

Delia Dünwald
Dr. med.

Immun-und ligandohistochemische Untersuchungen und syntaktische Strukturanalyse bei Lungenhamartomen unter Einbeziehung klinischer, cyto-und molekulargenetischer Daten

Geboren am 20.09.1976 in Berlin
Reifeprüfung am 31.05.1995 in Berlin
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis SS 2002
Physikum am 28.08.1997 an der Humboldt-Universität zu Berlin
Klinisches Studium in Berlin und Heidelberg
Praktisches Jahr in Bruchsal
Staatsexamen am 29.04.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. K. Kayser

Für diese Studie werden von 103 Patienten mit Lungenhamartomen, die innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren reseziert wurden, umfassende klinische Daten einschließlich Krankheitsgeschichte und histopathologischer Befunde untersucht. An dem operativ entnommenem Tumorgewebe werden immun-und ligandohistochemische Färbungen als auch strukturanalytische Messungen mit Bestimmung der MST-Entropie und der Proliferationsrate durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse von an den Tumoren vorgenommenen cyto-und molekulargenetischen Untersuchungen mit in die Auswertung einbezogen.

Die Präparate sind auf die Expression folgender Substanzen/ Rezeptoren untersucht worden: Galektin-1, -3 und -8, Macrophagen Migration Inhibitory Factor (MIF), Heparinbindendes Lektin (HBL) und Calcyclin durch entsprechende Antikörper, sowie auf Bindungsstellen für Galektin-1 und Galektin-3 und die Serum-Amyloid-P-Komponente (SAP) durch biotinylierte Moleküle. Anti-Ki-67-Protein ist zum Nachweis proliferierender Kerne eingesetzt worden.

Im Patientenkollektiv befinden sich 61 Männer und 42 Frauen. Der Anteil der Raucher ist mit 64% höher als im Durchschnitt der Gesamtbevölkerung, der mittlere Tabakkonsum beträgt 36 Pack Years. Im Beobachtungszeitraum von im Mittel 3 Jahren treten nur vier Todesfälle aufgrund anderer Erkrankungen und keine Rezidive auf.

Die Hamartome haben einen mittleren maximalen Durchmesser von $1,5 \pm 0,7$ cm. In 98,1% der Fälle wird der Tumor enukleiert oder eine Keilresektion durchgeführt. Bei insgesamt 17 Patienten mit neu diagnostiziertem malignem Lungentumor bzw. Metastasenverdacht

verbessert sich durch die Diagnose des benignen Lungenhamartoms (anstatt Metastase) die Prognose entscheidend.

Im Hamartomgewebe zeigt sich (bis auf die Anti-Galektin-1- und Galektin-1-Biotin-Färbung) in allen cytoplasmatischen Färbungen eine signifikant größere Fallzahl positiver Präparate als im parallel untersuchten tumorfreien Lungenparenchym. Auch Präparate eines Patienten zeigen in vielen Fällen ein signifikant häufig übereinstimmendes positives Färbeverhalten des Tumorgewebes in verschiedenen Färbungen.

Die MST-Entropie ist mit Werten von 142 bis 148 höher als in anderen, auch malignen Tumoren, der MST-Entropiefluss zeigt hingegen sehr geringe Werte. Das spricht für eine eher heterogene Struktur, bedingt durch verschiedene Gewebeanteile, aber eine geringe Wärmeabgabe über die Tumoroberfläche. Die Proliferationsrate der Hamartome liegt bei durchschnittlich 12,9%, ein niedriger Wert, der die Gutartigkeit der Bindegewebetumoren bekräftigt.

Die genetischen Untersuchungen zeigen in 67% der Fälle Aberrationen, die sich in überwiegender Zahl in den Genen HMGI-C (45,6%, Chromosom 12q15) und HMGI(Y) (17,5%, Chromosom 6p21) befinden. Männer und beruflich schadstoffexponierte Patienten sind signifikant häufiger betroffen, die Volumina der aberranten Tumoren sind signifikant größer. Die genetischen Aberrationen korrelieren nicht statistisch signifikant mit der Expression oder dem Vorhandensein von Rezeptoren der verwendeten Antikörper bzw. Lektine.

Lungenhamartome sind benigne Tumoren mit geringer Proliferationsrate, relativ stabiler heterogener Struktur und oftmals Veränderungen in den Genen der high motility group. Sie sind immunologisch aktiv und exprimieren in einem hohen Prozentsatz wachstumsregulierende Makromoleküle sowie Galektine und deren Rezeptoren. Ihre Entstehung könnte durch eine im Gegensatz dazu immunologisch geschwächte Lunge mitbedingt sein. Auch der hohe Anteil der Raucher unter den Patienten könnte ursächlich mitbeteiligt sein, erweist sich aber als weniger bedeutend als bei malignen Lungentumoren. Die genetischen Aberrationen zeigen ihre Verwandtschaft mit anderen Bindegewebetumoren auf und könnten auch mit an ihrer Entstehung beteiligt sein.

Für die Therapie erweist sich die einfache Resektion als ausreichend. Die Anwendung histochemischer Färbungen und strukturanalytischer Messungen kann zur Quantifizierung der immunologischen Aktivität eines Hamartoms genutzt werden.