Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Bonn.

Ueber den Pagetkrebs.

Von Prof. Dr. Hugo Ribbert.

Es ist nicht erforderlich, auf die Geschichte des Pagetkrebses einzugehen, sie ist ausreichend bekannt.¹⁾

Der klinisch auffälligste Befund ist eine ekzemähnliche Veränderung der Haut der Brustwarze, aber auch ihrer weiteren Umgebung. In der Epidermis dieser Abschnitte sieht man unter dem Mikroskop zahlreiche helle, vorwiegend rundliche Zellen, die von den meisten Seiten als eigenartig modifizierte Epithelien aufgefaßt werden. Sie sollen die Carcinomentwicklung einleiten und durch fortgesetzte Wucherung den Tumor liefern. Man bezeichnet sie wohl als eine neue Zellart. So scheint der Pagetkrebs denen recht zu geben, die das Carcinom hervorgehen lassen aus Epithelzellen, die eine primäre Umwandlung erfahren haben und damit selbständig oder auf besondere Reize hin in das Bindegewebe vorzudringen fähig sein sollen.

Aber diese Auffassung ist irrtümlich. Sie setzt voraus, daß die Veränderungen im Epithel primärer Natur seien und daß erst an sie das Carcinom sich anschlosse. Aber es ist umgekehrt. Zuerst ist in der Tiefe das Carcinom da und die Befunde im Epithel sind sekundäre.

Diesen Zusammenhang hat zuerst Jacobaeus nachgewiesen (l. c.).

Ich selbst habe, seitdem ich das Hineinwachsen von Mammacarcinomen in die Epidermis gesehen hatte (s. meine Allgemeine Pathologie, 2. Auflage, Fig. 350, und meine Geschwulstlehre, Fig. 448) auch bei dem Pagetcarcinom analoge Vorgänge angenommen, aber ich hatte keine Gelegenheit, diese Auffassung zu begründen.

Nun ist mir inzwischen ein typischer Fall von Pagetkrebs in die Hände geraten, ferner ein größeres Mammacarcinom mit ekzemähnlichen Hautveränderungen. Außerdem habe ich mehrere andere Mammakrebse auf ihre Beziehung zur Epidermis untersucht.

Wenn ich nun auch in der Hauptsache dieselben Befunde erhoben habe wie Jacobaeus, so ist doch bei ihrer prinzipiellen Wichtigkeit eine Bestätigung erwünscht und notwendig. Doch kann ich mich auf eine kürzere Schilderung beschränken und von Abbildungen, die ich bei anderer Gelegenheit beibringen werde, absehen.

Ein Mammacarcinom, das an die Epidermis heranwächst, vernichtet sie entweder als Ganzes durch Kompression, oder seine Alveolen drängen sich an das Plattenepithel heran, verschmelzen mit ihm und durchbrechen es bald hier, bald dort.

¹⁾ Literatur bei Zieler, Virchows Archiv Bd. 177, und Jacobaeus, ib. Bd. 178.

oder sie wachsen in die Epidermis hinein und bilden in ihr epitheliale Nester und Züge (s. meine Figuren l. c.).

Zu dem eigentlichen Pagetkrebs leiten aber vor allem die Bilder über, in denen die Epithelien des Carcinoms nicht in geschlossenen Verbänden, sondern einzeln vordringen.

Vor mir liegt ein Präparat, in dem man an mehreren Stellen die erstere Art des Wachstums sieht. Es handelt sich um einen typischen, mit kubischem oder leicht zylindrischem Epithel versehenen Mammakrebs, über dem die Epidermis makroskopisch noch keine deutlichen Veränderungen erkennen läßt. Aber an einem längeren Epidermiszapfen, der von dem emporwachsenden Tumor erreicht ist, finden sich folgende Verhältnisse. Er hat selbst eine dunklere Färbung angenommen, ist aber allseitig von den heller tingierten Krebsalveolen umgeben, von denen mehrere sich bis dicht an ihn vorgeschoben haben. Unter ihnen haben einige sich bereits einen Weg in die Epidermis zu schaffen begonnen und sind unter Verdrängung ihrer Zellen in Gruben und Spalten hineingewuchert. So kommt das häufigere Bild zustande. Aber auffälliger ist es, daß der Zapfen außerdem von einzelnen runden Zellen durchsetzt ist, die sich aus ihm schon bei schwacher Vergrößerung deutlich abheben, in allen Merkmalen mit denen der Krebsalveolen übereinstimmen und manchmal auch noch an sie angrenzen, also auch im Schnitt noch kontinuierlich in die Epidermis sich vorschieben. Auf diese Weise entsteht ein so typisch dem Pagetkrebs entsprechendes Verhalten, daß an der Identität der beiderseitigen Befunde nicht zu zweifeln ist. Und nichts ist auf der anderen Seite klarer, als daß nicht eine primäre Umwandlung von Epidermiszellen, sondern ein Hineindringen von Krebszellen zwischen sie vorliegt.

Die eigentliche Epitheldecke ist in diesem Falle von den Carcinomepithelien noch nicht erreicht. Um so ausgedehnter ist das der Fall bei einem zweiten Mammakrebs, der mit der Haut neben der Mammilla und an deren angrenzender Seitenfläche in Verbindung getreten ist, sie flach bucklig vorwölbt und sie etwa in dem Umfange eines Markstückes so zerstört hat, daß ein rötliches, nässendes Feld zutage liegt.

Es ist ein aus Zylinderepithelien aufgebautes Carcinom, dessen Alveolen vielfach drüsenähnlich hohl sind. Im Bereich des roten Feldes ist die Epidermis ganz vernichtet, das Tumorgewebe liegt hier frei. Am Rande ist sie noch vorhanden, aber durch den Druck des von unten kommenden Tumors abgeflacht und gespannt. An einzelnen Stellen dringen Krebsalveolen durch sie hindurch bis an die Oberfläche. Ihr weiteres Wachstum würde die Epidermis bald ganz vernichtet haben. Noch weiter außerhalb beginnen die Veränderungen, die wir am Pagetkrebs kennen. Die Epidermis ist in der charakteristischen Weise mit hellen Zellen durchwuchert, und zwar vorwiegend in ihren basalen Teilen, in denen die Gebilde reihenförmig einzeln oder auch gruppenweise liegen und die sie rings umgebenden Epidermiszellen komprimiert haben. Ich brauche das bekannte Bild nicht weiter zu schildern.

Nirgendwo aber bemerkt man eine Neigung der hellen Zellen, in das Bindegewebe vorzudringen und etwa dadurch einen Krebs zu bilden, wie diejenigen es sich vorstellen, die in den Zellen die Grundlage der Carcinomentwicklung sehen. Vielmehr ist eine andere Auffassung gar nicht möglich, als daß das etwa walnußgroße Carcinom in der Tiefe das Primäre ist, und daß die mit seinen Epithelien auch hier in der Helligkeit ihrer Färbung sich völlig deckenden Elemente innerhalb der Epidermis sekundär hineingekommen, hineingewuchert sind. Wie sollte auch ein Zylinderepithelkrebs von der Epidermis abstammen können!

In vielen Schnitten allerdings sieht man keine kontinuierliche Verbindung zwischen dem Carcinom und der von den Zellen durchsetzten Epidermis, die sich in dieser charakteristischen Beschaffenheit außerhalb des Gebietes des geschlossenen Tumors über einen Millimeter weit in die mit dichter rundzelliger Infiltration der Cutis versehene Umgebung fortsetzt. Man kann daher nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Einwanderung der Krebszellen in sie von dort aus geschieht, wo die Neubildung die Haut vorgewölbt und gespannt hat. Mit Bestimmtheit dagegen läßt sich dies an anderen Stellen nachweisen. Das Carcinom ist nämlich noch nicht in seiner ganzen Ausdehnung mit der Epidermis zusammengewachsen. In seinen tiefer liegenden Teilen hat es sich geschlossen oder in Zügen schon weiter von seiner Entwicklungsstätte aus nach allen Seiten ausgedehnt als an der Oberfläche. In diesen der Epidermis parallel angeordneten Abschnitten treten dann die Krebsalveolen mit länger herabreichenden Epidermiszapfen und Haarbälgen in Verbindung und benutzen nun diese Epithelgebilde, um ihre Zellen in ihnen, und zwar zunächst wie im ersten Falle in geschlossenen Haufen, weiterhin aber einzeln in die Höhe zu senden. So sehe ich z. B. an einer Stelle, wie die Zylinderepithelien zweireihig, einen drüsenkanalähnlichen Spaltraum begrenzend, in das Plattenepithel hineingewachsen, wie sie aber weiter aufwärts in Gestalt rundlicher, heller

Zellen den Zapfen durchsetzen bis zur eigentlichen Epidermis, und wie sie sich dann in ihr nach allen Richtungen ausbreiten.

In diesem Tumor kommen also die Verhältnisse denen des typischen Pagetkrebses schon außerordentlich nahe und sind eigentlich nur deshalb noch nicht völlig mit ihnen identisch, weil klinisch zweifellos ein Mammacarcinom vorlag, das an die Haut heranwucherte, sie durchbrach und ausgedehnt vernichtete, weil also der Gedanke gar nicht aufkommen konnte, daß ein von der Haut seinen Ursprung nehmendes Carcinom vorläge.

Nun zu dem typischen Pagetkrebs. Jacobaeus hat gezeigt, daß es sich hier stets um ein kleineres Carcinom handelt, das in der Mammilla entstand und sekundär mit der Epidermis in Beziehung trat. So ist es auch in meinem Falle. In der Brustwarze findet sich eines jener charakteristischen Carcinome, die sich durch umfangreiche, mit mehr oder weniger großem Hohlraum versehene Alveolen auszeichnen (siehe meine Geschwulstlehre Fig. 411). Es ist von den meisten Milchgängen unabhängig, hat sich zwischen ihnen entwickelt und sie mehr oder weniger, aber bei seinem mäßigen Umfange nicht beträchtlich auseinander gedrängt. Ueber seine Genese ist selbstverständlich nichts mehr auszusagen. Aber während die meisten Milchgänge in gewöhnlicher Weise in die Epidermis oder wenigstens, wo diese zugrunde gerichtet ist, an der Oberfläche ausmünden, hat das Carcinom zwei andere benutzt, um in ihrer Bahn nach aufwärts zu wachsen. So nehme ich wenigstens an. Denn ich sehe zwei Stränge von Carcinomepithel parallel mit den Gängen, nur mit etwas größerem Durchmesser als sie ihn haben, zur Epidermis ziehen und mit ihr sich vereinigen. Sie kommt dabei dem Krebs durch eine Einsenkung nach unten etwas entgegen, ähnlich, wie sie in der Norm sich um den Drüsenkanal einsenkt, um dann erst in das Cylinder-epithel überzugehen. Ich stelle mir demnach vor, daß das Krebs-epithel unten in zwei Milchgänge einbrach, ihr Epithel verdrängte und sich an seine Stelle setzte. Ich lege aber keinen Wert darauf, daß diese Vorstellung genau der Wirklichkeit entspricht. Es genügt mir die Tatsache, daß in der Mammilla ein typisches Drüsen-epithel besteht, und daß dieses in zwei Strängen an die Epidermis herangewachsen ist. Wo aber diese Vereinigung sich vollzogen hat, da sieht man nun dieselben Bilder, wie ich sie in den beiden anderen Fällen kurz charakterisierte. Die hellen Krebszellen finden sich einzeln aber in großer Zahl in dem Plattenepithel wieder und breiten sich hier, vorwiegend in der Nähe des Bindegewebes, seitlich aus. Doch geht das nicht gleichmäßig über die ganze Brustwarze fort. Denn auf ihrer Convexität fehlt die Epidermis in großem Umfange und ist nur noch streckenweise und zwar meist in der Umgebung der Mündungen der Milchgänge erhalten. Sie hat sich abgestoßen, und zwar jedenfalls zum großen Teil, nachdem sie von den Krebszellen durchwandert war. An den Seitenflächen der Mammilla aber sind wieder die hellen Zellen in der hier erhaltenen Epidermis reichlich anzutreffen. Sie gehen aber nur wenig in die Epitheldecke des Warzenhofes über.

Doch das sind verhältnismäßig unwichtige Einzelheiten. Die Hauptsache ist die nicht zu bezweifelnde Erkenntnis, daß der primäre Vorgang die Bildung eines aus hell sich färbenden Drüsenzellen bestehenden Carcinoms im Innern der Mammilla ist, eines Tumors, der, wenn es nicht schon aus seiner Lage ohne weiteres klar wäre, auch nach seiner Zusammensetzung nicht aus der Epidermis abgeleitet werden kann. Dieser Krebs wuchs strangweise an die Haut heran und seine Zellen wucherten in das Plattenepithel hinein.

Der Pagetkrebs ist also kein primärer Hautkrebs. Die in der Epidermis gefundenen Zellen sind nicht metamorphosierte Plattenepithelien, die als Grundlage einer Krebsentwicklung anzusehen wären. Sie sind hier lediglich vorhanden als Ausdruck eigenartiger Wachstumsvorgänge eines unabhängig von der Haut in der Tiefe des Gewebes entstandenen Carcinoms, das unter andauernder Vermehrung und Ausbreitung der Epithelien nur aus sich heraus an Umfang zunimmt. Nur daß in diesem Falle die Ausbreitung nicht in geschlossenen Epithelverbänden, sondern durch eine ungewöhnlich ausgedehnte intraepidermoidale Wanderung ein-

zelner Zellen erfolgt, so also, wie man es in ganz ähnlicher Form bei den Melanomen der Haut sieht (siehe meine Geschwulstlehre S. 274). Aber das ändert nichts an der Tatsache, die ich seit mehr als einem Jahrzehnt durch zahlreiche Untersuchungen begründet habe, daß der Krebs hier wie anderswo und wie alle anderen Tumoren, nachdem er einmal voll ausgebildet ist, nur aus sich heraus wächst. Das ist eine grundlegende Erkenntnis, ohne die ein Verständnis der Geschwülste und ihrer Genese nicht erreicht werden kann. Meine eigenen Resultate hat Borrmann durch seine ausgezeichneten Arbeiten über das Magen- und Hautcarcinom bestätigt und in vielen Einzelheiten ergänzt; und mit Genugtuung kann ich konstatieren, daß vor allem jüngere Forscher sich mir mehr und mehr anschließen.

Mit dieser Erklärung des Pagetkrebsses wird denen wieder eine Stütze entzogen, die das Wesentliche der Carcinomentwicklung in eine primäre Umwandlung des Epithels verlegen. Ich bin der oft ausgesprochenen Ueberzeugung (l. c. und meine Abhandlung „Die Entwicklung des Carcinomes“), daß es so etwas nicht gibt. Die Abweichungen der Krebszellen gegenüber den Ursprungselementen sind sekundärer Natur. Sie finden ihre Erklärung leicht und ungezwungen in den abnormen Verhältnissen, unter denen die Zellen wachsen, die im übrigen nicht wesentlich von den entsprechenden normalen Epithelien abweichen.

Die Frage der Krebsgenese hat denn auch nichts zu tun mit neuen Zellarten, Zellrassen, mit primären Umwandlungen, durch welche die Zellen erst fähig werden sollen, Geschwülste zu bilden. Die volle Wachstumsfähigkeit besitzen sie ohnehin, sie bedarf lediglich der Auslösung, wie sie für die Tumoren in maßgebender Weise und völlig ausreichend durch eine für viele von ihnen völlig sicher gestellte Ausschaltung aus dem normalen Verbands herbeigeführt wird. Wer so denkt, den mutet es immer wieder merkwürdig an, von Geschwulst-„Ursachen“ und Wachstums-„Ursachen“ zu hören und leider auch heute noch immer wieder zu lesen. Es gibt keine solchen „Ursachen“, mag man sie nun in beliebigen Reizen oder in Parasiten finden wollen. Was allein noch weiterer Feststellung bedarf, das sind die Bedingungen, unter denen die Ausschaltung der Keime zustande kommt. Finden diese dann im übrigen (siehe meine zitierten Schriften) die erforderlichen Existenzbedingungen und keine ungewöhnlichen Hindernisse für ihr Wachstum, so gehen aus ihnen, und zwar je nach der wechselnden Beschaffenheit des Keimes, die verschiedenen Tumoren hervor.