

Über die Feinstruktur von Mammamischtumoren der Hündin

IV. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in Spindelzellverbänden

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

Ein gegangen am 5. April 1976

The Ultrastructure of Mixed Mammary Gland Tumors in Bitches

IV. The Incidence of Myoepithelial Cells in Formations of Spindle Cells

Summary. Spindle cells of myomatous formations of 19 canine mixed mammary tumors were studied by light and electron microscopy. The EM findings indicate that the spindle-shaped tumor cells are mostly of myoepithelial origin. However there were also formations of spindle cells which consisted of fibroblasts or fibrocytes. By light microscopy they are not always clearly distinguishable.

Key words: Canine mammary gland — Mixed tumor — Myoepithelial cells — Ultrastructure.

Zusammenfassung. Es wurden licht- und elektronenmikroskopisch Spindelzellen fischzugartiger Verbände in 19 Mammamischtumoren von Hündinnen untersucht. Die elektronenmikroskopischen Befunde sprechen dafür, daß es sich bei den spindeligen Tumorzellen meist um Zellen myotheilalen Ursprungs handelt. Es wurden jedoch auch spindelzellige Verbände gefunden, die aus Fibroblasten bzw. Fibrocyten bestehen. Im lichtmikroskopischen Bereich ist eine sichere Unterscheidung nicht in jedem Fall möglich.

In den ersten beiden Mitteilungen (von Bomhard und von Sandersleben, 1973, 1974) dieser Reihe wurde über die Ergebnisse feinstruktureller Untersuchungen an myxoiden und chondroiden Arealen von Mammamischtumoren der Hündin berichtet. Es wurde die Ansicht vertreten, daß die Zellen dieser Bezirke von myotheilal differenzierten Zellen abstammen. Im 3. Teil (von Bomhard und von Sandersleben, 1975) wurden die frühen Stadien myotheilaler Proliferation beschrieben.

Die vorliegende und letzte Mitteilung dieser Reihe beschäftigt sich mit spindelzelligen Verbänden in Mammamischtumoren der Hündin. Die Untersuchung soll einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob und in wieweit myotheilal differenzierte Zellen bei ihrer Entstehung eine Rolle spielen. Spindelzellige Verbände in Mammamischtumoren der Hündin werden auf Grund lichtmikroskopischer Befunde auch als „myomatöse Formationen“ bezeichnet und von wuchernden Myoepithelzellen abgeleitet (Pulley, 1973). Gleiches gilt für eine Reihe von Spindelzellen bildenden Blastomen des Menschen (Cameron et al., 1974; Hamperl, 1939) wobei auch elektronenmikroskopische Befunde mit herangezogen wurden (Luna et al., 1973).

Material und Methode

Es wurden spindelzellige Verbände aus 19 Mammamischtumoren von Hündinnen untersucht. Die technische Aufarbeitung des Tumormaterials wurde wie in den ersten beiden Mitteilungen angegeben durchgeführt.

Ergebnisse der Untersuchung

1. Lichtmikroskopische Befunde

Im Gegensatz zu den myxoiden und mehr noch zu den chondroiden Arealen stellen die spindelzelligen, fischzugartigen Formationen keine deutlich gegen ihre Umgebung abgegrenzten Areale dar. Sie verlaufen meist in unterschiedlich breiten Strömen regellos zwischen den Gewebskomponenten, die einen Mammamisch-tumor bei der Hündin ausmachen (Abb. 1). Sehr typisch sind fischzugähnliche Verbände dann, wenn die spindeligen Zellen dicht beieinander liegen und zwischen ihnen nur wenig kollagene und versilberbare Fasern auftreten. Man kann jedoch auch Zellverbände antreffen, die stärker durch Einlagerung kollagener Fasern aufgelockert sind. Sie können an epitheliale, myxoide, knorpelige und knöcherne Strukturen angrenzen. Der Semidünnschnitt zeigt langgestreckte Zellen mit zahlreichen seitlichen Fortsätzen, die Kontakt miteinander besitzen können. Die Kerne sind langgestreckt, chromatinarm und an den Polen häufig etwas abgerundet. In den Zelleibern fallen oft große Glykogenfelder sowie Fetttropfen unterschiedlicher Größe auf. Faserfärbungen lassen erkennen, daß sich zwischen den Zellen unterschiedliche Mengen argyrophiler und kollagener Fasern befinden.

In einigen Fällen scheint ein Zusammenhang zwischen proliferierenden, den Verband verlassenden Epithelzellen und fischzugartigen Formationen zu bestehen.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Auf Grund der Zellarchitektur können zwei Zellpopulationen unterschieden werden.

Die auffallendste Eigenschaft der Tumorzellen der 1. Gruppe (14 Fälle) besteht in ihrem großen Reichtum an intracytoplasmatischen Fibrillen (Abb. 2, 3a und b).

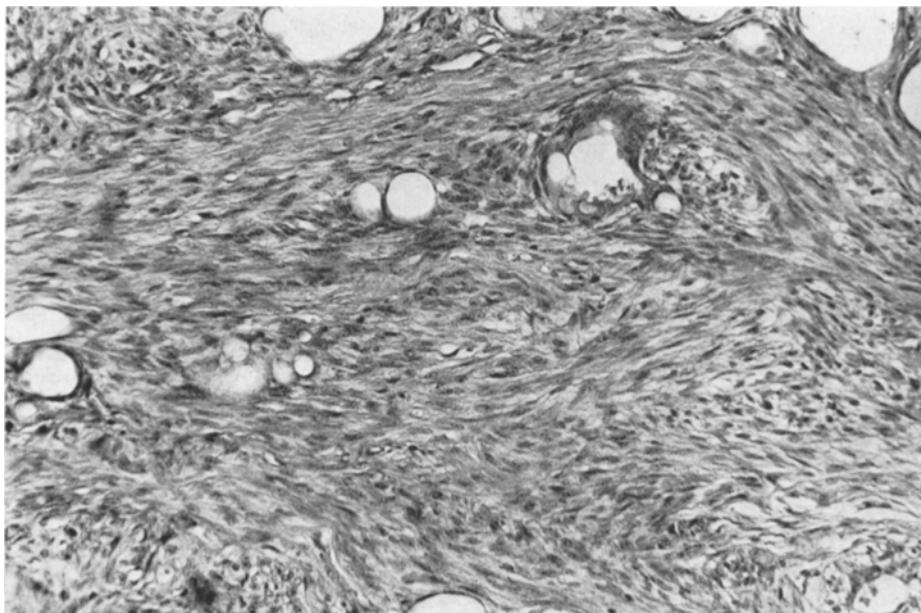


Abb. 1. Spindelzellige Verbände in unterschiedlicher Richtung zwischen geweiteten Gängen und Alveolen in einem Mammamisch-tumor einer Hündin. Arch. Nr. E 906/74; Vergr. 100×

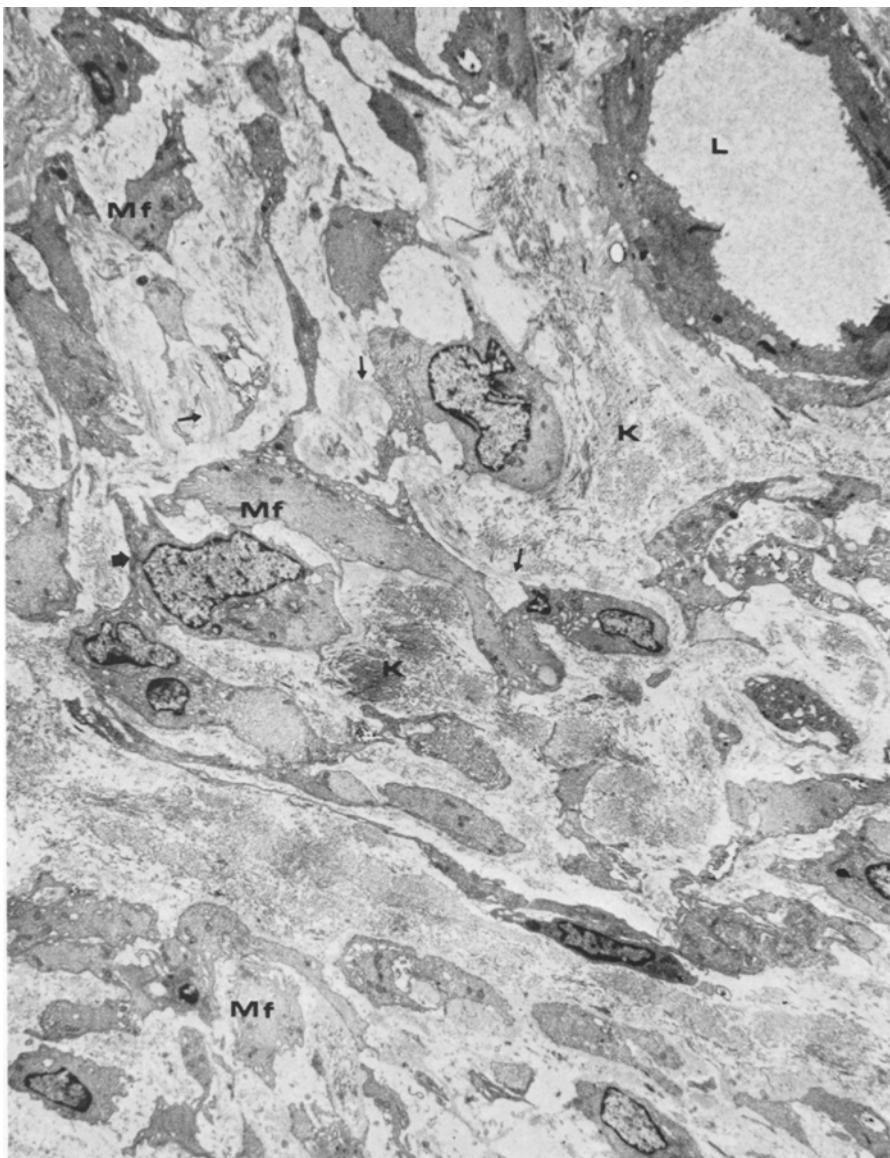


Abb. 2. Elektronenmikroskopisches Übersichtsbild eines spindelzelligen Verbandes; stehengebliebener kleiner Gang mit Lumen (L) zwischen den Tumormyoepithelzellen, die mit Myofibrillen angefüllt sind (Mf), Bündel von Kollagenfasern (K), basalmembranartiges Material (↓). Arch. Nr. 171/1/1; Vergr. el. opt. 1000×, Endvergr. 2800×

Diese haben eine Dicke zwischen 70 und 80 Å und zeigen eine periodische Streifung. Die Fasern liegen in dichten Bündeln meist parallel zur langen Achse der Zelle. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist mäßig ausgebildet. Die gelegentlich geweiteten Cysternen dieses Membransystems enthalten eine feingranuläre Substanz. Freie Ribosomen sind selten. Der Golgiapparat ist markant und liegt

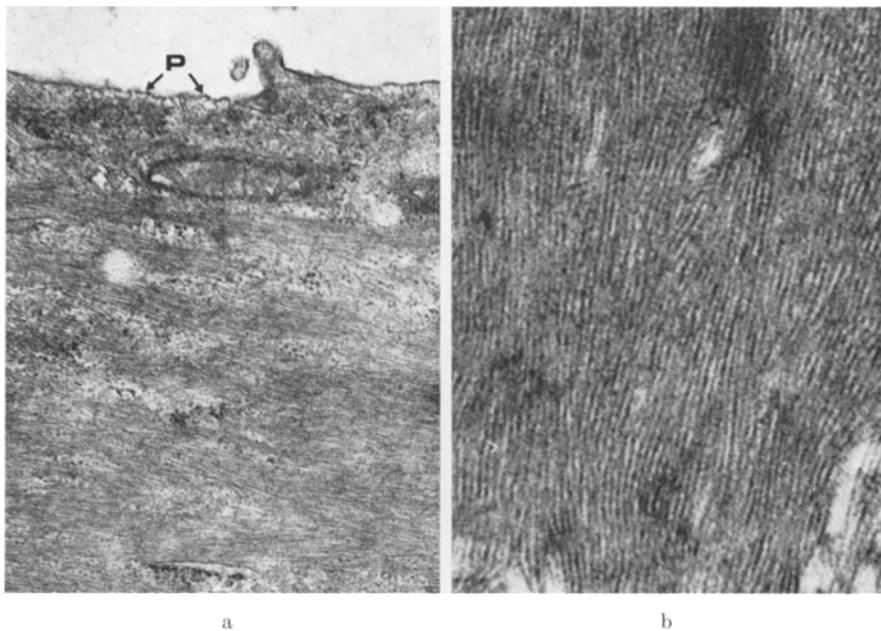


Abb. 3. (a) Ausschnitt aus einer Tumormyoepithelzelle. Myofibrillen mit Glykogengranula; Pinocytosecaveolae (P). Arch. Nr. 349a/5/6; Vergr. el.opt. 8000 \times ; Endvergr. 26400 \times . (b) Stärker vergrößerter Ausschnitt aus einer Tumormyoepithelzelle; Myofibrillen mit periodischer Zeichnung. Arch. Nr. 118/1/30; Vergr. el.opt. 12000 \times , Endvergr. 80000 \times

kernnah. Mitochondrien sind in mäßiger Zahl vorhanden. Häufig liegen große Felder Glykogen im Zelleib, gelegentlich auch kleinere Gruppen solcher Granula zwischen Fibrillen (Abb. 3a). Große Lipoidtropfen sind nicht selten. Die Kerne der Tumorzellen liegen parallel zur Längsachse und zeigen mäßig tiefe Invaginationen. Das Chromatin ist vorzüglich an der Kernwand angeordnet. An der Zellmembran sind selten Pinocytosecaveolae zu sehen. Desmosomen werden in Einzelfällen, Schlußleisten nicht beobachtet. An vielen Tumorzellen findet man stückweise oder kontinuierlich basalmembranähnliche Strukturen (Abb. 4), die auch weit in den Interzellularraum verschoben sein können. Zwischen den Zellen liegt — neben mitunter sehr dichten Kollagenfaserbündeln — eine feingranuläre Substanz.

Die 2. Gruppe spindelzelliger Verbände (5 Fälle) besteht aus Zellen, die auf Grund ihrer Architektur als Fibroblasten oder Fibrocyten angesprochen werden müssen (Abb. 5). Sie können zwar ebenfalls intracytoplasmatische Fibrillen von gleicher Dicke wie die tumorösen Myoepithelzellen bilden, unterscheiden sich jedoch durch Anzahl und Anordnung dieser Strukturen. Die Fibrillen kommen nur in wesentlich geringerer Anzahl und ohne einheitliche Richtung vor. Darüber Häufig zeigen Kollagenfasern unmittelbaren Kontakt zu den Tumorzellen. So entsteht der Eindruck, daß die Fasern direkt am Plasmalemm formiert werden. Darüber hinaus sind die Zellen vollgestopft mit Organellen, während die tumorösen Myoepithelzellen meist eher arm daran sind. Außerdem bilden sie keine basalmembranähnlichen Strukturen.

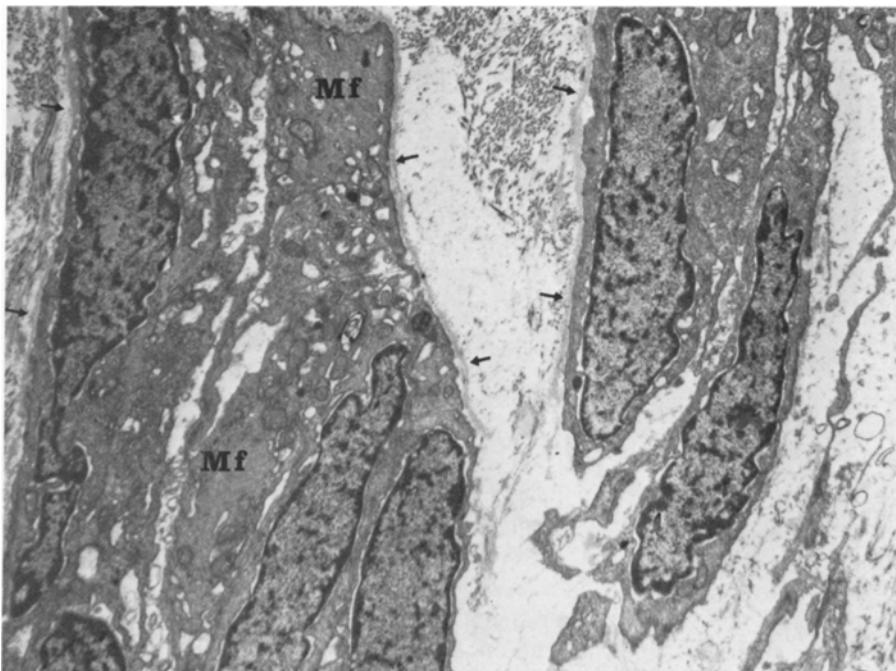


Abb. 4. Tumoröse Myoepithelzelle mit deutlicher Ausbildung basalmembranartiger Strukturen (↓), das endoplasmatische Reticulum ist teilweise erheblich geweitet; Myofibrillen (Mf).
Arch. Nr. 348/6/9; Vergr. el.opt. 2000×, Endvergr. 6600×

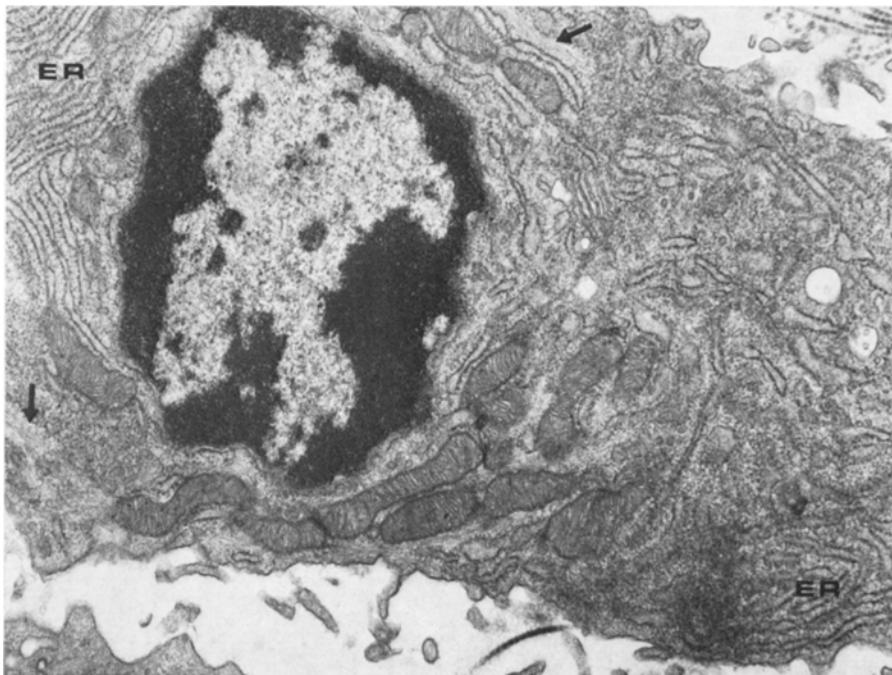


Abb. 5. Bindegewebszelle aus einem spindelzelligen Verband in einem Mischtumor; auffallend ist das stark ausgeprägte endoplasmatische Reticulum (ER) und zahlreiche Mitochondrien; feine intracytoplasmatische Fibrillen (↓). Arch. Nr. 239/1/6; Vergr. el.opt. 8000×; Endvergr. 17500×

Diskussion

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war die Abklärung der Ultrastruktur und damit der Genese der Zellen in spindelzelligen Verbänden von Mammamisch-tumoren der Hündin. Bei lichtmikroskopischen Untersuchungen, besonders am Semidünnsschnitt sieht man gelegentlich, daß fischzugähnliche Spindelzellverbände an einzelnen Stellen eng mit drüsigen Tumorzellformationen mit Lumenbildung zusammenhängen. Man gewinnt so den Eindruck, daß sie sich aus basalen Zellreihen epithelialer Verbände entwickeln. Vergleichbare Bilder finden sich bei Hamperl (1974), der solche Spindelzellen in der Brustdrüse der Frau als wuchernde Myoepithelzellen anspricht.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung spindeliger Tumorzellen ergab in 14 von 19 Mischtumoren der Hündin eine grundsätzliche Übereinstimmung in der Ultrastruktur mit Tumorzellen in chondroiden und myxoiden Arealen sowie bei Anfangsstadien myoepithelialer Proliferation. Die Zellen zeichnen sich ebenfalls durch massenhaft intracytoplasmatische Fibrillen mit einer Dicke zwischen 70 und 80 Å aus. Damit sind sie etwas dicker als normale Myofibrillen des Hundes (Pulley, 1973a; von Bomhard und Kappes, im Druck). Sie verhalten sich jedoch — wie neueste Untersuchungen von Schlotke (b; im Druck) zeigen — immunhisto-chemisch genauso wie Fibrillen normaler Myoepithelzellen.

Die bevorzugte Richtung der Fibrillen liegt längs der großen Zellachse. Die meist eher spärlichen Organellen und die Felder von Glykogengranula sowie der häufig stark gelappte Kern sind weitere gemeinsame Charakteristika, fernerhin die Ausbildung von basalmembranähnlichen Strukturen und die Bildung kollagener Fasern zwischen den Zellen.

Auf Grund der ultrastrukturellen und lichtmikroskopischen Befunde sind wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Pulley, 1973; Cameron et al., 1974; Hamperl, 1974) der Meinung, daß spindelzellige Areale von tumorös entarteten Myoepithelzellen (Myothelien nach Hamperl, 1939) gebildet werden können. Dies deckt sich auch mit der Auffassung von Luna et al. (1973), die einen spindelzelligen Tumor der Speicheldrüse beim Menschen wegen der gleichen Zellarchitektur als Myoepitheliom klassifizieren. Im übrigen weisen auch das färberische Verhalten (Pulley, 1973b; Schlotke, 1975) und das Enzymmuster (Pulley, 1973b; Schlotke, 1976a u. b; im Druck) von Tumorzellen vieler fischzugähnlicher Verbände in der Mamma der Hündin auf diesen Ursprung hin.

Wir sind der Auffassung, daß sich ein Teil der spindelzelligen Verbände aus den Frühstadien myoepithelialer Zellproliferation entwickeln, die durch ein frühzeitiges Aufbrechen der Basalmembran charakterisiert sind (Form 2 in der 3. Mitteilung). Man hat den Eindruck, daß myxoide bzw. chondroide Areale eher dann entstehen, wenn der gewucherte Zellverband länger von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben ist (Form 1).

Bei den übrigen 5 der 19 Mammamisch-tumoren zeigte die elektronenmikroskopische Untersuchung spindeliger Tumorzellen ein Bild, das sich von der weiter oben besprochenen Zellarchitektur der tumorösen Myoepithelzellen sehr deutlich unterscheidet. Diese Zellen besitzen wesentlich mehr Organellen, vor allem viel mehr rauhes endoplasmatisches Reticulum und eine Verteilung dieser Organellen über den ganzen Zelleib. Sie sind zwar auch in der Lage intracytoplasmatische Fibrillen zu bilden, die jedoch nur in schmalen und ungeordneten Bündeln zwi-

schen den übrigen Organellen liegen. Der Kern ist meist länglich und wenig gelappt. Desmosomen und basalmembranähnliche Bildungen wurden bei diesen Zellen nie gefunden. Wegen ihrer großen Ähnlichkeiten mit Bindegewebzellen in normalen Milchdrüsen von Hündinnen und von Menschen (Toker, 1968) oder mit Bindegewebzellen in Mammatumoren des Menschen (Toker, 1968; Busch, 1969; Croker und Murad, 1969) wurden diese Zellen als Fibrocyten bzw. Fibroblasten angesprochen. Übergänge von Zellen myotheilalen Ursprungs in Fibroblasten, wie sie Ahmed (1974) in menschlichen Brustdrüsen gesehen haben will, konnten wir nicht feststellen.

Man kann mithin aus den ultrastrukturellen Befunden ableiten, daß die Mehrzahl spindelzelliger fischzugartiger Verbände in Mammamischtumoren der Hündin von tumorös entarteten Myoepithelzellen gebildet werden. Der myotheilale Charakter dieser Zellen ist auch dann noch erhalten, wenn sich zwischen ihnen erhebliche Mengen kollagener Fasern befinden. Lichtmikroskopisch ist eine sichere Ansprache der Zellen nicht in jedem Fall möglich. Im lichtmikroskopischen Bereich spricht für myotheilale Genese eine enge Verbindung des fischzugähnlichen Verbandes mit proliferierenden Epithelzellverbänden.

Überblickt man die Ergebnisse aller 4 Mitteilungen, so kann man zusammenfassend folgendes feststellen: Hamperl hat bereits 1936 die Fähigkeit zur Umwandlung myotheilaler Zellen als den Schlüssel zum Verständnis der sogenannten Mammamischtumoren der Hündin angesehen. Mit Hilfe ultrastruktureller Untersuchungen konnte seine These bestätigt werden.

Literatur

- Ahmed, A.: The myoepithelium in human breast carcinoma. *J. Path.* **113**, 129—135 (1974)
- Bomhard, D. v., Sandersleben, J. v.: Über die Feinstruktur von Mammamischtumoren 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 Mammamischtumoren der Hündin. II. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in chondroiden Arealen. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **362**, 157—167 (1974)
- Bomhard, D. v., Sandersleben, J. v.: Über die Feinstruktur von Mammamischtumoren der Hündin. III. Die Anfangsstadien der myoepithelialen Proliferation. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **367**, 219—229 (1975)
- Bomhard, D. v., Kappes, H.: Ultrastrukturelle und ultrahistochemische Untersuchungen an der Milchdrüse des Hundes. I. Ultrastrukturelle Untersuchung. *Zbl. Vet.-Med., Teil C* (im Druck)
- Busch, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom der Frau. *Virchows Arch. Abt. A* **346**, 15—28 (1969)
- Cameron, H. M., Hamperl, H., Warmvo, W.: Leiomyosarcoma of the breast originating from myoepithelium (myoepithelium). *J. Path.* **114**, 89—91 (1974)
- Crocker, D. J., Murad, T. M.: Ultrastructure of fibrosarcoma in a male breast. *Cancer (Philad.)* **23**, 891—899 (1969)
- 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)
- Hamperl, H.: Epi-myotheiliale Inseln. *Virchows Arch. Abt. B* **16**, 89—93 (1974)
- Luna, M. A., Mackay, B., Gamez-Araujo, J.: Myoepithelioma of the palate. *Cancer (Philad.)* **32**, 1429—1435 (1973)
- 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 myotheialen Ursprungs in Mammatumoren der Hündin. *Z. Krebsforsch.* **88**, 187—194 (1975)
- Schlotke, B.: Histochemische Untersuchungen zur Rolle der Myoepithelien bei der Morphogenese von Mammatumoren der Hündin. Teil 2: Enzymhistochemische Befunde an Mammatumoren. (im Druck *Zbl. Vet.-Med., Teil A*) (1976a)
- Schlotke, B.: Histochemische Untersuchungen zur Rolle der Myoepithelien (MEZ) bei der Morphogenese von Mammatumoren der Hündin. Teil 3: Immunhistochemische Befunde an Mammatumoren. (im Druck *Zbl. Vet.-Med., Teil A*) (1976b)
- Toker, C.: Cystosarcoma phylloides. *Cancer (Philad.)* **21**, 1171—1179 (1968)

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