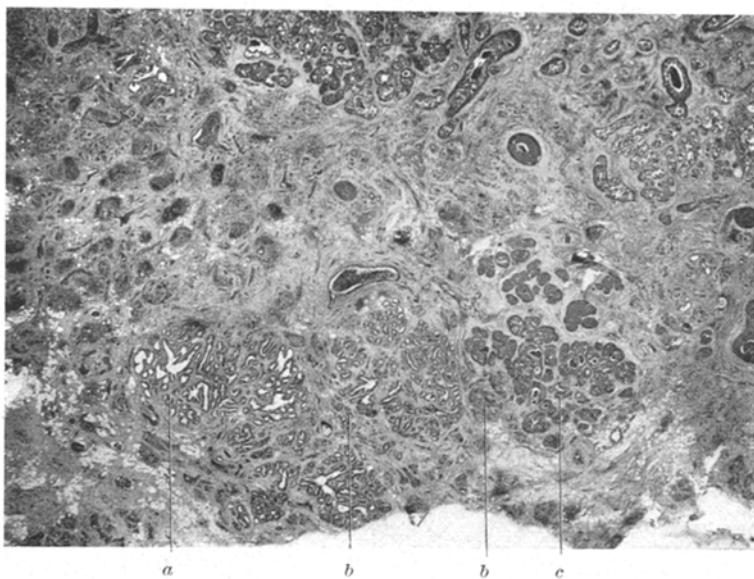


Abb. 9. Verschiedene Wuchsformen in einem aus blassen Epithelen hervorgegangenen Carcinoms. *a* Adenomatöse; *b* solide und *c* alveoläre Bildungen mit Hohlraumbildung nach Art eines Carcinoma cribrosum. $V = 10$.

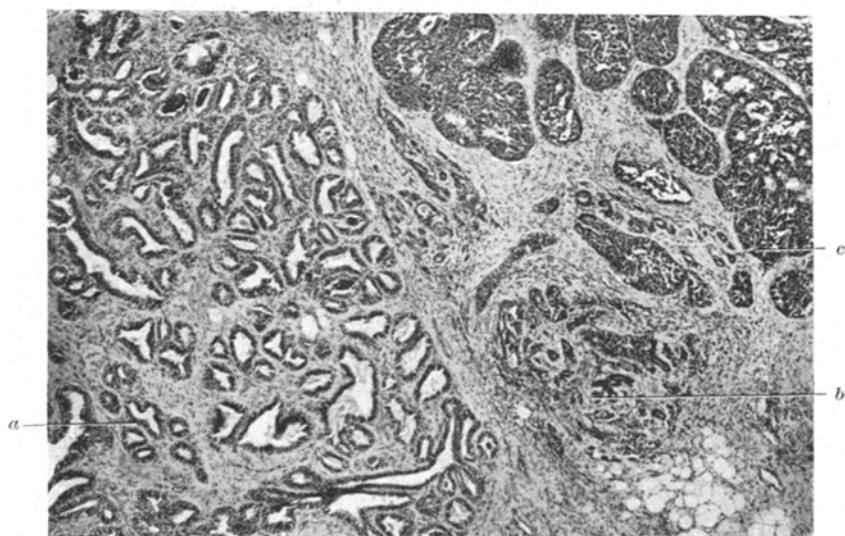


Abb. 10. Stärkere Vergrößerung des in Abb. 9 wiedergegebenen Tumors. *a* Mit adenomatösen; *b* soliden und *c* alveolären Bildungen nach Art eines Carcinoma cribrosum. $V = 65$.

Wir glauben, durch unsere Untersuchungen einen Beitrag zur Frage der Carcinogenese aus den blassen Zellen gegeben zu haben. Von Wichtigkeit erscheint uns der in Abb. 1 wiedergegebene Nachweis, daß es zu einer Proliferation der blassen Zellen nicht nur im Bereich von Cysten kommt, sondern daß blaße Epithelien sich auch in den tubulösen Endstücken finden und auch hier atypisch wuchern können. Das intracanaliculäre Wachstum scheint unter Beibehaltung gewisser Charakteristica der blassen Zellen bevorzugt. Daneben finden sich aber in fast allen Fällen strangförmige Wucherungen nach Art eines Carcinoma solidum simplex bzw. scirrhosum, in dem die Zellkerne stark pyknotische Erscheinungen bei starker Zellpolymorphie erkennen lassen, so daß eine Ähnlichkeit mit den blassen Zellen kaum oder fast gar nicht feststellbar ist. Daß neben der strangförmig infiltrierenden und intracanaliculären Wuchsform auch atypische adenomatöse Anordnungen zu finden sind, zeigt die Abb. 9.

Die Beobachtung der intracanaliculären Wuchsformen zeigt deutlich, daß in diesen alveolären Komplexen eine große Neigung zur Hohlraumbildung bzw. zentralen Nekrose besteht, gleich Veränderungen, wie sie für das sog. Carcinoma cibrosum bzw. das Milchgangscarcinom als kennzeichnend angegeben werden. Wir glauben, daß die dem Carcinoma cibrosum entsprechende Hohlraumbildung durch Nekrose einzelner Zellen entsteht, während die in den größeren alveolären Komplexen zentrale Nekrosen durch Abstoßung von Zellen zustandekommen, die nach Ausstoßung aus dem Verband nekrotisch werden. Oft läßt sich noch deutlich in den obersten Zellen der die Nekrose umsäumenden basalen Zellschicht neben der Holokrinie eine mehr oder weniger deutliche Apokrinie nachweisen. Die gleiche Neigung zur Abstoßung von Zellen neben der Apokrinie ist aber auch in den blassen Epithelcysten zu beobachten, erreicht aber scheinbar insbesondere mit Rücksicht auf die Holokrinie in dem gesteigerten Wachstum des Carcinoms eine besondere Intensität. Gemeinsam ist den noch erhaltenen Zellen der große lichte Kern mit deutlichem Nucleolus bei einem hellen oxyphilen, breiten Cytoplasmasaum. Diese Charakteristica der Zellen finden sich auch in dem sog. Carcinoma cibrosum bzw. dem sog. Milchgangscarcinom. Die Durchsichtigkeit der Zellen dieser Wuchsform veranlaßte DELBET und MENDARO von einem Epithéliome à cellules claires zu sprechen. Die Analogie dieses morphologischen Verhaltens läßt es uns wahrscheinlich erscheinen, daß die bisher in ihrer Sonderstellung herausgehobenen, obenangeführten beiden Wuchsformen ihre Histogenese ebenfalls von den sog. blassen Zellen herleiten. Eine Erklärung für den fehlenden Nachweis der für die apokrinen Drüsenzellen kennzeichnenden Zelleinschlüsse haben wir weiter oben zu geben versucht.

Literatur.

ASKANAZY, M.: Schweiz. med. Wschr. **1925** II, Nr 45. — Beitr. path. Anat. **87**, 396 (1931). — BERKA: Beitr. path. Anat. **53** (1912). — BERNING u. BÜCKER: Virchows Arch. **298**, 728 (1932). — BERTELS, A.: Dtsch. Z. Chir. **124**, 9 (1913). — Petersburg. med. Z. **39** (1914). — CORNIL: Bull. Soc. Anat. Paris **59**, 508 (1884); **1905**, Nr 1—3. — DEAVER, J. B.: J. amer. med. Assoc. **60**, 795 (1931). — Amer. J. Surg. **14**, 276 (1931). — DELBET, P.: Cancer Pract. **40**, 435 (1926). — DELBET et MENDARO: Bull. Assoc. franc. Étude Canc. **14i** 337. — Presse méd. **38**, 553 (1925). — Les cancers du sein. Paris: Masson & Co. 1927. — HALSTED, W. S.: Ann. Surg. **28**, 557 (1898). — HAMPERL, H.: Virchows Arch. **305**, 171 (1940). — HOMMA: Arch. Dermat. (D.) **148**, 463 (1925). — KLAAR, J.: Z. Anat. **72** (1924). — Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 5 (1927). — KONJETZNY, G. E.: Pathologie, Klinik und Behandlung der Mastopathie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1942. — KORPASSY, B.: Virchows Arch. **299**, 793 (1932). — KROMPECHER, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **1909**. — Beitr. path. Anat. **62**, 403 (1916). — Virchows Arch. **250**, 495 (1924). — KÜCKENS, Z.: Beitr. path. Anat. **80**, 40 (1928). — Münch. med. Wschr. **1922**, 40. — KURU, H.: Dtsch. Z. Chir. **98**, 415 (1909). — LIMBURG: Z. Geburtsh. **111**, 3. — LOESCHKE, H.: Verh. dtsch. path. Ges. **1930**. — LUKOWSKY: Dtsch. Z. Chir. **167**, 81 (1921). — RIBBERT: Das Carcinom des Menschen. Bona 1911. — RICHTER, W.: Virchows Arch. **287**, 273 (1932). — SAAR, G. v.: Arch. klin. Chir. **84**, 223 (1907). — SCHULTZ, A.: In HENKE-LUBARSCH, Bd. VII/2. Berlin: Springer 1933. — THEILE: Arch. klin. Chir. **88**, 261 (1908). — WILLER, K.: Zbl. Path. **70**, 49 (1938).