

Über die Feinstruktur von Mammamischtumoren der Hündin

III. Die Anfangsstadien der myoepithelialen Proliferation

D. v. Bomhard und J. v. Sandersleben

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie (Prof. Dr. J. v. Sandersleben)
am Institut für Tierpathologie der Universität München

Eingegangen am 15. April 1975

The Ultrastructure of Mixed Mammary Gland Tumours in Bitches

III. The Early Stages of the Myoepithelial Proliferation

Summary. The early stages of myoepithelial proliferation in 14 mixed canine mammary tumours were studied by light- and electron microscopy.

Two different early stages can be distinguished:

1. Proliferations inside the basal lamina with partial maintenance of the organoid pattern.
2. Proliferations with a break through the basal lamina and transposition of tumour cells into the surrounding connective tissue.

The intracytoplasmic fibrillae of myoepithelial tumour cells are striped periodically and thicker than those of normal myothelia. It is suggested that the amorphous as well as the fibrous intercellular substance in the early stages is derived from the described myoepithelial tumour cells.

Zusammenfassung. Es wurden licht- und elektronenmikroskopisch die Anfangsstadien myoepithelialer Proliferation anhand von 14 Mammamischtumoren der Hündin untersucht.

Es wurden 2 Frühformen unterschieden:

1. Proliferationen innerhalb der Basalmembran unter teilweiser Beibehaltung des organoiden Verbandes.
2. Proliferationen bei schnellem Aufbrechen der Basalmembran und Verlagerung von Tumorzellen in das umgebende Bindegewebe.

Es wird darauf hingewiesen, daß die intracellulären Fasern myoepithelialer Tumorzellen periodisch gestreift und dicker sind als die normaler Myoepithelzellen. Es wird die Ansicht vertreten, daß sowohl unstrukturierte als auch faserig strukturierte intercelluläre Substanz in den Anfangsstadien ein Produkt der beschriebenen Tumormyoepithelzellen darstellen.

In den beiden ersten Mitteilungen (v. Bomhard und v. Sandersleben, 1973, 1974) haben wir über die Ultrastruktur myxoider und chondroider Areale in Mammamischtumoren der Hündin berichtet. Wir kamen dabei zu dem Ergebnis, daß die Zellen in derartigen Arealen myoepithelial differenzierte Tumorzellen darstellen. Die 3. Mitteilung in dieser Untersuchungsreihe hat die Ultrastruktur der Zellareale zum Gegenstand, aus denen sich die myxoiden und knorpeligen Formationen entwickeln. In einer Darstellung der elektronenmikroskopischen Befunde bei Mammamischtumoren der Hündin ist bereits Pulley (1973b) kurz auf die Histogenese d.h. den myoepithelialen Ursprung dieser Zellareale eingegangen.

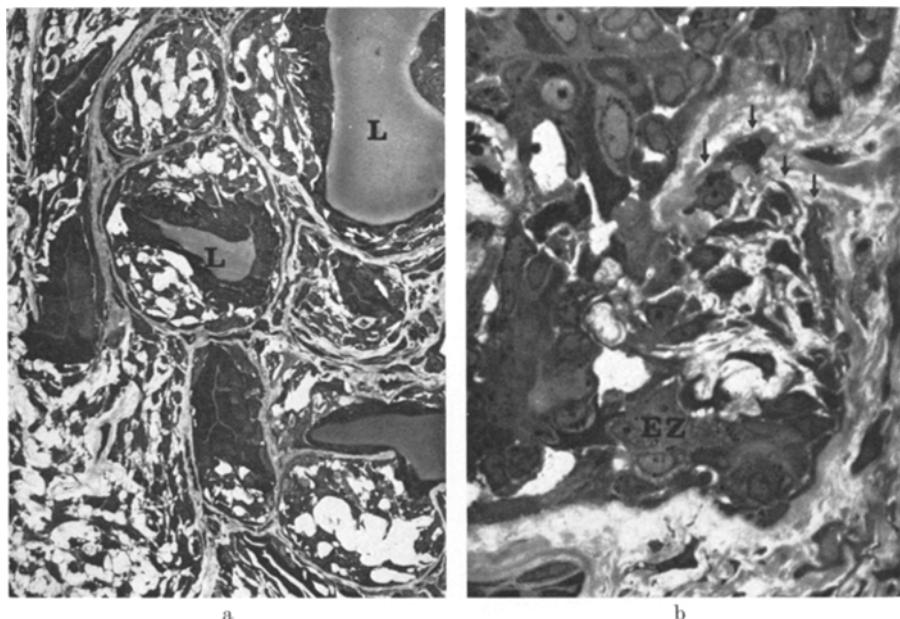


Abb. 1. (a) Mehrere Drüsenlumina (L) mit unterschiedlichen Stadien myoepithelialer Proliferation (1. Form). Die Epithelzellen sind dunkler gefärbt. Semidünnsschnitt Toluidin/Safranin. Leitz-Orthoplan, ca. 250×; Arch. Nr. 327/5. (b) 2. Form myoepithelialer Proliferation. Die Basalmembran wird an einer Seite aufgebrochen. Epithelzellen (EZ), myoepitheliale Tumorzellen (↓). Semidünnsschnitt, Toluidin/Safraninfärbung, Leitz-Orthoplan, ca. 750×; Arch. Nr. 193/5

Material und Methodik

Es wurden Anfangsstadien myoepithelialer Proliferation in 14 Mammamischtumoren von Hündinnen untersucht.

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung standen Paraffinschnitte in Hämatoxilin-Eosin-, Alciangrün- und PAS-Färbung zur Verfügung.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden aus frischem Operationsmaterial Gewebeblöckchen von max. 1 mm Kantenlänge gewonnen und, wie in der ersten Mitteilung beschrieben, verarbeitet.

Ergebnisse der Untersuchung

1. Lichtmikroskopische Befunde

Die Frühveränderungen myoepithelialer Proliferation stellen sich im histologischen Bild in 2 Formen dar, die auch nebeneinander in einem Tumor vorkommen können.

Die erste Form zeigt im Paraffinschnitt kleine Zellknospen im organoiden Verband, d.h. zwischen Epithelzellen und Basalmembran. Solche Knospen treten einzeln oder mehrfach um ein Lumen auf, so daß auch ein rosettenartiges oder gar ringförmiges Proliferationsmuster um die Epithelzellen erscheinen kann. Bereits in diesem Stadium, das am deutlichsten im Semidünnsschnitt zu sehen ist (Abb. 1a), kann man in der Alciangrünfärbung am Paraffinschnitt eine sehr dezente Produktion von sauren Mucopolysacchariden erkennen.

Die andere Form myothelialer Proliferation zeigt ein sofortiges Aufbrechen der die Areale umgebenden Basalmembran, ohne daß es erst zu größeren Zellansammlungen innerhalb dieser Begrenzung käme. Die Tumorzellen liegen dann nicht mehr im organoiden Verband, sondern zwischen Bindegewebsfaserbündeln, wobei sich ebenfalls geringgradig mucoide Substanzen zwischen Zellen und Faserbündeln befinden können. Auch dieses Stadium ist am deutlichsten in Semidünn schnitt zu sehen (Abb. 1b). Die proliferierten Zellen sind polymorph mit langen Ausläufern und haben gelegentlich kleinere Glykogenfelder im Cytoplasma.

Bei beiden Proliferationsformen myothelialer Zellen zeigen die Alveolarepithelien ein verdichtetes Cytoplasma und gelegentlich abgestoßenes nekrotisches Zellmaterial im Alveolenlumen. Darüber hinaus kann auch eine Proliferation der Alveolarepithelien beobachtet werden.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Die frühesten Anzeichen einer myothelialen Proliferation zeigen sich durch Vermehrung des rauen endoplasmatischen Reticulums sowie durch Vergrößerung des Golgi-Apparates in den basal gelagerten Myoepithelzellen an. Die Zellen liegen dabei noch innerhalb der Basalmembran. Die Verbindung zwischen ihnen und den Epithelzellen ist deutlich gelockert, d.h. die Zellen berühren sich nur an wenigen Punkten (Abb. 2). Myofilamentbahnen mit herdförmigen Verdichtungen sowie Pinocytosevesikel und Hemidesmosomen erscheinen gegenüber der Norm unverändert. Die Zellkerne liegen parallel zum basalen Plasmalemm.

Bei dem lichtmikroskopisch beschriebenen ersten Proliferationstyp zeichnet sich das nächste Stadium durch Zellvermehrung aus (Abb. 3). Epithelzellen und basale Myoepithelzellschicht sind auseinander gedrängt, der Kontakt zwischen beiden ist völlig verloren gegangen. Die ringförmig gelagerten epithelialen Zellen sind zum Lumeninnern verschoben. Die basalen Myoepithelzellen sind durch eine kaum kontrastierte Substanz von den Epithelzellen getrennt, in der sich mehr oder weniger zahlreiche, teilweise bizarr geformte Zellen befinden. Ein Teil dieser frei oder basal liegenden Zellen zeigt einen besonderen Reichtum an feinen intracytoplasmatischen Filamenten mit herdförmigen Verdichtungen wie bei normalen Myoepithelzellen (Abb. 4a). Die meisten Zellen zeichnen sich jedoch durch Filamente aus, die deutlich dicker und kontrastreicher sind als normal (Abb. 4b). Hier fehlen auch fast regelmäßig herdförmige Verdichtungen, jedoch ist eine deutliche periodische Zeichnung bei höheren Vergrößerungen zu erkennen. Die Kerne liegen teils noch parallel zur Basalmembran, zum anderen Teil jedoch ohne bestimmte geometrische Ordnung. Die Zellorganellen zeigen eine mäßig aktive Ausprägung, im rauen endoplasmatischen Reticulum und Golgiapparat befinden sich feingranuläre Substanzen.

Das nächste und letzte Stadium des 1. Proliferationstyps vor der Entwicklung ausgeprägt myxoider und chondroider Herde, in dem elektronenmikroskopisch noch die ursprüngliche organoide Struktur zu verfolgen ist, zeigt Epithelzellen und Basalmembran weit auseinander gedrängt. Die dazwischen sich befindenden Tumorzellen gleichen in ihrer Struktur denen des vorher beschriebenen Stadiums. Rauhes endoplasmatisches Reticulum und Golgisystem sind mäßig entwickelt (Abb. 5). Die Zahl der Mitochondrien ist geringgradig erhöht. In zahlreichen Zellen

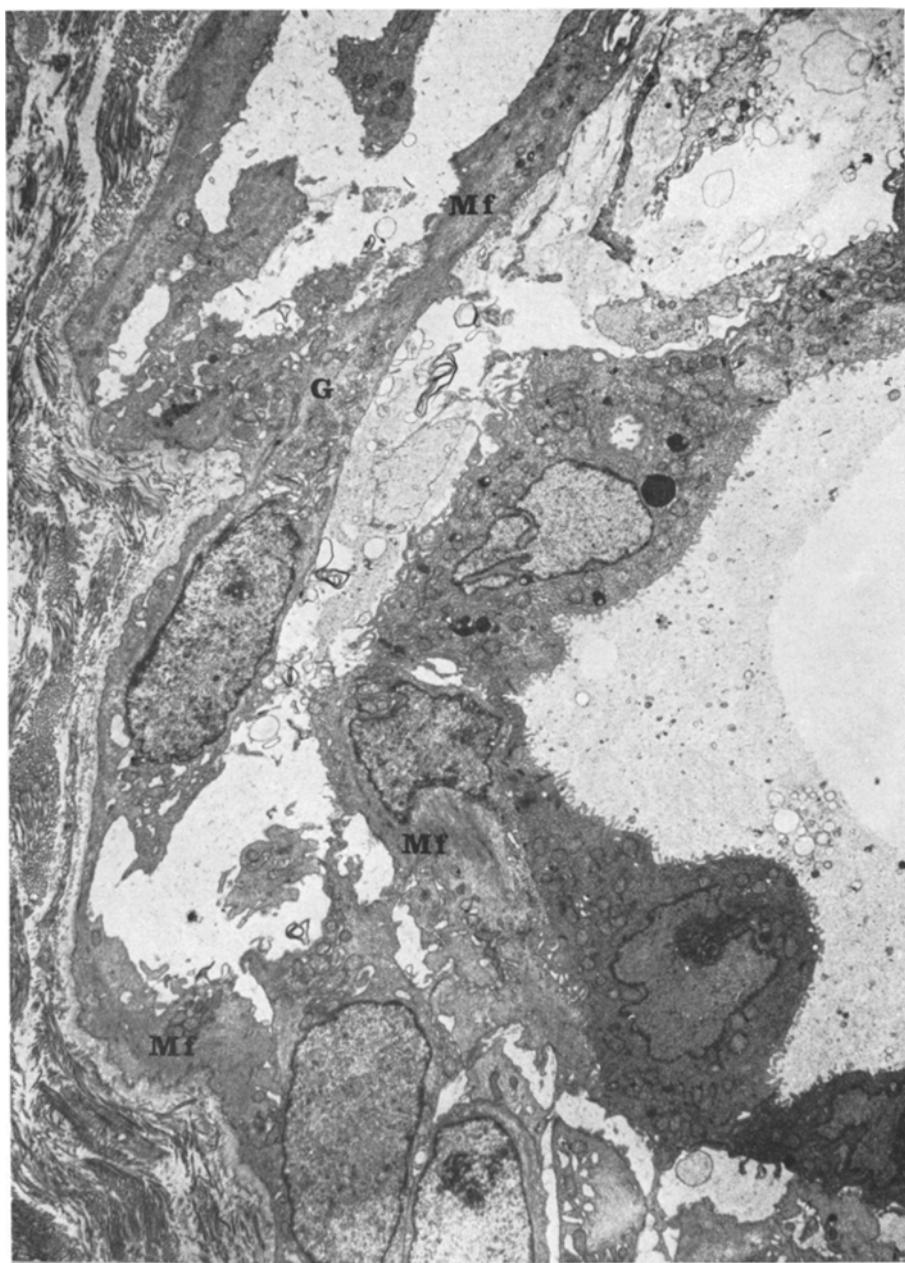


Abb. 2. Frühes Stadium der myothelialen Proliferation (1. Typ). Epithel- und Myothelzellen sind teilweise voneinander abgerückt. Myothelial differenzierte Zellen treten geringgradig vermehrt auf. Sie zeigen feine intracytoplasmatische Fibrillen mit herdförmigen Verdichtungen (Mf). Aktivierter Golgiapparat (G). Arch. Nr. 300 a/3/3. Vergr. el. opt. 1500×; Endvergr. 3600×

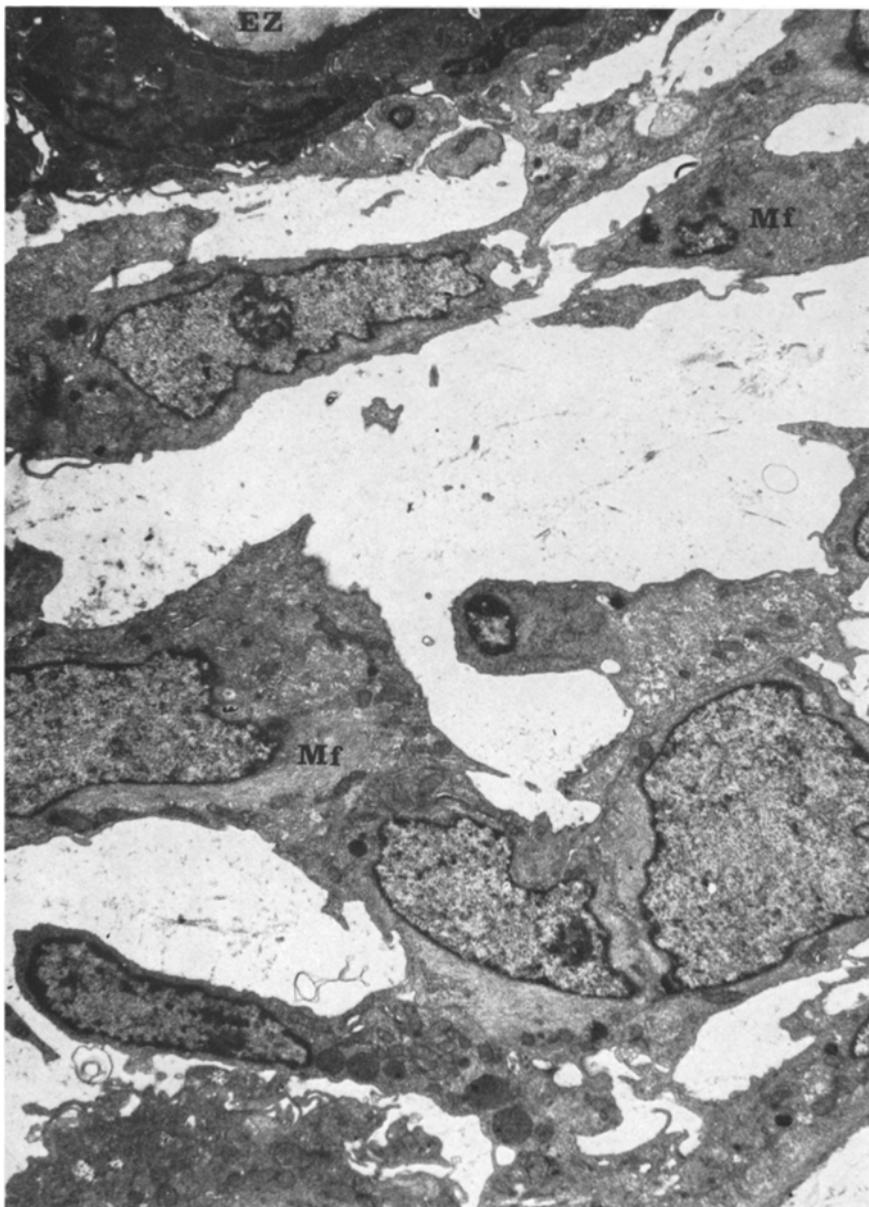


Abb. 3. 2. Stadium der myoepithelialen Proliferation (1. Typ). Der Kontakt zwischen Epithelzellen (EZ) und myoepithelial differenzierten Tumorzellen ist fast völlig aufgehoben. Myofilamente (Mf). Arch.-Nr. 327/5/13; Vergr. el. opt. 2000 \times , Endvergr. 5000 \times

sind neben und zwischen den Filamentbahnen kleinere Anhäufungen von Glykogengranula zu bemerken (Abb. 5). Der Durchmesser der intracytoplasmatischen Filamente liegt bei bis zu 80 Å. Sie liegen nicht so dicht und sind besser voneinander trennbar als in normalen Myoepithelzellen. Intracytoplasmatische Fett-

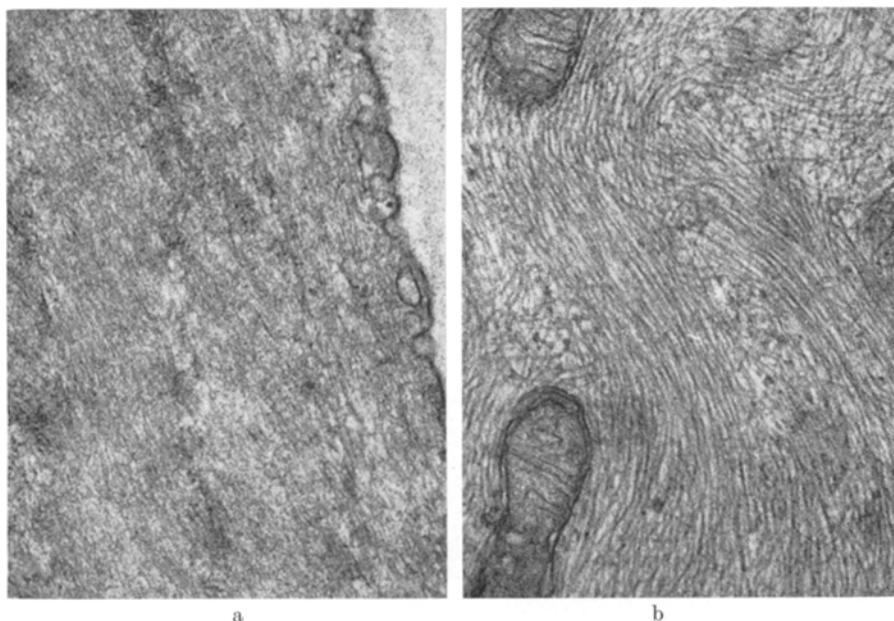


Abb. 4a und b. Gegenüberstellung von (a) feinen und sehr dicht gelagerten Myofibrillen, wie sie hauptsächlich im 1. Stadium auftreten und (b) dickeren und weniger dichten Fibrillensträngen der fortgeschrittenen Stadien. (a) Arch. Nr. 300a/2/30. Vergr. el. opt. 15000×; Endvergr. 50000×. (b) Arch. Nr. 300a/2/38. Vergr. el. opt. 15000×; Endvergr. 50000×

tropfen treten in diesem Stadium der Proliferation selten auf. Häufig sind kurze basalmembranähnliche Strukturen entlang der Zellmembran ebenso wie Kollagenfaserbruchstücke zwischen den Zellen zu sehen. Eine geschlossene Basalmembran umfaßt zu diesem Zeitpunkt noch die ganzen tumorös entarteten Alveolen.

Die in ihr eigenes Lumen verdrängten, fast immer einschichtig gelagerten Epithelzellen zeigen Anzeichen von Degeneration. Neben abgestoßenen Zellen oder Zellteilen im Lumen sind bei allen Stadien Myelinfiguren oder stark kontrastierte Vesikel im Cytoplasma zu sehen. Gelegentlich findet man auch faserige runde Körper, die aus Mitochondrien zu entstehen scheinen. Tonofilamente liegen selten und nur in kleineren Bündeln im Cytoplasma. Die Kerne zeigen tiefe Einschnürungen. Proliferierende Alveolarepithelien, die — wie eingangs gesagt — ebenfalls auftreten können, wurden nicht untersucht.

Der 2. Typ der frühen myothelialen Wucherung zeigt nach dem oben beschriebenen 1. gemeinsamen Stadium ein Aufbrechen der Basalmembran bereits bei geringer Zellvermehrung. Die Tumorzellen liegen zwischen Kollagenfasern und sind teilweise von Basalmembranen umgeben (Abb. 6). Der ursprüngliche Verband ist wegen des verwirrenden Musters von Basalmembranen, Tumorzellen und dichten Bindegewebsfaserbündeln bald nicht mehr auszumachen. Die Struktur von Tumorzellen und verbleibenden Epithelzellen unterscheidet sich nicht von der beim 1. Proliferationstyp.

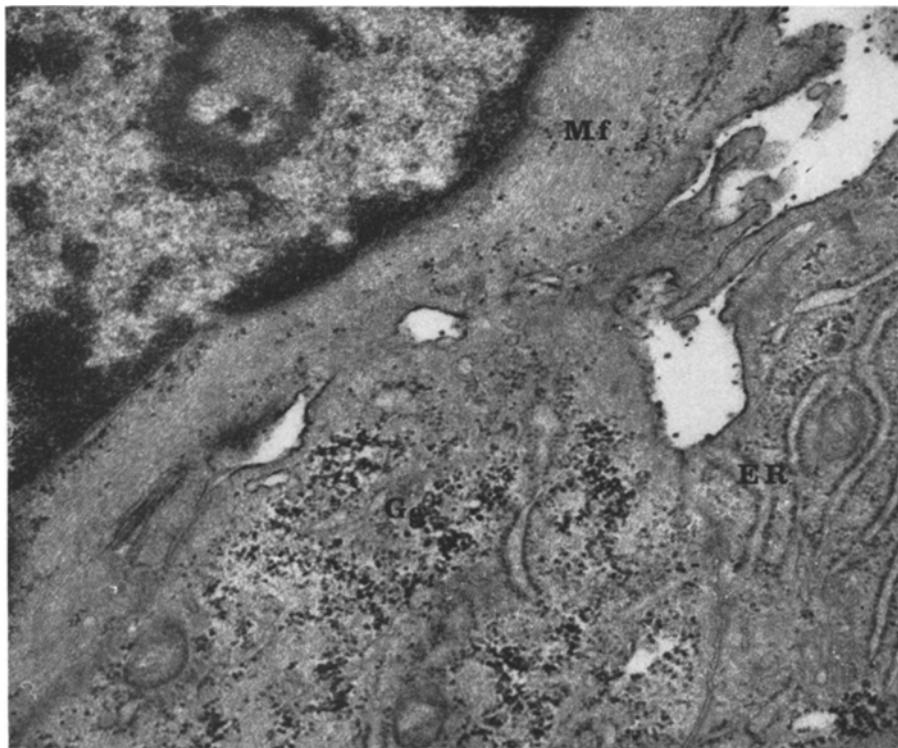


Abb. 5. Ausschnitte aus myoepithelial differenzierten Tumorzellen. Glykogen (Gg); Myofibrillen (Mf); vermehrt Cysternen des rauhen endoplasmatischen Reticulums (ER). Arch. Nr. 334/1/10; Vergr. el. opt. 8000, Endvergr. 29000 ×

Diskussion

Die beiden anhand der lichtmikroskopischen Präparate beschriebenen Proliferationstypen myoepithelialer Zellen decken sich weitgehend mit den Beobachtungen, die an Mammatumoren des Menschen und des Hundes (Hamperl, 1970; Moulton, 1954) gemacht wurden. Wir stimmen mit Hamperl (1970) auch darin überein, daß die Proliferation innerhalb der Basalmembran mit Verdrängung des Epithels zum Lumen — zentripetal — weit häufiger als die andere Form — centrifugal — ist.

Die myoepithiale Proliferation setzt mit einer Aktivierung der basal liegenden myoepithelialen Zellen ein, die zu einer Vermehrung von Zellen und zum weitgehenden Kontaktverlust der myoepithelial differenzierten Tumorzellen untereinander, aber auch zum Kontaktverlust zwischen diesen und den epithelialen Zellen führt. Die beiden bereits lichtmikroskopisch zu trennenden Typen der Proliferation sind elektronenmikroskopisch gut zu erkennen. Die 2. Form zeigt im Gegensatz zur ersten sehr frühzeitig ein Aufbrechen der Basalmembran mit Verlagerung myoepithelial differenzierter Zellen in das umgebende Bindegewebe. Bereits zu diesem Zeitpunkt wird häufig basalmembranartiges Material entlang der Grenzen myoepithelial differenzierter Tumorzellen gebildet. Im Gegensatz dazu zeichnet sich

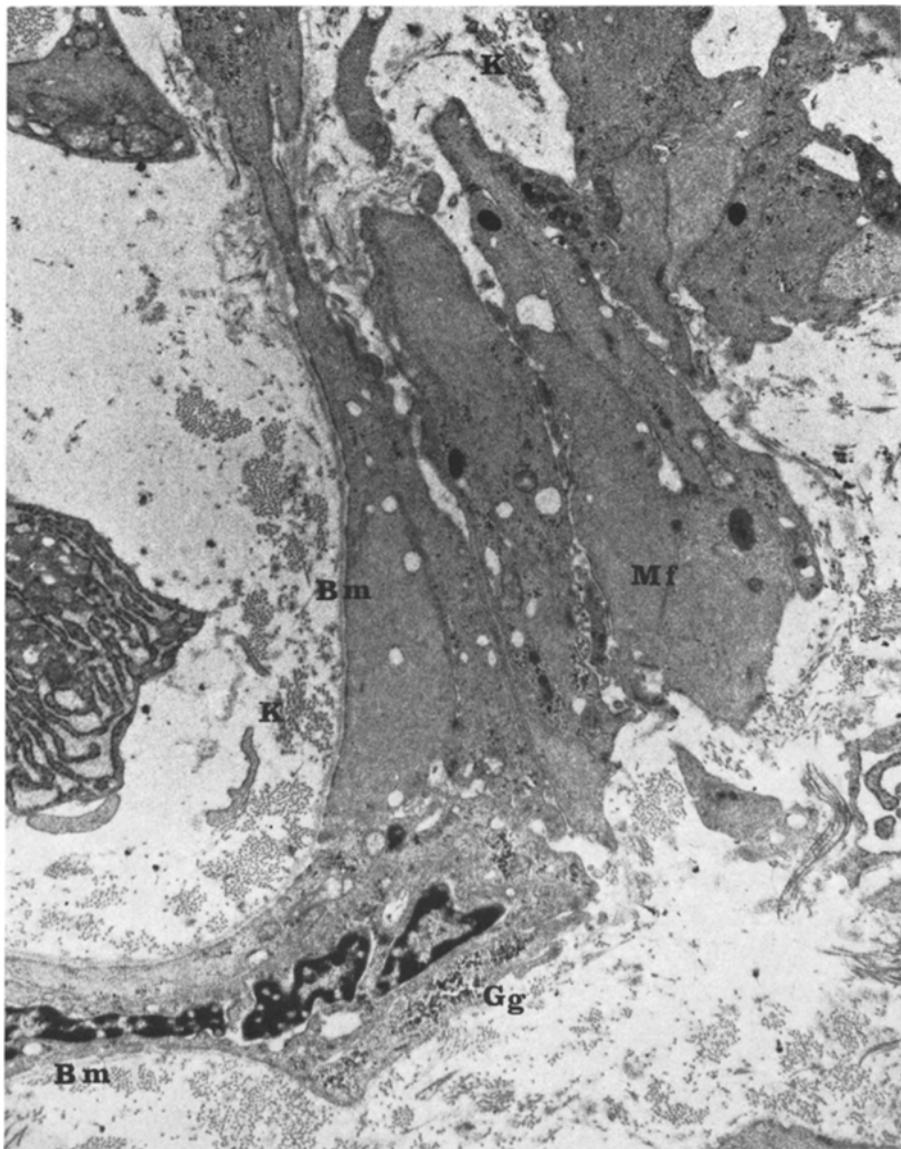


Abb. 6. Ausschnitt aus einem fortgeschrittenen Stadium des 2. Proliferationstyps. Myothelial differenzierte Tumorzellen, die sich zwischen Kollagenfaserbündel schieben. Basalmembranartige Substanz (Bm); Glykogen (Gg); intracytoplasmatische Filamente (Mf); Kollagenfasern (K); Arch. Nr. 193/5/2; Vergr. el. opt. 3000 \times , Endvergr. 9900 \times

die 1. Form durch eine geschlossene Basalmembran rund um den Proliferationsherd bzw. den früheren organoiden Verband aus. Bei beiden Formen fallen die Zellen durch den für normale myothiale Zellen (Haguenau und Arnoult, 1959; Ellis, 1965; Tandler, 1965; Murad und von Haam, 1968; Pulley, 1973a) typischen

Reichtum an intracytoplasmatischen Filamenten auf. Es ist jedoch festzustellen, daß der Durchmesser dieser Faserstrukturen nach unseren Vergleichsuntersuchungen gegenüber der Norm bei fortgeschrittenen Stadien höher ist. Allerdings sind in der Literatur über normale Myoepithelzellen erheblich schwankende Werte zu finden, so daß die hier gefundene durchschnittliche Dicke von über 70 Å durchaus noch in den z.B. von Langer und Huhn (1958) angegebenen Grenzen liegt.

Die periodische Zeichnung der Fasern stellt eine Besonderheit der myotheial differenzierten Tumorzellen dar, sie fehlt den Myofibrillen der normalen Myotheilzellen. Außerdem fehlen den Filamentbahnen der Tumorzellen meist die herdförmigen Verdichtungen der Normalzellen. Pulley (1973 b) fand übrigens auch eine Dickenzunahme und periodische Zeichnung der Fibrillen in myotheial differenzierten Tumorzellen der Hündin und gibt die Durchmesser noch höher an, d.h. zwischen 80 und 100 Å. Vielleicht hängt die Veränderung im Kaliber der Fasern mit dem Funktionsverlust der myotheial differenzierten Zelle im Tumor zusammen. Die Kontraktilität, eine der physiologischen Funktionen dieser Zelle (Bässler *et al.*, 1967), wird ja im Mischtumor nicht mehr benötigt.

Die Organellenausstattung der Tumorzellen in den Anfangsstadien der myotheialen Proliferation zeigt eine mäßige Vermehrung gegenüber der Norm. Während sie in normalen Myotheilzellen eher spärlich ist (Haguenau, 1959; Tandler, 1965; Pulley, 1973 a), zeigen Tumorzellen myotheialer Herkunft häufig vermehrt aktivierte mit Ribosomen besetzte Cysternen des endoplasmatischen Reticulums und vor allem einen gelegentlich fast hypertrophierten Golgiapparat. Der Besatz mit Mitochondrien ist ebenfalls höher. Zu der gleichen Feststellung kam auch Pulley (1973 b). Das Maximum dieser Organellenveränderung scheint jedoch erst beim myxoiden und chondroiden Areal erreicht zu sein (v. Bomhard und v. Sandersleben, 1973, 1974). Wir nehmen an, daß sie eng mit der Produktion von interzellulärer Substanz aber auch von Substanzen zur Kollagenfasersynthese verbunden ist. Wir hatten bereits, wie auch Pulley (1973 b), in den früheren Mitteilungen die Ansicht vertreten, daß myotheialdifferenzierte Tumorzellen auch die Substanzen zur Kollagenfasersynthese bilden können. Für diese Ansicht spricht die kontinuierliche Zunahme der Kollagenfasern, die in frühen Stadien erst als kurze Bruchstücke, später im ausgeprägten Myxoid oder noch mehr im Chondroid als Bündel mit langen Fasern vorliegen. Dies trifft übrigens auch für den Speicheldrüsenmischtumor des Menschen zu, von dem bisher keine elektronenmikroskopischen Beschreibungen der Anfangsstadien, wohl aber der myxoiden und chondroiden vorliegen (Oota und Takahashi, 1958; Mylius, 1960; David und Korth, 1960; Welsch und Meyer, 1968; Doyle *et al.*, 1968; Kierszenbaum, 1968; Hübner *et al.*, 1971).

Nekrobiotische oder nekrotische myotheial differenzierte Tumorzellen werden bei den frühen Stadien im Gegensatz zu den chondroiden Arealen nicht gesehen. Auch Fetttropfen, die recht zahlreich bereits in myxoiden Bezirken zu finden sind, treten so gut wie nicht bei den hier beschriebenen Frühstadien auf. Wir nehmen an, daß dies eine Folge der Stoffwechselsituation der Tumormyoepithelzellen ist, die sich mit zunehmender Differenzierung in Richtung Chondroid verschlechtern dürfte. Diese Annahme wird auch gestützt durch die Veränderungen, die an den Epithelzellen ablaufen können. Im 1. Stadium der

frühen myotheilalen Proliferation zeigen die Epithelzellen keine Veränderung gegenüber nicht laktierenden Alveolarzellen oder Gängepithelien. Erst mit zunehmender Proliferation myotheilal differenzierter Zellen und dem damit verbundenen Abrücken von der Basalmembran bzw. dem versorgenden Gefäßbindegewebe zeigen die Epithelzellen zunehmende Anzeichen cellulärer Degeneration. Diese können bis zum Abstoßen von nekrotischen Zellen und zum Untergang des ganzen epithelialen Verbandes führen.

In mehreren Arbeiten über Brusttumoren der Frau wurden Beziehungen zwischen einem Persistieren der Basalmembran bzw. deren Durchbrechen durch Tumorzellen und der Malignität solcher Tumoren hergestellt (Wellings und Roberts, 1963; Goldenberg *et al.*, 1969; Carter *et al.*, 1969). Wir sind der Ansicht, daß sich in den Mammamisch tumoren der Hündin für solche Beziehungen keine Anhaltspunkte ergeben. Gleiche Schlußfolgerungen hatten sich bereits aus den Untersuchungen an soliden Mamma carcinomen der Hündin ergeben (v. Bomhard and Raddatz, 1975).

Abschließend kann in Übereinstimmung mit Pulley (1973 b) festgestellt werden, daß sich Zellproliferate in Misch tumoren der Hündin, die in myxoide bzw. chondroide Zellformationen übergehen, als Zellen myotheilaler Herkunft erweisen. Dies konnte nicht nur durch lichtmikroskopische (Peyron *et al.*, 1926; Hamperl, 1939; Cotchin, 1958) und histochemische Untersuchungen (Erichsen, 1955; Cotchin, 1958; Schlotke, 1975) festgestellt, sondern auch durch elektronenmikroskopische Befunde abgesichert werden.

Wir danken Frau A. Siebert und H. Schulze für gewissenhafte technische Assistenz.

Literatur

- Bässler, R., Schäfer, A., Peak, S.: Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion myoepithelialer Zellen. Verh. dtsch. Ges. Path. 301—308 (1967)
- Bomhard, D. v., Sandersleben, J. v.: Über die Feinstruktur von Mammamisch tumoren der Hündin. I. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in myxoiden Arealen. Virchows Arch. Abt. A **359**, 87—96 (1973)
- Bomhard, D. v., Sandersleben, J. v.: Über die Feinstruktur von Mammamisch tumoren der Hündin. II. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in chondroiden Arealen. Virchows Arch. Abt. A **362**, 157—167 (1974)
- Bomhard, D. v., Raddatz, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an soliden Mamma carcinomen der Hündin. Z. Krebsforsch. **83**, 129—143 (1975)
- Carter, D., Yardley, J. H., Shelley, W. M.: Lobular carcinoma of the breast, an ultrastructural comparison with certain duct carcinomas and benign lesions. Johns Hopk. med. J. **125**, 25—43 (1969)
- Cotchin, E.: Mammary neoplasms of the bitch. J. comp. Path. **68**, 1—22 (1958)
- David, H., Korth, I.: Submikroskopische Untersuchungen an Misch tumoren. Zbl. allg. Path. path. Anat. **106**, 78—85 (1964)
- Doyle, L. E., Lynn, J. A., Panopio, I. T., Crass, G.: Ultrastructure of the chondroid regions of benign mixed tumor of salivary gland. Cancer (Philad.) **22**, 225—233 (1968)
- Ellis, R. A.: Fine structure of the myoepithelium of the eccrine sweat glands of man. J. Cell Biol. **27**, 551—563 (1955)
- Goldenberg, V. E., Goldenberg, N. S., Sommers, S. C.: Comparative ultrastructure of atypical ductal hyperplasia, intraductal carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. Cancer (Philad.) **24**, 1152—1169 (1969)

- Haguenau, F.: Les myofilaments de la cellule myoépithéliale. Étude au microscope électronique. *Acad. Sci.* **249**, 182—184 (1959)
- Haguenau, F., Arnoult, J.: Le Cancer du sein chez la femme. Étude comparative au microscope électronique et au microscope optique. *Bull. Cancer* **46**, 177—209 (1959)
- Hamperl, H.: Über die Myothelien (myo-epithelialen Elemente) der Brustdrüse. *Virchows Arch. path. Anat.* **305**, 171—215 (1939)
- Hamperl, H.: The myothelia (myoepithelial cells). *Curr. Top. Path.* **53**, 161—253 (1970)
- Hübner, G., Klein, H. J., Kleinsasser, O., Schiefer, H. G.: Role of myoepithelial cells in the development of salivary gland tumors. *Cancer* **27**, 1255—1261 (1971)
- Kierszenbaum, A. L.: The ultrastructure of human mixed salivary tumors. *Lab. Invest.* **18**, 391—396 (1968)
- Langer, E., Huhn, S.: Der Submikroskopische Bau der Myoepithelzelle. *Z. Zellforsch.* **47**, 507—516 (1958)
- Moulton, J. E.: Histological classification of canine mammary tumors: Study of 107 cases. *Cornell Vet.* **44**, 168—180 (1954)
- Murad, T. M., Haam, E. v.: Ultrastructure of myoepithelial cells in human mammary Gland Tumors. *Cancer (Philad.)* **21**, 1137—1149 (1968)
- Mylius, E. A.: The identification and the role of the myoepithelial cell in salivary gland tumours. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **139**, **50**, 1—58 (1960)
- Oota, K., Takahashi, N.: Electron microscopic studies on the so-called benign mixed tumor of the salivary gland. I. *Gann* **49**, 234—236 (1958)
- Peyron, A.: Sur la pathologie comparée des tumeurs de la mamelle. *Bull. Cancer* **13**, 349—365 (1924)
- Pulley, L. T.: Ultrastructural and histochemical demonstration of myoepithelium in the normal canine mammary gland. *Amer. J. vet. Res.* **34**, 1505—1512 (1973a)
- Pulley, L. T.: Ultrastructural and histochemical demonstration of myoepithelium in mixed tumors of the canine mammary gland. *Amer. J. vet. Res.* **34**, 1513—1522 (1973b)
- Schlotke, B.: Färberischer Nachweis von Zellen myoepithelialen Ursprungs in Mammatumoren der Hündin. *Z. Krebsforsch.* **88**, 187—194 (1975)
- Tandler, B.: Ultrastructure of the human submaxillary gland. III. Myoepithelium. *Z. Zellforsch.* **68**, 852—863 (1965)
- Wellings, S. R., Roberts, P.: Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J. nat. Cancer Inst.* **30**, 269—275 (1963)
- Welsh, R. A., Meyer, A. T.: Mixed tumors of human salivary gland. *Arch. Path.* **85**, 433—447 (1968)

Dr. D. v. Bomhard
Prof. Dr. J. v. Sandersleben
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
am Institut für Tierpathologie der
Universität München
D-8000 München 22
Veterinärstraße 13
Bundesrepublik Deutschland