

Ruhr-Universität Bochum
PD Dr. med. Michael Brockmann
Dienstort: Kliniken der Stadt Köln
Institut für Pathologie

Pulmonales Blastom
- Abgrenzung vom malignen diffusen Mesotheliom
und pulmonalen Adenokarzinom -

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Georg Betz
aus Fulda
2003

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: PD Dr. M. Brockmann
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Morgenroth

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.10.2003

Meinen Eltern, Maria und Anton (†) Betz, in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	
1.1 Historischer Überblick	1
1.2 Fragestellung	3
2. <u>Methodik</u>	
2.1 Material	6
2.2 Methode	6
2.2.1 Ermittlung der personenbezogenen Daten	6
2.2.2 Ermittlung der histologischen Befunde	6
2.2.3 Histochemische Untersuchungen	7
2.2.4 Immunhistochemische Untersuchungen	8
3. <u>Ergebnisse</u>	
3.1 Personenbezogene Daten	12
3.2 Klinische Befunde	12
3.3 Makroskopische Befunde	13
3.4 Histologische Befunde	14
3.5 Histochemische Befunde	16
3.6 Immunhistochemische Befunde	17
4. <u>Diskussion</u>	
4.1 Personenbezogene Daten	24
4.2 Klinische Befunde	28
4.3 Makroskopische Befunde	29
4.4 Histologische Befunde	31
4.5 Histochemische Befunde	40
4.6 Immunhistochemische Befunde	46
5. <u>Zusammenfassung</u>	69
6. <u>Tabellen und Fotoseiten</u>	74
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	92
8. <u>Danksagung</u>	110
9. <u>Lebenslauf</u>	111

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

BARRETT und BARNARD beschrieben 1945 einen „ungewöhnlichen thorakalen Tumor“, eine „Mischung aus Karzinom und Sarkom der Lunge“. 1952 griff BARNARD den Fall wieder auf und bezeichnete diesmal den Tumor als „Embryom der Lunge“, da bestimmte Anteile der Neoplasie Ähnlichkeiten mit sich entwickelnder Lunge in Embryonen, andere Anteile Ähnlichkeiten mit „einigen Embryomata der Niere“ aufwiesen. Auch SPENCER (1961) fiel die Ähnlichkeit mit dem Nephroblastom auf und schlug deshalb den heute gebräuchlichen Terminus „pulmonales Blastom“ vor. Seitdem war lange Zeit die Einordnung dieser Tumoren umstritten. Aufgrund ihrer heterogenen, feingeweblichen Struktur wurden sehr differente Neoplasmen als pulmonale Blastome eingeordnet. Dies ist nicht zuletzt Folge einer fehlenden einheitlichen bzw. ungenauen histopathologischen Definition.

So wird das pulmonale Blastom z. B. von der WHO im Jahre 1981 als ein Tumor charakterisiert, der aus unreifen oder primitiven epithelialen und stromalen Elementen bestehe. Als weitere Erklärung ist dann ausgeführt, dass diese sich als Ansammlungen von kleinen polygonalen oder sternförmigen Zellen in einem lockeren Stroma zeigten, welches embryonalem Mesenchym ähnele, in das unregelmäßige azinäre oder tubuläre epitheliale Strukturen eingebettet seien. Manchmal seien auch Knorpel und quergestreifte Skelettmuskelfasern zu sehen. Im Gegensatz zu Karzinosarkomen seien pulmonale Blastome typischerweise peripher lokalisiert. Ihr Malignitätsgrad variere, sie kämen in allen Altersgruppen vor (WHO 1981).

Die in der Folgezeit auf der Basis dieser Definition entstandenen Studien haben widersprüchliche Ergebnisse erbracht (FRANCIS und JACOBSEN 1983, LARSEN

und SØRENSEN 1996), so dass eine präzisere Definition der pulmonalen Blastome notwendig erschien.

Auf der Basis dieser Überlegungen wurde von MANIVEL et al (1988) vorgeschlagen, das pleuro-pulmonale Blastom des Kindes- und Jugendalters als eigene, von den pulmonalen Blastomen des Erwachsenenalters getrennte Tumorentität anzusehen. Dieser Vorschlag wurde dann von PACINDA et al (1996) durch immunhistochemische Untersuchungen untermauert.

KRADIN et al (1982) beschrieben erstmals einen Tumor, der nicht der damals gültigen WHO-Definition (WHO 1981) der pulmonalen Blastome entsprach, aber aus epithelialen Strukturen bestand, die gut differenzierten adenoiden Formationen ähnelten, wie sie in den bis dahin als biphasisch bezeichneten pulmonalen Blastomen zu beobachten waren. Der Tumor ließ allerdings die neoplastische mesenchymale Komponente vermissen. Die Autoren bezeichneten den Tumor als „pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung“.

KODAMA et al (1984) verglichen dann sechs weitere Fälle dieses Tumors, den sie mit „Well-Differentiated Adenocarcinoma resembling fetal lung“ benannten, mit biphasischen Blastomen. Sie stellten weitgehende histologische, immunhistochemische und ultrastrukturelle Ähnlichkeiten zwischen den Tumoren fest und schlugen deshalb vor, das „Well-Differentiated Adenocarcinoma resembling fetal lung“ als epitheliale Entwicklungsform des biphasischen Blastoms zu betrachten.

MÜLLER-HERMELINK und KAISERLING (1986) publizierten einen weiteren Fall unter dem Namen „Pulmonary Adenocarcinoma of Fetal Type“. KOSS et al (1991) schlugen schließlich vor, die Tumoren als „gut differenziertes fetales Adenokarzinom (**Well-Differentiated Fetal Adenocarcinoma = WDF**A)“ zu bezeichnen.

Diese Überlegungen haben in der revidierten, im Jahre 1999 von der WHO publizierten Klassifikation der Lungentumoren ihren Niederschlag gefunden (TRAVIS et al 1999).

Diese derzeit gültige Einteilung der WHO ordnet das pulmonale Blastom in die Gruppe der „Karzinome mit pleomorphen, sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen“ ein und definiert es als einen biphasischen Tumor, der einen primitiven epithelialen Anteil, der dem „gut differenzierten fetalen Adenokarzinom“

ähneln kann, und ein primitives mesenchymales Stroma enthält, welches gelegentlich Herde eines Osteosarkoms, Chondrosarkoms oder Rhabdomyosarkoms umschließt.

Das „gut differenzierte fetale Adenokarzinom“ wird als Variante der pulmonalen Adenokarzinome geführt. In den Erläuterungen ist dann ausgeführt, dass das feingewebliche Wachstumsmuster „gut differenzierter fetaler Adenokarzinome“ der epithelialen Komponente pulmonaler Blastome entsprechen kann und dass die Tumoren auch früher unter dieser Bezeichnung geführt wurden. Anhand einer kleinen Biopsie könne beim Nachweis eines „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“ nicht ausgeschlossen werden, dass ein pulmonales Blastom vorläge. Eine Abgrenzung sei aber wegen der viel besseren Prognose des „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“ sinnvoll. Zudem würden die pulmonalen Blastome im Gegensatz zum „gut differenzierten fetalen Adenokarzinom“ Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 zeigen.

In der Gruppe der Weichteiltumoren wird schließlich das „pleuro-pulmonale Blastom“ geführt. Es ist ausgeführt, dass es sich um eine dysontogenetische maligne Neoplasie des frühen Kindesalters handele und dass der Tumor vom pulmonalen Blastom abzugrenzen sei, der typischerweise im Erwachsenenalter auftrete.

1.2 Fragestellung

Beim pulmonalen Blastom handelt es sich nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (TRAVIS et al 1999) um einen biphasischen Lungentumor, der dadurch charakterisiert ist, dass er neben einer epithelialen auch eine mesenchymale Differenzierung zeigt. Zusätzlich findet sich gewöhnlich eine mehr blastomatöse (kleinzellige) Differenzierung. Da auch das maligne diffuse (biphasische) Mesotheliom eine biphasische Differenzierung mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen zeigt, wird von einzelnen Autoren postuliert, dass es sich zumindest um histogenetisch eng verwandte Neoplasien handeln muss. Hinzu kommt, dass insbesondere in kleinen Gewebeproben die differentialdiagnostische Abgrenzung der beiden Neoplasien problematisch werden kann.

Bekanntlich ist die Abgrenzung des Lungentumors von dem Pleuratumor aber von erheblicher, speziell versicherungsmedizinischer Relevanz. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die beiden Neoplasien nicht nur histologisch, sondern auch histochemisch und immunhistochemisch verwandt sind, d. h. ein vergleichbares Reaktionsspektrum zeigen, oder ob sich anhand spezieller Marker Abgrenzungsmöglichkeiten ergeben.

Das feingewebliche Wachstumsmuster „gut differenzierter fetaler Adenokarzinome (WDFa)“ ähnelt fetalen Lungentubuli. Es besteht aus gut differenzierten Drüsenformationen in einem spärlich ausgeprägten, nicht-malignen Spindelzellmesenchym. Diese Tumoren können zwar aufgrund des monophasischen histologischen Bildes schwerlich mit biphasischen Mesotheliomen verwechselt werden. Anhand kleiner Gewebeproben kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um den epithelialen Anteil eines (biphasischen) pulmonalen Blastoms handelt. Andererseits werden die „gut differenzierten fetalen Adenokarzinome“ als Variante des pulmonalen Adenokarzinoms angesehen und damit in eine ganz andere Gruppe eingeordnet. Es stellt sich folglich die Frage nach der Ähnlichkeit zwischen der Hauptgruppe der pulmonalen Adenokarzinome einerseits und den „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen“ bzw. den epithelialen Formationen von pulmonalen Blastomen andererseits im Hinblick auf ihre histochemischen und immunhistochemischen Eigenschaften.

In der hier vorliegenden Untersuchung werden zu diesem Zweck 61 Fälle, bei denen die Diagnose eines pulmonalen Blastoms gestellt wurde, hinsichtlich Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und -größe sowie histologischem Erscheinungsbild ausgewertet.

Aus diesem Kollektiv werden dann 21 pulmonale Blastome ausgesucht, welche hinsichtlich ihrer Antwort in verschiedenen histochemischen und immunhistochemischen Reaktionen überprüft werden.

Bei der histochemischen Charakterisierung ist die Überprüfung der PAS-Reaktion mit und ohne Diastase-Vorbehandlung sowie der Alzianblau-Reaktion mit und ohne Hyaluronidase-Vorbehandlung sinnvoll, weil diese in vielen Fällen die Abgrenzung pulmonaler Adenokarzinome zu malignen Mesotheliomen gestattet (BROCKMANN 1992). Immunhistochemisch werden die Antikörper KL 1, HEA

125, Leu M1, BMA 120, HBME 1, Antikörper gegen Thrombomodulin sowie polyklonale Antiseren und monoklonale Antikörper gegen CEA verwendet, weil diese in vielen Studien bei der Abgrenzung pulmonaler Adenokarzinome zu malignen Mesotheliomen ihren Einsatz gefunden haben.

2 Methodik

2.1 Material

Im Zeitraum vom 01.01.1983 bis zum 31.12.1996 wurden dem Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken "Bergmannsheil Bochum" 61 pulmonale Tumoren zur Begutachtung übersandt, welche hier von zwei Pathologen als pulmonale Blastome eingeordnet wurden. Dabei handelte es sich zwölfmal um Gewebeproben, die von klinischen Kollegen zur pathologisch-histologischen Diagnostik direkt eingesandt wurden, 49-mal wurden die Tumoren von Pathologen zur konsiliarischen Mitbegutachtung übersandt. In allen Fällen wurde das gesamte, zur Verfügung stehende Untersuchungsgut ausgewertet.

2.2 Methode

2.2.1 Ermittlung der personenbezogenen Daten

Die Angaben zum Alter und dem Geschlecht der Patienten, die klinischen Befunde sowie die Tumorlokalisation und -größe wurden den Anschriften der jeweils einsendenden Ärzte bzw. dem nachfolgenden Schriftverkehr entnommen.

2.2.2 Ermittlung der histologischen Befunde

Die histologische Beurteilung erfolgte an den bereits vorhandenen und routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin angefärbten Schnittpräparaten. Stand mehr als ein Schnitt zur Verfügung, so wurde derjenige ausgesucht, der das meiste Tumorgewebe enthielt.

Die Einteilung in die vier Tumorkomponenten (epithelial, mesenchymal, blastomatös und undifferenziert) wurde nach vier Flächenprozentgruppen vorgenommen, denen die Ziffern 1-4 nach folgendem Schema zugeordnet wurden.

Eins	=	0 - 10 %
Zwei	=	10 - 50 %
Drei	=	50 - 90 %
Vier	=	90 - 100 %

Aus dem Gesamtkollektiv wurden 21 Blastome herausgesucht, die dann der histochemischen bzw. immunhistochemischen Untersuchung zugeführt wurden. Der dabei jeweils verwendete Block musste tumorfreies Lungengewebe zur positiven internen Gewebekontrolle der meisten Antikörper enthalten. Außerdem sollte er möglichst alle drei Differenzierungsrichtungen pulmonaler Blastome, also epitheliale, mesenchymale und blastomatöse Komponenten, enthalten.

2.2.3 Histochemische Untersuchungen

- PAS-Reaktion

- PAS-Reaktion nach Diastase-Vorbehandlung

Bei der Diastase-Vorbehandlung wurden die Schnitte mit einem Ansatz aus 0,3g α -Amylase Typ IV-A vom Schweinepankreas und 40 mg Aqua dest., der auf 37 °C erwärmt und in eine vorgewärmte Küvette gegeben wurde, behandelt und für 15 Minuten im Brutschrank bei 37 °C belassen.

- Alzianblau-Reaktion

- Alzianblau-Reaktion nach Hyaluronidase-Vorbehandlung

Für die Hyaluronidase-Vorbehandlung wurden die Schnitte mit einem Ansatz aus 0,01g Hyaluronidase und 10ml Aqua dest. vorbehandelt und dann für zwei Stunden bei 37 °C im Brutschrank belassen.

2.2.4 Immunhistochemische Untersuchungen

Bei den immunhistochemischen Reaktionen fand überwiegend die **Avidin-Biotin-Complex (ABC)**-Methode (HSU et al 1981) Verwendung, lediglich bei den Primärantikörpern BMA 120 und CEA wurde die **Alkalische Phosphatase-Anti-Alkalische Phosphatase (APAAP)**-Methode (CORDELL et al 1984) durchgeführt. Die ersten Schritte beider Methoden sind identisch:

- Aufziehen der 1-2 µm dicken Schnitte auf Poly-L-Lysin beschichtete Objektträger und anschließende Lufttrocknung
- Entparaffinieren in Xylol und absteigender Alkoholreihe
- Spülung mit Tris-Puffer
- Andauung: Inkubation der Schnitte in 0,006 % Protease (0,0033g auf 50 ml Tris-Puffer) für zehn Minuten bei 37 °C
- Spülung mit Tris-Eispuffer
- Kochen der Schnitte für viermal drei Minuten in Citratpuffer (pH 6,0)
- Einlegen der Schnitte in aufgekochte Target-unmasking-fluid (Tuf)-Lösung für 20 Minuten

Bei der **APAAP**-Methode wurden dann folgende Reaktionsschritte durchgeführt:

- Auftragen des Primärantikörpers in der jeweiligen Gebrauchsverdünnung und Inkubation der Schnitte über Nacht bei 4 °C
- Bei dem polyklonalen Antiserum gegen CEA Behandlung mit Mouse-Anti-Rabbit für 30 Minuten bei Raumtemperatur

- Bei dem monoklonalen Antikörper gegen CEA sowie BMA 120 wird nach Spülung mit Tris-Puffer Rabbit-Anti-Mouse-Serum für 30 Minuten bei Raumtemperatur aufgegeben
- Nach Spülung mit Tris-Puffer Auftragung des APAAP-Komplexes für 45 Minuten bei Raumtemperatur
- Spülung mit Tris-Puffer, dann wiederholtes Auftragen von Rabbit-Anti-Mouse-Serum für zehn Minuten (Spülung) und des APAAP-Komplexes für zehn Minuten bei Raumtemperatur (zur Verstärkung der Reaktion)
- Spülung mit Tris-Puffer und Auftragung des Farbkomplexes
- Inkubation bei Raumtemperatur für 25 Minuten auf dem Schüttler
- Kernfärbung in Mayers Hämatoxylin für zwei Minuten, dann zehn Minuten bläuen in Tris- Puffer
- Eindecken der Schnitte aus Aqua. dest. mit Aquatex (Merck 8562)

Bei der **ABC**-Methode wurden dann folgende Reaktionsschritte durchgeführt:

- Zum Blocken der endogenen Peroxidase werden die Schnitte für 30 Minuten in dreiprozentiges Wasserstoffperoxid gegeben, danach Spülung mit Tris-Puffer
- Auftragung des Primärantikörpers in der jeweiligen Gebrauchsverdünnung
- Inkubation der Schnitte über Nacht bei 4 °C
- Spülung mit Tris-Puffer und Auftragung des Brückenantikörpers in der Verdünnung 1:200, Inkubation bei Raumtemperatur für 30 Minuten

- Spülung mit Tris-Puffer und Auftragung des ABC-Komplexes (1:50); (ABC-Komplex = 50 ml Tris-Puffer + 0,01 g Thimerosal + zehn Tropfen A- und B-Lösung)
- Inkubation bei Raumtemperatur für 30 Minuten
- Spülung in Tris-Puffer und Auftragung des Farbkomplexes (Aminoethylencarbazolkomplex, eine 20 mg-Tablette in 5 ml Dimethylformamid)
- Ca. 30-minütige Inkubation unter ständigem Beobachten mit dem Mikroskop bis positives Resultat vorhanden
- Kernfärbung mit Mayers Hämatoxylin drei bis fünf Minuten, dann zehn Minuten bläuen in Tris- Puffer
- Eindecken der Schnitte aus Aqua. dest. mit Aquatex (Merck 8562)

Auswertung der immunhistochemischen Reaktion

Zunächst wurde anhand der internen Gewebekontrolle die Verwertbarkeit des jeweiligen Schnittes geprüft. Bei der ABC-Methode wurde eine braune Anfärbung der Zellen als positives Reaktionskorrelat, bei der APAAP-Methode eine rote Anfärbung der Zellen als positives Reaktionskorrelat angesehen.

Es erfolgte dann eine Abschätzung des Anteils der angefärbten Zellen nach Flächenprozenten und nachfolgend eine Einteilung in die vier folgenden Gruppen:

- = keine Reaktion nachweisbar
- + = schwache Reaktion von weniger als 10 % der Schnittfläche
- ++ = schwache bis mittelstarke Reaktion von mehr als 10 % oder mittelstarke Reaktion von weniger als 10 % der Schnittfläche
- +++ = mittelstarke bis starke Reaktion von mehr als 10 % oder starke Reaktion von weniger als 10 % der Schnittfläche

Tabelle 2.2.4: Auflistung der bei der Immunhistochemie angewandten Primärantikörper und der jeweiligen positiven Kontrollen.

Antikörper	Antigen	Verdünnung	Quelle	Literatur	Positive Kontrolle
KL 1	Keratinpolypeptide (55-57 kD)	1:100	Immuno-tech	VIAC et al 1983	Bronchialepithel
HEA 125	Egp 34 (epithelspezif. Glykoproteid, 34 kD)	1:60	DAKO	MOMBURG et al 1987	Bronchialepithel, Pneumozysten
Leu M1	X-Hapten	1:100	Becton-Dickinson	HANJAN et al 1982	Granulozyten, Makrophagen
BMA 120	Epitop auf Subpopulation des Faktor VIII-RAG	1:60	Weber	ALLES + BOSSLET 1986	Nicht-malignes + malignes Endothel in Paraffin + Kryogewebe
HBME 1	Antigen in Membranen von Mesothelzellen	1:100	DAKO	MIETTINEN + KOVATICH 1995	Bronchialepithel
Anti-Thrombomodulin	Thrombomodulin	1:10	DAKO	FINK et al 1993	Blut- + Lymphgefäße, Makrophagen
Anti-CEA (polyklonal)	Carcinoembryonales Antigen	1:3000	DAKO	SHEAHAN et al 1990	Colonicarcinom
Anti-CEA (monoklonal)	Carcinoembryonales Antigen	1:10	DAKO	SHEAHAN et al 1990	Colonicarcinom

3 Ergebnisse

3.1 Personenbezogene Daten

Die 61 Fälle mit pulmonalen Blastomen entstammen 51 Männern (84 %) und 10 Frauen (16 %).

Im Gesamtkollektiv ist der jüngste Patient 0,5 Jahre, der älteste 84 Jahre alt, der Mittelwert beträgt 55,3 Jahre, der Median 58 Jahre.

Im Kollektiv der männlichen Patienten ist der jüngste 0,5 Jahre, der älteste 84 Jahre alt, der Mittelwert beträgt 56,9, der Median 58 Jahre.

Im Kollektiv der weiblichen Patienten ist die jüngste 22 Jahre, die älteste 72 Jahre alt, der Mittelwert beträgt 47,1 Jahre, der Median 39 Jahre (Tabelle 6.1 auf Seite 87).

3.2 Klinische Befunde

Angaben zur Krankenvorgeschichte stehen uns nur in wenigen Fällen zur Verfügung. In diesen Fällen ist von Luftnot, Husten, Bluthusten, Fieber, Pneumonien, Schmerzen, Pleuraergüssen, Bronchusverlegungen und Atelektasen die Rede.

In einem Fall sind rezidivierende Pleuraergüsse mit einem tumorzellfreien, hämorrhagischen Exsudat angegeben, ferner, dass der 84-jährige Patient an protrahiertem Herz-Kreislauf-Versagen verstarb, noch bevor eine Pleuradrainage gelegt werden konnte.

Zu einem 22-jährigen Bundeswehrangehörigen ist in den Unterlagen vermerkt, dass er über Luftnot geklagt habe.

Bei einem 6 Monate alten Säugling ist angegeben, dass Fieber, Husten und eine Pneumonie aufgetreten seien.

Im Falle einer 34-jährigen Patientin ist den Unterlagen zu entnehmen, dass sich der Tumor erstmalig mit Bluthusten bemerkbar machte.

Eine Exposition gegenüber Asbest, Chrom, Nickel und Aluminium im Rahmen der beruflichen Tätigkeit als Schweißer ist in der Vorgeschichte eines 60-jährigen Mannes vermerkt.

3.3 Makroskopische Befunde

Bei 60 der 61 Patienten des Untersuchungskollektivs liegt ein solitärer Tumor vor, bei einem Patienten sind den Unterlagen drei kleinere Herde zu entnehmen (Tabelle 6.1 auf Seite 87).

Angaben zur Tumorgröße stehen uns bei 41 Patienten zur Verfügung. Der Durchmesser dieser Tumoren variiert zwischen 1,2 cm und 19 cm mit einem Mittelwert von 7,2 cm (Tabelle 6.1 auf Seite 87).

In 42 Fällen sind Daten zur Seitenlokalisierung der Tumoren zu erheben. 21-mal sind die Blastome als linksseitig, 20-mal als rechtsseitig und einmal als beidseitig lokalisiert beschrieben (Tabelle 6.1 auf Seite 87).

Bei 37 Patienten ist der vom Tumor befallene Lappen erwähnt. Dabei handelt es sich 16-mal um den Unterlappen, 18-mal um den Oberlappen und einmal um den Mittellappen. Einmal sind Mittel- und Unterlappen, ein weiteres Mal Mittel- und Oberlappen als Tumorlokalisationen angegeben (Tabelle 6.1 auf Seite 87).

In acht Fällen sind in den Unterlagen keine Metastasen erwähnt, obwohl es sich zum Teil um relativ große Primärtumoren mit einem größten Durchmesser bis 13 cm handelt.

In neun Fällen finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose regionäre Lymphknotenmetastasen.

Eine Metastase ist im linken Herzvorhof eines 73-jährigen Mannes lokalisiert.

Siebenmal ist ausgeführt, dass der Tumor die Pleura, und zweimal, dass er das Zwerchfell infiltrierte. Einmal ist angegeben, dass das pulmonale Blastom nur scharf von der Thoraxwand abzulösen gewesen sei.

Zwölfmal ist als Tumorlokalisation subpleural, viermal als relativ zentral angegeben. In den verbleibenden 44 Fällen stehen entsprechende Angaben nicht zur Verfügung.

Die Tumorform wird in 17 Fällen beschrieben und als polyzyklischer, bzw. grobknotiger, gut vom gesunden Lungengewebe abgegrenzter Tumor angegeben. Zapfenförmiges intrabronchiales Wachstum wird in drei Fällen erwähnt.

Die Schnittfläche ist meist als grau-weißlich angegeben, bei sechs Tumoren mit großen nekrotischen Arealen.

3.4 Histologische Befunde

Die histologischen Schnittpräparate zeigen ein z. T. sehr variantenreiches, feingewebliches Bild der Tumoren mit den verschiedenartigsten Wachstumsmustern. Diese lassen sich folgenden vier großen Gruppen zuordnen: epithelial, mesenchymal, blastomatös und undifferenziert.

Die epitheliale Differenzierung umfasst adenoide, solide, trabekuläre und epidermoide Zellformationen.

Das adenoide Wachstumsmuster ist durch gut oder weniger gut ausdifferenzierte tubuläre und drüsige Strukturen charakterisiert. Sechsmal beherrschen gut differenzierte, neoplastische Drüsen in einem spärlich ausgeprägten, nicht malignen, spindelzelligen Mesenchym das Bild. Sie werden von zylindrisch geformten, palisadenartig angeordneten, großen Zellen gebildet, die reichlich Zytoplasma enthalten und keine Zilien tragen. Sowohl die nukleäre Hyperchromasie, als auch die Pleomorphie dieser Zellen ist nur gering ausgeprägt. In den Drüsenlumina sind oft kleine Ansammlungen von Schleim zu sehen. Weiterhin sind in manchen Fällen solide Zellbälle zu beobachten, welche aus den Drüsenzellen hervorgehen, in das Drüsenlumen hineinragen und dieses mitunter fast völlig ausfüllen (Abbildung 6.1 auf Seite 74). In allen diesen sechs

Fällen finden sich neben dieser vorherrschenden epithelialen Differenzierungsrichtung ein oder mehrere kleine Herde von malignem mesenchymalen Gewebe, so dass diese sechs Tumoren als biphasisch zu bezeichnen sind (Abbildung 6.2 auf Seite 75). In 16 Fällen, in denen wir ebenfalls mehr oder weniger gut differenzierte drüsige Strukturen beobachten können, sind diese in andere, meist mesenchymale Tumorkomponenten eingebettet (Abbildung 6.12 auf Seite 82). 17-mal sind epitheliale Zellen mit großen Kernen in soliden Inseln (Abbildung 6.13 auf Seite 82) oder trabekulären Strängen (Abbildung 6.3 auf Seite 75) polygonal, manchmal cribriform angeordnet. In vier Fällen kann eine epidermoide, plattenepitheliale Differenzierung mit Dyskeratosen und Hornperlen belegt werden (Abbildung 6.4 auf Seite 76).

Die mesenchymale Tumorkomponente ist durch fibröse, pleomorph-sarkomatöse, chondroide und osteoide Formationen charakterisiert.

Die stromalen Anteile der untersuchten pulmonalen Blastome enthalten in 28 Fällen z. T. in Faszikeln angeordnete spindelrig-sarkomatöse Zellen (mesenchymaler Fokus am linken Bildrand auf Abbildung 6.2 auf Seite 75). Myxoide Regionen, die aus sternförmigen Zellen in reichlich vorhandener Grundsubstanz bestehen und an embryonales Mesenchym erinnern, lassen sich in zehn Tumoren belegen (Abbildung 6.5 auf Seite 76). In einem Großteil der untersuchten Tumoren finden sich Verbände spindelförmiger Zellen mit einem wechselnd hohen Anteil von geformter und ungeformter Interzellulärsbstanz. Dabei sind die Übergänge zwischen den diversen Tumoranteilen fließend. In sechs Fällen sind knorpelähnliche Strukturen (Abbildung 6.6 auf Seite 77), in einem Fall Knochenbälkchen zu sehen (Abbildung 6.7 auf Seite 77).

Als blastomatöse Tumorkomponenten sind Areale gefasst, die aus kleinen Zellen mit dunklen, rundlich bis ovalen Kernen bestehen. Die Zellen weisen eine Hyperchromasie auf und die Kern-Plasma-Relation ist so weit zugunsten der Kerne verschoben, dass das Zytoplasma mitunter kaum sichtbar ist. Diese Zellen bilden einerseits lockere Verbände, andererseits kondensieren sie pseudorosettenartig um Drüsen oder dünnwandige Gefäße, wo sie dann dichtgepackt erscheinen (Abbildung 6.8 auf Seite 78). Insgesamt findet sich diese Komponente in 22 Tumoren.

In 29 Fällen des Untersuchungskollektivs finden sich im feingeweblichen Bild Areale, die keiner der oben genannten Kategorien „epithelial, mesenchymal, blastomatös“ zugeordnet werden können und die daher als undifferenziert einzuordnen sind (Abbildungen 6.9 A und B auf Seite 79).

Darüber hinaus lassen sich feingeweblich bei 34 Tumoren z. T. fokale, z. T. großflächige Nekrosen nachweisen.

3.5 Histochemische Befunde

PAS-/Diastase-PAS-Reaktion

In 18 von 21 pulmonalen Blastomen liegen intrazytoplasmatische, nach Diastase-Vorbehandlung nicht mehr nachzuweisende Reaktionen vor (Abbildungen 6.10 A und B auf Seite 80). Diese Reaktionen treten immer fokal auf, nie nehmen sie mehr als 10 % der Tumorschnittfläche ein. Das auf diese Weise nachgewiesene Glykogen findet sich in elf Fällen in epithelialen, meist adenoiden Strukturen. Sechsmal zeigt sich eine Diastase-sensitive Anfärbung in undifferenzierten Tumorabschnitten.

Bei fünf der 21 histochemisch untersuchten Tumoren findet sich eine intrazytoplasmatische, Diastase-resistente Anfärbung. Der auf diese Weise nachgewiesene epitheliale Schleim ist vor allem in hochdifferenzierten drüsigen Strukturen zu sehen, wo er auch extrazellulär in den Drüsenlichtungen vorkommt (Abbildungen 6.10 A und B auf Seite 80). Dabei erweist sich die Abgrenzung der neoplastischen von den nicht-neoplastischen Drüsen mitunter als problematisch, besonders wenn der Tumor nicht eindeutig vom tumorfreien Lungengewebe abzugrenzen ist.

Alzianblau-/Hyaluronidase-Alzianblau-Reaktion

Bei fünf von 21 Fällen lassen sich vereinzelte intrazytoplasmatische Alzianblau-positive, Hyaluronidase-resistente Vakuolen in epithelialen Strukturen nachweisen (Abbildungen 6.11 A und B auf Seite 81).

In keinem Fall finden sich intrazytoplasmatische, Hyaluronidase-sensible Vakuolen.

3.6 Immunhistochemische Befunde

Keratin (KL 1)

Bei 18 der 21 Tumoren des Untersuchungskollektivs lässt sich eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper gegen Keratin belegen (Abbildungen 6.12 und 6.13 auf Seite 82). Dabei enthalten die drei Tumoren, die keine Reaktion mit dem Keratin-Antikörper zeigen, in dem untersuchten Schnitt keinen epithelialen Tumoranteil.

Die epitheliale Komponente zeigt in acht Fällen eine starke, in sechs eine mittelstarke und in vier eine schwache Reaktion. Adenoide, solide und besonders die plattenepithelialen Formationen sind angefärbt.

Der mesenchymale Anteil ist einmal mittelstark und zweimal schwach angefärbt.

In blastomatösen und undifferenzierten Arealen sind keine Reaktionen nachzuweisen.

Tabelle 3.6.1: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem Antikörper KL 1.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	-	4	6	8
mesenchymal	-	18	2	1	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

HEA 125

In 15 der 21 Fälle lässt sich eine Reaktion mit dem Antikörper HEA 125 belegen (Abbildungen 6.14 und 6.15 auf Seite 83).

Der epitheliale Anteil ist in sieben Fällen stark, in vier mittelstark und in weiteren drei schwach angefärbt. In vier der untersuchten Fälle zeigt der epitheliale Tumoranteil keine Reaktion mit dem Antikörper HEA 125, drei Tumoren enthalten keine epitheliale Tumorkomponente.

Von den elf Fällen mit undifferenzierten Tumorabschnitten zeigen zwei eine mittelstarke, die übrigen keine Reaktion.

Bei den neun Fällen mit erfassten blastomatösen Tumorarealen zeigt lediglich einer dort eine positive Wechselwirkung.

Mesenchymale Zellgruppen lassen in keinem Fall eine positive Reaktion erkennen.

Tabelle 3.6.2: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem Antikörper HEA 125.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	4	3	4	7
mesenchymal	-	21	-	-	-
blastomatös	12	8	1	-	-
undifferenziert	10	9	-	2	-

Leu M1

Mit dem Antikörper Leu M1 lässt sich in fünf von 21 Fällen eine positive immunhistochemische Reaktion belegen (Abbildung 6.16 auf Seite 84). In fast allen diesen Fällen handelt es sich um Anfärbungen lediglich kleiner Zellgruppen bzw. einzelner Zellen.

Die Abgrenzung einzelner positiv reagierender Zellen und den als positive Kontrolle dienenden Granulozyten und Makrophagen bereitet gelegentlich Schwierigkeiten. Zudem zeigt der Antikörper eine starke Reaktivität gegenüber

Nekrosen. Anfärbte Zellen, die innerhalb oder am Rand einer Nekrosezone noch zu erkennen sind und z. T. schon Zeichen eines beginnenden Zelltodes zeigen, werden als nicht reaktiv eingestuft.

Von den 18 Fällen mit epithelialen Tumorarealen zeigt sich in zwei Fällen eine mittelstarke und in zwei weiteren eine schwache Anfärbung, die übrigen zeigen keine Reaktion.

Die undifferenzierte Komponente reagiert in einem der elf Fälle mit dieser Tumordifferenzierung mittelstark, in den übrigen zeigt sich keine Reaktion.

In den blastomatösen und mesenchymalen Arealen ist keine Anfärbung nachzuweisen.

Tabelle 3.6.3: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem Antikörper Leu M1.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	14	2	2	-
mesenchymal	-	21	-	-	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	10	-	1	-

BMA 120

In allen 21 Fällen findet sich mit diesem Antikörper eine Markierung von Gefäßendothelien sowohl im Tumor- als auch im umgebenden tumorfreen Gewebe, die als positive Kontrolle verwendet werden kann. Durch die Anfärbung der Gefäßendothelien im Tumor wird die starke Vaskularisation mancher Blastome mit dünnwandigen Blutgefäßen hervorgehoben.

In vielen Fällen handelt es sich um fokale Anfärbungen kleiner Zellgruppen. Diese Reaktionen stellen sich z. T. membranständig, z. T. zytoplasmatisch dar.

Die Abgrenzung quer getroffener Blut- oder Lymphgefäße von spezifischen Reaktionen besonders des mesenchymalen Anteils gestaltet sich mitunter schwierig. Im Zweifelsfall werden die Anfärbungen als unspezifisch eingestuft.

In elf der 21 Tumoren zeigt sich eine positive Reaktion der Tumorzellen mit dem Antikörper BMA 120 (Abbildung 6.17 auf Seite 84).

Dabei ist von den 18 Fällen mit epithelialer Tumorkomponente dieser Anteil dreimal mittelstark, viermal schwach und elfmal nicht angefärbt.

Die mesenchymale Komponente zeigt in fünf der 21 Fälle eine schwache Reaktion. Weder die blastomatösen noch die undifferenzierten Formationen zeigen gegenüber BMA 120 eine positive Wechselwirkung.

Tabelle 3.6.4: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem Antikörper BMA 120.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	11	4	3	-
mesenchymal	-	16	5	-	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

HBME 1

13 der 21 untersuchten Tumoren zeigen eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper HBME 1 (Abbildung 6.18 auf Seite 85).

Der epitheliale Anteil zeigt in einem Fall eine starke, in fünf eine mittelstarke, in drei Fällen eine schwache und in neun Fällen keine Reaktion. Bei drei Tumoren ist ein epithelialer Tumoranteil nicht repräsentiert.

Von den 21 Fällen mit mesenchymaler Differenzierung zeigt diese in einem Fall eine starke, in fünf Fällen eine mittelstarke, in einem Fall eine schwache und in 14 Fällen keine Anfärbung.

Blastomatöse Zellgruppen sind in einem der neun Fälle mit diesem Tumoranteil schwach und einem weiteren mittelstark markiert, die anderen sieben zeigen keine positive Reaktion.

Undifferenzierte Strukturen zeigen in keinem Fall Wechselwirkungen mit dem Antikörper HBME 1.

Tabelle 3.6.5: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem Antikörper HBME 1.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	9	3	5	1
mesenchymal	-	14	1	5	1
blastomatös	12	7	1	1	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

Thrombomodulin

Mit dem Antikörper gegen Thrombomodulin (Anti-Thrombomodulin) lässt sich bei zehn der 21 Fälle eine positive immunhistochemische Reaktion belegen (Abbildung 6.19 auf Seite 85). In zwei von diesen zehn Tumoren lässt sich eine positive Reaktion sowohl im mesenchymalen als auch im epithelialen Anteil nachweisen.

Die epitheliale Komponente reagiert in einem Fall stark, in einem weiteren mittelstark und in vier Fällen schwach, bei den übrigen zwölf Fällen mit dieser Tumordifferenzierung liegt keine positive Reaktion vor.

Die mesenchymalen Tumoranteile sind in drei Fällen mittelstark und in drei weiteren schwach angefärbt. Band- oder fadenförmige, diffuse, extrazelluläre Anfärbungen des stromalen Gewebes betrachten wir als unspezifisch.

Weder der blastomatöse noch der undifferenzierte Anteil zeigen eine positive Reaktion.

Tabelle 3.6.6: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit Anti-Thrombomodulin.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	12	4	1	1
mesenchymal	-	15	3	3	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

CEA (polyklonal)

Mit dem polyklonalen Antiserum gegen CEA können in vierzehn Tumoren positive Reaktionen beobachtet werden (Abbildung 6.20 auf Seite 86).

Neun starke, drei mittelstarke und eine schwache Reaktion sind in epithelial differenzierten Strukturen zu finden.

Zwei schwache Anfärbungen sind in mesenchymalen Anteilen nachzuweisen.

Weder in blastomatösen noch in undifferenzierten Arealen sind spezifische Farbreaktionen zu beobachten.

Nekrosen werden bei diesem Antiserum ebenfalls angefärbt.

Tabelle 3.6.7: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem polyklonalen Antiserum gegen CEA.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	5	1	3	9
mesenchymal	-	19	2	-	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

CEA (monoklonal)

Sechs der untersuchten 21 pulmonalen Blastome reagieren mit dem monoklonalen Antikörper gegen CEA (Abbildung 6.21 auf Seite 86).

Alle sechs Anfärbungen lassen sich in epithelialen, sowohl adenoiden als auch in soliden Strukturen beobachten.

Weder in mesenchymalen noch in blastomatösen oder undifferenzierten Anteilen lässt sich eine vergleichbare Reaktion belegen.

Anfärbungen von Nekrosen werden als unspezifisch, also als nicht reaktiv gewertet.

Tabelle 3.6.8: Beziehung zwischen dem histologischen Wachstumsmuster und der Intensität des Reaktionsausfalls mit dem monoklonalen Antikörper gegen CEA.

(# = Anzahl der Schnittpräparate ohne die jeweilige Differenzierungsrichtung, - = keine Reaktion, + = schwache Reaktion, ++ = mittelstarke Reaktion, +++ = starke Reaktion)

	#	-	+	++	+++
epithelial	3	12	2	3	1
mesenchymal	-	21	-	-	-
blastomatös	12	9	-	-	-
undifferenziert	10	11	-	-	-

4 Diskussion

4.1 Personenbezogene Daten

Die 61 pulmonalen Blastome entstammen 51 Männern und 10 Frauen, d. h. es handelt sich in 84 % der Fälle um Männer und in 16 % um Frauen. Andere Autoren finden demgegenüber einen höheren prozentualen Anteil an weiblichen Patienten. Bei der Untersuchung von FRANCIS und JACOBSEN (1983) handelt es sich in 72 % um Männer und in 28 % um Frauen, bei KOSS et al (1991) beträgt der Anteil an männlichen Patienten 46 %, der an weiblichen Patienten 54 %.

Eine denkbare Erklärung dafür, dass in unserer Studie Frauen relativ unterrepräsentiert sind, findet sich in den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten der Geschlechter im deutschen und im angloamerikanischen Raum, aus dem viele der in den oben genannten Studien berücksichtigten Fälle stammen. KOSS et al (1991) und PACINDA et al (1996) weisen aufgrund der Ergebnisse ihrer Studien auf einen Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und der Entwicklung von pulmonalen Blastomen hin. Unseren Unterlagen sind Hinweise auf die Rauchgewohnheiten der Patienten nicht zu entnehmen.

Der Altersmedian der Patienten des Gesamtkollektivs in unserer Studie beträgt 58 Jahre, der arithmetische Mittelwert 55,3 Jahre. Demgegenüber weist das Gesamtkollektiv von FRANCIS und JACOBSEN (1983) ein Durchschnittsalter von 43, bei KOSS et al (1991) sowohl ein Durchschnittsalter als auch einen Altersmedian von 35 Jahren auf. Die Patienten in der Studie von LARSEN und SØRENSEN (1996) sind durchschnittlich 40 Jahre alt. Zu dieser Untersuchung muss angemerkt werden, dass sämtliche in der Studie von FRANCIS und JACOBSEN (1983) berücksichtigten Fälle in ihr enthalten sind.

In Übereinstimmung mit FRANCIS und JACOBSEN (1983) und LARSEN und SØRENSEN (1996) findet sich bei den Patienten mit biphasischen Blastomen ein

Spitzenwert in der siebten Lebensdekade, d. h. in einem Alter zwischen 60 und 69 Jahren (nachfolgende Abbildung 4.1).

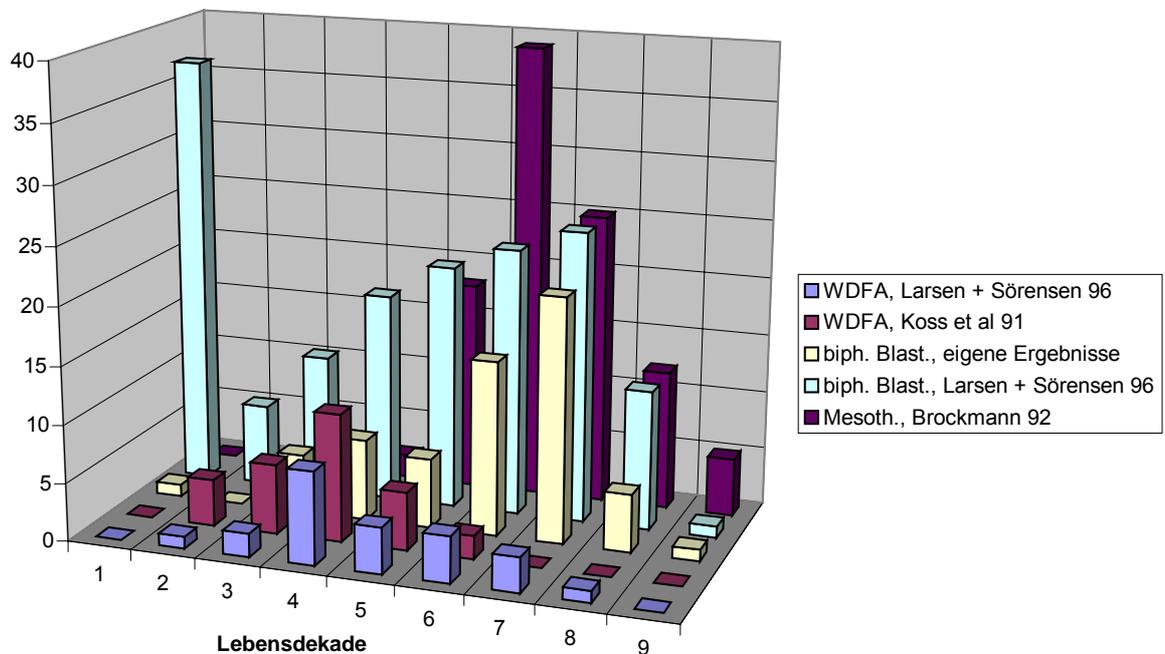


Abbildung 4.1: Graphische Darstellung der Anzahl von Patienten mit Mesotheliomen, biphasischen pulmonalen Blastomen und WDFAs verschiedener Studien bezüglich der Lebensdekaden.

(Lebensdekade (LD) 1 = 0-9 Jahre, LD 2 = 10-19 Jahre, LD 3 = 20-29 Jahre, usw.; biph. Blast. = biphasische Blastome, Mesoth. = Mesotheliome)

Daneben zeigt sich bei FRANCIS und JACOBSEN (1983) in der ersten Lebensdekade ein relativer, bei LARSEN und SØRENSEN (1996) sogar der absolute Spitzenwert. Dies liegt darin begründet, dass die Autoren in Ihrem Untersuchungskollektiv nicht nur Patienten mit pulmonalen Blastomen entsprechend der heutigen Definition erfasst haben, sondern auch Patienten mit pleuro-pulmonalen Blastomen. Wie bereits oben ausgeführt, hat sich eine Abgrenzung der beiden Tumorentitäten erst in den letzten Jahren durchgesetzt.

Dies ist auch der Grund, warum die von uns untersuchten Patienten ein relativ zu den Studien der genannten Autoren höheres mittleres Lebensalter aufweisen. Durch die Einbeziehung von Patienten mit pleuro-pulmonalen Blastomen, also von Tumoren, die in der frühen Kindheit auftreten, in den Studien der genannten Autoren ist das durchschnittliche Lebensalter in deren Untersuchungskollektiven erheblich herabgesetzt worden.

In Übereinstimmung mit den erwähnten Autoren weisen die männlichen Patienten in unserer Studie mit im Mittel 56,9 Jahren ein höheres durchschnittliches Alter als die weiblichen Patienten auf (47,1 Jahre). Da der prozentuale Anteil an weiblichen Patienten in unserem Patientengut niedriger ist als in den Vergleichsstudien, so ist dies ebenfalls ein Faktor, der das durchschnittliche Lebensalter unserer Patienten anhebt.

Auch die in den Studien als Einschlusskriterium für das Untersuchungskollektiv angewandte Definition des pulmonalen Blastoms ist als weiterer Einflussfaktor auf das mittlere Alter des Patientenkollektivs zu sehen. Während in unserer Studie ausschließlich (biphasische) pulmonale Blastome entsprechend der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (TRAVIS et al 1999) erfasst sind, enthalten die früheren Studien noch einen wechselnd hohen Anteil an „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen (W DFA)“. Die Altersverteilung dieser Patienten unterscheidet sich sowohl in der Studie von KOSS et al (1991), als auch in der von LARSEN und SØRENSEN (1996). In den beiden genannten Studien findet sich die größte Häufigkeit der Patienten mit „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen (W DFA)“ im Hinblick auf das Alter in der vierten Lebensdekade.

Sowohl in Richtung jüngeren Lebensalters als auch in Richtung älteren Lebensalters nimmt die Häufigkeit kontinuierlich ab. Bei den Tumoren der Patienten der ersten Lebensdekade handelt es sich, abgesehen von den pleuro-pulmonalen Blastomen, niemals um „gut differenzierte fetale Adenokarzinome (W DFA)“, sondern ausschließlich um (biphasische) pulmonale Blastome.

Während bei den Patienten mit „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen (W DFA)“ das mittlere Alter von 40 Jahren die tatsächliche Altersverteilung, nämlich den Spitzenwert in der vierten Lebensdekade, mehr oder minder gut

repräsentiert, so ist das bei den (biphasischen) pulmonalen Blastomen nicht der Fall. Dort findet sich - bei Einschluss der pleuro-pulmonalen Blastome - eine zweigipflige Altersverteilung mit einem höheren Spitzenwert in der ersten und einem zweiten in der siebten Lebensdekade. Bei der Berechnung des mittleren Alters der Patienten mit (biphasischen) pulmonalen Blastomen ergibt sich daraus dann ein Durchschnittsalter von 40 Jahren, was aber die tatsächliche Altersverteilung der Patienten in keiner Weise widerspiegelt.

Neben der Tatsache, dass in der Studie von KOSS et al (1991) bei mehr als 50 % der Patienten „gut differenzierte fetale Adenokarzinome (W DFA)“ vorliegen, findet sich in dieser Studie ein weiterer Einflussfaktor, der das niedrigere Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs erklärt. Mehr als 50 % seiner Patienten sind weiblichen Geschlechts. Wie bereits oben ausgeführt, liegt das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten niedriger als das der männlichen, so dass dies ein weiterer Einflussfaktor für ein relativ niedrigeres Durchschnittsalter ist. Eine denkbare Erklärung für diesen hohen Frauenanteil ist in den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten im angloamerikanischen Raum zu sehen, aus dem die in der Studie von KOSS et al (1991) berücksichtigten Patienten stammen.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung von pulmonalen Blastomen und Mesotheliomen oder Adenokarzinomen aufgrund personenbezogener Daten ist nicht möglich.

Es besteht zwar ein Unterschied in der Altersverteilung zwischen den von BROCKMANN (1992) untersuchten Mesotheliompatienten und den Patienten mit pulmonalen Blastomen dahingehend, dass der Altersgipfel bei den Mesotheliompatienten in der sechsten und der für Patienten mit pulmonalen Blastomen in der siebten Lebensdekade zu finden ist (Abbildung 4.1 auf Seite 25). Bei der breiten Streuung der Altersverteilung ist aber im Einzelfall aufgrund des Patientenalters eine differentialdiagnostische Entscheidung nicht möglich.

Zwar ist der Unterschied der Altersverteilung der Patienten mit Mesotheliomen im Vergleich zu den Patienten mit „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen (W DFA)“, deren Gipfel in der vierten Lebensdekade zu finden ist, deutlicher, aber auch hier ist im Einzelfall eine differentialdiagnostische Entscheidung aufgrund

des Lebensalters nicht möglich. Lediglich ein höheres Lebensalter jenseits des 60. Lebensjahres spricht gegen das Vorliegen eines „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“. Andererseits bereitet die Abgrenzung von WDFA zu Mesotheliomen aufgrund der differenten histologischen Wachstumsmuster gewöhnlich keine Probleme.

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung gibt es Unterschiede zwischen den Patienten mit Mesotheliomen und pulmonalen Blastomen. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt in der Studie von BROCKMANN (1992) ungefähr 10 zu 1 und liegt damit deutlich höher als bei den Patienten mit pulmonalen Blastomen. Im Einzelfall ist dieser Unterschied jedoch wenig hilfreich.

Die Abgrenzung der Adenokarzinome von den pulmonalen Blastomen aufgrund der Alters- oder Geschlechterverteilung ist ebenfalls nicht möglich.

TAKANAMI et al (1996) untersuchen ein Kollektiv von 90 Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen im Alter von 28 bis 81 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren und einem Geschlechterverhältnis von 1,3 zu 1 (Männer zu Frauen).

NOGUCHI et al (1995), die pulmonale Adenokarzinome mit einem Durchmesser kleiner als 2 cm untersuchen, errechnen für ihre Patienten ein Durchschnittsalter von 58,7 Jahren und ein Geschlechterverhältnis von eins zu vier (Männer zu Frauen).

Damit existieren zwar Unterschiede in der Alters- und Geschlechterverteilung von Patienten mit Adenokarzinomen und pulmonalen Blastomen. Eine Abgrenzung aufgrund dieser Parameter ist im Einzelfall jedoch nicht möglich.

4.2 Klinische Befunde

Da das Untersuchungsgut bei 48 von 61 Patienten des Untersuchungskollektivs von Pathologen übersandt wurde, denen nur selten Angaben zur Vorgeschichte der Patienten zur Verfügung stehen, liegen uns folglich nur in einzelnen Fällen Informationen zur klinischen Symptomatik der Patienten vor.

Wie bereits von FRANCIS und JACOBSEN (1983) sowie KOSS et al (1991) ausgeführt, finden sich auch in unseren Unterlagen Angaben über Pneumonien, Fieber, Luftnot, Husten, Bluthusten und Schmerzen als erste Symptome. Die Symptomatik ist dabei weniger vom feingeweblichen Bild, als vielmehr von der Lokalisation des Tumors abhängig. Husten und Bluthusten sind meist gemeinsame Symptome von Tumoren, die die Bronchien betreffen und Brustschmerzen sind den Tumoren gemein, welche die Pleura involvieren (BERHO et al 1995).

Ein typisches Symptom bzw. Krankheitsbild bei Patienten mit pulmonalen Blastomen existiert nicht.

Angaben bezüglich radiologischer Voruntersuchungen stehen uns in keinem Fall zur Verfügung. Ein spezifisches radiologisches Bild ist nicht bekannt.

Bei einem unserer Patienten wird zur Vorgeschichte mitgeteilt, dass eine vergleichsweise vermehrte Asbestexposition vorgelegen haben soll. Zwar liegen weitere Einzelkasuistiken vor, bei denen eine stattgehabte Asbestexposition angegeben wird (NON et al 1976), ein Kausalzusammenhang zwischen einer stattgehabten Asbestexposition und der Induktion von pulmonalen Blastomen, vergleichbar dem Mesotheliom, kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom Mesotheliom oder Adenokarzinom aufgrund klinischer Parameter ist nicht möglich. Wie oben erwähnt, ist die klinische Symptomatik weniger vom feingeweblichen Bild als von der Lokalisation des Tumors abhängig. Beispielsweise kann ein pulmonales Blastom oder ein pulmonales Adenokarzinom, welches die Pleura sekundär infiltriert, ebenso Brustschmerzen verursachen wie ein primär von der Pleura ausgehendes Mesotheliom.

4.3 Makroskopische Befunde

In Übereinstimmung mit KOSS et al (1991) handelt es sich auch bei unseren pulmonalen Blastomen fast ausschließlich (60 von 61 Fällen) um singuläre Herde.

In acht Fällen sind trotz z. T. erheblicher Größe des Primärtumors bis 13 cm keine Lymphknoten- oder sonstige Metastasen zu finden. Dies legt die Vermutung nahe, dass pulmonale Blastome erst spät metastasieren. Diese Angaben können allerdings nicht auf die Gesamtzahl der Fälle bezogen werden, da das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen nur selten erwähnt ist.

Auch Angaben zur Tumorgöße stehen uns nur in einem Teil der Fälle (41 von 61) zur Verfügung. Der Mittelwert des größten Tumordurchmessers bei diesen Patienten liegt bei 7,2 cm. Demgegenüber errechnen KOSS et al (1991) eine durchschnittliche Größe von 5,7 cm. Die Autoren weisen dabei jedoch auf die relativ geringere Größe der „gut differenzierten fetalen Adenokarzinome (WDFAs)“ gegenüber den biphasischen Blastomen hin. Da unsere Studie jedoch ausschließlich auf (biphasischen) pulmonalen Blastomen basiert, erklärt diese Beobachtung den höheren Mittelwert des größten Tumordurchmessers in unserer Untersuchung.

Wie von FRANCIS und JACOBSEN (1983) und KOSS et al (1991) beschrieben, werden pulmonale Blastome auch bei unseren Patienten weder auf einer bestimmten Seite noch in einem bestimmten Lappen bevorzugt festgestellt. Bemerkenswert ist die relativ seltene Angabe des Mittellappens als Tumorlokalisation. In nur einem von 34 Fällen ist der Mittellappen singulär betroffen.

In 17 von 61 Fällen, in denen uns Angaben hinsichtlich der Beziehung der Tumoren zum umgebenden tumorfreien Lungengewebe zur Verfügung stehen, sind die pulmonalen Blastome als polyzyklische bzw. grobknotige, gut abgegrenzte Neoplasmen charakterisiert.

Ebenso wie die gute Abgrenzbarkeit wird auch die in den meisten unserer Fälle angegebene grau-weißliche Schnittfläche von mehreren Autoren erwähnt (BARNARD 1952, BARSON et al 1968, FUNG et al 1977).

Die von BERHO et al (1995) angesprochene „klassische“ Lokalisation des pulmonalen Blastoms in den peripheren Lungenabschnitten kann in zwölf Fällen

nachvollzogen werden. Allerdings werden vier Tumoren aus unserem Kollektiv als relativ zentral lokalisiert beschrieben.

Abschließend ist festzustellen, dass sich peripher lokalisierte pulmonale Adenokarzinome im Hinblick auf makroskopische Aspekte nicht von pulmonalen Blastomen unterscheiden lassen. Das Mesotheliom ist zwar im Gegensatz zum pulmonalen Blastom dadurch charakterisiert, dass es sich vorwiegend intrapleurale ausbreitet. Aber auch pulmonale Blastome können die Pleura bzw. das Zwerchfell infiltrieren, wie dies in acht bzw. zwei unserer Fälle dokumentiert ist. Insbesondere in kleinen Biopsieproben ist daher allein anhand des Kriteriums einer intrapleurale bzw. intrapulmonale Tumorausbreitung eine Differentialdiagnose der beiden Tumorentitäten nicht möglich.

4.4 Histologische Befunde

Grundlage der meisten Studien zum feingeweblichen Bild der pulmonalen Blastome ist die WHO-Klassifikation von 1981 (WHO 1981), die diese Tumorentität folgendermaßen definiert:

„Ein Tumor, der aus unreifen oder primitiven epithelialen und bindegewebigen Komponenten besteht. Diese erscheinen als Massen von kleinen polygonalen oder sternförmigen Zellen in einem lockeren Stroma, welches embryonalem Mesenchym ähnelt und in das irreguläre azinäre oder tubuläre epitheliale Strukturen eingebettet sind; manchmal sind Knorpel und quergestreifte Skelettmuskelfasern zu belegen.“

Diese Definition wird dem breiten Spektrum unterschiedlicher histologischer Wachstumsmuster, das sich in den von uns untersuchten Schnitten bietet, nicht gerecht.

Zwar lassen sich die in der alten WHO-Definition angegebenen „kleinen polygonalen oder sternförmigen Zellen in einem lockeren Stroma, das embryonalem Mesenchym ähnelt“ in zehn von 61 Schnitten nachweisen. Es werden jedoch weder die in 28 Fällen zu beobachtenden stromalen Anteile aus in

Faszikeln angeordneten sarkomatös-spindelförmigen Zellen noch die in zwei Tumoren zu belegenden Knochenbälkchen erwähnt, gleichfalls nicht die in 17 untersuchten Blastomen vorkommenden soliden oder trabekulären epithelialen Strukturen. Auch die epidermoide plattenepitheliale Differenzierungsrichtung mit Dyskeratosen und Hornperlen findet in dieser Definition keine Erwähnung.

Dass es sich bei den azinären oder tubulären Strukturen ausschließlich um „irreguläre“ Formationen handelt, können wir ebenfalls nicht bestätigen. Sechsmal beherrschen adenoide Komponenten das Bild, die nicht als „irregulär“, sondern eher als gut differenziert bezeichnet werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die WHO-Definition von 1981 das außerordentlich variantenreiche Bild, das sich uns auf den Tumorschnitten bietet, nur unzureichend beschreibt.

Die derzeit allgemein anerkannte Klassifikation der Lungentumoren (TRAVIS et al 1999) definiert pulmonale Blastome folgendermaßen:

„Ein biphasischer Tumor, der einen primitiven epithelialen Anteil, der dem ‚gut differenzierten fetalen Adenokarzinom‘ ähneln kann, und ein primitives mesenchymales Stroma enthält, welches gelegentlich Herde eines Osteosarkoms, Chondrosarkoms oder Rhabdomyosarkoms umschließt.“

In den Erläuterungen ist dann ausgeführt, dass die epitheliale Komponente ein charakteristisches primitives Erscheinungsbild habe, das häufig „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen“ ähnele. Plattenepitheliale Morula seien ungewöhnlich in den biphasischen Tumoren. Das klassische pulmonale Blastom trete bevorzugt bei Erwachsenen auf, wohingegen pleuro-pulmonale Blastome fast ausschließlich Kinder unter sechs Jahren bei Diagnosestellung betreffen.

Monophasisch-epitheliale Tumoren, die ausschließlich aus glandulären Elementen bestehen, welche fetalen Lungentubuli ähneln, werden in der neuen WHO-Klassifikation von den pulmonalen Blastomen abgegrenzt, als „gut differenzierte fetale Adenokarzinome“ bezeichnet und als Variante der pulmonalen Adenokarzinome angesehen.

Auch hier wird in den Erläuterungen darauf hingewiesen, dass das feingewebliche Wachstumsmuster „gut differenzierter fetaler Adenokarzinome“ der epithelialen Komponente pulmonaler Blastome entsprechen kann und dass die Tumoren auch früher unter dieser Bezeichnung geführt wurden. Anhand einer kleinen Biopsie

könne beim Nachweis eines „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“ nicht ausgeschlossen werden, dass ein pulmonales Blastom vorläge. Eine Abgrenzung sei aber wegen der viel besseren Prognose des „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“ sinnvoll.

Derartige hochdifferenzierte adenoide Strukturen sind in sechs von uns untersuchten Tumoren zu beobachten, wobei die in der vorliegenden Studie erarbeitete Beschreibung weitgehend mit der von KRADIN et al (1982) übereinstimmt. Es handelt sich um gut ausdifferenzierte, neoplastische Drüsenformationen in einem spärlich ausgeprägten, nicht-malignen Spindelzellmesenchym. Die Drüsen werden von zylindrisch geformten, palisadenartig angeordneten, großen Zellen gebildet, die reichlich Zytoplasma enthalten und keine Zilien tragen. Sowohl die nukleäre Hyperchromasie, als auch die Pleomorphie dieser Zellen ist nur gering ausgeprägt. In den Drüsenlumina sind oft kleine Ansammlungen von Schleim zu sehen.

Die von mehreren anderen Autoren (LEE und CHO 1990, INOUE et al 1992, BABYCOS und DAROCA 1995) beobachteten sogenannten Morula können im Rahmen der vorliegenden Studie ebenfalls belegt werden. Es handelt sich dabei um solide Zellbälle, die aus den Drüsenzellen hervorgehen, teilweise in das Drüsenlumen hineinragen und dieses mitunter fast vollständig ausfüllen (Abbildung 6.1 auf Seite 74).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sechs der hier untersuchten Tumoren ebensolche Strukturen aufweisen wie von KRADIN et al (1982) erstmals beschrieben.

Neben den angesprochenen epithelialen Strukturen enthalten diese sechs Tumoren aber auch ein oder mehrere kleine Herde von neoplastischem, malignem, mesenchymalen Gewebe (Abbildung 6.2 auf Seite 75), so dass es sich definitionsgemäß nicht um „gut differenzierte fetale Adenokarzinome“ entsprechend der derzeit gültigen WHO-Klassifikation handelt, sondern in allen Fällen um (biphasische) pulmonale Blastome. Diese Neoplasmen zeichnen sich neben dem Vorliegen einer epithelialen Differenzierungsrichtung durch das Vorhandensein von mesenchymalen Komponenten aus (BÜCHEL et al 1993, LOBO-SANAHUJA et al 1996, CAPPUCCINO et al 1995, YAZAWA et al 1991,

PARKER et al 1966, PEACOCK und WHITWELL 1976, CHAUDHURI et al 1972, RÖMER und JAUTTZKE 1986, MARTINEZ et al 1978, MEDBERRY et al 1984, MARCUS et al 1982, ASWORTH 1983, KLIEM et al 1992, KENNEDY und PRIOR 1976).

Neben den oben angesprochenen sechs W DFA-ähnlichen Strukturen bestehen die in unseren Tumoren belegten epithelialen Komponenten einerseits in 16 Fällen aus adenoiden Strukturen, die von vielen Autoren ebenfalls belegt werden können (COX et al 1970, BAUERMEISTER et al 1966, BEREAN et al 1988, GHAFFAR et al 1975, YANG et al 1995, GIBBONS et al 1981), andererseits aus soliden Inseln (Abbildung 6.14 auf Seite 83) oder Strängen, entsprechend den Beobachtungen von FUNG et al (1977), NISSEN et al (1984), HARTMANN et al (1986) und HENRY und KEAL (1966).

Abweichend von den Erläuterungen in der WHO-Klassifikation von 1999, dass eine epidermoide plattenepitheliale Differenzierung mit Dyskeratosen und Hornperlen selten sei, können wir diese in vier unserer 61 Fälle (7 %) nachweisen (Abbildung 6.4 auf Seite 76). Vergleichbare Beobachtungen liegen von FRANCIS und JACOBSEN (1983) und OLENICK et al (1994) vor.

Die epithelialen Zellgruppen sind in vielen Fällen in mesenchymale Strukturen wie fibröse, sarkomatöse, chondroide, osteoide und glatt-muskuläre Differenzierungen eingebettet.

Sarkomatöse Formationen aus z. T. Faszikel bildenden spindelförmigen Zellen, wie sie von YOKOYAMA et al (1992), JACKSON et al (1984) und IVERSEN und STRAEHLEY (1973) in pulmonalen Blastomen nachgewiesen sind, sind in 28 unserer Blastome zu finden (mesenchymaler Fokus am linken Bildrand auf Abbildung 6.2 auf Seite 75). Die Übergänge in Komponenten aus in lockeren Verbänden liegenden oder faserbildenden spindelförmigen Zellen, die in einem Großteil unserer Neoplasmen zu sehen sind, gestalten sich fließend.

DIXON und BRESLOW (1973), IONESCU und ESKENASY (1979), YOKOYAMA et al (1992), DIENEMANN et al (1989) und ADDIS und CORRIN (1985) beschreiben das Vorkommen von chondroiden (Abbildung 6.6 auf Seite 77),

DRESSNER et al (1977) und VALDERAMA et al (1978) erbringen den Nachweis von glatt-muskulären Differenzierungen in Blastomen, wie von uns in jeweils sechs Tumoren beobachtet.

Ebenso wie JACOBSEN und FRANCIS (1980) können wir in den Neoplasmen Knochenbälkchen nachweisen und zwar in zwei Fällen (Abbildung 6.7 auf Seite 77).

Wie die beiden letztgenannten Autoren stellen auch wir myxoide Regionen in unseren Blastomen fest, welche aus sternförmigen Zellen in reichlich vorhandener Grundsubstanz bestehen und an embryonales Mesenchym erinnern (Abbildung 6.5 auf Seite 76). Zehnmal können wir diese Differenzierungsrichtung belegen.

In Übereinstimmung mit SPAHR (1979), der großflächige Nekrosen in einem und KOSS et al (1991), die bei 50 % der von ihnen untersuchten 24 (biphasischen) pulmonalen Blastome Nekrosen nachweisen können, können wir in unserem Untersuchungsgut in 34 von 61 pulmonalen Blastomen (56 %) Nekrosen beobachten.

Neben diesen epithelialen und mesenchymalen Differenzierungsrichtungen können wir in 22 Schnitten (36 %) die von uns als blastomatös bezeichneten Strukturen beobachten. Es handelt sich hierbei um kleine Zellen mit dunklen, rundlich bis ovalen Kernen, die eine Hyperchromasie aufweisen und deren Kern-Plasma-Relation so stark zugunsten der Kerne verschoben ist, dass das Zytoplasma mitunter kaum sichtbar ist. Diese Zellen bilden einerseits lockere Verbände, andererseits kondensieren sie pseudorosettenartig um dünnwandige Blutgefäße oder Drüsen, wo sie dann dichtgepackt erscheinen (Abbildung 6.8 auf Seite 78).

Diese Beschreibung stimmt mit der von FRANCIS und JACOBSEN (1983) zwar weitgehend überein, die letztgenannten Autoren sehen diese Anteile jedoch als obligat vorhandene Formationen pulmonaler Blastome an, während wir diese Zellgruppen nur in 36 % unserer Tumoren nachweisen können. Diese Abweichung lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass wir jeweils nur einen Schnitt pro Tumor untersuchen und dass ein Schnitt nur selten das gesamte Spektrum an

Wachstumsmustern biphasischer Blastome repräsentiert. YAZAWA et al (1991) beispielsweise können bei einem 18 mal 11 mal 8 cm großen pulmonalen Blastom verschiedene Differenzierungsrichtungen in verschiedenen Abschnitten des Tumors beobachten. Wäre dieses Geschwulst in unserem Untersuchungsgut aufgetaucht, so wäre die von uns nachgewiesene Differenzierungsrichtung von der Entnahmestelle des Schnittes abhängig gewesen. Da es sich bei einer mittleren Tumorgröße von 7,2 cm in unserem Untersuchungsgut um relativ große Tumoren handelt, so ist eine Abhängigkeit der von uns belegten Differenzierungsrichtung von der Entnahmestelle des Schnittes durchaus denkbar. FRANCIS und JACOBSEN (1983) stehen mit ihren Beobachtungen jedoch nicht nur im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, sondern auch zu den Erfahrungen anderer Autoren. KOSS et al (1991) beispielsweise beschreiben die Zusammensetzung der von ihnen untersuchten biphasischen Blastome folgendermaßen:

„Biphasische Blastome: 24 Fälle waren in dieser Gruppe, die von Tumoren gebildet wurde, die neoplastische Drüsen und entweder ein adultes Sarkom oder embryonales Mesenchym enthielten.“

Die von KOSS et al (1991) als biphasische Blastome charakterisierten Tumoren enthalten also nicht zwingend die als „embryonales Mesenchym“ bezeichneten Strukturen, sondern zeichnen sich z. T. neben dem Vorliegen von neoplastischen Drüsen alleine durch das Vorhandensein von sarkomähnlichen Formationen aus. Dies ist bei einem großen Teil unserer Tumoren ebenso der Fall. Von 61 untersuchten Blastomen enthalten 22 blastomatöse, zehn myxoide und 28 als sarkomatös zu bezeichnende Strukturen.

Mitunter sind diese verschiedenen Differenzierungsrichtungen in ein und demselben Schnitt anzutreffen, so dass nicht auf allen Schnitten einer dieser drei angesprochenen Komponenten ausgeprägt ist.

Der mesenchymale Anteil dieser Tumoranschnitte besteht aus z. T. faserbildenden oder in lockeren Verbänden liegenden spindelförmigen Zellen, die weder als myxoid, noch als sarkomatös zu bezeichnen, aber dennoch als neoplastisches mesenchymales Stroma zu erkennen sind.

Es kann angenommen werden, dass KOSS et al (1991) mit den als „embryonales Mesenchym“ bezeichneten Arealen wohl einerseits die von uns als myxoid und andererseits die von uns als blastomatös bezeichneten Strukturen meinen.

Unter myxoiden Arealen verstehen wir Gruppen von sternförmigen Zellen in reichlich Grundsubstanz, die an embryonales Mesenchym erinnern und die wir deshalb den mesenchymalen Komponenten zuordnen (Abbildung 6.5 auf Seite 76).

Als blastomatös bezeichnen wir Formationen aus kleinen Zellen mit dunklen, rundlichen bis ovalen Kernen, die eine Hyperchromasie aufweisen und deren Kern-Plasma-Relation soweit zugunsten der Kerne verschoben ist, dass das Zytoplasma mitunter kaum sichtbar ist. Diese Zellen bilden zum einen lockere Verbände, zum anderen kondensieren sie pseudorosettenartig um Drüsen oder dünnwandige Gefäße, wo sie dann dichtgepackt erscheinen (Abbildung 6.8 auf Seite 78).

Diese Areale werden von KOSS et al (1991) auch als „primitives blastomatöses Stroma“ bezeichnet, was darauf hindeutet, dass die Begriffe „embryonal“ und „blastomatös“ im Gegensatz zu uns von den zuletzt genannten Autoren synonym gebraucht werden.

Die Übergänge der verschiedenen Formationen untereinander gestalten sich fließend, so dass eine eindeutige Einordnung erschwert wird. Gestaltet sich die histologische Einordnung von Zellkomponenten als derart problematisch, dass keine sichere Zuordnung möglich ist, so werden diese Strukturen von uns als undifferenziert eingestuft (Abbildungen 6.9 A und B auf Seite 79). Dies ist bei 27 Tumoren der Fall.

FRANCIS und JACOBSEN (1983) schreiben dazu folgendes: „Wie auch immer, das histologische Muster unterscheidet sich von Gebiet zu Gebiet und recht oft sind Übergänge in anaplastische Elemente vorhanden, die sich der Klassifikation entziehen.“ Die genannten Autoren bestätigen somit unsere Erfahrung, dass „recht oft“ nicht klassifizierbare Zellformationen in biphasischen pulmonalen Blastomen zu finden sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unsere Ergebnisse in weiten Teilen mit denen anderer Autoren übereinstimmen, wenn man berücksichtigt, dass in den

früheren Studien unter der Diagnose „pulmonales Blastom“ nicht nur die pulmonalen Blastome heutiger Definition, sondern auch die „gut differenzierten fetalen Adenokarzinome (W DFA)“ gefasst wurden.

Die W DFA bestehen ausschließlich aus hochdifferenzierten adenoiden Strukturen, während sich die (biphasischen) pulmonalen Blastome der derzeit gültigen WHO-Klassifikation aus epithelialen, mesenchymalen und manchmal blastomatösen oder undifferenzierten Arealen zusammensetzen.

Die epitheliale Differenzierung kann dabei hochdifferenzierte adenoide Strukturen im Sinne der W DFA und/oder weniger gut differenzierte adenoide, solide, trabekuläre und epidermoide Komponenten umfassen.

Der mesenchymale Anteil setzt sich aus fibrösen, sarkomatösen, myxoiden, chondroiden und glatt-muskulären Arealen zusammen.

Neben diesen beiden Differenzierungsrichtungen sind häufig blastomatöse und undifferenzierte Strukturen anzutreffen, welche aber nicht obligat vorhanden sind.

Für die Diagnose eines pulmonalen Blastoms ist aber auf jeden Fall entweder das Vorhandensein von hochdifferenzierten adenoiden Arealen im Sinne der W DFA oder das Vorkommen von blastomatösen oder an embryonales Mesenchym erinnernden, myxoiden Regionen erforderlich.

Vergleicht man den relativen Anteil der verschiedenen Differenzierungsrichtungen an der Gesamtfläche (Tabelle 6.2 auf Seite 89), so fällt auf, dass in allen Schnitten mesenchymale Formationen nachweisbar sind und dass in 26 Schnitten epitheliale Areale fehlen. Dies kann nur damit begründet werden, dass die epithelialen Strukturen nicht mit dem jeweils untersuchten Schnitt getroffen worden sind. Für die Diagnose eines pulmonalen Blastoms ist der Nachweis von epithelialen Zellgruppen unerlässlich. Folglich müssen auch die Tumoren, aus denen die Schnitte ohne epitheliale Differenzierung stammen, epitheliale Strukturen enthalten haben.

Dies verdeutlicht, wie schwierig sich die richtige histologische Klassifizierung von pulmonalen Blastomen anhand kleiner Biopsieproben gestalten kann. Andererseits lässt sich daraus ableiten, dass mesenchymale Formationen den relativ größeren Flächenanteil an den pulmonalen Blastomen ausmachen. Dieses bestätigt sich auch bei dem Vergleich der Punktschwerpunkte. Das Verhältnis epithelial zu mesenchymal beträgt 79 zu 130 oder 1 zu 1,67. Die mesenchymalen

Zellgruppen nehmen demzufolge eine größere Fläche ein als die epithelialen. Die blastomatösen und undifferenzierten Areale schließlich nehmen jeweils kleinere Flächen in Anspruch.

Hinsichtlich der differentialdiagnostischen Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom bzw. pulmonalen Adenokarzinom muss aufgrund unserer Ergebnisse zunächst festgehalten werden, dass es sich bei den pulmonalen Blastomen um Tumoren mit sehr heterogenen histologischen Wachstumsmustern handelt. Sowohl Mesotheliome als auch Adenokarzinome können Strukturen enthalten, die in Blastomen ebenfalls zu finden sind.

Im Hinblick auf die Abgrenzung pulmonaler Blastome vom pulmonalen Adenokarzinom ist festzustellen, dass der Nachweis von malignen mesenchymalen Strukturen die Diagnose eines pulmonalen Adenokarzinoms ausschließt. Da aber gerade diese Tumorkomponente den relativ gesehen größten Flächenanteil umschließt, wird in größeren repräsentativen Gewebeproben eine Abgrenzung aufgrund dieses Kriteriums möglich sein. Sind aber insbesondere in kleinen Gewebeproben lediglich hochdifferenzierte epitheliale Formationen entsprechend des „gut differenzierten fetalen Adenokarzinoms“ repräsentiert, so kann es sich dabei um die epitheliale Komponente eines pulmonalen Blastoms handeln. Auf dieses Problem weist auch die WHO (1999) in ihren Erläuterungen zu ihrer Klassifikation hin.

In malignen Mesotheliomen können demgegenüber grundsätzlich Knochenbälkchen, an embryonales Mesenchym erinnernde Formationen, Knorpel, epidermoide Formationen, blastomatöse und undifferenzierte Strukturen vorkommen (JONES et al 1985, BROCKMANN 1992, TRAVIS et al 1999). Diese Strukturen sind also keinesfalls spezifisch für pulmonale Blastome. Zwar weicht die Komposition der verschiedenen histologischen Texturen der beiden Tumorentitäten gewöhnlich voneinander ab, insbesondere in kleinen Gewebeproben kann aber allein aufgrund des feingeweblichen Bildes eine Abgrenzung unter Umständen nicht möglich sein.

Betrachtet man schließlich das histologische Wachstumsmuster in Abhängigkeit vom Patientenalter, so ist festzustellen, dass sich Unterschiede zwischen den beiden Tumorentitäten ergeben. Nach BROCKMANN (1992) ist mit steigendem Patientenalter eine relative Zunahme der Mesotheliome mit hohem epithelialen Anteil verbunden. Demgegenüber finden sich in unserem Untersuchungskollektiv in Übereinstimmung mit anderen Autoren pulmonale Blastome mit hohem epithelialelem Anteil vorwiegend bei relativ jungen Patienten. Auch die „gut differenzierten fetalen Adenokarzinome (WDFÄ)“, die der epithelialen Komponente pulmonaler Blastome entsprechen können, finden sich bevorzugt bei jungen Patienten (KOSS et al 1991, LARSEN und SØRENSEN 1996). Dies deutet darauf hin, dass mit steigendem Lebensalter der Patienten hinsichtlich des Anteils von Tumorabschnitten mit epithelialer Differenzierung in Mesotheliomen ein Anstieg und bei pulmonalen Blastomen ein Rückgang zu verzeichnen ist.

4.5 Histochemische Befunde

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung primärer und sekundärer Pleuratumoren, speziell zur Abgrenzung des Mesothelioms von den vorwiegend peripher gelegenen Adenokarzinomen werden besonders zwei histochemische Verfahren eingesetzt. Dies ist zum einen die PAS-Reaktion mit und ohne Diastase-Vorbehandlung (PAS-/Diastase-PAS-Reaktion) zum Nachweis von Glykogen und epithelialelem Schleim und zum anderen die Alzianblau-Reaktion mit und ohne Hyaluronidase-Vorbehandlung (Alzianblau-/Hyaluronidase-Alzianblau-Reaktion) zum Nachweis von Hyaluronsäure und anderen sauren Mucopolysacchariden.

PAS-/Diastase-PAS-Reaktion

Bei der PAS(periodic acid Schiff)-Reaktion werden zwei nahe beieinanderstehende Aldehydgruppen mittels fuchsinschweflicher Säure rot dargestellt. Kohlenhydrate, Acetalphosphatide, Cerebroside, Kerasin, Ganglioside,

Glykoproteide und Mukoproteide zeigen eine positive Reaktion, nicht jedoch saure Mucopolysaccharide (BURCK 1973).

Bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom wird die PAS-/Diastase-PAS-Reaktion zum Nachweis von Glykogen und epitheliale Schleim eingesetzt. Sowohl für den Glykogen- als auch für den Schleimnachweis ist allein eine intrazytoplasmatische Reaktion zu verwenden, da die Basalmembranstrukturen mancher Mesotheliome neutrale Mucopolysaccharide enthalten, die mittels der PAS-Reaktion rot darstellbar sind (BROCKMANN 1992). Extrazelluläre Anfärbungen werden deshalb nicht in die Wertung einbezogen.

Glykogen wird mithilfe der PAS-/Diastase-PAS-Reaktion folgendermaßen nachgewiesen: Glykogenmoleküle enthalten als Kohlenhydrate viele dichtgelagerte Aldehydgruppen und werden durch die PAS-Reaktion deshalb rot dargestellt. Ein sicherer Glykogennachweis lässt sich allerdings erst durch einen negativen Reaktionsausfall nach Diastase-Vorbehandlung der Schnitte belegen. Glykogen wird durch Diastase abgebaut und dadurch der dichtgelagerten Aldehydgruppen beraubt, die für einen positiven Reaktionsausfall der PAS-Reaktion obligat sind. Glykogenhaltige Zellen, die sich mittels der PAS-Reaktion rot darstellen lassen, zeichnen sich also nach Diastase-Vorbehandlung durch ein farbloses, bzw. stark farbabgeschwächtes Zytoplasma aus.

Bei BROCKMANN (1992) findet sich in 27 von 37 Mesotheliomen (73 %) des Operationsgutes Glykogen, hingegen nur in zwei von 20 Adenokarzinomen (10 %). Der Nachweis von Glykogen spricht bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des Mesothelioms vom pulmonalen Adenokarzinom somit eher für das Vorliegen eines Mesothelioms, schließt ein Adenokarzinom jedoch nicht aus. Die Beschränkung auf die Ergebnisse des Operationsgutes erfolgt, weil es sich bei mehr als 90 % der von uns histochemisch untersuchten pulmonalen Blastome gleichfalls um Operationsgut handelt.

In 18 der von uns histochemisch untersuchten 21 pulmonalen Blastome (86 %) kann, meist in adenoiden Strukturen, Glykogen nachgewiesen werden

(Abbildungen 6.10 A und B auf Seite 80). Dabei findet sich das Glykogen immer nur in kleinen Tumorabschnitten, nie nehmen die glykogenhaltigen Zellen mehr als 10 % der Tumorschnittfläche ein.

KOSS et al (1991) weisen in sämtlichen von ihnen untersuchten Blastomen reichlich Glykogen nach und zwar in den Zellen, die die gut differenzierten Drüsen der WDFA bilden. Sie erklären damit das helle und klare Zytoplasma dieser Zellen. Auch die von den Autoren untersuchten biphasischen Blastome enthalten Glykogen, denn ihre epitheliale Komponente besteht ausschließlich aus WDFA-entsprechenden Strukturen.

Ein Grund, warum die von uns untersuchten pulmonalen Blastome in einem geringeren Prozentsatz und wohl auch in einem geringeren Ausmaß Glykogen enthalten, könnte der geringere Differenzierungsgrad der epithelialen Komponente in den von uns untersuchten Blastomen sein. Während die epitheliale Komponente der von KOSS et al (1991) untersuchten Blastome aus wohldifferenzierten drüsigen Strukturen besteht, ist die epitheliale Komponente der von uns untersuchten Blastome aus soliden, trabekulären, epidermoiden und adenoiden Strukturen zusammengesetzt. Nur in wenigen von uns histochemisch untersuchten Tumoren können wir gut differenzierte adenoide Strukturen beobachten, so dass dieser Umstand den geringeren Glykogengehalt unserer Blastome erklären könnte.

Auch BROCKMANN (1992) kann bei den von ihm untersuchten Mesotheliomen des Operationsgutes eine Abhängigkeit der Intensität des Glykogennachweises vom Differenzierungsgrad der epithelialen Komponente belegen. Je höher der Differenzierungsgrad der epithelialen Komponente, desto stärker ist die Intensität des Glykogennachweises.

Wir müssen allerdings einräumen, dass in den von uns untersuchten Schnitten kein Zusammenhang zwischen zunehmender Differenzierung der epithelialen Komponente und vermehrtem Glykogennachweis zu belegen ist. Dieser fehlende Zusammenhang kann teilweise mit unterschiedlichen Fixierungszeiten der verschiedenen Präparate in der wässrigen Lösung des Formalin erklärt werden. Durch die Fixierung des Untersuchungsgutes in wässrigen Lösungen kommt es zu einem Herauslösen des Glykogens, abhängig von der Dauer der Fixierung (BROCKMANN 1992). Wurden nun die wenigen Präparate mit hochdifferenzierten

adenoiden Strukturen länger als die restlichen Präparate fixiert, so könnte dies den fehlenden Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Glykogennachweis erklären. Angaben zur Fixierungsdauer unserer Präparate waren leider nicht zu eruieren.

Epithelialer Schleim, der im Gegensatz zu den Schleimsubstanzen des Bindegewebes aus neutralen Mucopolysacchariden besteht, wird ebenfalls durch die PAS-Reaktion rot dargestellt, aber im Gegensatz zu Glykogen nicht durch Diastase gespalten. Epithelialer Schleim wird deshalb nach Diastase-Vorbehandlung ebenso rot dargestellt wie ohne Diastase-Vorbehandlung.

BROCKMANN (1992) kann in keinem der von ihm untersuchten 100 Mesotheliome epithelialen Schleim nachweisen, wohingegen dies bei sämtlichen 20 Adenokarzinomen der Fall ist. Der Nachweis von epithelialem Schleim schließt nach gängiger Lehrmeinung die Diagnose eines Mesothelioms aus und spricht für das Vorliegen eines Adenokarzinoms (ADAMS und UNNI 1984, CIBAS et al 1987).

In fünf von 21 pulmonalen Blastomen (24 %) können wir vereinzelte intrazytoplasmatische PAS-positive, Diastase-resistente Vakuolen belegen. Ein extrazytoplasmatischer Nachweis von Schleim, z. B. in Lumina neoplastischer Drüsen, ist zwar in mehr Fällen möglich, aus den oben genannten Gründen verwerten wir aber nur intrazytoplasmatisch gelegene Schleimdepots.

KOSS et al (1991) erwähnen zwar keine intrazytoplasmatischen Schleimvakuolen, beobachten aber oft kleine Mengen an Schleim in den neoplastischen Drüsenlumina. Da es sich bei den pulmonalen Blastomen meist um vom tumorfreien Lungengewebe gut abgegrenzte Tumoren handelt, muss dieser Schleim wenigstens bei einem Teil dieser Fälle vom Tumor gebildet worden sein. Bevor dieser Schleim in die Drüsenlumina abgegeben wurde, muss er also vorher als intrazytoplasmatische Schleimvakuolen im Tumor vorgelegen haben. Somit werden unsere Beobachtungen durch die Ergebnisse von KOSS et al (1991) weitgehend bestätigt.

KOSS (1995) schreibt zwar, dass der Nachweis intrazellulärer Schleimdepots in pulmonalen Blastomen ungewöhnlich sei. Da wir die intrazytoplasmatischen

Schleimvakuolen aber nur in fünf von 21 Fällen und in diesen fünf Schnitten nur vereinzelt beobachten können, widerspricht das nicht unseren Ergebnissen.

Da intrazytoplasmatische Schleimvakuolen in Adenokarzinomen und nicht in Mesotheliomen vorkommen, steht also ein Teil der von uns untersuchten Blastome im Hinblick auf die Produktion von epithelialem Schleim den Adenokarzinomen näher als den Mesotheliomen.

Hinsichtlich der Produktion von Glykogen und epithelialem Schleim lässt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Die von uns untersuchten pulmonalen Blastome enthalten teils Glykogen, teils epithelialen Schleim. In einigen Fällen kann sowohl Glykogen als auch epithelialer Schleim in ein und demselben Schnitt nachgewiesen werden. Ein Teil der pulmonalen Blastome vereinigt also ein Charakteristikum der Mesotheliome, nämlich intrazytoplasmatische Glykogendepots, und ein Charakteristikum der Adenokarzinome, nämlich die Produktion und intrazytoplasmatische Deposition von epithelialem Schleim, in sich. Dies deutet auf eine Zwischenstellung des pulmonalen Blastoms zwischen Adenokarzinom und Mesotheliom hin.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung von pulmonalem Blastom, Mesotheliom und pulmonalem Adenokarzinom mit Hilfe der PAS-/Diastase-PAS-Reaktion ist nur in Einzelfällen möglich. Beim Nachweis von epithelialem Schleim kann ein Mesotheliom ausgeschlossen werden, jedoch enthalten nur wenige pulmonale Blastome Schleimsubstanzen. Der Glykogenreichtum in den WDF-Strukturen der pulmonalen Blastome kann zwar theoretisch ein Hinweis auf die Abgrenzung von den pulmonalen Adenokarzinomen sein, der Einfluss der Fixierung auf den Reaktionsausfall ist aber zu berücksichtigen.

Abschließend ist festzustellen, dass die pulmonalen Blastome hinsichtlich der Produktion von Glykogen und epithelialem Schleim eine Zwischenstellung zwischen pulmonalen Adenokarzinomen und Mesotheliomen einnehmen.

Alcianblau-/Hyaluronidase-Alcianblau-Reaktion

Die Alcianblau-/Hyaluronidase-Alcianblau-Reaktion wird bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der Mesotheliome von den

Adenokarzinomen zum Nachweis der Hyaluronsäure eingesetzt. Hyaluronsäure wird durch die Alzianblau-Reaktion blau angefärbt. Durch die Hyaluronidase-Vorbehandlung wird die Hyaluronsäure abgebaut und lässt sich durch die Alzianblau-Reaktion nicht mehr anfärben.

Auch bei dieser histochemischen Untersuchung ist allein eine intrazytoplasmatische Reaktion zu bewerten, da sowohl normales Bindegewebe als auch das Stroma von Mesotheliomen und Adenokarzinomen eine positive Alzianblau-Reaktion zeigen, die nach Hyaluronidase-Vorbehandlung verschwindet (BROCKMANN 1992). Extrazytoplasmatische Anfärbungen werden deshalb auch bei den von uns untersuchten pulmonalen Blastomen als unspezifisch betrachtet. Bei der Alzianblau-Reaktion werden neben der Hyaluronsäure auch andere Glykosaminoglykane angefärbt. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch eine Hyaluronidase-Vorbehandlung nicht in ihrer Anfärbbarkeit beeinträchtigt werden, also Hyaluronidase-resistent sind.

BROCKMANN (1992) kann bei 71 der von ihm untersuchten 100 Mesotheliome intrazytoplasmatische Alzianblau-positive Vakuolen beobachten, die nach Hyaluronidase-Vorbehandlung in 65 Fällen ihre Anfärbung verlieren und in sechs Fällen eine nur noch schwache Anfärbung zeigen. Diese in Mesotheliomen beobachteten hyaluronsäurehaltigen Vakuolen kann er in den von ihm untersuchten 20 Adenokarzinomen nicht belegen. Die in Adenokarzinomen beobachteten Vakuolen enthalten Hyaluronidase-resistentes Material, also Schleim, der nicht überwiegend Hyaluronsäure oder Chondroitinsulfat enthält. Der Nachweis von Alzianblau-positiven Vakuolen, die nach Hyaluronidase-Vorbehandlung keine oder nur noch eine schwache Reaktion zeigen, ist im Gegensatz zu Mesotheliomen in Adenokarzinomen nicht möglich (MARTENSON et al 1984, WARNOCK et al 1988).

Auch in den von uns untersuchten 21 pulmonalen Blastomen lassen sich in keinem Fall Alzianblau-positive, Hyaluronidase-sensible Vakuolen belegen. Dagegen lassen sich in den epithelialen Abschnitten von fünf Blastomen vereinzelte Alzianblau-positive, Hyaluronidase-resistente Vakuolen belegen (Abbildungen 6.11 A und B auf Seite 81), also Vakuolen, die andere Glykosaminoglykane als Hyaluronsäure oder Chondroitinsulfat enthalten. Diese

treten beim Mesotheliom normalerweise nicht auf, schließen ein Mesotheliom jedoch nicht aus. Für die Diagnose eines Mesothelioms wird aber auf jeden Fall eine Abschwächung der Färbung nach Hyaluronidase-Vorbehandlung gefordert (BROCKMANN 1992), die bei den von uns in den Blastomen beobachteten Vakuolen nicht zu belegen ist.

Das Auftreten von Alzianblau-positiven Vakuolen, die nach Hyaluronidase-Vorbehandlung keinerlei Farbabschwächungen zeigen, kann somit als ein Unterscheidungskriterium zwischen pulmonalen Blastomen und Mesotheliomen herangezogen werden. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass die erwähnten Vakuolen sehr vereinzelt auftreten und zum Teil nur eine einzelne Vakuole pro Schnitt zu sehen ist.

Für dieses Unterscheidungskriterium ist demnach eine sehr sorgfältige Untersuchung notwendig. Des Weiteren treten die Vakuolen bei weniger als 25 % der untersuchten Tumoren auf, so dass dieses Unterscheidungsmerkmal nur bei einem Teil der Fälle hilfreich ist.

Da Alzianblau-positive, Hyaluronidase-resistente Vakuolen auch in pulmonalen Adenokarzinomen auftreten, gestattet dieser Befund nicht die Abgrenzung der beiden Tumorgruppen.

Das Auftreten von Hyaluronsäure-resistenten, Alzianblau-positiven Vakuolen und das Fehlen von Hyaluronsäure-sensiblen, Alzianblau-positiven Vakuolen spricht dafür, dass die pulmonalen Blastome hinsichtlich der Zusammensetzung der von Ihnen produzierten Schleimsubstanzen den Adenokarzinomen näher stehen als den Mesotheliomen.

4.6 Immunhistochemische Befunde

Keratin (KL 1)

Säugetierzellen werden von einem Faserproteinsystem, dem sogenannten Zytoskelett, in Form gehalten. Die intermediären Filamente, die in fünf

unterschiedliche immunologische und biochemische Gruppen, nämlich Zytokeratine, Vimentin, Desmin, Neurofilamente und Gliafilamentproteine, eingeteilt werden, bilden einen Teil dieses Systems (FRANKE et al 1978, LAZARIDES 1980, OSBORN und WEBER 1983).

Wichtig ist dabei die hohe Gewebsspezifität der Zytokeratine für eine epitheliale Differenzierung in vivo, die auch in malignen Neubildungen erhalten bleibt. Der immunhistochemische Nachweis von Zytokeratinen ist somit ein Hinweis auf den epithelialen Ursprung einer Neoplasie (RAMAEKERS et al 1983).

Der Antikörper KL 1, der in der vorliegenden Studie benutzt wird, richtet sich gegen eine große Gruppe von niedermolekularen Zytokeratin-Polypeptiden. Sein Reaktionsspektrum umfasst alle epithelialen Zellen von humanem Gewebe unter anderem in Epidermis, Thymus, Schilddrüse, Bronchial- und Intestinalmukosa (VIAC et al 1983).

Hinsichtlich der Reaktivität des Antikörpers gegenüber Mesotheliomen und Adenokarzinomen lässt sich folgendes sagen:

BROCKMANN (1992) erzielt bei allen von ihm untersuchten 100 Mesotheliomen, auch den „rein“ sarkomatösen, sowie den 20 pulmonalen Adenokarzinomen eine positive Reaktion mit dem Antikörper KL 1. Dies bestätigt die Ergebnisse von GOSH et al (1987), die ebenfalls bei sämtlichen sieben Mesotheliomen sowie bei vier Adenokarzinomen positive Reaktionen nachweisen können. In der Studie von BROWN et al (1993) ist eine Übersicht der Ergebnisse von 18 Untersuchungen zu finden, welche sich mit der Unterscheidung von Mesotheliomen und Adenokarzinomen unter Zuhilfenahme von Keratinantikörpern beschäftigen. Addiert ergeben sich sowohl bei den Mesotheliomen als auch bei den Adenokarzinomen in 82 % der Fälle positive Reaktionen. Hierbei muss der Einfluss verschiedener Antikörper mit verschiedenen Zytokeratin-Polypeptid-Spektren und verschiedener, eventuell unzureichender Fixierungs- und Inkubationsbedingungen berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mesotheliome und Adenokarzinome in ähnlich hohen prozentualen Anteilen mit Antikörpern gegen Keratin reagieren.

Auch die von uns untersuchten pulmonalen Blastome reagieren in einem hohen Prozentsatz, nämlich in 86 % der Fälle (18 von 21 Fällen) mit dem Antikörper KL 1

(Abbildungen 6.12 und 6.13 auf Seite 82). In den drei Fällen, bei denen eine positive Reaktion mit dem Antikörper nicht zu belegen ist, sind epitheliale Strukturen in dem getesteten Schnittpräparat nicht erfasst. Da es sich hier um einen Marker handelt, der vorwiegend mit epithelialen Strukturen reagiert, wird die überwiegende Anfärbung von epithelialen Anteilen pulmonaler Blastome verständlich. Dass in drei Fällen mesenchymale Formationen markiert sind, stimmt mit den Erfahrungen von YOUSEM et al (1990) überein, die bei vier von sieben untersuchten biphasischen Blastomen fokale positive Reaktionen in den mesenchymalen Formationen beschreiben. Eine denkbare Erklärung für die Tatsache, dass die mesenchymalen Komponenten der von YOUSEM et al (1990) charakterisierten pulmonalen Blastome in einem größeren Prozentsatz als die unsrigen mit Keratin-Antikörpern reagieren, ist in der Verwendung von Antikörpern mit unterschiedlichen Antigenepitopspektren zu sehen.

Auch die Ergebnisse hinsichtlich des epithelialen Anteils stimmen mit den Erfahrungen anderer Autoren überein. Sowohl YOUSEM et al (1990) als auch KOSS et al (1991) beobachten eine starke Reaktivität der drüsigen Strukturen bzw. der epithelialen Komponente pulmonaler Blastome gegenüber Keratin-Antikörpern. Aber auch KOSS et al (1991) können nur, ähnlich wie in unserer Untersuchung, 95 % der von ihnen untersuchten pulmonalen Blastome markieren. In den von uns charakterisierten Blastomen sind allerdings nur selten die hochdifferenzierten drüsigen Strukturen im Sinne der WDFFA zu finden, deren starke positive Reaktion von den oben genannten Autoren beschrieben wird.

Die von uns beobachteten überwiegend stark reagierenden Formationen bestehen meist aus Bändern, Nestern oder Strängen von epithelialen Zellen. Dies deutet darauf hin, dass die Expressierung von Keratin-Polypeptiden nicht nur eine Differenzierungsleistung von hochdifferenzierten epithelialen Zellen ist, sondern dass auch niedrigerer differenzierte epitheliale Zellen Keratine enthalten.

Im Hinblick auf die differentialdiagnostische Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom bzw. Adenokarzinom mit Hilfe von KL 1 bzw. Keratin-Antikörpern lässt sich folgendes feststellen:

Die Abgrenzung dieser drei Tumorentitäten ist mit einem Keratin-Antikörper, der ein breites Spektrum von Zytokeratin-Polypeptiden erfasst, wie dem Antikörper KL

1 im Allgemeinen wegen der großen Ähnlichkeit des Reaktionsverhaltens gegenüber diesen Tumoren nicht möglich.

HEA 125

Mit dem Antikörper HEA (Humaner Epithelialer Antikörper) 125 wird ein in normalen Epithelien häufig vorkommendes, epithelspezifisches Gen Egp 34 nachgewiesen, das zuverlässig auch von Karzinomen exprimiert wird. Der Antikörper reagiert mit einem von diesem Gen codierten Zelloberflächen-Glykoproteid von 34 kD, das an den baso-lateralen Zelloberflächen nachzuweisen ist (MÖLLER et al 1986). Als positive Kontrollen bieten sich die Bronchialepithelien und die Pneumozyten an (MOMBURG et al 1987). Ein weiteres Charakteristikum dieses Antikörpers ist seine hohe Empfindlichkeit gegenüber einer Gewebealteration. BROCKMANN (1992) stellt fest, dass an Gewebe, welches länger als 180 Tage fixiert wurde, keine Reaktion mehr zu erzielen ist.

Bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Thoraxtumoren hat sich HEA 125 als hilfreich zur Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom erwiesen. In der Untersuchung von BROCKMANN (1992) reagieren 21 % der Mesotheliome und 100 % der Adenokarzinome positiv. Dabei ist nach seinen Untersuchungen die Antigen-Expression in pulmonalen Adenokarzinomen so stark, dass sich eine positive Reaktion selbst bei Präparaten erzielen lässt, bei denen die obligat positiv reagierenden Strukturen keine erkennbare Interaktion mit dem Antikörper mehr zeigen. Durch die Gewebealteration ist demnach ein so großer Teil der Antigenepitope zerstört worden, dass in tumorfreiem Gewebe keine Reaktion mehr nachzuweisen ist. Die Wechselwirkungen dieser Adenokarzinome mit HEA 125 deuten darauf hin, dass diese Tumoren das von dem Antikörper erkannte Glykoproteid in einem stärkeren Ausmaß exprimieren als die als positive Kontrolle dienenden Formationen.

MOCH et al (1993) kommen zu vergleichbaren Ergebnissen und können die starke Expression des von HEA 125 identifizierten Antigens in Adenokarzinomen bestätigen. 83 % der Adenokarzinome zeigen Wechselwirkungen gegenüber dem Antikörper, wogegen sich nur 4 % der Mesotheliome anfärben lassen.

Das von HEA 125 markierte Antigenepitop wird demnach von Adenokarzinomen in einem wesentlich größeren Ausmaß exprimiert als von Mesotheliomen. Eine positive immunhistochemische Reaktion gegenüber diesem Antikörper deutet also auf ein Adenokarzinom hin, schließt ein Mesotheliom allerdings nicht aus.

Die von uns untersuchten pulmonalen Blastome zeigen in 15 von 21 Fällen (71 %) eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper HEA 125 (Abbildungen 6.14 und 6.15 auf Seite 83). Sämtliche Farbreaktionen sind in epithelialen bzw. blastomatösen oder undifferenzierten, in keinem Fall in mesenchymalen Abschnitten zu beobachten. Dies wird vor dem Hintergrund verständlich, dass es sich bei dem Antikörper, wie schon der Name HEA (Humaner Epithelialer Antikörper) deutlich macht, um einen Marker handelt, der mit epithelialen Strukturen reagiert.

Pulmonale Blastome zeigen somit in einem großen Anteil der Fälle eine positive Reaktion mit einem Antikörper, der eine wesentlich größere Reagibilität mit Adenokarzinomen als mit Mesotheliomen besitzt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass pulmonale Blastome hinsichtlich der Expression des von HEA 125 erkannten Antigens den Adenokarzinomen näher stehen als den Mesotheliomen. Darauf deuten nicht nur die Häufigkeit einer positiven Reaktion, sondern auch das Reaktionsmuster hin. Wie BROCKMANN (1992) beschreibt, zeigen die Mesotheliome ausschließlich eine membranständige Reaktion, während ein kleiner Teil der Adenokarzinome zusätzlich zur membranständigen eine diffuse Anfärbung des Zytoplasmas erkennen lässt. Auch bei den von uns untersuchten pulmonalen Blastomen können wir bei einem Teil der markierten Zellen diese Zytoplasmaanfärbung beobachten. Unsere Ergebnisse weisen also hinsichtlich der Reagibilität gegenüber HEA 125 auf eine größere Verwandtschaft der pulmonalen Blastome mit den pulmonalen Adenokarzinomen als mit den Mesotheliomen hin.

Im Hinblick auf die Bedeutung des Antikörpers HEA 125 für die differentialdiagnostische Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom bzw. Adenokarzinom lässt sich folgendes sagen:

Die positive immunhistochemische Reaktion eines Tumors mit dem Antikörper HEA 125 spricht eher für das Vorliegen eines Blastoms bzw. Adenokarzinoms. Ein Mesotheliom wird hierdurch jedoch nicht ausgeschlossen. Für die Unterscheidung eines pulmonalen Blastoms vom Adenokarzinom ist der Antikörper nicht geeignet, da die Unterschiede der Reaktionsmuster dieses Markers gegenüber diesen beiden Tumoren nicht signifikant genug sind.

Leu M1

Bei dem Antikörper Leu M1 handelt es sich um einen IgM-Antikörper, der das Bronchialepithel, die Bronchialwanddrüsen sowie Granulozyten und Makrophagen markiert (HANSON und GAJL-PECZALSKA 1988). Er reagiert dabei mit Lacto-N-Fucopentose III, auch X-Hapten genannt, dem Zuckerrest eines 150000 D schweren Glykoproteids, das unter anderem in Sternberg-Reed-Zellen, Hodgkinzellen und interdigitierenden Retikulumzellen vorkommt. Er wurde ursprünglich als Marker für ein myelo-monozytäres Differenzierungsantigen beschrieben (HANJAN et al 1982). Später stellte sich heraus, dass auch Karzinome dieses Antigen besitzen (PINKUS und SAID 1986).

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Thoraxtumoren wird Leu M1 bei der Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom eingesetzt. In den Arbeiten von MOCH et al (1993) und BROCKMANN (1992) sind Übersichten über Untersuchungen zu finden, welche die differentialdiagnostische Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom mit einer Reihe von Antikörpern, unter anderem mit Leu M1, beinhalten.

MOCH et al (1993), die in keinem der von ihnen untersuchten 27 Mesotheliome eine Reaktion gegenüber dem Antikörper Leu M1 beobachten können, führen acht Untersuchungen auf, in denen ebenfalls kein Mesotheliom reagiert. Lediglich in einer von ihnen erwähnten Studie sind 8 % der Mesotheliome positiv.

BROCKMANN (1992), der in 17 von 100 untersuchten Mesotheliomen eine Reaktivität gegenüber dem Antikörper Leu M1 belegt, weist auf sieben Studien hin, in welchen kein Mesotheliom Reaktivität zeigt. In zwei von ihm erwähnten

Untersuchungen erweisen sich jeweils 5 % der charakterisierten Mesotheliome als reaktiv.

Die Ergebnisse von BROCKMANN (1992) bestätigen somit nicht uneingeschränkt die Erfahrungen anderer Autoren. Als möglichen Grund für diese Unterschiede führt er die gelegentlich problematische Interpretation des Reaktionsausfalls an. Die Abgrenzung von Tumorzellen gegenüber Leu M1-positiven Makrophagen sei nicht immer mit Sicherheit möglich. Mesotheliome zeigen also, wenn überhaupt, nur in einem sehr geringen Prozentsatz Wechselwirkungen mit dem Antikörper Leu M1.

Im Hinblick auf die Reaktivität der Adenokarzinome mit dem Antikörper Leu M1 weisen die Ergebnisse der uns vorliegenden Studien eine größere Spannbreite auf als die der Mesotheliome. Die Angaben der Häufigkeit Leu M1-positiver Adenokarzinome reichen von 36 % bis zu 100 %. Die in den von BROCKMANN (1992) erwähnten Untersuchungen charakterisierten Adenokarzinome erweisen sich zusammengefasst in 72 % der Fälle als reaktiv. Er selbst kann in 95 % der Adenokarzinome eine positive Reaktion belegen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das von Leu M1 erkannte X-Hapten von Adenokarzinomen in einem weitaus größeren Prozentsatz exprimiert wird als von Mesotheliomen. Eine positive immunhistochemische Reaktion spricht somit eher für das Vorliegen eines Adenokarzinoms, schließt jedoch ein Mesotheliom nicht aus.

Fünf der von uns untersuchten 21 pulmonalen Blastome (24 %) zeigen eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper Leu M1 (Abbildung 6.16 auf Seite 84). In keinem Fall reagiert der mesenchymale Anteil, sondern entweder die undifferenzierte oder die epitheliale Komponente. Diese Beobachtung wird vor dem Hintergrund verständlich, dass das von Leu M1 erkannte X-Hapten vorwiegend in epithelialen Strukturen zu finden ist. Neben den Granulozyten und Monozyten tritt der Antikörper nämlich auch mit Bronchialepithel und Bronchialwanddrüsen, also Formationen epithelialer Natur, in Wechselwirkung (HANSON und GAJL-PECZALSKA 1988).

Bei den fünf mit dem Antikörper Leu M1 positiv reagierenden pulmonalen Blastomen zeigt sich fast ausschließlich eine Anfärbung kleiner Zellgruppen bzw. einzelner Zellen, nicht jedoch von größeren Tumorarealen. Die angefärbten Tumorzellen von obligat angefärbten Granulozyten und Makrophagen zu unterscheiden, gestaltet sich mitunter problematisch. Im Zweifelsfall werden die Reaktionen als nicht spezifisch gewertet.

Im Hinblick auf die prozentuale Häufigkeit der Expression des von Leu M1 erkannten X-Haptens bewegen sich die von uns untersuchten Blastome zwischen den Mesotheliomen und den pulmonalen Adenokarzinomen. In Bezug auf diese Reaktion nehmen die pulmonalen Blastome folglich eine Zwischenstellung zwischen pulmonalen Adenokarzinomen und Mesotheliomen ein.

Im Hinblick auf die Verwendbarkeit des Antikörpers Leu M1 zur differentialdiagnostischen Abgrenzung pulmonaler Blastome von Mesotheliomen bzw. pulmonalen Adenokarzinomen ist folgendes festzustellen:

Eine positive immunhistochemische Reaktion deutet auf ein pulmonales Blastom bzw. Adenokarzinom hin, schließt ein Mesotheliom jedoch nicht aus. Eine negative Reaktion hingegen ist weniger aussagekräftig. Sie deutet zwar eher auf das Vorliegen eines Mesothelioms hin, schließt aber ein pulmonales Blastom keinesfalls aus. Lediglich das Vorliegen eines Adenokarzinoms wird hierdurch unwahrscheinlich, jedoch ebenfalls nicht ausgeschlossen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Einsatz von Leu M1 bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom bzw. Adenokarzinom alleine nicht ausreichend ist.

BMA 120

Der von ALLES und BOSSLET (1986) erstmals angewandte monoklonale Antikörper moab-BW-200, im späteren Verlauf als BMA 120 bezeichnet, erkennt ein Antigenepitop, welches von humanen neoplastischen und nicht-neoplastischen Endothelzellen exprimiert wird. Mit diesem Antikörper markieren die genannten Autoren normale und neoplastische Endothelzellen in einer Reihe von Tumoren

verschiedenster Organe. Das von dem Antikörper erkannte Epitop ist resistent gegen Formaldehyd-Fixation und sitzt auf einem 200 kD schweren Glykoprotein.

Auch die neoplastischen und nicht-neoplastischen Endothelien in unseren Tumorschnitten reagieren in allen Fällen positiv (Abbildung 6.17 auf Seite 84). Dadurch wird die ebenfalls von DANZIGER (1970), PEACOCK und WHITWELL (1976) und CHAUDHURI et al (1972) beschriebene starke Vaskularisation mancher Blastome mit dünnwandigen Blutgefäßen hervorgehoben.

Die Abgrenzung quer getroffener Blut- oder Lymphgefäße von spezifischen Reaktionen, besonders des mesenchymalen Anteils, gestaltet sich mitunter schwierig. Im Zweifelsfall werden die Anfärbungen als unspezifisch eingestuft.

BERGHÄUSER et al (1989) verwenden BMA 120 zur Abgrenzung von Mesotheliomen gegenüber Adenokarzinomen. Bei 50 % der von ihnen untersuchten 30 Mesotheliome kann in epithelial differenzierten Tumorzellen eine Koexpression von Antigenen beobachtet werden, die mit Keratinantikörpern und BMA 120 in Wechselwirkung treten. In keinem der 20 untersuchten Adenokarzinome ist dies der Fall. Bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der Mesotheliome von Adenokarzinomen ist die Expression von mit BMA 120 reagierenden Antigenstrukturen ein Hinweis auf das Vorliegen eines malignen Mesothelioms (BERGHÄUSER et al 1989).

Diese Ergebnisse können MOCH et al (1993) jedoch nicht bestätigen. In ihrer Studie lassen sich nur vier von 27 Mesotheliomen und eines von 24 Adenokarzinomen mit dem Antikörper BMA 120 markieren. Demzufolge wäre BMA 120 nicht für die Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom geeignet.

Die Diskrepanz im Ergebnis der beiden Studien ist durch unterschiedliche Fixierungsmedien bedingt. Der Unterschied im Reaktionsverhalten mit dem Antikörper BMA 120 bei Mesotheliomen und Adenokarzinomen ist nämlich auf eine unterschiedliche Glukosylierung des Antigenepitops bei den beiden Tumorentitäten zurückzuführen. Während sich bei dem das Antigenepitop tragenden Glykoprotein in den Adenokarzinomen Galaktose-Reste nachweisen lassen, ist dies bei den Mesotheliomen nicht der Fall. Werden nun die Mesotheliome oder Adenokarzinome in Formaldehyd fixiert, so wirkt sich die

unterschiedliche Glukosilierung dahingehend aus, dass durch die Formaldehyd-Fixierung das Antigenepitop der Adenokarzinome für BMA 120 unkenntlich gemacht wird, während dies bei den Antigenepitopen der Mesotheliome und der Endothelzellen nicht der Fall ist. Nach Formaldehyd-Fixierung ist in Adenokarzinomen deshalb keine Reaktion gegenüber BMA 120 zu beobachten, während sich die Endothelien und die Mesotheliome mit dem Antikörper markieren lassen. Die Reaktion der Mesotheliomzellen ist dabei als membranständig zu bezeichnen. Werden die Adenokarzinome nicht in Formaldehyd fixiert, so lässt sich eine vorwiegend zytoplasmatische Reaktion mit BMA 120 beobachten (BERGHÄUSER, persönliche Mitteilung).

Für die Interpretation unserer Ergebnisse wäre es nun wichtig zu wissen, ob die von uns charakterisierten pulmonalen Blastome in Formaldehyd fixiert wurden. Dies lässt sich retrospektiv anhand der zur Verfügung stehenden Informationen nicht eruieren, bei den meisten Fällen muss jedoch davon ausgegangen werden.

In elf von 21 der von uns charakterisierten pulmonalen Blastome (52%) kann eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper BMA 120 belegt werden (Abbildung 6.17 auf Seite 84). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um fokale Anfärbungen kleiner Zellgruppen.

Acht Reaktionen können in epithelialen, fünf in mesenchymalen Strukturen nachgewiesen werden. In einem Fall erweisen sich sowohl epitheliale als auch mesenchymale Komponenten als reaktiv.

Eine denkbare Erklärung für die Tatsache, dass epitheliale und mesenchymale Zellgruppen mit BMA 120 markiert werden, ist die verwandtschaftliche Beziehung der Endothelien sowohl mit epithelialen als auch mit mesenchymalen Strukturen. Endothelzellen können von allen drei Keimblättern gebildet werden, so dass Zellen epithelialer wie mesenchymaler Differenzierung Antigene exprimieren können, welche von Endothelmarkern wie BMA 120 erkannt werden.

Die Exprimierung dieses von BMA 120 erkannten Antigenepitops nach erfolgter Fixierung in Formaldehyd ist nach BERGHÄUSER bei der Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom ein Hinweis auf das Vorliegen eines

Mesothelioms. Die mithilfe von BMA 120 markierten kleinen Zellgruppen in den von uns untersuchten Blastomen stehen demnach den Mesotheliomen näher als den Adenokarzinomen.

BERGHÄUSER beschreibt allerdings ausschließlich membranständige Reaktionen, wohingegen wir neben den membranständigen Anfärbungen auch zytoplasmatische Markierungen, wie sie sonst nur in nicht mit Formaldehyd behandelten Adenokarzinomen vorkommen, beobachten (Abbildung 6.17 auf Seite 84). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass das von unseren pulmonalen Blastomen exprimierte Antigenepitop zwar eine den Mesotheliomen ähnliche Glukosilierung aufweist, so dass dieses Epitop auch nach Formaldehyd-Fixierung von BMA 120 erkannt wird. Dieses Antigen weist aber nicht das gleiche membranständige Verteilungsmuster wie bei den Mesotheliomen, sondern ein normalerweise in Adenokarzinomen zu beobachtendes zytoplasmatisches Verteilungsmuster auf. Dies wäre ein Hinweis darauf, dass das pulmonale Blastom eine Zwischenstellung zwischen Mesotheliom und Adenokarzinom einnimmt.

Im Hinblick auf die Verwendung von BMA 120 bei Fragestellungen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des malignen diffusen Mesothelioms vom pulmonalen Adenokarzinom lässt sich folgendes sagen:

Den Ergebnissen von BERGHÄUSER zufolge ist BMA 120 zwar durchaus brauchbar bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Mesotheliomen und Adenokarzinomen. Als Voraussetzung dafür ist allerdings eine Formaldehyd-Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials zu fordern. Durch diese Behandlung werden die Antigenepitope, welche nach dem Muster der Adenokarzinome glukosiliert sind, für BMA 120 unkenntlich gemacht, so dass nach Formaldehyd-Behandlung nachgewiesene immunhistochemische Reaktionen mit BMA 120 als Hinweis für das Vorliegen eines Mesothelioms gewertet werden dürfen.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom Mesotheliom und Adenokarzinom ist BMA 120 im Einzelfall nicht geeignet.

HBME 1

Ziel bei der Entwicklung des Antikörpers HBME 1 war es, den zu diesem Zeitpunkt vorhandenen immunhistochemischen Markern zur differentialdiagnostischen Abgrenzung maligner Mesotheliome von pulmonalen Adenokarzinomen einen Antikörper an die Seite zu stellen, der Formaldehyd-fixierte Mesotheliome, nicht aber Adenokarzinome markiert. Zwar waren zu dem Zeitpunkt bereits eine ganze Reihe von Antikörpern für diese Fragestellung getestet worden, diese Antikörper, z. B. CEA, Leu M1, B72.3 und BerEp4, reagieren aber mit Mesotheliomen nicht oder nur in einem sehr geringen Prozentsatz und mit Adenokarzinomen in einem relativ hohen Prozentsatz (MOCH et al 1993). Eine negative Reaktion mit diesen Antikörpern deutet zwar auf ein Mesotheliom hin, schließt ein Adenokarzinom jedoch nicht mit letzter Sicherheit aus. Deshalb sollte diesen Antikörpern nun ein weiterer zur Seite gestellt werden, der mit Mesotheliomen, nicht aber mit Adenokarzinomen reagiert. Zu dieser positiven Identifizierung von Mesotheliomen existierten zwar schon zwei Antikörper, nämlich K1 und ME1 (STAHEL et al 1988, O'HARA et al 1990, CHANG et al 1992), diese reagieren jedoch nicht in Formaldehyd-fixierten Geweben.

Der so entwickelte Antikörper HBME 1 ist gegen ein unidentifiziertes Antigen auf der Oberfläche von Mikrovilli gerichtet, welche von Mesotheliomzellen gebildet werden (MIETTINEN und KOVATICH 1995). In der Studie der beiden letztgenannten Autoren stellt sich jedoch heraus, dass HBME 1 nicht nur mit 25 von 29 Mesotheliomen, sondern auch mit über der Hälfte der Adenokarzinome reagiert, nämlich mit 28 von 51. Der Unterschied der Reaktionshäufigkeit gegenüber den beiden Tumorentitäten ist also nicht signifikant.

Die von uns untersuchten pulmonalen Blastome zeigen in 13 von 21 Fällen (62 %) eine positive immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper HBME 1 (Abbildung 6.18 auf Seite 85). Ein Großteil der Reaktionen ist dabei in epithelialen Formationen nachzuweisen. Aber auch in den Abschnitten mit mesenchymaler Differenzierung lässt sich in sieben von den 21 Fällen (33 %) und in den blastomatösen Zellgruppen in zwei der neun Fälle mit diesem Tumoranteil (22 %)

eine positive Reaktion belegen. Lediglich die undifferenzierten Strukturen sind durch den Antikörper HBME 1 in keinem Fall markiert.

Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass mesenchymale oder blastomatöse Zellen Mikrovilli tragen, belegt das Ergebnis unserer Reaktionen, dass das von dem Antikörper HBME 1 erkannte Epitop nicht nur auf Mikrovilli lokalisiert sein kann.

Pulmonale Blastome zeigen somit in einem vergleichsweise großen Anteil der Fälle eine positive Reaktion mit einem Antikörper, der ursprünglich zur Charakterisierung maligner Mesotheliome entwickelt worden ist und eine größere Reagibilität mit Mesotheliomen als mit Adenokarzinomen besitzt. Hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit der Expression des von HBME 1 erkannten Antigens nehmen die pulmonalen Blastome eine Mittelstellung zwischen den Mesotheliomen und Adenokarzinomen ein. In der Studie von MIETTINEN und KOVATICH (1995) können 86 % der Mesotheliome und 55 % der Adenokarzinome markiert werden, während sich 62 % der von uns untersuchten pulmonalen Blastome als reaktiv erweisen.

Bei Fragestellungen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen pulmonalem Blastom und Mesotheliom ist der Antikörper wegen den zu geringen Unterschieden im Reaktionsverhalten gegenüber den beiden Tumoren keine große Hilfe. Dasselbe gilt für Fragestellungen zur Differentialdiagnose zwischen pulmonalem Blastom und Adenokarzinom. Auch hier ist der Unterschied der Reaktionsmuster gegenüber den beiden Neoplasien nicht groß genug.

Der Antikörper HBME 1 hat sich also weder in der Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom noch in der Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom Adenokarzinom bewährt.

Thrombomodulin

Thrombomodulin ist ein transmembranes Glykoprotein mit einem Gewicht von 75 kD, das aus sechs wiederholten, dem „Epidermal Growth Factor“ (EGF) homologen Domänen und einer hydrophoben, transmembranen Sequenz aus 23 Aminosäuren besteht. Die terminale Aminosäurendomäne weist eine Homologie

zu Lektin-ähnlichen Proteinen auf (FINK et al 1993). Thrombomodulin beschleunigt die Aktivierung von Protein C. Aktiviertes Protein C (APC) und Protein S agieren zusammen als Koagulationshemmer, indem sie die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa inaktivieren und Thrombin binden (ESMON 1989).

Thrombomodulin ist deshalb neben der Präsentation von Heparin-ähnlichen Molekülen, der Synthese von Prostazyklin, Stickstoffmonoxid (NO), „Endothelial Derived Relaxation Factor“ (EDRF), ADPase und „Tissue Plasminogen Activator“ (TPA) ein wichtiger Faktor zur Aufrechterhaltung der antikoagulativen Eigenschaften der Oberfläche von Endothelzellen (BRADY und WARREN 1990). In der Lunge wird Thrombomodulin in Blut- und Lymphgefäßen, Mesothelzellen und einigen Makrophagen exprimiert (FINK et al 1993). Diese Strukturen werden als positive Kontrollen herangezogen.

COLLINS et al (1992) weisen auf den Wert von Thrombomodulin bei der differential-diagnostischen Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom hin. Die Autoren können in sämtlichen der von ihnen untersuchten 31 Mesotheliome eine Anfärbung mit dem Antikörper gegen Thrombomodulin (Anti-Thrombomodulin) belegen. 28 Fälle zeigen eine starke, die restlichen drei eine fokale Reaktion. Die Adenokarzinome hingegen erweisen sich in nur vier von 48 Fällen als reaktiv. Drei von diesen vier Adenokarzinomen sind fokal, eines stark positiv.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass das von Anti-Thrombomodulin erkannte Antigenepitop von einem wesentlich größeren prozentualen Anteil der Mesotheliome als der Adenokarzinome exprimiert wird.

BROWN et al (1993) bezweifeln allerdings die Deutlichkeit der Unterschiede zwischen Mesotheliomen und Adenokarzinomen im Hinblick auf das Reaktionsverhalten gegenüber Anti-Thrombomodulin. Die Autoren können in 20 von 34 Mesotheliomen (59 %) und in 60 von 103 Adenokarzinomen (58 %) eine Wechselwirkung mit Anti-Thrombomodulin belegen. Gegenüber der Studie von COLLINS et al (1992), in der sich 100 % der Mesotheliome und 8 % der Adenokarzinome als reaktiv gegenüber dem Antikörper erweisen, bestehen also

hinsichtlich der Reaktionshäufigkeiten große Diskrepanzen. BROWN et al (1993) kommentieren dies folgendermaßen:

„Die Ausdehnung der Anfärbungen mit dem Antikörper gegen Thrombomodulin in Adenokarzinomen sind in unserer Studie generell geringer ausgeprägt als in Mesotheliomen, und die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Studien (Gegenüberstellung der Studie von COLLINS et al 1992) könnten teilweise mit der von uns benutzten höheren Konzentration von Primärantikörpern und mit unserem sensitiveren Detektionssystem erklärt werden. Es ist gleichwohl unbestreitbar, dass ein signifikanter Anteil von pulmonalen Adenokarzinomen Thrombomodulin exprimiert.“

Die Ergebnisse von BROWN et al (1993) werden hinsichtlich der Reaktionshäufigkeit der Mesotheliome mit Anti-Thrombomodulin von ATTANOS et al (1995) bestätigt, die bei elf von 20 (55 %) untersuchten Mesotheliomen eine Thrombomodulinexpression nachweisen können. Die letztgenannten Autoren weisen darüber hinaus darauf hin, dass rein epitheliale Mesotheliome bzw. die epithelialen Anteile von biphasischen Mesotheliomen in 71 % eine Reaktivität gegenüber Anti-Thrombomodulin zeigen. Rein sarkomatöse Mesotheliome erweisen sich in nur 17 %, die sarkomatösen Anteile von biphasischen Mesotheliomen in keinem Fall als reaktiv.

Eine Differenzierung des Untersuchungsgutes in rein sarkomatöse, rein epitheliale und biphasische Mesotheliome ist somit für die Vergleichbarkeit verschiedener Studien von großer Bedeutung. Je größer der Anteil der rein epithelialen bzw. biphasischen Mesotheliome am Untersuchungsgut einer Studie ist, desto höher wird die prozentuale Reaktionshäufigkeit gegenüber Anti-Thrombomodulin sein. Mit dem Verhältnis von rein sarkomatösen zu rein epithelialen bzw. biphasischen Mesotheliomen lässt sich also in Studien bei undifferenzierter Betrachtung der histologischen Erscheinungsform der Mesotheliome die prozentuale Reaktionshäufigkeit gegenüber Anti-Thrombomodulin beeinflussen. Weder bei COLLINS et al (1992) noch bei BROWN et al (1993) erfolgt diese Differenzierung, so dass für uns nicht nachvollziehbar ist, welchen Einfluss die Zusammensetzung des Untersuchungsgutes auf deren jeweiliges Reaktionsergebnis hat.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der Mesotheliome von den Adenokarzinomen die positive immunhistochemische Reaktion eines Tumors mit Anti-Thrombomodulin eher auf ein Mesotheliom hindeutet. Da aber die Adenokarzinome ebenfalls in einem beträchtlichen prozentualen Anteil Thrombomodulin exprimieren, laut BROWN et al (1993) in 58 % der Fälle, kann diese Feststellung nur mit großen Einschränkungen getroffen werden.

Bei zehn der von uns untersuchten 21 pulmonalen Blastome (48 %) lässt sich eine positive Reaktion mit Anti-Thrombomodulin belegen (Abbildung 6.19 auf Seite 85). In allen zehn Fällen ist eine Anfärbung des Zytoplasmas zu erkennen, wie dies auch von COLLINS et al (1992) bei den von ihnen charakterisierten Mesotheliomen beschrieben wird. Die Ähnlichkeit der Reaktionsmuster kann mit den oben genannten Einschränkungen als ein Hinweis auf die Verwandtschaft dieser Blastomabschnitte mit den Mesotheliomen gewertet werden.

Bemerkenswert ist die relativ häufige Markierung von Plattenepithel-ähnlichen Formationen in den pulmonalen Blastomen, die für einen Endothelmarker wie Anti-Thrombomodulin ungewöhnlich erscheint. Neben der Möglichkeit, dass beim pulmonalen Blastom die Plattenepithel-ähnlichen Formationen einen Endothelmarker exprimieren, muss diskutiert werden, dass es sich auch um eine spezifische Kreuzreaktion handeln könnte. LANE und KOPROWSKI (1982) beschreiben die Beobachtung von spezifischen Kreuzreaktionen bei monoklonalen Antikörpern und schreiben dazu folgendes: „Darüber hinaus hat man bei den monoklonalen Antikörpern spezifische Kreuzreaktionen festgestellt, ohne dass diese Kreuzreaktionen als Hinweis auf eine wenigstens partielle Identität der beiden antigenen Moleküle gewertet werden dürfen.“

Anti-Thrombomodulin hat in den Plattenepithel-ähnlichen Formationen zwar ein Antigen erkannt. Laut LANE und KOPROWSKI (1982) muss dieses Antigen aber nicht unbedingt dem Antigen entsprechen, welches von Anti-Thrombomodulin in Endothelzellen erkannt wird.

Dass sowohl epitheliale als auch mesenchymale Anteile reagieren, könnte ebenfalls auf die Beobachtung von LANE und KOPROWSKI (1982) zurückgeführt werden. Eine andere denkbare Erklärung für dieses Reaktionsergebnis ist eine

histogenetische Beziehung der Endothelien sowohl zu epithelialen wie zu mesenchymalen Strukturen. Endothelzellen können von allen drei Keimblättern gebildet werden, so dass Zellen epithelialer wie mesenchymaler Differenzierung Antigene exprimieren können, welche von Endothelmarkern wie Anti-Thrombomodulin erkannt werden.

Eine generelle Einschätzung, ob die pulmonalen Blastome hinsichtlich der Expression von Thrombomodulin den Mesotheliomen oder den Adenokarzinomen näher stehen, ist nicht möglich. Vielmehr sprechen die Ergebnisse mit Anti-Thrombomodulin dafür, dass pulmonale Blastome eine Zwischenstellung zwischen Mesotheliomen und Adenokarzinomen einnehmen.

Im Hinblick auf die Wertigkeit von Anti-Thrombomodulin bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom bzw. Adenokarzinom ist festzustellen, dass der Antikörper für eine differentialdiagnostische Abgrenzung dieser drei Tumorentitäten nicht geeignet ist, da signifikante prozentuale Anteile sowohl pulmonaler Blastome als auch Mesotheliome und Adenokarzinome Thrombomodulin exprimieren.

Da Thrombomodulin von Endothelien exprimiert wird, lässt sich in den immunhistochemischen Reaktionen mit dem Antikörper neben Tumorzellen regelmäßig auch eine Markierung der Gefäße belegen. Dadurch wird, wie bei der immunhistochemischen Reaktion mit dem Antikörper BMA 120, die starke Vaskularisation mancher Blastome mit dünnwandigen Blutgefäßen hervorgehoben (DANZIGER 1970, PEACOCK und WHITWELL 1976, CHAUDHURI et al 1972).

CEA

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde erstmals von GOLD und FREEDMAN (1965) als ein tumorassoziiertes Antigen in Kolonkarzinomen beschrieben, welches auch im gesunden fetalen Gastrointestinaltrakt während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters produziert wird. Später wurde es von KRUYEY et al (1968) und SLAYTER und COLIGAN (1975) als ein Glykoprotein von annähernd 180 kD charakterisiert.

Die Präsenz in Dickdarmkarzinomen wird als Folge einer Reaktivierung eines reprimierten fetalen Gens durch die Neoplasie im Sinne eines onkofetalen Antigens erklärt. Nachfolgende Untersuchungen konnten es auch in anderen Karzinomen, aber auch in gutartigen Veränderungen und gesunden Geweben außerhalb des digestiven Systems nachweisen (Übersicht siehe GOLDENBERG et al 1978, NAP et al 1983).

Probleme im Umgang mit polyklonalen Antiseren bzw. monoklonalen Antikörpern gegen CEA treten zum einen durch die Vielzahl der antigenen Determinanten des Carcinoembryonalen Antigens und zum anderen durch die Existenz von verschiedenen Substanzen mit ähnlichen antigenen Eigenschaften auf. Diese dem CEA verwandten Antigene sind u.a. das Nonspecific Crossreacting Antigen 1 (NCA 1), dessen Extrahierung aus Lungengewebe von KLEIST et al (1972) beschrieben wird, das von BURTIN (1978) aus Stuhl und Mekonium isolierte NCA 2 und das von SVENBERG (1976) in der Gallenblase, den größeren Gallengängen und den Gallenkanälchen gefundene Biliary Glycoprotein (BGP); (Übersicht siehe SUN et al 1983).

Durch Übereinstimmung der Antigenepitope können verschiedene polyklonale Antiseren bzw. monoklonale Antikörper mit den CEA-verwandten Antigenen kreuzreagieren. Das bedeutet, dass verschiedene Antiseren bzw. Antikörper mit Antigenen reagieren, bei welchen es sich nicht um CEA, sondern um CEA-verwandte Strukturen handelt (Übersicht siehe WICK 1988, HERBERG 1989). Durch diese Kreuzreaktionen verringert sich die Spezifität des jeweiligen Antiserums bzw. Antikörpers.

Bei Fragestellungen zur Differentialdiagnose von Thorax Tumoren werden Antikörper gegen CEA u. a. bei der Abgrenzung von Mesotheliomen gegenüber Adenokarzinomen eingesetzt.

Während sich die Autoren verschiedener Studien darüber einig sind, dass sich in einem hohen Prozentsatz der Adenokarzinome CEA und CEA-verwandte Antigene nachweisen lassen (Übersicht siehe BROCKMANN et al 1987), kommen die Autoren immunhistochemischer Studien beim Mesotheliom zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Während WANG et al (1979), KWEE et al (1982) und MARSHALL et al (1984) in den von ihnen untersuchten Mesotheliomen keine Reaktivität gegenüber CEA-Antikörpern nachweisen können, beobachten CORSON und PINKUS (1982) bei neun von 20 Mesotheliomen eine mäßige bis unsichere Reaktion und HOLDEN und CHURG (1984) bei acht von 22 Mesotheliomen eine mäßige bis schwache Reaktion.

KORTSIG et al (1995), Verfasser einer neueren Studie, die keine Reaktion eines monoklonalen CEA-Antikörpers gegenüber Mesotheliomzellen nachweisen können, führen diese schwache positive Reaktion in den Studien der beiden letztgenannten Autoren auf die Benutzung von polyklonalen Antiseren gegen CEA zurück. Als weitere Erklärungen können verschiedene immunhistochemische Techniken, besonders aber die Verwendung unterschiedlich spezifischer bzw. kreuzreagierender Antikörper herangezogen werden.

Studien, die sich bei der Abgrenzung maligner Mesotheliome von Adenokarzinomen mit Antikörpern bzw. Antiseren unterschiedlicher Reaktivität auseinander gesetzt haben, konnten belegen, dass bei positiver Reaktion eines sehr hohen Anteils der Adenokarzinome meist auch einzelne, mit dem jeweiligen Antikörper positiv reagierende Mesotheliome beobachtet werden können. Dies ist offenbar als Folge einer Kreuzreaktion mit CEA-verwandten Antigenen anzusehen (CORSON 1987).

In unserer Studie reagiert das polyklonale Antiserum gegen CEA mit 14 von 21 pulmonalen Blastomen (67 %); (Abbildung 6.20 auf Seite 86). KOSS et al (1991) benutzen ebenfalls ein polyklonales CEA-Antiserum und beschreiben die glandulären Zellen der Blastome als generell stark reaktiv (100 %). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist in dem unterschiedlichen Differenzierungsgrad der epithelialen Komponente in den Tumoren zu sehen. Während sämtliche von KOSS et al (1991) untersuchten Neoplasien hochdifferenzierte glanduläre Strukturen im Sinne der WDFFA enthalten, sind in den von uns charakterisierten Blastomen oftmals weniger gut ausdifferenzierte drüsige Strukturen oder lediglich Nester, Bänder oder Stränge epithelialer Zellen zu finden.

Dies ist ein Hinweis darauf, dass pulmonale Blastome umso häufiger CEA exprimieren, je höher die Differenzierung der epithelialen Zellen dieser Blastome

in adenoider Richtung, d. h. in Richtung von W DFA-entsprechenden Strukturen, ausgeprägt ist.

Der von uns eingesetzte monoklonale Antikörper gegen CEA reagiert mit sechs der 21 pulmonalen Blastome (29 %); (Abbildung 6.21 auf Seite 86). Damit können wir die Erfahrungen anderer Autoren bezüglich der Reaktivität pulmonaler Blastome mit monoklonalen Antikörpern gegen CEA nur bedingt bestätigen.

YOUSEM et al (1990) beispielsweise können nämlich bei sieben von neun untersuchten pulmonalen Blastomen (78 %) eine Reaktion gegenüber einem monoklonalen CEA-Antikörper beobachten, also in einem wesentlich höheren Prozentsatz als wir. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, ist auch hier zu bedenken, dass in allen neun von YOUSEM et al (1990) in die Studie aufgenommenen Tumoren Areale enthalten sind, die den wohldifferenzierten glandulären Strukturen der W DFA entsprechen. Unsere der immunhistochemischen Charakterisierung unterzogenen Tumorabschnitte dagegen enthalten oftmals „nur“ Nester, Bänder oder Stränge epithelialer Zellen, also weniger gut ausdifferenzierte epitheliale Strukturen. Es ist davon auszugehen, dass pulmonale Blastome umso häufiger CEA exprimieren, je höher die Differenzierung der epithelialen Zellen dieser Blastome in adenoider Richtung, d. h. in Richtung der W DFA, ausgeprägt sind.

Weiterhin ist zu beachten, dass, wie bereits oben ausgeführt, die Vergleichbarkeit von Studien, in denen verschiedene monoklonale Antikörper gegen CEA zum Einsatz kommen, mit Einschränkungen zu sehen ist. Unterschiedliche monoklonale Antikörper gegen CEA weisen unterschiedliche Spezifitäten in ihrer Reaktivität gegenüber CEA auf. Dies wird bei SHEAHAN et al (1990) deutlich, die mit vier verschiedenen monoklonalen Antikörpern gegen CEA bei 50 % bis 68 % der von ihnen untersuchten pulmonalen Adenokarzinome eine Reaktivität nachweisen können. Obwohl es sich jeweils um monoklonale Antikörper gegen CEA handelt, unterscheiden sich diese Antikörper hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber Adenokarzinomen erheblich (Spannbreite 18 %). Die Vergleichbarkeit von Studien, in denen unterschiedliche monoklonale Antikörper gegen CEA verwendet werden, ist deshalb mit Einschränkungen zu sehen.

Der von uns verwendete monoklonale Antikörper (DAKO II-7) weist ein hohes Maß an Spezifität gegenüber CEA auf. Er wird in der von HAMMARSTROM et al (1989)

vorgeschlagenen Einteilung von monoklonalen CEA-Antikörpern in fünf nicht überlappende Epitopgruppen der Gruppe GOLD 1 zugeschlagen. Nicht überlappende Epitopgruppen bedeutet, dass Antikörper unterschiedlicher Gruppen keine gemeinsame „Schnittmenge“ an Antigenepitopen besitzen, d. h. keine Kreuzreaktionen untereinander zeigen. In der Gruppe GOLD 1 sind nur Antikörper untergebracht, die einen hohen Grad an CEA-Spezifität aufweisen.

Der von YOUSEM et al (1990) verwendete Antikörper ist in der Studie von HAMMARSTROM et al (1989) nicht berücksichtigt, so dass uns keine Informationen zu dessen Spezifität vorliegen. Eine denkbare Erklärung für die in Relation zu unserer Studie höhere Reaktivität von pulmonalen Blastomen mit dem monoklonalen Antikörper gegen CEA in der Untersuchung von YOUSEM et al (1990) könnte demnach auch in der geringeren Spezifität des von den letztgenannten Autoren verwendeten Antikörpers zu sehen sein.

Eine Erklärung dafür, dass ungefähr doppelt so viele Blastome mit dem polyklonalen Antiserum als mit dem monoklonalen Antikörper reagieren, ist in der höheren Spezifität des monoklonalen Antikörpers zu sehen. Das polyklonale Antiserum interagiert nicht nur mit CEA, sondern auch mit den schon erwähnten CEA-verwandten Antigenen NCA 1, NCA 2 und BGP 1. Der monoklonale Antikörper dagegen ist CEA-spezifisch. So ist es nicht verwunderlich, dass das polyklonale Antiserum einen höheren Prozentsatz der pulmonalen Blastome markiert, da er mit einem wesentlich größeren Spektrum an Epitopen bzw. Antigen determinanten reagiert als der monoklonale.

Ein Vergleich der Studien von KOSS et al (1991) und YOUSEM et al (1990) bestätigt dies. Während KOSS et al (1991) mit einem polyklonalen Antiserum gegen CEA eine 100%ige Reaktivität der untersuchten Blastome beschreiben, können YOUSEM et al (1990) mit einem monoklonalen Antikörper lediglich in 78 % eine Reaktion nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei immunhistochemischen Reaktionen gegen das Carcinoembryonale Antigen die Reaktivität des pulmonalen Blastoms eine Mittelstellung einnimmt zwischen der Reaktivität der Mesotheliome und der der Adenokarzinome. Dabei ist jedoch die Reaktivität der pulmonalen Blastome abhängig vom Differenzierungsgrad der epithelialen Komponente.

Ist die epitheliale Komponente hochdifferenziert, liegen also WDFa-entsprechende Strukturen vor, so entspricht der Anteil der mit monoklonalen CEA-Antikörpern positiv reagierender Tumoren demjenigen bei Adenokarzinomen. YOUSEM et al (1990) können sieben von neun pulmonalen Blastomen (78 %) mit einem monoklonalen CEA Antikörper markieren, BROCKMANN (1992) 15 von 20 Adenokarzinomen (75 %), also einen durchaus vergleichbaren prozentualen Anteil.

Hinsichtlich der Aussagekraft von monoklonalen Antikörpern gegen CEA bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des Mesothelioms vom Adenokarzinom lässt sich folgendes sagen:

Da wir aufgrund der hohen Spezifität von DAKO II-7 annehmen, dass dieser Antikörper nicht mit Mesotheliomen reagiert, ist er sehr wohl für die Abgrenzung pulmonaler Blastome gegenüber Mesotheliomen geeignet. Eine positive immunhistochemische Reaktion dieses Antikörpers schließt ein Mesotheliom weitgehend aus und legt das Vorliegen eines pulmonalen Blastoms nahe. Vorher sollte das Vorliegen eines Adenokarzinoms ausgeschlossen werden.

Eine negative Reaktion hingegen ist weniger aussagekräftig. Sie macht zwar die Diagnose eines Adenokarzinoms weitgehend unwahrscheinlich, nicht aber die eines pulmonalen Blastoms. Enthält nämlich die zur Untersuchung gelangte Gewebeprobe nur niedrig differenzierte epitheliale Strukturen, so ist die Aussagekraft einer negativen immunhistochemischen Reaktion mit einem monoklonalen CEA-Antikörper stark eingeschränkt. Denn die niedrig differenzierten epithelialen Strukturen des pulmonalen Blastoms reagieren, wie unsere Untersuchungen zeigen, in einem geringeren Prozentsatz mit monoklonalen Antikörpern als höher differenzierte. Deshalb kann es sich bei einem Tumor unklarer Genese trotz fehlender positiver Reaktion mit einem monoklonalen Antikörper gegen CEA trotzdem um ein pulmonales Blastom handeln.

Über die Brauchbarkeit von polyklonalen CEA-Antiseren bei der Abgrenzung von pulmonalen Blastomen gegenüber Mesotheliomen lässt sich folgendes sagen:

Auf die Benutzung unspezifischer polyklonaler Antiseren führen KORTSIG et al (1995) die schwach positive immunhistochemische Reaktion der von CORSON

und PINKUS (1982) und HOLDEN und CHURG (1984) untersuchten Mesotheliome zurück. Die positive Reaktion eines Tumors gegenüber polyklonalen CEA-Antiseren schließt demzufolge ein Mesotheliom nicht aus.

In der Studie von COLLINS et al (1992) jedoch, die ebenfalls ein polyklonales Antiserum gegen CEA benutzen, kann keines der 31 untersuchten Mesotheliome mit Hilfe dieses Antiserums markiert werden. Folglich müssen neben der Tatsache, dass ein polyklonales Antiserum angesetzt wurde, weitere Faktoren wie die Spezifität des Antiserums und die Sensitivität der eingesetzten Methode von entscheidender Bedeutung sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass pulmonale Blastome Strukturen enthalten, die im Hinblick auf die Expression von Carcinoembryonalem Antigen dem Adenokarzinom näher stehen als dem Mesotheliom. Wir denken dabei im Besonderen an die adenoiden Zellformationen der WDFa, die in einer dem Adenokarzinom vergleichbaren Weise mit Antikörpern gegen CEA reagieren.

Bei der Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom malignen diffusen Mesotheliom ist der Einsatz von monoklonalen Maus-Antikörpern gegen CEA, die einen hohen Grad an CEA-Spezifität aufweisen, sinnvoll. Diese sind in der Studie von HAMMARSTROM et al (1989) in den Gruppen GOLD 1 und GOLD 3 zu finden. Eine positive Reaktion mit einem dieser Antikörper schließt ein Mesotheliom weitgehend aus und legt die Diagnose eines pulmonalen Blastoms nahe.

Eine Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom Adenokarzinom mit Antikörpern gegen CEA gestaltet sich schwierig, da sich die beiden Tumoren im Hinblick auf die CEA-Expression sehr ähneln.

5 Zusammenfassung

Pulmonale Blastome sind seltene Lungentumoren. Das pulmonale Blastom wird in der derzeit gültigen dritten Auflage der WHO-Klassifikation (TRAVIS et al 1999) vom pleuro-pulmonalen Blastom des Säuglings- und Kindesalters und vom „gut differenzierten fetalen Adenokarzinom“ abgegrenzt. Diese Tumorentitäten sind vorher gleichfalls unter der Diagnose „pulmonales Blastom“ gefasst worden. Dies muss bei der Interpretation älterer Studien berücksichtigt werden.

Die hier vorliegende Studie untersucht 61 pulmonale Blastome hinsichtlich personenbezogener Daten, klinischer Befunde, makroskopischem und mikroskopischem Erscheinungsbild, histochemischen und immunhistochemischen Gesichtspunkten und daraus resultierender Abgrenzungsmöglichkeiten zum malignen diffusen Mesotheliom und pulmonalen Adenokarzinom.

Das Untersuchungsgut entstammt in 84 % männlichen und in 16 % weiblichen Patienten. Da ein Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und der Entwicklung von pulmonalen Blastomen besteht, ist das Geschlechterverhältnis abhängig von den Rauchgewohnheiten in dem jeweiligen Kulturkreis, dem das Patientenkollektiv entstammt.

Die Patienten sind im statistischen Mittel 55,3 Jahre alt, der Median beträgt 58 Jahre. Beim Vergleich mit den Daten anderer Autoren ist zu berücksichtigen, dass in den Kollektiven früherer Studien neben Patienten mit pulmonalen Blastomen auch solche mit „gut differenzierten fetalen Adenokarzinomen“, unter Umständen auch solche mit pleuro-pulmonalen Blastomen gefasst worden sind. Da aber das pleuro-pulmonale Blastom im Säuglings- und Kindesalter und das „gut differenzierte fetale Adenokarzinom“ bevorzugt in der vierten Lebensdekade auftreten, beeinflusst der Anteil der Patienten mit diesen Tumoren maßgeblich das ermittelte Durchschnittsalter in früheren Studien.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten liegt mit 47,1 Jahren deutlich unter dem der männlichen Patienten mit 56,9 Jahren. Bei der Berechnung des

durchschnittlichen Alters von Patienten mit pulmonalen Blastomen muss daher dem relativen Anteil an weiblichen Patienten am gesamten Untersuchungsgut Beachtung geschenkt werden. Da weibliche Patienten früher an einem pulmonalen Blastom erkranken, senkt ein hoher Anteil weiblicher Patienten das Durchschnittsalter.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung von pulmonalen Blastomen, Mesotheliomen und pulmonalen Adenokarzinomen im Hinblick auf personenbezogene Daten ist nicht möglich. Es bestehen zwar leichte Unterschiede hinsichtlich Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung. Diese sind bei einer Entscheidung im Einzelfall jedoch wenig hilfreich.

Dies gilt auch für eine differentialdiagnostische Abgrenzung des pulmonalen Blastoms vom Mesotheliom oder Adenokarzinom aufgrund klinischer Parameter. Patienten mit pulmonalen Blastomen klagen ebenso wie Patienten mit Mesotheliomen oder Adenokarzinomen über Schmerzen, Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Fieber und broncho-pulmonale Infekte. Die klinische Symptomatik ist dabei weniger von der histologischen Erscheinung als von der Lokalisation des Tumors abhängig. Ein pulmonales Blastom oder Adenokarzinom, welches die Pleura sekundär infiltriert, kann ebenso Brustschmerzen verursachen wie ein primär von der Pleura ausgehendes Mesotheliom.

Bei einem Teil unserer Fälle sind trotz z. T. erheblicher Größe des Primärtumors keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu finden. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass ein Teil der pulmonalen Blastome erst spät metastasiert. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass uns insgesamt Angaben über den Nachweis bzw. das Fehlen von Metastasen nur selten zur Verfügung stehen.

Makroskopisch lassen sich peripher lokalisierte pulmonale Adenokarzinome nicht von pulmonalen Blastomen unterscheiden. Das Mesotheliom ist zwar im Gegensatz zum pulmonalen Blastom dadurch charakterisiert, dass es sich vorwiegend intrapleural ausbreitet. Aber auch pulmonale Blastome können die Pleura bzw. das Zwerchfell infiltrieren. Insbesondere in kleinen Biopsieproben ist daher allein anhand des Kriteriums einer intrapleuralen bzw. intrapulmonalen Tumorausbreitung eine Abgrenzung der beiden Tumorentitäten nicht möglich.

Monophasisch-epitheliale Tumoren, die ausschließlich aus glandulären Elementen bestehen, welche fetalen Lungentubuli ähneln, werden in der WHO-Klassifikation von 1999 von den pulmonalen Blastomen abgegrenzt, als „gut differenzierte fetale Adenokarzinome (W DFA)“ bezeichnet und als Variante der pulmonalen Adenokarzinome angesehen. Das feingewebliche Wachstumsmuster dieser „gut differenzierten fetalen Adenokarzinome“ kann der epithelialen Komponente pulmonaler Blastome entsprechen. In sechs der von uns untersuchten Tumoren liegen neben Herden von neoplastischem, malignem und mesenchymalem Gewebe derartige Strukturen vor.

Der epitheliale Anteil der von uns untersuchten pulmonalen Blastome umschließt neben den hochdifferenzierten adenoiden Strukturen im Sinne der W DFA weniger gut differenzierte adenoide, solide, trabekuläre und epidermoide Formationen. Der mesenchymale Anteil besteht aus fibrösen, sarkomatösen, myxoiden, chondroiden und osseären Anteilen. Neben diesen beiden Differenzierungsrichtungen sind häufig blastomatöse und undifferenzierte Strukturen anzutreffen, welche aber nicht obligat vorhanden sind. Unter blastomatös verstehen wir kleinzellige Tumorabschnitte, die Pseudorosetten ausbilden. Als undifferenziert werden die Tumoranteile eingeordnet, die sich der histologischen Klassifikation entziehen. Für die Diagnose eines pulmonalen Blastoms ist bei biphasischem, epithelialem und mesenchymalem Wachstumsmuster der Nachweis von hochdifferenzierten adenoiden Arealen im Sinne der W DFA, das Vorkommen von blastomatösen oder an embryonales Mesenchym erinnernden, von uns als myxoid bezeichneten Formationen erforderlich.

Da pulmonale Blastome sich durch sehr heterogene histologische Wachstumsmuster auszeichnen, können sowohl Mesotheliome als auch Adenokarzinome Strukturen enthalten, die in Blastomen ebenfalls zu finden sind. Maligne mesenchymale Tumorabschnitte und eine epidermoide oder blastomatöse Differenzierung schließen ein Adenokarzinom, nicht jedoch ein malignes Mesotheliom aus.

Glykogen kann in einem hohen Anteil der pulmonalen Blastome (86 %) nachgewiesen werden, wie dies auch für Mesotheliome charakteristisch ist, im Gegensatz zu Letzteren aber stets nur kleinherdig. Intrazytoplasmatische, PAS-positive, Diastase-resistente Vakuolen, also Vakuolen, die epithelialen, neutralen

Schleim enthalten, finden sich in einem hohen Anteil pulmonaler Adenokarzinome und schließen nach gängiger Lehrmeinung ein Mesotheliom aus. In fünf von 21 pulmonalen Blastomen (24 %) unseres Untersuchungsgutes finden sich vereinzelte derartige Vakuolen. Hinsichtlich der Produktion von Glykogen und epitheliale Schleim steht das pulmonale Blastom also zwischen Mesotheliom und Adenokarzinom. Da diese aber entweder nur kleinherdig oder nur in wenigen Fällen nachweisbar sind, ist diese Methode für eine Abgrenzung wenig hilfreich.

Bei 24 % der Blastome lassen sich Alzianblau-positive, intrazytoplasmatische Vakuolen nachweisen, die nach Hyaluronidase-Vorbehandlung keinerlei Farbabschwächung zeigen. Diese Vakuolen treten in pulmonalen Adenokarzinomen auf, nicht aber in Mesotheliomen. Das Auftreten dieser Vakuolen kann somit als Unterscheidungskriterium zwischen Blastomen und Mesotheliomen herangezogen werden. Da sie jedoch bei weniger als einem Viertel der von uns untersuchten biphasischen Blastome und bei diesen nur sehr kleinherdig auftreten, kann dieses Unterscheidungskriterium nur bei einem kleinen Teil der Fälle hilfreich sein. Alzianblau-positive, Hyaluronidase-sensible Vakuolen, wie sie für Mesotheliome typisch sind, sind in den untersuchten pulmonalen Blastomen nicht zu belegen.

Die bei der immunhistochemischen Charakterisierung unseres Untersuchungsgutes eingesetzten Antikörper lassen sich hinsichtlich ihrer Reaktionen mit Mesotheliomen und Adenokarzinomen in zwei Gruppen einteilen. Ein Teil der Antikörper (BMA 120, HBME 1, Anti-Thrombomodulin) reagieren häufiger mit Mesotheliomen, eine andere Gruppe (HEA 125, Leu M1, Anti-CEA) eher mit Adenokarzinomen. Der Antikörper KL 1 reagiert in ähnlich hohen prozentualen Anteilen mit Mesotheliomen und Adenokarzinomen.

Betrachtet man den prozentualen Anteil der mit einem Antikörper positiv reagierenden Tumoren, so nehmen die pulmonalen Blastome hinsichtlich aller geprüften Antikörper eine Mittelstellung ein zwischen den pulmonalen Adenokarzinomen und den malignen Mesotheliomen (Tabelle 6.3 auf Seite 91). Dies ist ein Hinweis darauf, dass pulmonale Blastome hinsichtlich der Expression der Antigenepitope, die von den von uns eingesetzten Antikörpern erkannt werden, zwischen Mesotheliomen und Adenokarzinomen einzuordnen sind.

Betrachtet man den Ausfall der immunhistochemischen Reaktionen für die einzelnen Tumoren, so reagiert ein Teil von ihnen sowohl mit Antikörpern, die eher auf das Vorliegen eines Mesothelioms hindeuten, als auch mit denjenigen Antikörpern, welche häufiger bei Adenokarzinomen eine positive Reaktion ergeben. In zwei Fällen lassen sich derartige Reaktionen sogar in identischen Zellgruppen belegen. Dies muss als Hinweis darauf gewertet werden, dass biphasische pulmonale Blastome nicht nur eine Zwischenstellung zwischen Mesotheliom und Adenokarzinom einnehmen, sondern Differenzierungsleistungen von Mesotheliomen und Adenokarzinomen in sich vereinen können.

Bei der Bewertung der Tatsache, dass dieses nur in einem Teil der pulmonalen Blastome der Fall ist, muss berücksichtigt werden, dass von den im Durchschnitt 7,2 cm großen Tumoren mit jedem Antikörper lediglich ein ca. 2 cm² großer Abschnitt zur Untersuchung gelangte. Es ist davon auszugehen, dass bei der immunhistochemischen Aufarbeitung von größeren Tumorarealen dieses häufiger der Fall gewesen wäre. Warum sollte ein Tumor, der ein derart breites Differenzierungsspektrum auszubilden vermag, das von an embryonales Mesenchym erinnernden Formationen bis hin zu epidermoiden Strukturen reicht, nicht auch Eigenschaften verschiedenartiger Tumoren in sich vereinen?

Da das pulmonale Blastom ein derartig breites Reaktionsspektrum umfasst, das das der pulmonalen Adenokarzinome und das der malignen Mesotheliome umschließt, kann folglich eine Abgrenzung nicht allein mittels eines Antikörperspektrums erfolgen. Vielmehr muss sich die Entscheidung auf alle Daten stützen. In diesem Zusammenhang können dann die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen durchaus einen wesentlichen Beitrag leisten. Ist beispielsweise aufgrund des Nachweises maligner mesenchymaler Strukturen, also eines biphasischen Wachstums, ein Adenokarzinom ausgeschlossen, so kann das Ergebnis der Reaktionen mit den Antikörpern HEA 125, Leu M1, sowie monoklonalen Antikörpern und polyklonalen Antiseren gegen CEA durchaus eine Hilfe darstellen. Reagiert der Tumor mit diesen Antikörpern bzw. -seren, so ist dies ein gewichtiges Argument für das Vorliegen eines pulmonalen Blastoms. Besonders die Reaktion eines CEA-spezifischen monoklonalen Antikörpers spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines pulmonalen Blastoms und gegen das Vorliegen eines malignen Mesothelioms.

6 Fotoseiten und Tabellen

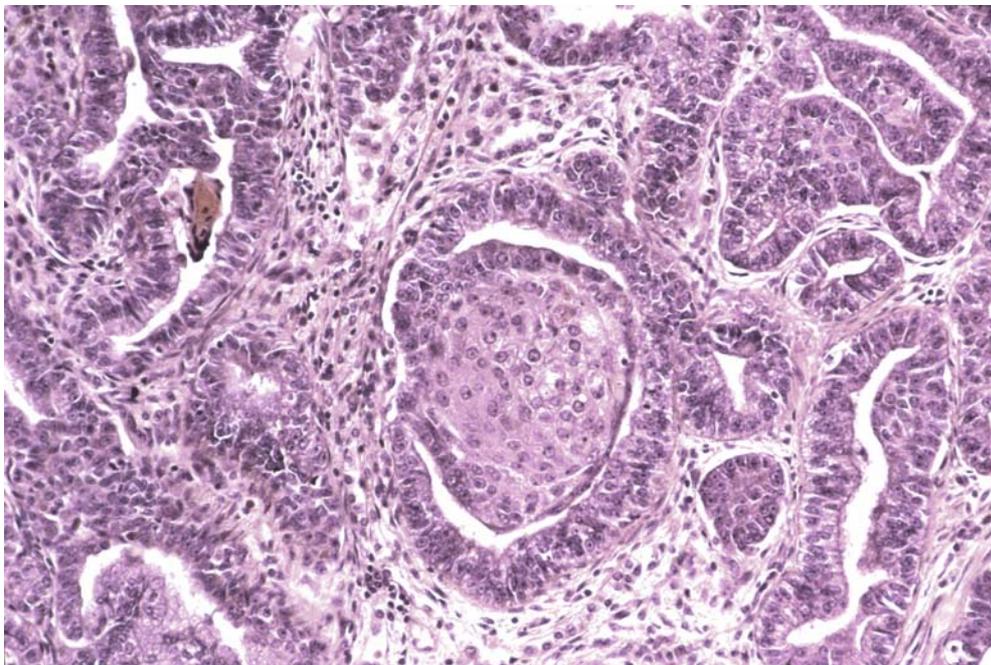


Abbildung 6.1: Darstellung einer Morula (Bildmitte) in einem hochdifferenzierten adenoiden Abschnitt im Sinne der WDFA eines pulmonalen Blastoms (49-jähriger Mann, HE, x 180).

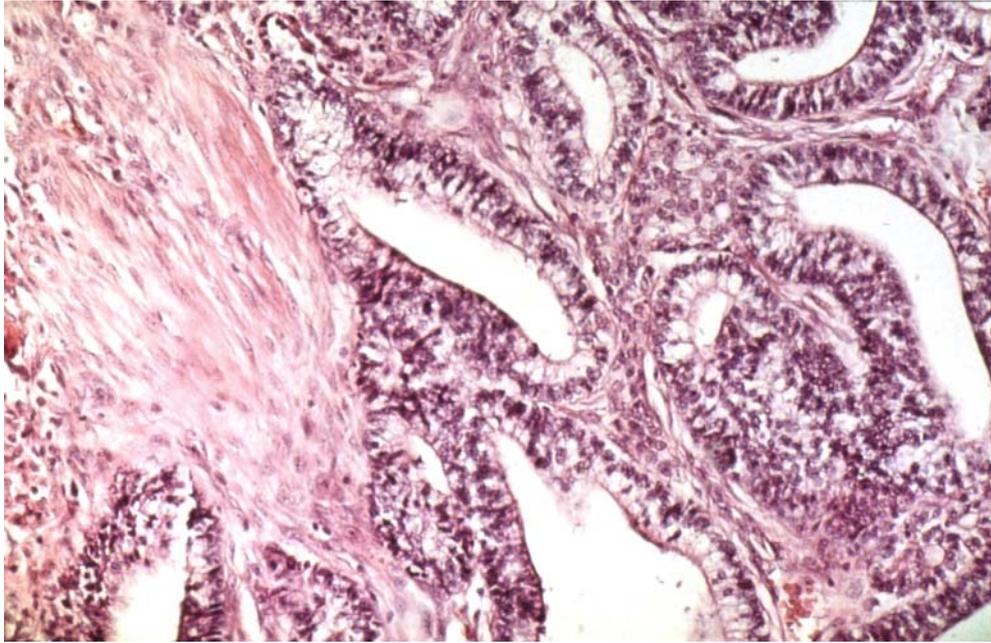


Abbildung 6.2: Mesenchymaler sarkomatöser Fokus (linker Bildrand) eingebettet in hochdifferenzierte adenoide Strukturen im Sinne der WDFA (49-jähriger Mann, HE, x 180).

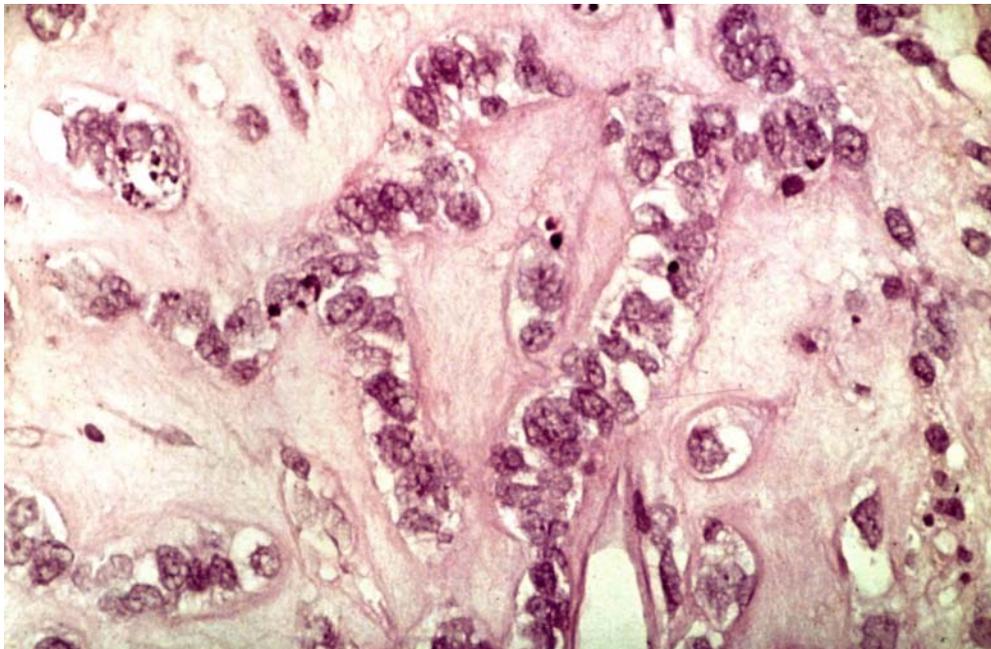


Abbildung 6.3: Trabekuläre Anordnung von epithelialen Zellen umgeben von einer myxoiden Grundsubstanz in einem pulmonalen Blastom (76-jähriger Mann, HE, x 180).

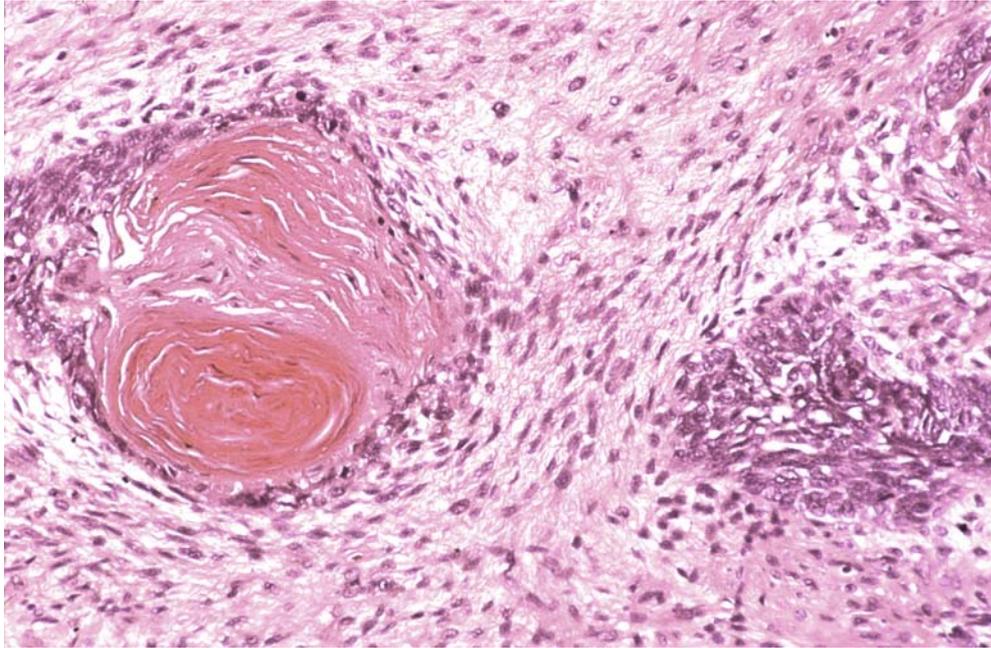


Abbildung 6.4: Darstellung einer epidermoiden Formation mit zentraler Verhornung (linke Bildhälfte) in einem biphasischen pulmonalen Blastom (64-jähriger Mann, HE, x 180).

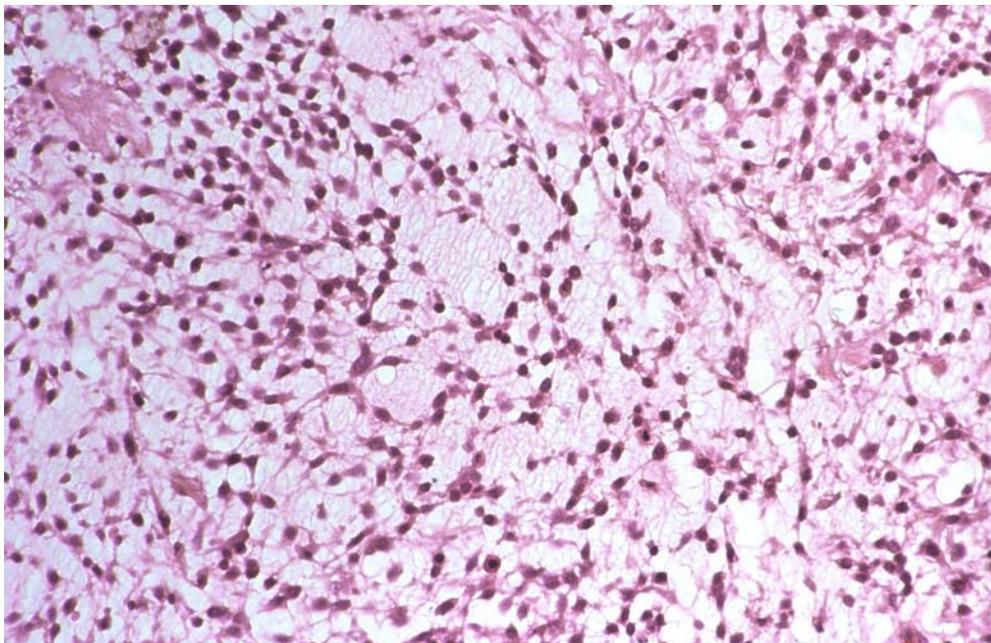


Abbildung 6.5: An embryonales Mesenchym erinnernder lockerer Verband kleiner hyperchromatischer Zellen eingebettet in eine myxoide Grundsubstanz (74-jähriger Mann, HE, x 180).

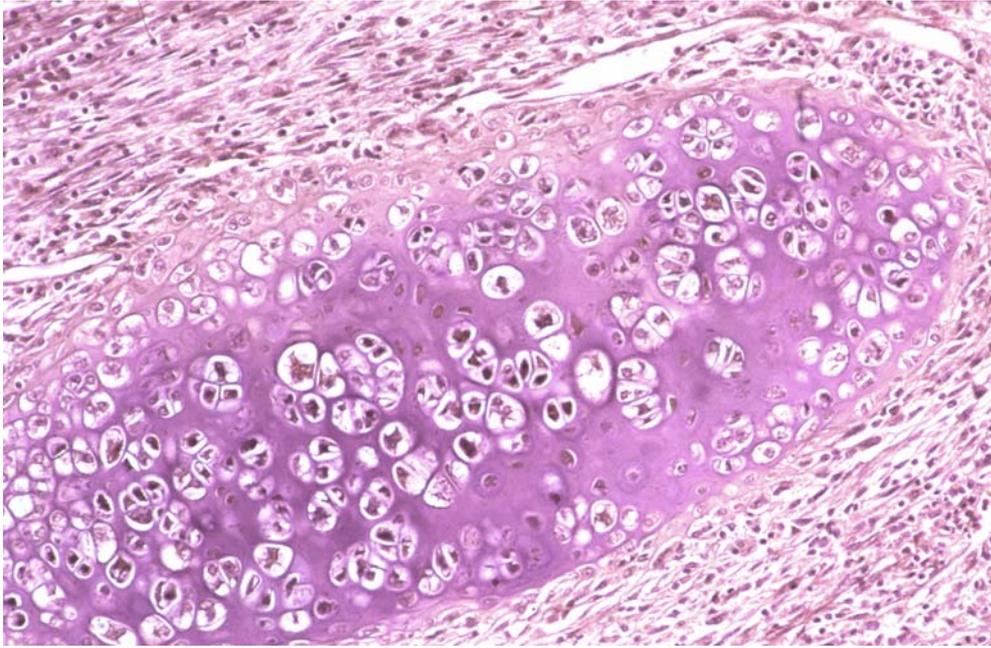


Abbildung 6.6: Knorpelstruktur in einem biphasischen pulmonalen Blastom (58-jähriger Mann, HE, x 180).

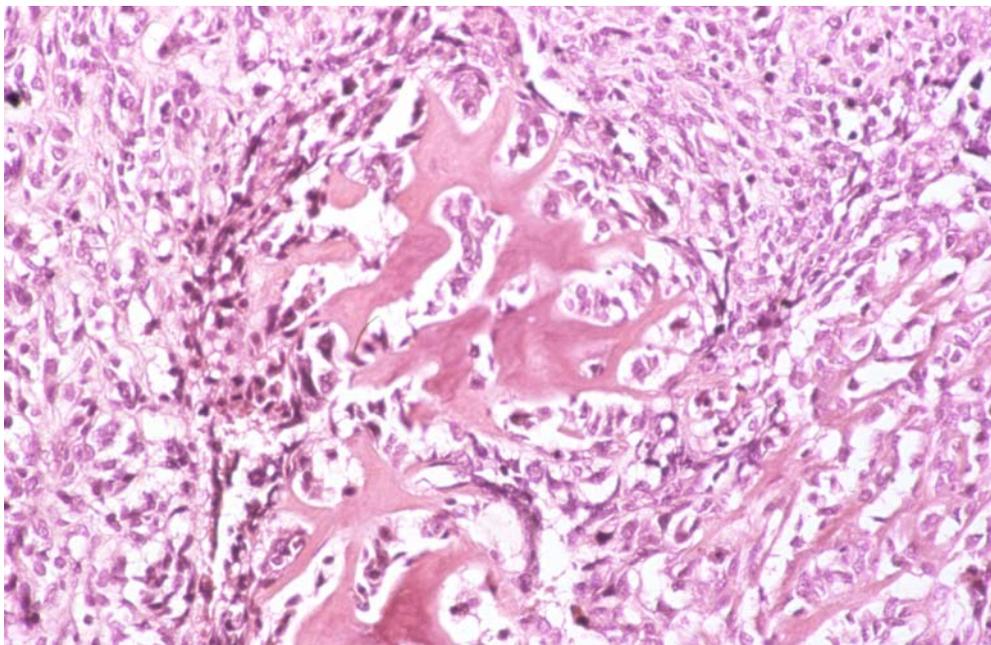


Abbildung 6.7: Knochenbälkchen in einem pulmonalen Blastom (58-jähriger Mann, HE, x 180).

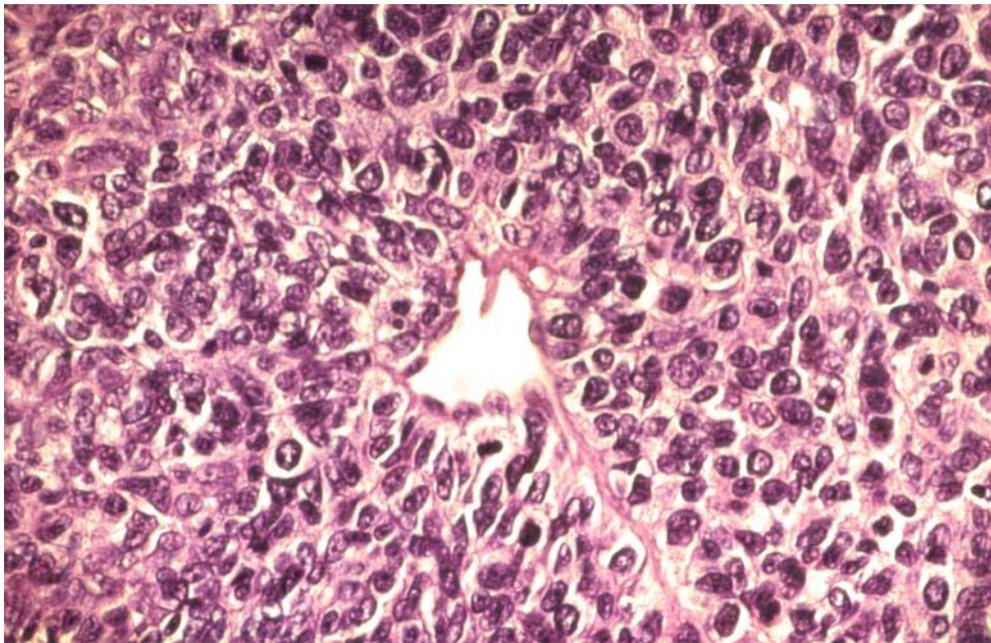


Abbildung 6.8: Pseudorosettenartig um ein Blutgefäß (Bildmitte) kondensierende blastomatöse Struktur aus dichtgepackten Zellen mit hyperchromatischen Kernen (49-jähriger Mann, HE, x 360).

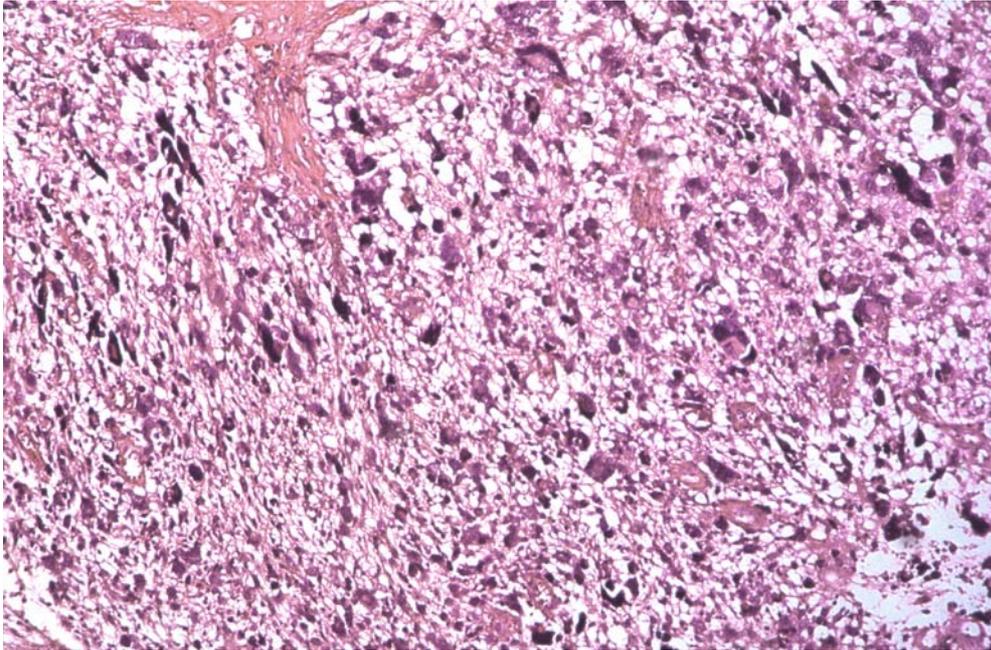


Abbildung 6.9 A : Undifferenzierte Abschnitte in einem biphasischen pulmonalen Blastom mit eingestreuten, z. T. mehrkernigen hyperchromatischen Riesenzellen.

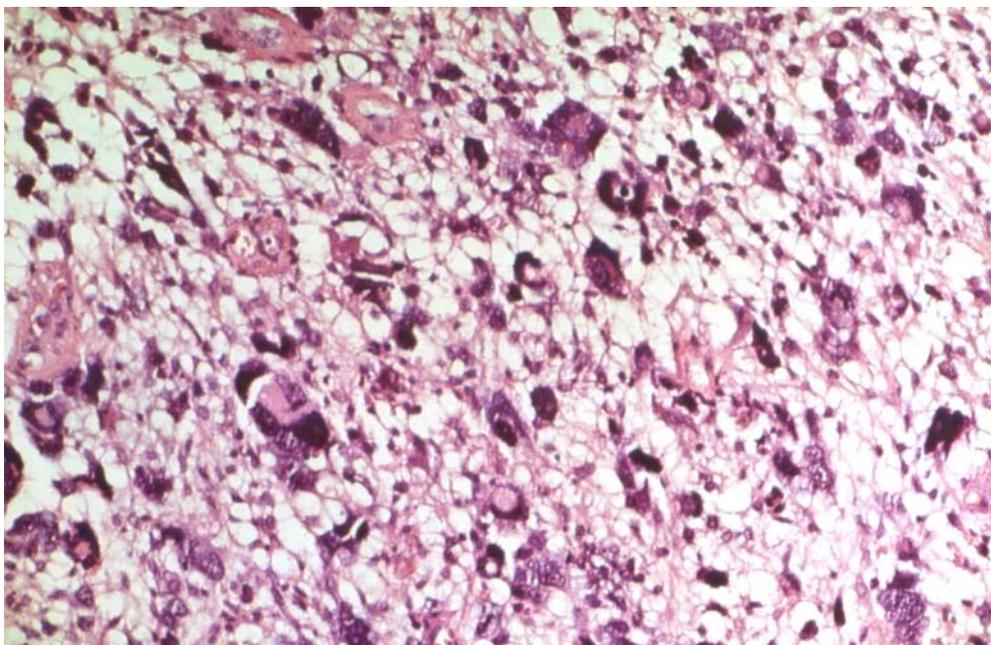


Abbildung 6.9 B (Detail aus 6.9 A): Lockerer Verband von kleinen sternförmigen Zellen in myxoider Grundsubstanz mit eingestreuten Riesenzellen (67jährige Frau, HE, A x 90, B x 180).

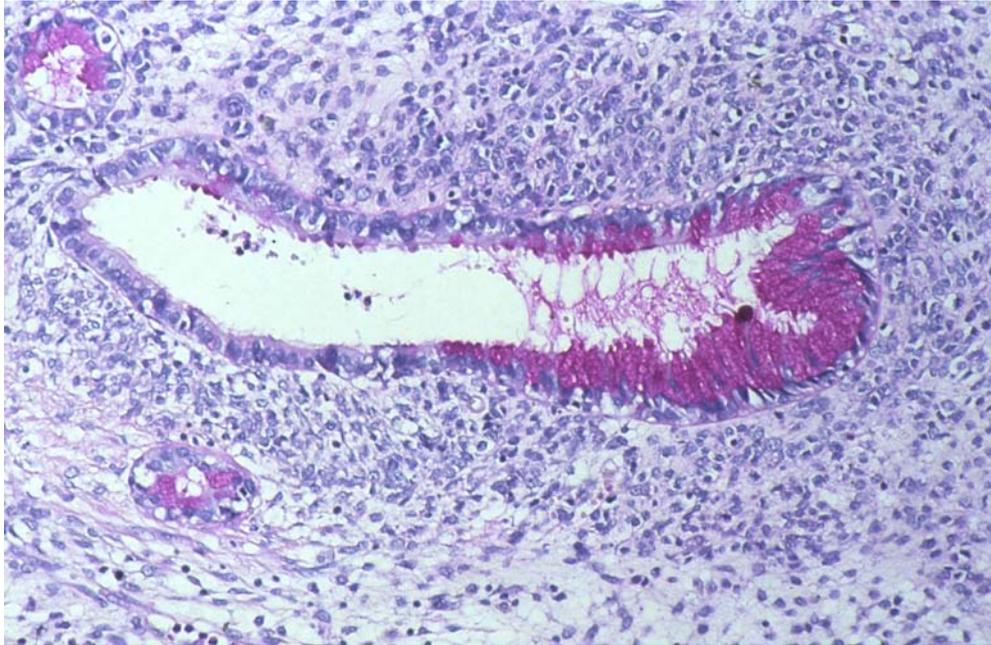


Abbildung 6.10 A: Nachweis von Glykogen und epitheliale Schleim in PAS-positiver Drüse mit kräftiger Anfärbung des epithelialen Schleims in der rechten Bildhälfte.

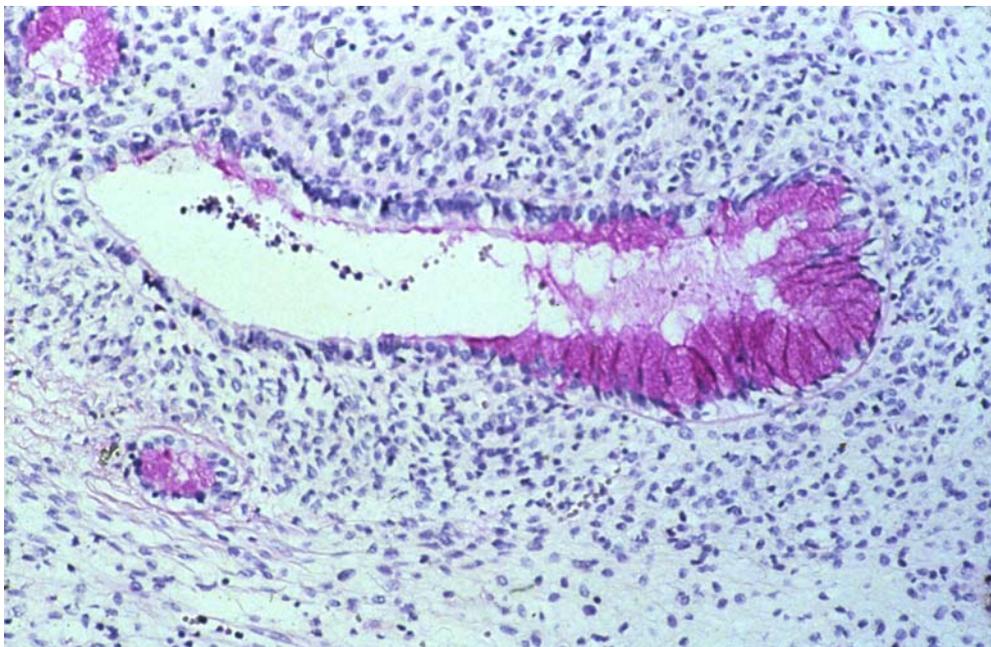


Abbildung 6.10 B: Nach Diastase-Vorbehandlung deutliche Entfärbung der Drüsenzellen bei nur geringer Entfärbung des Schleims (50-jährige Frau, PAS-/Diastase-PAS-Färbung, jeweils x 180).

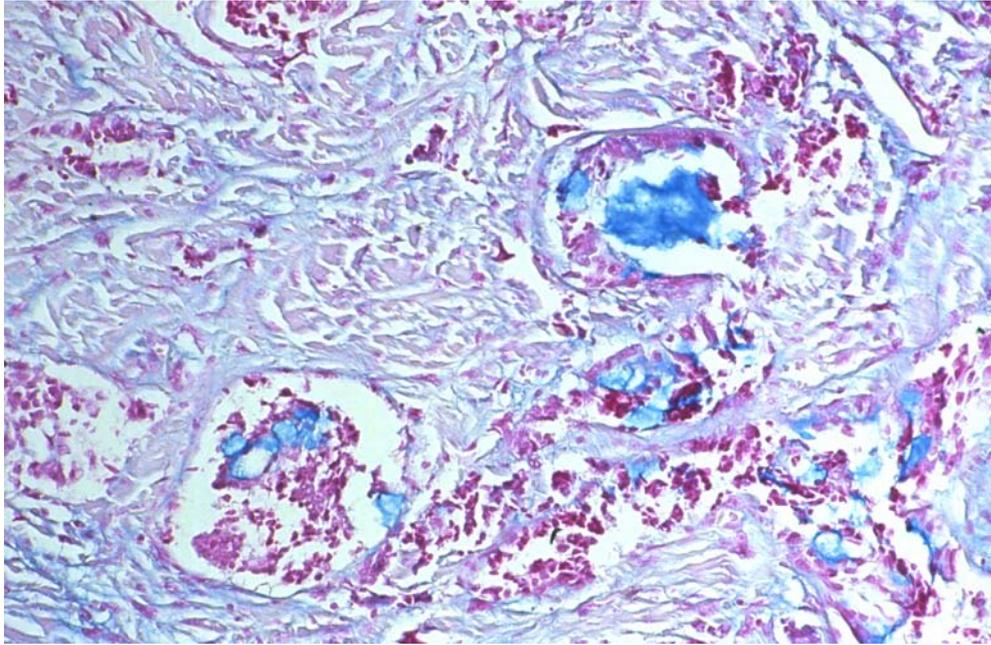


Abbildung 6.11 A: Alcianblau-positive intraluminale Schleimsubstanzen und intrazytoplasmatische Vakuolen in einer adenoiden Formation bei unspezifischer Anfärbung des Stromas.

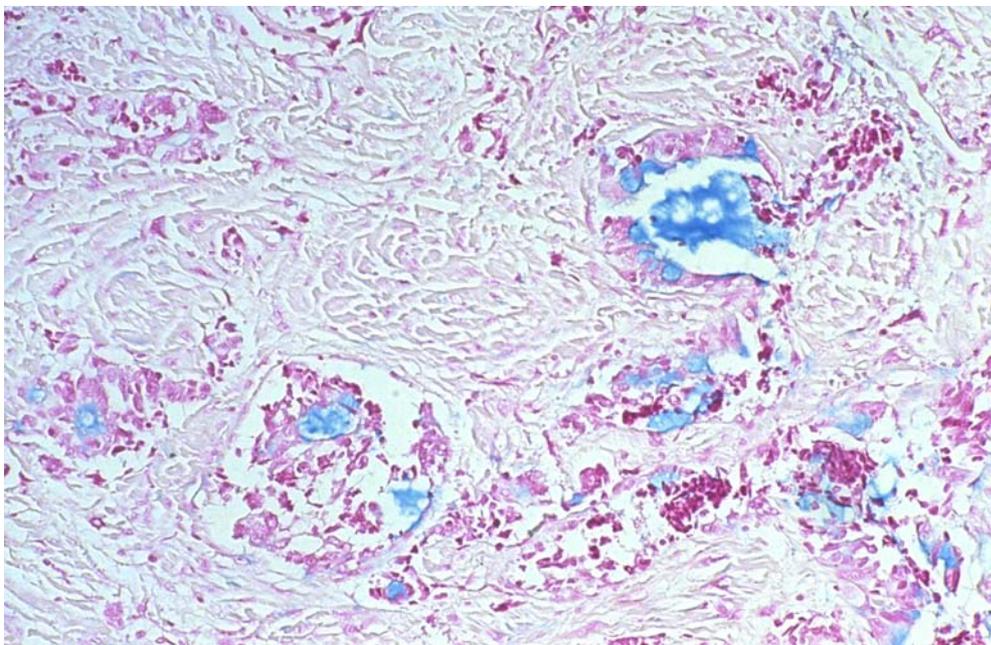


Abbildung 6.11 B: Nach Hyaluronidase-Vorbehandlung persistierende Schleim- bei fehlender Stromaanfärbung (67-jähriger Mann, Alcianblau-/Hyaluronidase-Alcianblau-Reaktion, jeweils x 180).

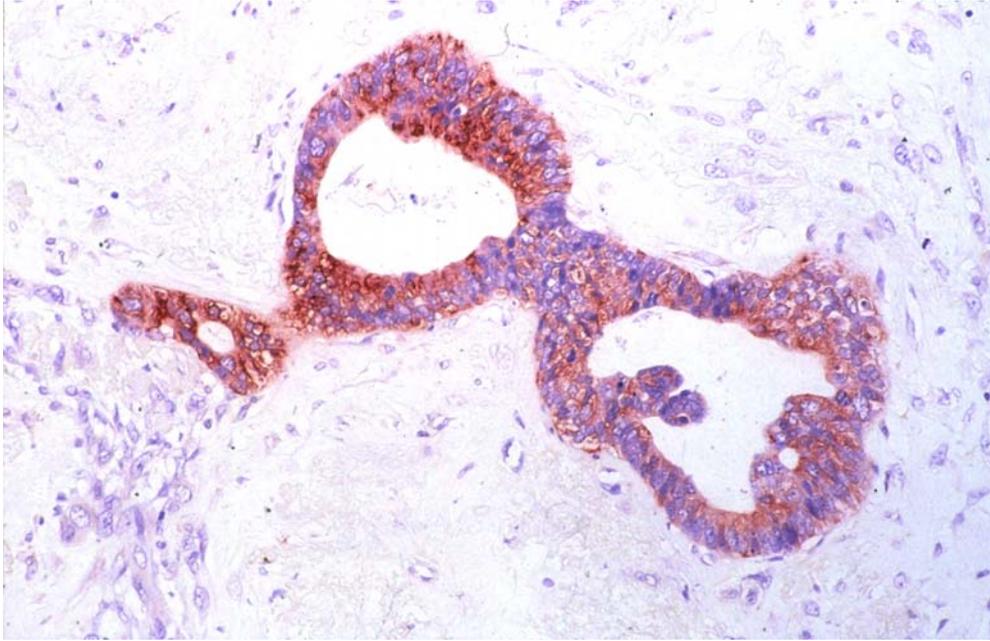


Abbildung 6.12: Intensive Farbreaktion der Epithelien einer Drüse in einem pulmonalen Blastom bei immunhistochemischem Nachweis von Keratin (60-jähriger Mann, KL 1, x 180).

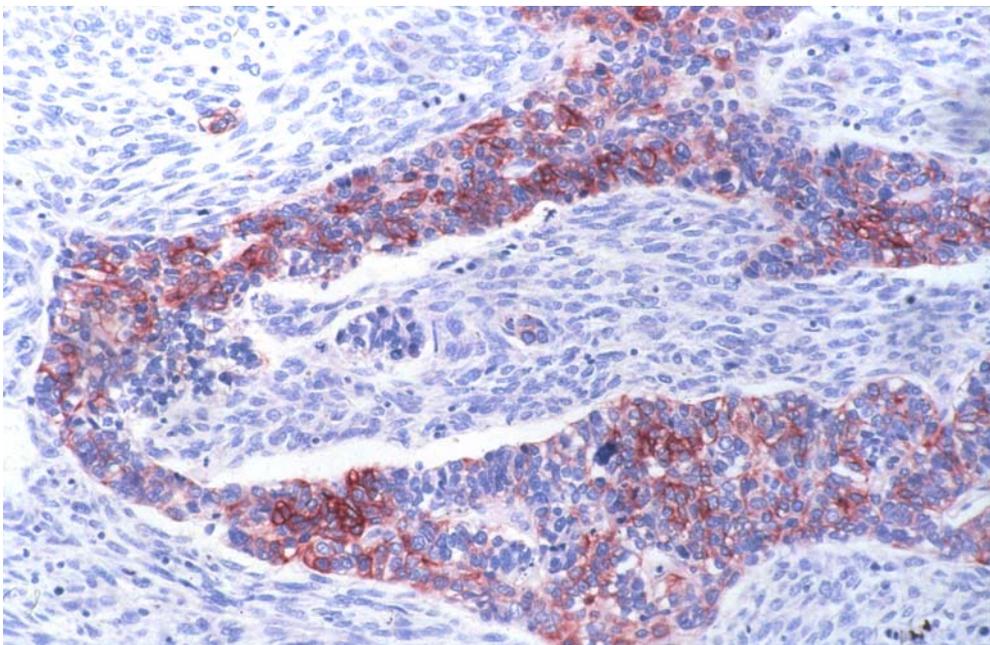


Abbildung 6.13: Positive Reaktion in einer soliden Formation eines pulmonalen Blastoms in der Anti-Keratin-Reaktion (58-jähriger Mann, KL 1, x 180).

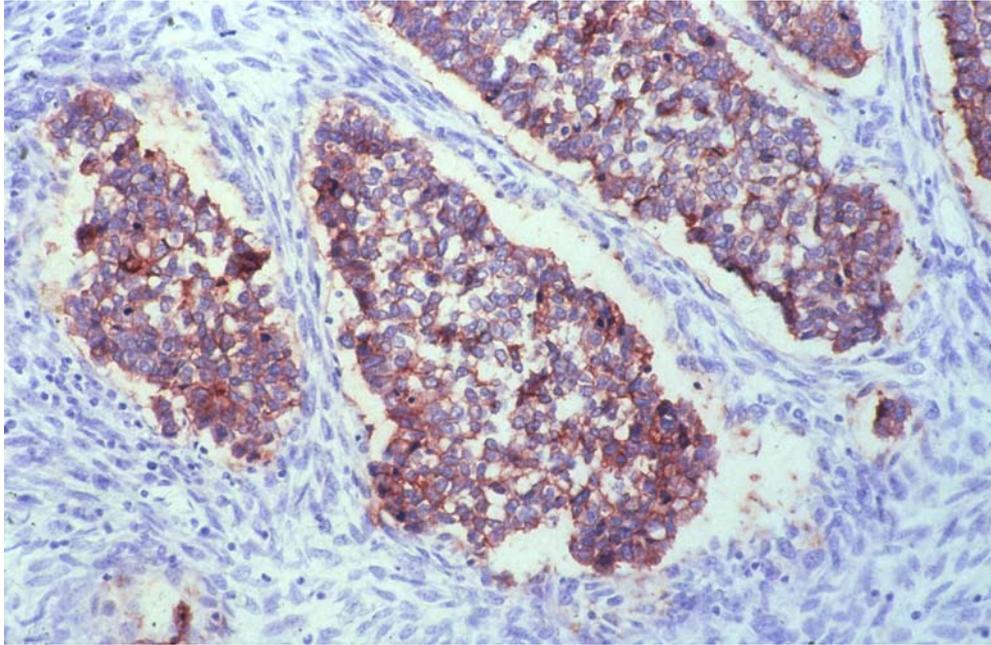


Abbildung 6.14: Positiver Reaktionsausfall in einer soliden Formation eines pulmonalen Blastoms mit dem Antikörper HEA 125 (58-jähriger Mann, HEA 125, x 180).

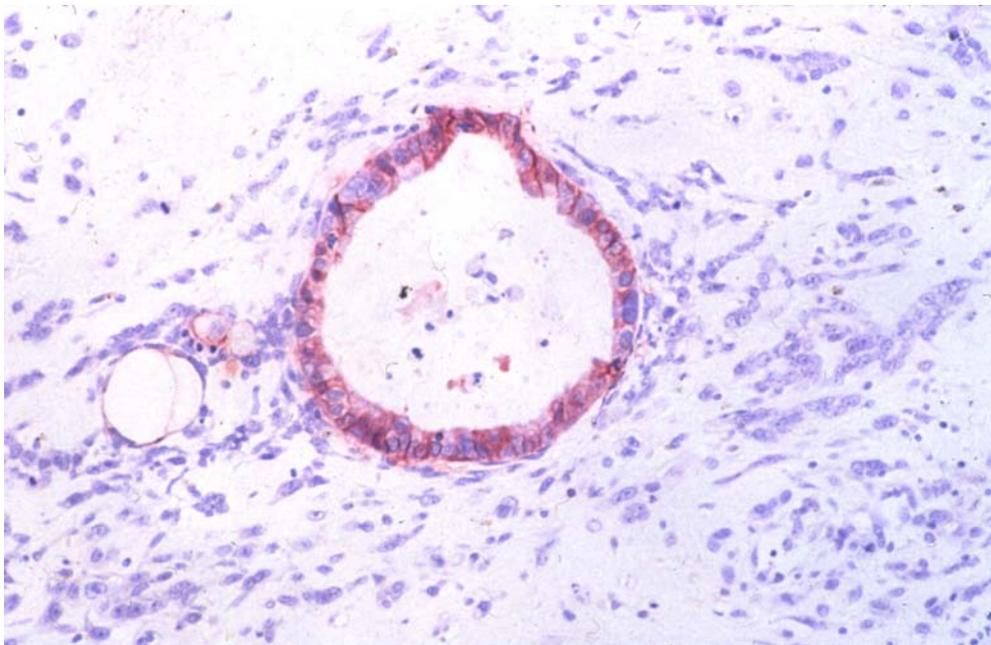


Abbildung 6.15: Positive Reaktion in einer Drüse eines pulmonalen Blastoms mit dem Antikörper HEA 125 (60-jähriger Mann, HEA 125, x 180).

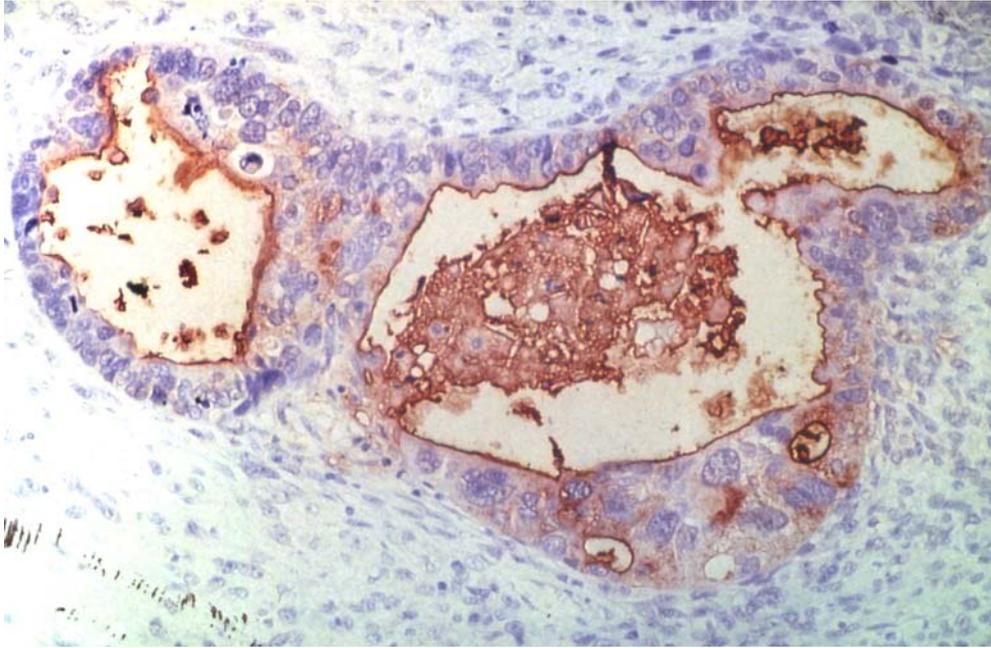


Abbildung 6.16: Schwache bis mittelstarke Reaktion einer Drüse mit dem Antikörper Leu M1 bei starker, unspezifischer Nekroseanfärbung in der Drüsenlichtung (60-jähriger Mann, Leu M1, x 180).

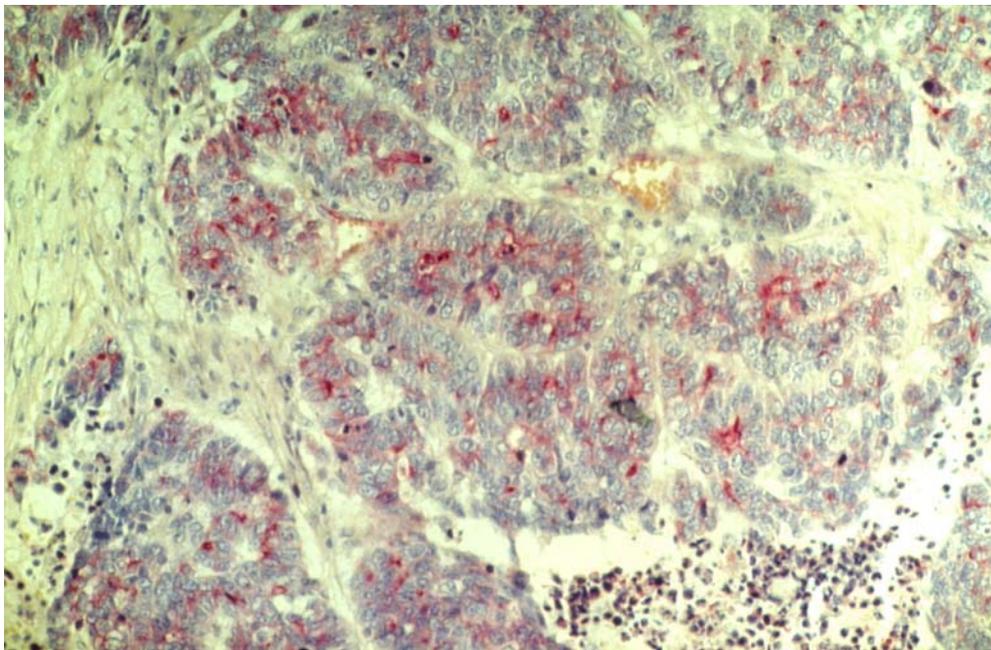


Abbildung 6.17: Positive Reaktion einer soliden Struktur mit BMA 120. Das markierte Endothel der zwei Blutgefäße (obere Bildhälfte) dient als positive Kontrolle (58-jähriger Mann, BMA 120, x 180).

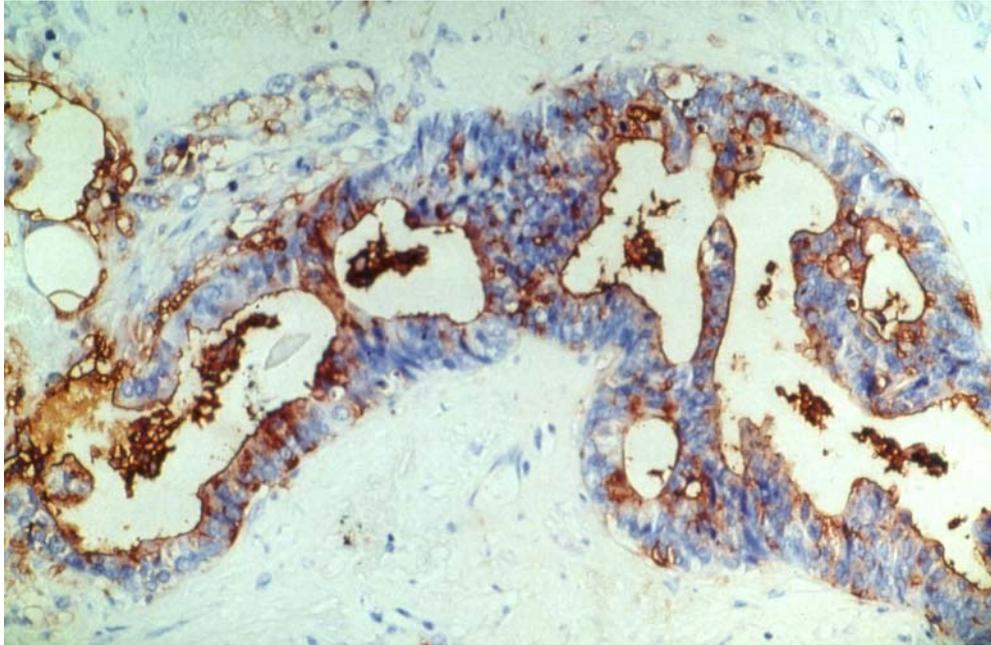


Abbildung 6.18: Positive Reaktion in einer adenoid-soliden Struktur eines pulmonalen Blastoms mit dem Antikörper HBME 1 (73-jähriger Mann, HBME 1, x 180).

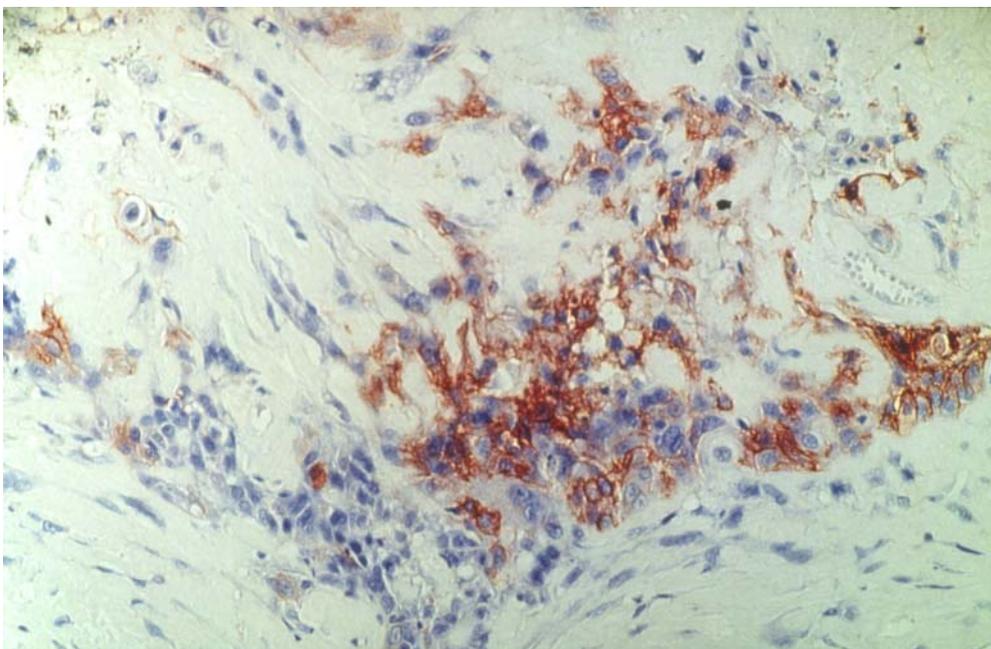


Abbildung 6.19: Positive Reaktion eines adenoid-soliden Abschnittes in einem Blastom bei immunhistochemischem Nachweis von Thrombomodulin (28-jähriger Mann, Anti-Thrombomodulin, x 180).

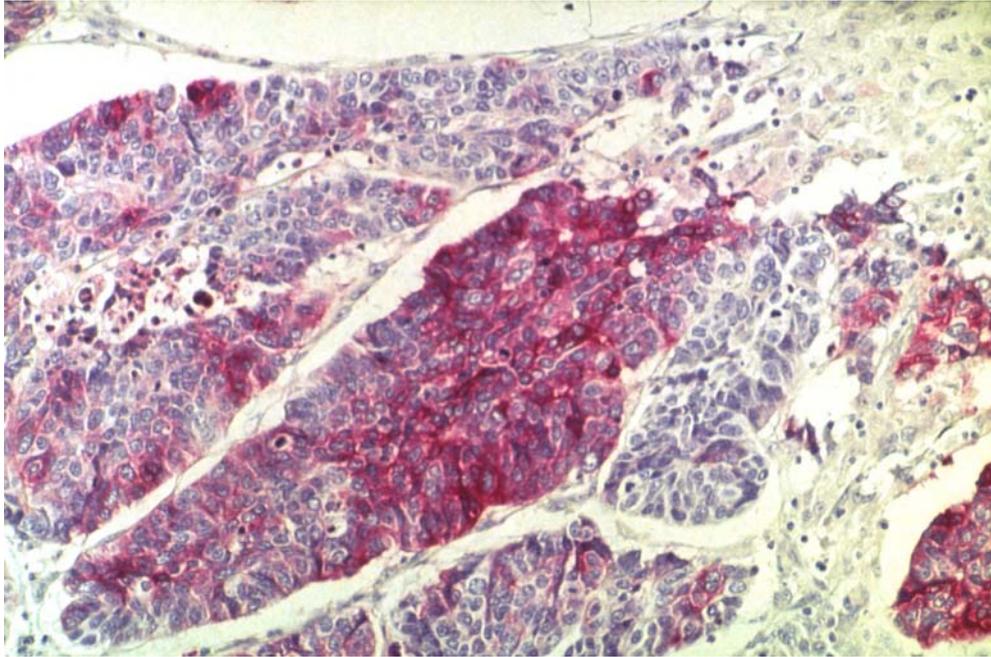


Abbildung 6.20: Mittelstark- bis stark-positive Reaktion in einer soliden Formation bei immunhistochemischem Nachweis von CEA (58-jähriger Mann, polyklonales Antiserum gegen CEA, x 180).

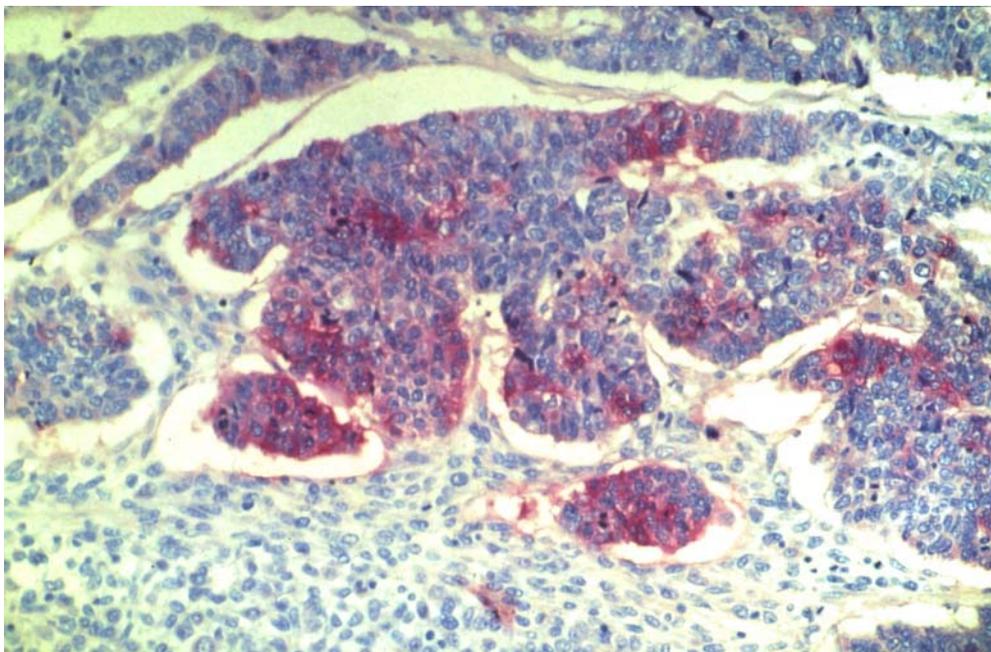


Abbildung 6.21: Mittelstark- bis stark-positive Reaktion in einer anderen soliden Formation im gleichen Tumor wie Abbildung 6.20 (58-jähriger Mann, monoklonaler Antikörper gegen CEA, x 180).

Tabelle 6.1: Alter und Geschlecht der Patienten sowie Lokalisation und Größe der pulmonalen Blastome.

(M = männlich, W = weiblich, li. = links, re. = rechts, UL = Unterlappen, ML = Mittellappen, OL = Oberlappen, S = Lungensegment, TH = Thoraxwand, Tu. = Tumoren, - = es stehen keine Angaben zur Verfügung)

	Nummer	Alter	Geschlecht	Lokalisation	Größe in cm
1	E 12758/83	65	M	li. UL	13
2	W 1/85	67	M	re. UL	15
3	W 15/85	36	M	li. UL	7
4	W 431/86	58	M	-	4
5	E 20245/87	39	W	UL	6
6	W 223/87	46	M	-	-
7	W 293/87	53	M	re. UL	4
8	W 542/87	49	M	-	-
9	E 2024/88	46	M	re. ML	2,5
10	W 118/88	74	M	re. OL	11
11	W 209/88	66	M	-	15
12	W 334/86	70	M	li. UL	8
13	W 331/88	33	W	-	-
14	W 438/88	38	M	li. S2 / S3 (OL)	3-4
15	W 451/88	56	M	re. OL	-
16	W 530/88	56	M	li. OL	5 x 4
17	W 859/88	64	M	re. TH-Wand	10 x 7 x 6,5
18	E 23701/89	65	M	S6 / S10 (UL)	8 x 6 x 6
19	W 70/89	60	M	re. OL	2
20	W 520/89	67	W	re. UL	unscharf (-)
21	W 859/89	57	M	-	-
22	W 1198/89	65	M	-	-
23	W 1203/89	58	M	-	19
24	W 67/90	49	M	li. UL	6,5 x 5
25	W 192/90	22	W	-	-
26	W 233/90	58	M	li. zentral	4
27	W 747/90	23	W	li. OL	1,2 x 1,2 x 1,6
28	E 1372/91	65	M	re.	12 x 10

29	E 10570/91	57	M	li. UL	8
30	E 14521/91	62	M	li. UL	-
31	W 621/91	66	W	re. UL	4
32	W 891/91	51	M	li. zentral	11 x 8 x 4
33	W 1246/91	58	M	li. OL	18 x 12 x 9
34	W 1651/91	0,5	M	re. OL	2
35	W 1677/91	34	W	re. + li.	3 Tu. < 2
36	E 11317/92	63	M	re.	8,5
37	W 227/92	67	M	-	-
38	W 479/92	84	M	re. UL	-
39	W 969/92	61	M	li. OL	13
40	W 1108/92	70	M	li. OL	-
41	W 1505/92	65	W	li. UL	8
42	W 1613/92	61	M	OL	-
43	W 1836/92	64	M	re. ML + UL	7
44	W 1940/92	76	M	li. UL	2,1
45	W 2128/92	50	W	basal	7 x 5 x 4
46	E 4011/93	65	M	li. zentral	-
47	E 16265/93	57	M	li. OL	-
48	W 413/93	58	M	-	7
49	W 688/93	72	W	-	-
50	W 1559/93	22	M	re. OL	15
51	W 1728/93	47	M	re. OL	4,5
52	E 19738/94	72	M	re. OL + ML	4
53	W 432/94	32	M	intrapleural	-
54	W 822/94	64	M	-	-
55	W 3091/94	39	M	li. UL	4 x 2,5 x 2,5
56	W 3224/94	58	M	re. OL	5,5
57	W 3280/94	24	M	re. OL	4
58	E 26047/95	61	M	li. OL	6 x 6
59	W 119/95	60	M	-	-
60	W 1138/95	73	M	li. Lunge	-
61	W 2209/95	28	M	re. OL	4,5

Tabelle 6.2: Zuordnung der vier Tumorkomponenten zu den vier Flächenprozentgruppen.

(1 = 0 - 10 %, 2 = 10 - 50 %, 3 = 50 - 90 %, 4 = 90 - 100 %, - = betreffende Tumorkomponente ist im untersuchten Schnittpräparat nicht repräsentiert)

	Nummer	epithelial	blastomatös	mesenchymal	undifferenziert
1	E 12758/83	2	-	1	2
2	W 1/85	-	4	1	-
3	W 15/85	2	-	2	1
4	W 431/86	4	-	1	-
5	E 20245/87	-	1	3	1
6	W 223/87	-	-	1	4
7	W 293/87	-	1	2	2
8	W 542/87	1	1	3	1
9	E 2024/88	4	-	1	-
10	W 118/88	-	-	4	-
11	W 209/88	-	1	2	2
12	W 334/86	-	-	2	3
13	W 331/88	4	-	1	-
14	W 438/88	1	-	4	-
15	W 451/88	2	-	2	-
16	W 530/88	-	-	4	-
17	W 859/88	-	-	1	4
18	E 23701/89	3	-	2	-
19	W 70/89	1	-	4	-
20	W 520/89	1	1	1	3
21	W 859/89	4	-	1	-
22	W 1198/89	3	-	1	-
23	W 1203/89	-	-	4	-
24	W 67/90	4	-	1	-
25	W 192/90	-	-	2	3
26	W 233/90	3	-	2	-
27	W 747/90	3	-	1	-
28	E 1372/91	2	-	3	-
29	E 10570/91	-	3	2	1

30	E 14521/91	-	3	1	1
31	W 621/91	4	-	1	-
32	W 891/91	1	1	3	-
33	W 1246/91	-	-	4	1
34	W 1651/91	4	-	1	-
35	W 1677/91	4	-	1	-
36	E 11317/92	-	3	1	1
37	W 227/92	1	1	3	1
38	W 479/92	1	-	4	1
39	W 969/92	-	-	3	2
40	W 1108/92	1	-	4	-
41	W 1505/92	-	3	1	1
42	W 1613/92	2	1	2	-
43	W 1836/92	2	-	3	-
44	W 1940/92	-	-	3	2
45	W 2128/92	1	-	3	1
46	E 4011/93	-	-	4	-
47	E 16265/93	-	2	1	2
48	W 413/93	1	2	3	-
49	W 688/93	1	-	4	-
50	W 1559/93	-	2	3	-
51	W 1728/93	-	-	1	4
52	E 19738/94	2	1	3	-
53	W 432/94	-	1	3	-
54	W 822/94	2	-	3	-
55	W 3091/94	1	1	3	1
56	W 3224/94	-	-	1	4
57	W 3280/94	-	1	2	2
58	E 26047/95	1	-	4	-
59	W 119/95	-	1	4	-
60	W 1138/95	1	2	2	1
61	W 2209/95	4	-	1	-

Tabelle 6.3: Gegenüberstellung der prozentualen Reaktionshäufigkeiten von Mesotheliomen, pulmonalen Adenokarzinomen und biphasischen pulmonalen Blastomen mit den von uns verwendeten Antikörpern, ausgenommen BMA 120.

(Diskussion zum Antikörper BMA 120 beruht auf persönlicher Mitteilung von BERGHÄUSER, da sonstige Studien widersprüchliche Ergebnisse enthalten, siehe Diskussion)

Antikörper	Mesotheliom	Adenokarzinom	Pulmonales Blastom (eigene Ergebnisse)
KL 1	BROWN et al (1993); (Zusammenfassung von 18 Studien): 82 %		85 %
HEA 125	BROCKMANN (1992): 21 % MOCH et al (1993): 4 %	100 % 83 %	71 %
Leu M1	BROCKMANN (1992); (Zusammenfassung von 10 Studien): 0,7 % BROCKMANN (1992); (eigene Ergebnisse): 17 %		72 % 95 % 24 %
HBME 1	MIETTINEN und KOVATICH (1995): 86 %		55 % 62 %
Anti-Thrombomodulin	COLLINS et al (1992): 100 % BROWN et al (1993): 60 %	8 % 58 %	48 %
Anti-CEA (polyklonal) + Anti-CEA (monoklonal)	CORSON und PINKUS (1982): 45 % HOLDEN und CHURG (1984): 36 % WANG et al (1979): 0 % KWEI et al (1982): 0 % MARSHALL et al (1984): 0 %	BROCKMANN et al (1987); (Zusammenfassung von neun Untersuchungen): 84 %	polyklonal: 62 % monoklonal: 29 %

7 Literaturverzeichnis

1. ADAMS V.I., UNNI K.K.
Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnostic criteria based on an autopsy study.
Am. J. Clin. Pathol. 82, 15-23 (1984)
2. ADDIS B.J., CORRIN
Pulmonary blastoma, carcinosarcoma and spindle-cell carcinoma: An immunohistochemical study of keratin intermediate filaments.
J. Pathol. 147, 291-301 (1985)
3. ALLES J.U., BOSSLET K.
Immunohistochemical and immunochemical characterization of a new endothelial cell-specific antigen.
J. Histochem. Cytochem. 34, 209-214 (1986)
4. ASHWORTH T.G.
Pulmonary blastoma, a true congenital neoplasm.
Histopathol. 7, 585-594 (1983)
5. ATTANOOS R.L., GODDARD H., THOMAS N.D., JASANI B., GIBBS A.R.
A comparative immunohistochemical study of malignant mesothelioma and renal cell carcinoma: the diagnostic utility of Leu M1, Ber EP4, tamm-horsfall protein and thrombomodulin.
Histopathol. 27, 361-366 (1995)
6. BABYCOS P.B., DAROCA P.J.
Polypoid pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: Report of a

case.

Mod. Pathol. 8, No. 3, 303-306 (1995)

7. BARNARD W.G.
Embryoma of lung.
Thorax 7, 299-301 (1952)
8. BARRETT, N.R., BARNARD, W.G.
Some unusual thoracic tumours.
Br. J. Surg. 32, 447-457 (1945)
9. BARSON A.J., JONES A.W., LODGE K.V.
Pulmonary blastoma.
J. Clin. Pathol. 21, 480-485 (1968)
10. BAUERMEISTER D.E., JENNINGS E.R., BELAND A.H., JUDSON H.A.
Pulmonary blastoma, a form of carcinosarcoma. Report of a case of 24 years' duration without treatment.
Am. J. Clin. Pathol. 46(3), 322-329 (1966)
11. BEREAN K., TRUONG L.D., DUDLEY A.W., CAGLE P.T.
Immunohistochemical characterization of pulmonary blastoma.
Am. J. Clin. Pathol. 89, 773-777 (1988)
12. BERGHÄUSER K.-H., STEPHAN L., BUHR J., SCHÄFER R.
Endothelmarker BMA 120, Keratin und Vimentin als Differenzierungsmarker maligner Mesotheliome mit epithelial differenzierten Anteilen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 73, 646 (1989)
13. BERHO M., MORAN C.A., SUSTER S.
Malignant mixed epithelial/mesenchymal neoplasms of the lung.
Semin. Diagn. Path. 12, 123-39 (1995)

14. BRADY A.J.B., WARREN J.B.
Endothelial damage during angioplasty.
The endothelium : An introduction to current research.
Wiley-Liss
New York 1990, S.157-170

15. BROCKMANN M., BROCKMANN I., HERBERG U., MÜLLER K.-M.
Adenocarcinoma of the lung. Immunohistochemical findings (keratin/CEA).
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 113, 379-382 (1987)

16. BROCKMANN M.
Malignes diffuses Pleuramesotheliom.
Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen
Berufsgenossenschaften Sankt Augustin 1992

17. BROWN R.W., CLARK G.M., TANDON A.K., ALLRED D.C.
Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant
pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma.
Hum. Pathol. 24(4), 347-354 (1993)

18. BÜCHEL H., CASELLA R., MÜLLER W., MARTINELLI G., CAVALLI F.,
LUSCIETI P.
Das Blastom der Lunge - ein seltenes Malignom.
Helv. chir. Acta 60, 21-25 (1993)

19. BURCK, H.-C.
Histologische Technik.
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1973

20. BURTIN P.
The carcinoembryonic antigen of the digestive system (CEA) and the
antigens cross-reacting with it.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 129C, 185-198 (1978)

21. CAPPUCCINO H., HELEOTIS T., KRUMERMAN M.
Pulmonary blastoma as a unique cause of fatal respiratory distress in a newborn.
J. Pediatr. Surg. 30, No 6 (June), 886-888 (1995)
22. CHANG K., PAI L.H., PASS H. et al
Monoclonal antibody K 1 reacts with epithelial mesothelioma but not with lung adenocarcinoma.
Am. J. Surg. Pathol. 16, 259-68 (1992)
23. CHAUDHURI M.R., EASTHAM W.N., FREDRIKSZ P.A.
Pulmonary blastoma with diverse mesenchymal proliferation.
Thorax 27, 487-491 (1972)
24. CIBAS E.S., CORSON J.M., PINKUS G.S.
The distinction of adenocarcinoma from malignant mesothelioma in cell blocks of effusions. The role of routine mucin histochemistry and immunohistochemical assessment of carcinoembryonic antigen, keratin proteins, epithelial membrane antigen, and milk fat globule-derived antigen.
Hum. Pathol. 18, 67-74 (1987)
25. COLLINS C.L., ORDONEZ N.G., SCHAEFER R., COOK CH.D., XIE SU-SU, GRANGER J., HSU PEI-LING, FINK L., HSU SU-MING
Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma.
Amer. J. Pathol. 141(4), 827-833 (1992)
26. CORDELL J.L., FALINI B., ERBER W.N. et al
Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP-complexes).
J. Histochem. Cytochem. 32, 219-229 (1984)

27. CORSON J.M.
Pathology of malignant mesothelioma.
In: Antman K., Aisner J. (Hrsg.): Asbestos related malignancy. Grune & Stratton, Orlando / New York / San Diego / Boston / London / San Francisco / Tokyo / Sydney / Toronto 1987, S. 179-199
28. CORSON J.M., PINKUS G.
Mesothelioma: profile of keratin proteins and carcinoembryonic antigen. An immunoperoxidase study of 20 cases and comparison with pulmonary adenocarcinomas.
Am. J. Pathol. 108, 80-8 (1982)
29. COX J.L., FUSON R.L., DALY J.T.
Pulmonary blastoma. A case report and review of the literature.
Ann. Thorac. Surg. 9(4), 364-371 (1970)
30. DAIL D.H.
Uncommon tumors.
in Dail DH, Hammar SP (eds): Pulmonary Pathology (ed 2)
Springer Verlag
New York 1993, S. 1312-1317
31. DANZIGER H.
Pulmonary blastoma.
Can. Med. Assoc. 102, 146-147 (1970)
32. DIENEMANN D., HARTMANN C.-A., MINCK C.
Pulmonary blastomas. Immunohistochemical investigations of three cases.
Path. Res. Pract. 184, 306-311 (1989)
33. DIXON D.S., BRESLOW A.
Pulmonary blastoma.
Am. Rev. Respir. Dis. 108, 968-971 (1973)

34. DRESSNER S.A., OKINAKA A.J., SMITH J.P., GRAY G.F.
Pulmonary blastoma.
NY State J. Med. 77, 1953-1954 (1977)
35. ESMON C.T.
The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation.
J. Biol. Chem. 264, 4743-4746 (1989)
36. FINK L.M., EIDT J.F., JOHNSON K., COOK J.M., COOK CH.D., MORSER J., MARLAR R., COLLINS C.L., SCHAEFER R., XIE SU-SU, HSU SU-MING, HSU PEILING
Thrombomodulin activity and localization.
Int. J. Dev. Biol. 37, 221-226 (1993)
37. FRANCIS D., JACOBSEN M.
Pulmonary blastoma.
In : Müller K.-M. (Editor): Pulmonary Diseases. Clinicopathological Correlations.
Curr. Top. Pathol. 73, 265-294 (1983)
38. FRANKE W.W., SCHMID E., OSBORN M., WEBER K.
Different intermediatesized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 5034-5038 (1978)
39. FUNG C.H., LO J.W., YONAN T.N., MILLOY F.J., HAKAMI M.M., CHANGUS G.W.
Pulmonary blastoma. An ultrastructural study with a brief review of literature and a discussion of pathogenesis.
Cancer 39, 153-163 (1977)

40. GHAFFAR A., VAIDNYNATHAN S.V., ELGUEZBAL A., LEVOWITZ B.S.
Pulmonary blastoma: Report of two cases.
Chest 67, 600-602 (1975)
41. GIBBONS J.R.P., McKWEON F., FIELD T.W.
Pulmonary blastoma with hilar lymph node metastases: Survival for 24 years.
Cancer 47, 152-155 (1981)
42. GOLD P., FREEDMAN S.O.
Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exp. Med. 121, 439-459 (1965)
43. GOLD P., FREEDMAN S.O.
Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J. Exp. Med. 122, 467-481 (1965)
44. GOLDENBERG D.M., SHARKEY R.M., PRIMUS F.J.
Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens.
Cancer 42, 1546-1553 (1978)
45. GOSH A.K., GATTER K.C., DUNNILL M.S., MASON D.Y.
Immunohistological staining of reactive mesothelium, mesothelioma and lung carcinoma with a panel of monoclonal antibodies.
J. Clin. Pathol. 40, 19-25 (1987)
46. HAMMARSTROM S., SHIVELY J.E., RAYMOND R.J., BEATTY B.G. et al
Antigenic sites in carcinoembryonic antigen.
Cancer Res. 49, 4852-4858 (1989)
47. HANJAN S.N.S., KEARNEY J.F., COOPER M.D.
A monoclonal antibody (MMA) that identifies a differentiation antigen on

- human myelomonocytic cells.
Clin. Immunol. Immunopathol. 23, 172-188 (1982)
48. HANSON C.A., GAJL-PECZALSKA K.J.
Monoclonal antibodies to lymphoreticular and myeloid antigens.
In: Wick M.R., Siegal G.P. (Hrsg.)
Monoclonal antibodies in diagnostic immunohistochemistry.
Marcel Dekker
New York / Basel 1988, S. 147-226
49. HARTMANN C.-A., MINCK C., ANHUTH D., BANATI W., MOLLINEDO J.
Pulmonales Blastom. Bericht über zwei Fälle.
Pathologie 7, 288-293 (1986)
50. HENRY K., KEAL E.E.
Pulmonary blastoma with a striated muscle component.
Br. J. Dis. Chest 60, 87-92 (1966)
51. HERBERG U.
Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Keratin in Lungentumoren.
Immunhistochemische Untersuchungen.
Inaugural-Dissertation, Med. Fak. der Ruhruniversität Bochum 1989
52. HOLDEN J., CHURG A.
Immunohistochemical staining for keratin and carcinoembryonic antigen in
the diagnosis of malignant mesothelioma.
Am. J. Surg. Pathol. 8, 277-9 (1984)
53. HSU S.-M., RAINE L., FANGER H.
Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase
techniques - a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP)
procedures.
J. Histochem. Cytochem. 29, 577-580 (1981)

54. INOUE H., KASAI K., SHINADAJ., YOSHIMURA H., KAMEYA T.
Pulmonary blastoma. Comparison between its epithelial components and fetal bronchial epithelium.
Acta. Pathol. Jpn. 42, 884-892 (1992)
55. IONESCU J., ESKENASY A.
Pulmonary blastoma.
Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol. MORPHOL.-EMBRYOL. XXV: 157-161 (1979)
56. IVERSON R.E., STRAEHLEY C.J.
Pulmonary blastoma; longterm survival of a juvenile patient.
Chest 63, 436-440 (1973)
57. JACKSON M.D., ALBRECHT R., ROGGLI V.L., SHELBURNE J.D.
Pulmonary blastoma: An ultrastructural and histochemical study.
Ultrastruc. Pathol. 7, 259-268 (1984)
58. JACOBSEN M., FRANCIS D.
Pulmonary blastoma. A clinico-pathological study of eleven cases.
Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. A. 88, 151-160 (1980)
59. JONES J.S.P., LUND C., PLANTEYDT H.T.
Colour atlas of mesothelioma.
MTP Press
Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht (1985)
60. KENNEDY A., PRIOR A.L.
Pulmonary blastoma: a report of two cases and a review of the literature.
Thorax 31, 776-781 (1976)
61. KLEIST S. VON, CHAVANEL G., BURTIN P.
Identification of an antigen from normal human tissue that crossreacts with

the carcinoembryonic antigen.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2492-2494 (1972)

62. KLIEM V., BUGGE M., LEIMENSTOLL K. et al
Pulmonary blastoma - a rare tumor.
Clin. Investig. 70, 927-931 (1992)
63. KODAMA T., SHIMOSATO Y., WATANABE S., KOIDE T., NARUKE T., SHIMASE J.
Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage: Comparison with pulmonary blastoma.
Am. J. Surg. Pathol. 8, 735-744 (1984)
64. KORTSIG C.S., WERNER P., FREUDENBERG N., VIRCHOW J.-C. Jr., KROEGEL C., POTT M., MATTHYS H.
Immuncytochemical characterization of malignant mesothelioma and carcinoma metastatic to the pleura: IOB3-a new tumor marker.
Lung 173, 79-87 (1995)
65. KOSS M., HOCHHOLZER L., O'LEARY T.
Pulmonary blastomas.
Cancer 67, 2368-2381 (1991)
66. KOSS M.
Pulmonary blastomas.
Cancer Treat. Res. 72, 349-62 (1995)
67. KRADIN R.L., KIRKHAM S.E., YOUNG R.H., DICKERSIN G., MARK E.
Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung).
Am. J. Surg. Pathol. 8, 165-172 (1982)
68. KRUPEY J., GOLD P., FREEDMAN S.O.
Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human

digestive system.

J. Exp. Med. 128, 387 (1968)

69. KWEE W.S., VELDHUIZEN R.W., GOLDING R.P. et al
Histological distinction between malignant mesothelioma, benign pleural lesion and carcinoma metastasis. Evaluation of the application of morphometry combined with histochemistry and immunostaining.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 397, 287-99 (1982)

70. LANE D., KOPRPWSKI H.
Molecular recognition and the future of monoclonal antibodies.
Nature 296, 200-202 (1982)

71. LARSEN H., SØRENSEN B.
Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment.
Cancer Treat. Rev. 22, 145-160 (1996)

72. LAZARIDES E.
Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space.
Nature 283, 249-256 (1980)

73. LEE K.G., CHO N.H.
Fine-needle aspiration of pulmonary adenocarcinoma of fetal type: Report of a case with immunohistochemical and ultrastructural studies.
Diagn. Cytopathol. 7, 408-414 (1990)

74. LOBO-SANAHUJA F., GARCIA I., SANTAMARIA S., BARRANTES J.C.
Case report: Pulmonary blastoma in children - response to chemotherapy.
Med. Pediatr. Oncol. 26, 196-200 (1996)

75. MANIVEL J.C., PRIEST J.R., WATTERSON J. et al
Pleuro-pulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood.
Cancer 62, 1516-1526 (1988)

76. MARCUS P.B., DIEB T.M., MARTIN J.H.
Pulmonary blastoma: An ultrastructural study emphasizing differentiation in lung tumors.
Cancer 49, 1829-1833 (1982)
77. MARSHALL R.J., HERBET A., BRAYE S.G., JONES D.B.
Use of antibodies to carcinoembryonic antigen and human milk fat globule to distinguish carcinoma, mesothelioma and reactive mesothelium.
J. Clin. Pathol. 37, 1215-21 (1984)
78. MARTENSON G., HAGMAR B., ZETTERGREN L.
Diagnosis and prognosis in malignant pleural mesothelioma. A prospective study.
Eur. J. Respir. Dis. 65, 169-178 (1984)
79. MARTINEZ J.C., PECERO F.C., DE LA PENA C.G., GOMEZ R.M., DEL MANZANO J.A.G., CORRAL T.F., ABRIL J.L.
Pulmonary blastoma: Report of a case.
J. Petiatr. Surg. 31(1), Febr., 93-95 (1978)
80. MEDBERRY C.A., BIBRO M.C., PHARES J.C., VEACH S.R., MARTIN J.E., PASQUALE D.N.
Pulmonary blastoma. Case report and literature review of chemotherapy experience.
Cancer 53, 2413-2416 (1984)
81. MIETTINEN M., KOVATICH J.
HBME 1: A monoclonal antibody useful in the differential diagnosis of mesothelioma, adenocarcinoma and soft-tissue and bone tumors.
Applied Immunohistochemistry 3 (2), 115-122 (1995)
82. MOCH H., OBERHOLZER M., DALQUEN P., WEGMANN W., GUDAT F.
Diagnostic tools for differentiating between pleural mesothelioma and lung adenocarcinoma in paraffin embedded tissue. Part I: Immunohistochemical

findings.

Virchows Arch. (A. Pathol. Anat.) 423, 19-27 (1993)

83. MÖLLER P., MOMBURG F., MOLDENHAUER G.
Epitheliale Membranmarker. Bestandsaufnahme, eigene monoklonale Antikörper und aktuelle Möglichkeiten der Anwendung in der Histopathologie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 70, 116-126 (1986)
84. MOMBURG F., MOLDENHAUER G., HÄMMERLING G.J., MÖLLER P.
Immunohistochemical study of the expression of a Mr 34,000 human epithelium-specific surface glycoprotein in normal and malignant tissues. Cancer Res. 47, 2883-2891 (1987)
85. MÜLLER-HERMELINK H., KAISERLING E.
Pulmonary adenocarcinoma of fetal type: Alternating differentiation argues in favor of a common endodermal stem cell. Virchows Arch. 409, 195-210 (1986)
86. NAP M., TEN HOOR K.A., FLEUREN G.-J.
Cross-reactivity with normal antigens in commercial anti-CEA sera used for immunohistology. The need for tissue controls and absorptions. Am. J. Clin. Pathol. 79, 25-31 (1983)
87. NISSEN M.H., JACOBSEN M., VINDELØV L., OLSEN J., RØRTH M.
Pulmonary Blastoma: remission with chemotherapy. Eur. J. Respir. Dis. 65, 377-379 (1984)
88. NOGUCHI M., MORIKAWA A., KAWASAKI M., MATSUMO Y., YAMADA T., HIROHASHI S., KONDO H., SHIMOSATO Y.
Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75(12), 2844-52 (1995)
89. NON P.D., LANG W., PATCHEFESKY A. et al
Pulmonary blastoma: Cytopathologic and histopathologic findings.

Acta. Cytol. 20, 381-86 (1976)

90. O'HARA C.J., CORSON J.M., PINKUS G.S., STAHEL R.A.
A monoclonal antibody that distinguishes epithelial type malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma and extra-pulmonary malignancies.
Am. J. Pathol. 136, 421-8 (1990)
91. OLENICK S.J., FAN C.C., RYOO J.W.
Mixed pulmonary blastoma and carcinosarcoma.
Histopathol. 25, 171-174 (1994)
92. OSBORN M., WEBER K.
Biology of disease. Tumor diagnosis by intermediate filament typing. A novel tool for surgical pathology.
Lab. Invest. 48, 372-394 (1983)
93. PACINDA S.J., LEDET S.C., GONDO M.M., LANGSTON C., BROWN R.W., CARMONA P.A., FRANKLIN R.B., ROGGLI V.L., CAGLE P.T.
p53 and MDM2 immunostaining in pulmonary blastoma and bronchogenic carcinomas.
Hum. Pathol. 27, 542-546 (1996)
94. PARKER J.C., PAYNE W.S., WOOLNER L.B.
Pulmonary blastoma (embryoma), Report of two cases.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 51(5), May, 694-699 (1966)
95. PEACOCK M.J., WHITWELL F.
Pulmonary blastoma.
Thorax 31, 197-204 (1976)
96. PINKUS G.S., SAID J.W.
Leu M1 immunoreactivity in nonhematopoietic neoplasms and

- myeloproliferative disorders. An immunoperoxidase study of paraffin sections.
Am. J. Clin. Path. 85, 278-282 (1986)
97. RAMAEKERS F., PUTS J., MOESKER O., KANT A., JAP P., VOOIJS P.
Demonstration of keratin in human adenocarcinomas.
Am. J. Pathol. 111, 213-223 (1983)
98. RÖMER T., JAUTZKE G.
Pulmonales Blastom: Entwicklung zu einem Adenokarzinom.
Fortschr. Roentgenstr. 145 (4), 473-475 (1986)
99. SANAHUJA-LOBO F., GARCIA I., SANTAMARIA S., BARRANTES J.C.
Case report: pulmonary blastoma in children - response to chemotherapy.
Med. Pediatr. Oncol. 26, 196-200 (1996)
100. SHEAHAN K., O'BRIEN M.J., BURKE B., DERVAN P.A., O'KEANE J.C.,
GOTTLIEB L.S. et al
Differential reactivities of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related
monoclonal and polyclonal antibodies in common epithelial malignancies.
Am. J. Clin. Pathol. 94, 157-64 (1990)
101. SLAYTER H.S., COLIGAN J.E.
Electron microscopy and physical characterization of the carcinoembryonic
antigen.
Biochemistry 14, 2323 (1975)
102. SPAHR J., DRAFFIN R.M., JOHNSTON W.W.
Cytopathologic findings in pulmonary blastoma.
ACTA Cytol. 23, 454-459 (1979)
103. SPENCER, H.
Pulmonary blastomas.
J. Pathol. Bacteriol. 82, 161-165 (1961)

104. STAHEL RA., O'HARA CJ., WAIBEL R., MARTIN A.
Monoclonal antibodies against mesothelial membrane antigen discriminate between malignant mesothelioma and lung adenocarcinoma.
Int. J. Cancer. 21, 218-223 (1988)
105. SUN N.C.J., EDGINGTON T.D., CARPENTIER C.L., MCAFEE W., TERRY R., BATEMAN J.
Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA), CEA-S and nonspecific cross-reacting antigen (NCA) in carcinomas of lung.
Cancer 52, 1632-1641 (1983)
106. SVENBERG T.
Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial characterization.
Int. J. Cancer 17, 588-596 (1976)
107. TAKANAMI I., IMAMUMA T., HASHIZUME T., KIKUCHI K., YAMAMOTO Y., YAMAMOTO T., KODAIRA S.
Expression of PDGF, IGF-II, bFGF and TGF- β 1 in pulmonary adenocarcinoma.
Pathol. Res. Pract. 192(11), 1113-20 (1996)
108. TRAVIS W.D., COLBY T.V., CORRIN B., SHIMOSATO Y., BRAMBILLA E.
Histological typing of lung and pleural tumours.
3. Edition
Springer Verlag
Berlin, Heidelberg 1999
109. VALDERRAMA E., SALUJA G., SHENDE A., LANZKOWSKY P., BERKMAN J.
Pulmonary blastoma. Report of two cases in children.
Am. J. Surg. Pathol. 2, 415-422 (1978)

110. VIAC J., REANO A., BROCHIER J., STAQUET M.-J., THIVOLET J.
Reactivity pattern of a monoclonal antikeratin antibody (KL 1).
J. Invest. Dermatol. 81, 351-354 (1983)
111. WANG N., HUANG S., GOLD P.
Absence of carcinoembryonic antigen-like material in mesothelioma. An immunohistochemical differentiation from other lung cancers.
Cancer 44, 937-43 (1979)
112. WARNOCK M.L., STOLOFF A., THOR A.
Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. Periodic acid-schiff, monoclonal antibodies B72.3 and Leu M1.
Am. J. Pathol. 133, 30-38 (1988)
113. WORLD HEALTH ORGANISATION
Histological typing of lung tumors.
Second Edition
Genf 1981
114. WICK M.R.
Monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen in diagnostic immunohistochemistry.
In: Wick M.R., Siegal G.P. (Hrsg.)
Monoclonal antibodies in diagnostic immunohistochemistry.
Marcel Dekker
New York / Basel 1988, S. 539-567
115. YANG P., MORIZUMI H., SANO T., HIROSE T., HASEGAWA T., SEKI K., HIZAWA K.
Pulmonary blastoma: An ultrastructural and immunohistochemical study with special reference to nuclear filament aggregation.
Ultrastructural Pathology 19, 501-509 (1995)

116. YAZAWA T., OGATA T., KAMMA H., SHIBAGAKI T., IJIMA T., HORIGUCHI H.
Pulmonary blastoma with a topographic transition from blastic to more differentiated areas.
Virchows Archiv. A. Pathol. Anat. 419, 513-518 (1991)
117. YOKOYAMA S., HAYASHIDA Y., NAGAHAMA J., KASHIMA K., NAKAYAMA I., TANAKA K., HADAMA T., MIZUKI M.
Pulmonary blastoma. A case report.
Acta Cytol. 36(3), 293-298 (1992)
118. YOUSEM S.A., WICK M.R., RANDHAWA P., MANIVEL J.C.
Pulmonary blastoma: An immunohistochemical analysis with comparison with fetal lung in its pseudoglandular stage.
Am. J. Clin. Pathol. 93(2), 167-75 (1990)

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.-M. Müller für die Überlassung des Themas und sein freundliches Entgegenkommen bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn PD Dr. Brockmann danke ich sehr herzlich für seine stete hilfreiche Betreuung und fachliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Schaub und Frau Mauermann bin ich für die gewissenhafte Anfertigung der mikroskopischen Schnitte und die Durchführung der immunhistochemischen Reaktionen zu Dank verpflichtet.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten	Georg Betz, geboren am 09.03.1971 in Fulda Konfession: römisch-katholisch Staatsangehörigkeit: deutsch Eltern: Maria Betz, geb. Heil Anton Betz (1999 verstorben)
Schulbildung	Grundschule in Flieden, Hessen (1977 - 1981) Freiherr-vom-Stein-Gymnasium in Fulda (1981 - 1990)
Studium	Vorklinisches Studium an der Philipps-Universität in Marburg (WS 1992/93 - SS 1994) Klinisches Studium an der Ruhr-Universität in Bochum (WS 1994/95 - WS 1998/99) Ärztliche Prüfung in Bochum im April 1999 Vollapprobation im Mai 2001
Berufliche Tätigkeit	Arzt im Praktikum an der Klinik für Kardiologie und Angiologie an der Augusta-Kranken-Anstalt in Bochum bei Prof. Dr. M. Wehr (September 1999 - Februar 2001) Medizinredakteur bei interActive Systems - Gesellschaft für interaktive Medien mbH in Berlin (April 2001 - Oktober 2002)