

morstadium ist seinerseits mit einer frühen klinischen Erfassung der Tumoren verknüpft und diese wiederum mit der entsprechenden Lokalisation der Tumoren. Kleinzellige anaplastische Karzinome sind in ihrer überwiegenden Mehrzahl proximal, d. h. in direkter Nähe der größeren ableitenden Lymph-/Blutgefäße lokalisiert, sie können aber auch selten im peripheren Lungenparenchym (auch hier sind Zellen des APUD-Systems nachweisbar) entstehen, per Zufall entdeckt, und dann vielleicht ohne Kenntnis der eigentlichen Histologie operiert werden. Diese Patienten haben keineswegs die übliche, mit den kleinzelligen Karzinomen verbundene schlechte Prognose. Ein anderes Beispiel betrifft die Karzinoide. „Einigermaßen typische“ Karzinoide werden häufig durch die Symptome einer proximalen Bronchuseinengung erkannt und messen zum Zeitpunkt der Operation zumeist weniger als 2 cm im maximalen Durchmesser. „Atypische“ Karzinoide mit der deutlich schlechteren Prognose wachsen überwiegend im peripheren Lungenparenchym und verursachen zumeist wenig Symptome. Sie sind relativ groß und haben Zeit im Sinne eines unkontrolliert, wenn auch langsam proliferierenden biologischen Systems entdifferenzierter und somit aggressiver zu werden. Die Lokalisation der Tumoren in der Lunge ist somit ein zusätzlicher Faktor, der in klinisch bedeutsame Überlegungen über Therapie und Prognose Einfluß nimmt. Ein weiterer Parameter dürfte in der Wechselwirkung mit lokalen dynamischen Größen liegen, z. B. mit dem Immunsystem. Dieses nimmt wahrscheinlich Einfluß auf Wachstumsmuster und könnte in Wechselwirkung mit neuroendokrinen Faktoren stehen. Kleinzellige Karzinome stehen in dieser Hinsicht intrapulmonalen Metastasen näher als den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (3, 5). Es kommt somit bei der Einführung eines neuen oder modifizierten Klassifikationsschema auf die Intension an, die hiermit erreicht werden soll.

Literatur

- (1) Hosoe S, Shigedo Y, Ueno K, Tachibana I, Osaki T, Tanio Y, Kawase I, Yamakawa K, Nakamura Y, Kishimoto T: Detailed deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in small cell and non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1994; 10: 297-305.
- (2) Kayser K, Bovin NV, Korchagina EY, Zeilinger C, Zeng FY, Gabius HJ: Correlation of expression of binding sites for synthetic blood group antigens A, B and H trisaccharides and for sarcolectin with survival of patients with bronchial carcinoma. *Europ J Cancer* 1994; 30A: 653-657.
- (3) Kayser K, Bülzbruck H, Ebert W, Merkle NM, Vogt-Moykopf I: Local tumor inflammation, lymph node metastasis, and survival in operated bronchus carcinoma patients. *JNCI* 1986; 77: 77-81.
- (4) Kayser K, Fitzer M, Bülzbruck H, Boslet K, Drings P: TNM stage, immunohistology, syntactic structure analysis, and survival in patients with small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 473-480.
- (5) Kayser K, Schmidt A, Stute H, Bach S: DNA-content, inflammatory tissue response and tumour size in human lung carcinoma. *Path Res Pract* 1989; 185: 584-588.
- (6) Kayser K, Weisse W, Gabius HJ, Hintze T: Biotinylated epidermal growth factor: a useful tool for the histochemical analysis of specific binding sites. *Histochem J* 1990; 22: 426-432.
- (7) Kayser K: Analytical lung pathology. Springer, Heidelberg, New York, 1992.
- (8) Saito S, Tanio Y, Tachibana I, Hayashi S, Kishimoto T, Kawase I: Complementary DNA sequence encoding the major neural cell adhesion molecule isoform in a human small cell lung cancer cell line. *Lung Cancer* 1994; 10: 307-318.
- (9) Tötsch M, Schmid KW: Morphologische Diagnostik neuroendokriner Tumoren der Lunge. *Acta Chir Austriaca* 1994; 26: 243-253.

Kongreßankündigungen

X. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Angiologie

Termin und Ort: 22. bis 26. August 1995, Wien.

Organisation: Prof. Dr. H. Partsch, Wilhelminenspital, A-1171 Wien.

Sekretariat: Frau Eva Maier, Kongreßorganisation, Postfach 46, A-1095 Wien, Tel.: +43/1/408 00 59, Fax: +43/1/402 20 30.

Aus dem Institut für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil, Bochum, Deutschland

Eingeladener Kommentar:

„Relevanz immunhistochemischer Typisierung neuroendokriner Tumoren der Lunge – gegenwärtiges Konzept und Ausblick“

K. M. Müller und Th. Wiethage

Für die bösartigen epithelialen Tumoren der Lungen wird der Begriff des Bronchialkarzinoms synonym verwandt, da die Mehrzahl der Tumoren histogenetisch von epithelialen oder neuroendokrinen Zellen (APUD-Zellen: amine precursor uptake and decarboxylation-system) der intermediären oder zentralen Bereiche des Bronchialsystems abgeleitet werden kann. Weniger als 10% der Tumoren entwickeln sich im bronchiolo-alveolären Bereich.

Beim Mann liegen die bösartigen Tumoren derzeit mit 35% an der Spitze der Skala aller bösartigen, zum Tode führenden Neubildungen, bei Frauen ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Zunahme zu registrieren.

Bösartige Lungentumoren zeigen ein ungewöhnlich großes Spektrum unterschiedlicher histologischer Wachstumsmuster. Die in Tumoren nachweisbaren variablen histologischen Differenzierungen lassen sich zum Teil aus der bereits normalerweise unterschiedlichen Differenzierung der Zellen der Bronchialschleimhaut mit Kinozilien-tragenden Zylinderzellen, Bürstenzellen, schleimbildenden Becherzellen, Basalzellen und Zellen des APUD-Systems ableiten. Die Entwicklung manifester bösartiger Lungen- bzw. Bronchialtumoren ist Folge chronischer Umbauprozesse von Zellen des Bronchialsystems und der Alveolen. Es kommt zur Entwicklung von Tumoren mit unterschiedlichen führenden histologischen Befunden. International abgestimmt hat sich die Klassifikation bösartiger Tumoren nach einer von Pathologen vorgeschlagenen Klassifikation, die vereinbarungsgemäß auf rein lichtmikroskopischen Untersuchungsbefunden beruht, zunächst noch bewährt. Von den mehr als 50 in der WHO-Klassifikation von 1981 erfaßten Lungentumoren sind Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome die häufigsten histogenetischen Tumortypen. Kombinierte Wachstumsformen nach lichtmikroskopischen Kriterien werden bei umfangreichen Untersuchungen, z. B. von Operationspräparaten mit Tumoren der Stadien T1 und T2 in mehr als 50% der Fälle gefunden – in der Regel kann der Pathologe hier aber doch einen führenden Tumortyp angeben (7, 8, 9).

1983 wurde das Spektrum der pulmonalen Tumoren basierend u. a. auf immunhistochemischen Untersuchungen von Gould et al. mit Nachweisen von Neuropeptiden und Neuroaminen in diesen Tumoren erweitert und der Begriff des neuroendokrinen Tumors der Lunge geprägt (1). Bis heute konnte trotz zahlreicher Untersuchungsansätze kein befriedigendes Schema für die differenzierte Einordnung dieses Tumortyps gefunden werden. Die Problematik der Einordnung und Differenzierung wird besonders durch die Vielzahl der existierenden Begriffe verdeutlicht (6).

Eine möglichst exakte Tumortypisierung nach morphologischen Kriterien ist jedoch von entscheidender klinischer Relevanz, da Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Therapie im Vergleich zu Tumoren ohne oder nur diskreten neuroendokrinen Phänotyp besondere Merkmale zeigen. Hinzu kommt, daß auch innerhalb der als neuroendokrin beschriebenen Tumoren histo-

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. K.-M. Müller, Institut für Pathologie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, D-44789 Bochum.

Tab. 1. Genetische Veränderungen in Onko- und Tumor-Suppressor-Genen mit möglicher prognostischer Bedeutung.

Onkogen / Tumor-Suppressor-Gen	Herkunft / Bezeichnung	Genetische Alteration	Tumortyp	Verlauf
<i>ras</i>	(Murine) Rat Sarcoma Virus	Punktmutation	Adenokarzinom	geringere 5-Jahres-Überlebenszeit bei positiven Befunden
EGFR (<i>ErbB-1</i>)	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>	Überexpression (Gen-Amplifikation)	Plattenepithelkarzinom	geringere 3-Jahres-Überlebenszeit bei positiven Befunden
<i>Erb B-2</i> (p185 ^{neu} , HER2)	<i>Erythroblastosis Virus</i>	Überexpression	Adenokarzinom	kürzere mittlere Überlebenszeit bei positiven Befunden
<i>myc</i>	<i>Myelocytomatosis Virus</i>	Gen-Amplifikation	Kleinzelliges Karzinom	kürzere mittlere Überlebenszeit bei positiven Befunden
RB	<i>Retinoblastoma</i>	Gen-Deletion	Kleinzelliges Karzinom	häufiger negativ in fortgeschrittenen Stadien
p53	<i>Protein 53.000 Dalton</i>	Punktmutation	Nicht-kleinzellige und kleinzellige Karzinome	kürzere mittlere Überlebenszeit bei positiven Befunden

logisch und zytologisch Subtypen zu definieren sind, die offensichtlich deutliche Unterschiede in ihrem biologischen Verhalten aufweisen.

So haben nach Thunnissen et al. bronchopulmonale Karzinoide ein geringeres „malignes Potential“, sind gut operabel und zeigen eine Metastasierungsrate von nur 5 bis 15% (10). „Atypische Varianten“ von Karzinoide metastasieren dagegen häufiger in die regionalen Lymphknoten. Der „kleinzellige endokrine Tumor“ ist seinerseits durch eine hohe Aggressivität und frühzeitige Ausbildung von Metastasen, andererseits durch ein gutes Ansprechen auf eine Chemotherapie gekennzeichnet.

Tötsch und Schmid (11) legen eine umfangreiche Literaturübersicht, ergänzt durch 10 Tabellen zur Frage der differenzierten Diagnostik und Subtypisierung pulmonaler, neuroendokriner Tumoren vor. Ein besonderes Anliegen ist die Darstellung der mit morphologischen und immunhistochemischen Verfahren bestimmbar phänotypischen Parameter eines Tumors mit klinischen Krankheitsverläufen und Therapiemodalitäten, um sowohl dem Pathologen als auch dem Kliniker Interpretationshilfen bei der Einordnung des Lungentumors mit neuroendokriner Differenzierung zu geben (11). Da der eindeutige ultrastrukturelle Nachweis von membranbegrenzten Granula unterschiedlicher Elektronendichte mit Hilfe der Transelektronenmikroskopie an Hand des in der Regel vorliegenden formalinfixierten Biopsiematerials nur unzureichend möglich ist (2), empfehlen Tötsch und Schmid die pathologisch-anatomische Begutachtung durch eine Auswahl geeigneter histochemischer „Marker“ zu ergänzen. Als essentielles Resultat dieser zusammenfassenden Darstellung bleibt festzuhalten, daß die gängigen immunhistochemischen Marker wie NSE, Synaptophysin, Chromogranin A und B, Secretogranin, Leu-7 und N-CAM sowie der Nachweis von Cytokeratinsubtypen und Neurofilamenten für die Diagnose des neuroendokrinen Tumors allein nicht aussagekräftig genug sind. Sie können vielmehr nur kritisch und in Kombination, vor allem aber nur vor dem Hintergrund des durch den Pathologen charakterisierten histomorphologischen und zytologischen Wachstumsmusters eingesetzt werden. An Aussagekraft verlieren sie nicht zuletzt durch die Tatsache, daß die Fähigkeit zur Expression neuroendokriner Marker mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumoren abnimmt (4). Als weiterer limitierender Faktor der immunhistochemischen Typisierung muß in vielen Fällen die große, bereits mikroskopisch faßbare Tumorerogenität in Betracht gezogen werden. In der Regel erreicht den Pathologen zur Untersuchung lediglich eine kleine, oft nur wenige Millimeter große, biotisch gewonnene „Stichprobe“ aus die-

ser heterogenen Tumormasse. Letztendlich wird sich daher, gerade vor dem Hintergrund der multidirektionellen Differenzierung der neuroendokrinen Tumoren in der präoperativen Biopsie, kein absolut gültiges Typisierungsmuster finden lassen. Der „prognostische“ Einsatz vieler immunhistochemischer Marker stellt sich bei dieser Situation ebenso in Frage wie auch die Relevanz vieler gegenwärtig im klinisch-chemischen Labor erfaßter sogenannter Tumormarker. Entscheidend bleiben neben den Kriterien des mikroskopischen Vergleichs zu normalen Organstrukturen, die Größenangabe von Zell- und Kerndurchmesser der Tumorzellen (z. B. kleinzellig/großzellig) und die Beschreibung von Atypiekriterien, Mitoserate, Invasionstendenz und Nekroseneigung als Basis für eine Tumortypisierung und eine Tumorgraduierung. Schließlich spielt die Erfahrung des Gutachters eine zentrale Rolle.

Vor dem Hintergrund dieser bisher doch ernüchternden Tatsachen stellt sich dem Pathologen die Frage, welche zusätzlichen Differenzierungscharakteristika für die Typisierung von bösartigen Lungentumoren Verwendung finden und für den Patienten mit einer prognostischen Relevanz verbunden sein können.

Ein Ansatz zur sinnvollen Ergänzung des sich dem Pathologen bietenden histomorphologisch faßbaren phänotypischen Tumorbildes kann dabei vielleicht die molekulargenetische Bestimmung des Genotyps bieten. Unter dem Genotyp versteht man dabei die Erbinformationen, die im genetischen Code der Desoxyribonukleinsäure (DNA) verschlüsselt sind. Die nach unserem heutigen Wissen für die Entstehung von Tumoren verantwortlichen Gene können in die Klassen der Onkogene und der Tumor-Suppressor-Gene eingeteilt werden. Onkogene und Tumor-Suppressor-Gene sind in allen regelrecht differenzierten Zellen vorhanden und haben dort eine natürliche Funktion, meist bei der Steuerung der Zellproliferation. Bei Onkogenen führt definitionsgemäß erst eine (Über-) Aktivierung des betreffenden Gens zur Transformation der Zelle, bei Tumor-Suppressor-Genen ist eine (Teil-) Inaktivierung des Gens Voraussetzung für eine Zelltransformation.

Da es sich bei der Kanzerogenese in den meisten Fällen um einen Multistep-Prozeß handelt, also die Veränderung in verschiedenen Onko- und/oder Tumor-Suppressor-Genen zur Ausbildung bösartiger Tumoren notwendig ist, wird man auch hier vergeblich nach dem „einen Tumormarker“ suchen. Untersuchungen zur klinischen und prognostischen Relevanz von Veränderungen des Tumor-Suppressor-Gens p53 oder des Multiple Tumor Suppressor-Gens (MTS1) zeigen aber, daß bestimmte Gene häufiger als andere von Mutationen, d. h. Veränderungen in ihrem Informationsgehalt betroffen sind, und

in Zukunft als prognostische und therapeutische Diagnoseparameter Bedeutung erlangen können (Tab. 1) (3, 5). Genotypische Veränderungen besitzen gegenüber den phänotypisch erfaßten Mustern häufig den Vorteil, daß sie weitgehend unabhängig von der Fixation des Untersuchungsmaterials, z. B. auch in formalinfixiertem Material, charakterisiert werden können. Da in vielen Fällen die genetische Veränderung der primäre Ausgangspunkt für die maligne Transformation der Zelle ist, können so auch mit Hilfe der Typisierung des Status relevanter Gene präneoplastische Veränderungen frühzeitig erkannt und so eine gezieltere klinische Therapie eingeleitet werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, daß immunhistochemische und besonders molekularbiologische Untersuchungsverfahren heute zwar ein breites Anwendungsspektrum besitzen, ihr Einsatz aber stets vom klassischen pathologisch-anatomischen Befund und dem klinischem Krankheitsbild begleitet sein muß.

Literatur

- (1) Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH: Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1983; 49: 519-537.
- (2) Hammar SP: Diagnostic Pathology: Neoplasia. in *Electron Microscopy of the Lung - Lung Biology in Health and Disease*. Vol 48. New York, Dekker 1990, 48: 345-427.
- (3) Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-1327.
- (4) Johnson DH, Greco FA: Biomarkers of small cell lung cancer, in Bernal SD, Hesketh PJ, Lenfant C (eds): *Lung Cancer Differentiation - Lung Biology in Health and Disease*. Vol 58. New York, USA, Dekker 1992; 58: 217-240.
- (5) Kamp A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavtigan SV, Stockert E, Day RS, Johnson BE, Skolnick MH: A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994; 264: 436-440.
- (6) Marchevsky AM: Neuroendocrine tumors of the lung, in Marchevsky AM, Lenfant C (eds): *Surgical Pathology of Lung Neoplasms - Lung Biology in Health and Disease*. New York, USA, Dekker 1990; 44: 247-288.
- (7) Müller KM, Gonzales S: Präneoplasien und Frühkarzinom der Lunge - Histogenetische Aspekte des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1991; 45: 971-976.
- (8) Müller KM, Menne R: Small cell carcinoma of the lung: Pathological anatomy. *Rec Res in Cancer Res* 1985; 97: 11-24.
- (9) Müller KM, Theile A: Lungentumoren: Pathologisch-anatomische Diagnostik. *Internist* 1994; 35: 1-14.
- (10) Thunnissen FBJM, van Eijk J, Baak JPA, Schipper NW, Uyterlinde AM, Breederveld RS, Meijer S: Bronchopulmonary carcinoids and regional lymph node metastases. *Am J Pathol* 1988; 132: 119-122.
- (11) Tötsch M, Schmid KW: Morphologische Diagnostik neuroendokriner Tumoren der Lunge. *Acta Chir Austriaca* 1994; 26: 243-253.

Kongreßankündigungen

1st European Congress of Paediatric Surgery

Date and Venue: May 4-6, 1995, Graz, Austria.

Topics: Inflammatory Bowel Disease • Intersexual Genitalia • Oesophageal Atresia - Long Gap • Burns • Short Bowel Syndrome (less than 30 cm small intestinal length) • Complications in Paediatric Surgery - Lessons Learned from Mistakes • Paediatric Urology • Paediatric Oncology • Paediatric Traumatology • Free Papers.

Informations: M. E. Höllwarth M.D., Department of Paediatric Surgery, LKH, Auenbruggerplatz 34, A-8036 Graz, Tel. (+43/316) 385 37 62, Fax: (+43/316) 385 37 75.

1st National Congress of Trauma and Emergency Surgery

(with international participants)

Date and Venue: September 19-23 1995, Istanbul, Turkey.

President: Ömer Türel.

Topics: Trauma of Thorax, Abdomen and Extremities • Maxillo Facial Trauma • Burn and Thermal Injuries • Acute Abdomen • Care of the Critically Patient • Shock • Acute Respiratory Distress Syndrome • Multiple Organ Fracture • Laparoscopic Surgery • Organisation of Trauma and Emergency Surgery • Prevention.

Information: M. Kurtoglu, Ü. Istanbul Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Capa Klinikleri, Tel. 90/212/531 12 46, Fax. 90/212/533 18 82.

Original Scientific Report

From the ¹Division of Angiography and Interventional Radiology, Department of Radiology and the ²Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Vienna, Austria

Angioscopy Before and After Percutaneous Transluminal Angioplasty

F. W. Winkelbauer¹, T. Hölzenbein², M. E. Ammann¹, G. Kretschmer² und J. Lammer¹

Key-words: Angioscopy - angiography - percutaneous transluminal angioplasty (PTA).

Schlüsselwörter: Angioskopie - Angiographie - perkutane transluminale Angioplastie (PTA).

Background: Reports of endoscopic visualization of the vascular lumen date back to the 1970s. While angioscopy is already used as a routine intraoperative technique in a variety of therapeutic procedures, there are only few reports on the use of percutaneous angioscopy in the course of radiologic interventions.

Methods: Fifty two angioscopies before and after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) were performed in 30 patients. A 1.4 mm angioscope was used together with a roller-pump (n=42) or a pressure infusion set (n=10) for fluid irrigation.

Results: Angiographically, 24 stenoses and 6 occlusions of the superficial femoral artery (SFA) were diagnosed. Angioscopically, circular stenoses were visualized in 14 patients, eccentric stenoses in 7 patients. 6 angiographically diagnosed occlusions were identified angiographically as high-grade stenoses in 3 cases and fresh thromboses in the remaining 3 patients. In 5 patients (17%) the therapeutic management was modified as a result of the angioscopic findings. After PTA angioscopy showed partly dissected plaques and freely floating intimal flaps which were not visualized angiographically.

Conclusions: Thus a direct angioscopic view made a more accurate diagnosis possible. Consequently angioscopy may aid in the selection of the appropriate interventional modality and it may serve as an immediate quality control after PTA.

(Acta Chir. Austriaca 1994; 26: 256-259)

Angioskopie vor und nach perkutaner transluminaler Angioplastie

Zusammenfassung: Grundlagen: Erste Berichte über die endoskopische Darstellung des Gefäßlumens existieren seit den 70iger Jahren. Während die intraoperative Anwendung der Angioskopie bereits Routinemethode bei einer Vielzahl von Indikationen ist, gibt es bisher nur wenige Berichte über den Einsatz der perkutanen Angioskopie im Rahmen radiologischer Interventionen.

Methodik: Bei 30 Patienten wurden 52 angioskopische Untersuchungen vor und nach PTA durchgeführt. Wir verwendete

Corresponding address: F. W. Winkelbauer, MD, Department of Radiology, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna, Austria.