

5. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird in einer Literaturübersicht die Normalstruktur und Regeneration des Lungenepithels bei der Ratte beschrieben. Die für die Arbeit relevanten toxikologischen Effekte von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Partikeln sowie Stickstoff- und Schwefeldioxid nach Inhalation werden vorgestellt. Es werden einige weniger gebräuchliche, in der Arbeit verwendete Dignitätskriterien aufgeführt. Ausführlich wird auf die Morphologie der Plattenepitheltumoren in der Lunge des Menschen sowie den derzeitigen Wissensstand über die pulmonalen Plattenepitheltumoren der Ratte eingegangen. Abschließend wird eine Einführung in die immunhistochemische Anwendung von Tumormarkern gegeben.

Die Lungen von 71 Ratten aus einem Langzeit-Inhalationsversuch wurden licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Während der 10-monatigen Expositionsphase waren die Tiere unterschiedlichen Konzentrationen von Benzo(a)pyren, Ruß, SO₂, NO₂, Formaldehyd sowie Kombinationen dieser Stoffe ausgesetzt. An einer Auswahl von Lungen wurden immunhistochemisch Tumormarker eingesetzt.

Die initialen histopathologischen Veränderungen zeigten sich im bronchiolo-alveolären Übergangsbereich: Auf bronchiolo-alveoläre Hyperplasien und Entzündungen folgte eine Entdifferenzierung von Clarazellen und Typ II-Alveolarepithelzellen durch Verlust ihrer Granula und im Fall der Clarazellen des glatten ER. Aus diesen entdifferenzierten Zellen gingen durch vermehrtes Auftreten von Tonofilamentbündeln und Desmosomen "prämetaplastische" und schließlich ausdifferenzierte metaplastische Plattenepithelzellen hervor. Diese Zellen waren die frühesten Veränderungen, in denen immunhistochemisch Zytokeratin demonstriert werden konnte.

Die aus den Plattenepithelmetaplasien hervorgegangenen Plattenepitheltumoren verhielten sich überwiegend maligne, was an ihrem infiltrativen Wachstum sicher zu erkennen war. 12,5 % der untersuchten Plattenepitheltumoren ließen auch nach der histologischen Beurteilung des gesamten Tumorparenchyms durch Stufenschnitte keine Anzeichen für ein bösartiges Verhalten erkennen. Morphologisch konnten Tumoren ohne erweiterte Interzellularspalten von solchen mit stark vergrößerten Interzellularräumen abgegrenzt werden. Letztere exprimierten insgesamt weniger Zytokeratine und/oder weniger schwere Zytokeratine, was allgemein als ein Zeichen erhöhter Malignität gewertet wird. Eine dritte Gruppe von Plattenepithelkarzinomen bildeten solche, die aus spindelförmigen oder anaplastischen Tumorzellen aufgebaut waren. Sie verhielten sich lokal hoch maligne, indem sie eine Tendenz zur Bildung von Implantationsmetastasen in der Brusthöhle zeigten.

In einigen Tumoren konnte eine Coexpression von Zytokeratin und Vimentin in den Tumorzellen festgestellt werden. Sie beschränkte sich zumeist auf die Spindelzellen sowie die basalen Zellschichten von Tumoren mit ausgeprägten Interzellularspalten.

In den großen Interzellularräumen von zwei Plattenepithelkarzinomen konnten Kollagenfibrillen nachgewiesen werden.

Die Entstehungsweise und Eigenschaften der Plattenepitheltumoren der Ratte wurden mit denen der menschlichen Lunge verglichen und die Übertragbarkeit dieses Ratten-Tumormodells auf den Menschen diskutiert. Es wird vorgeschlagen, bei histopathologischen Befundungen von Langzeit-Inhalationsstudien an Ratten eine Abgrenzung der Plattenepitheltumoren mit spindelförmigen oder anaplastischen Tumorzellen von ausschließlich gut differenzierten Plattenepitheltumoren vorzunehmen.

6. Summary

Nolte, Thomas:

Histogenesis and validation of squamous cell tumors and their precursor structures in the rat lung after chronic exposure to particulates and carcinogens

In a first section a literature survey summarises the normal structure and regeneration of the lung epithelium in rats. Important toxicologic effects of polycyclic aromatic hydrocarbons, particles, nitrogen dioxide and sulphur dioxide are pointed out. Then the morphology of squamous cell tumors of the lung in man and knowledge concerning pulmonary squamous cell tumors in rats are described in detail. Finally, an introduction into the immunohistochemistry of tumor markers is given.

Lungs of 71 female Wistar rats (SPF) were used for detailed study. The animals were exposed to various concentrations of pyrolyzed pitch condensate, soot, NO₂, SO₂ or formaldehyde. In addition to light and electron microscopic examination (TEM, SEM), tumor markers were applied by immunohistochemistry to a selection of lungs.

The earliest histopathologic changes occur in the bronchiolo-alveolar region. A bronchiolo-alveolar inflammation and hyperplasia is followed by dedifferentiation of Clara cells and type II alveolar epithelial cells due to loss of their specific granules. An increased appearance of tonofilaments and desmosomes indicates that these dedifferentiated cells develop into metaplastic squamous epithelial cells. Additionally, in some of the dedifferentiated cells and in all squamous epithelial cells, cytokeratin can be demonstrated by immunohistochemistry in Ito-Karnovsky-fixed and paraffin-embedded tissue.

Some squamous metaplasias develop into squamous cell tumors. Most of these tumors are classified as malignant due to invasive growth and cellular criteria of malignancy. Even after examination of the whole tumor parenchyma by step sections 12,5 % of all tumors show no signs of malignant behaviour.

Morphologically, squamous cell carcinomas can be divided into two groups, one with narrow intercellular spaces and one with markedly enlarged intercellular spaces. Tumors of the latter group contain lower amounts of cytokeratin and/or lower amounts of heavy cytokeratins, a feature that is generally accepted as a sign for improved malignancy. A variant of squamous cell carcinomas is formed by tumors with anaplastic spindle-shaped cells. These tumors are characterized by a high invasiveness and a tendency for metastasizing into the thoracic cavity.

Some tumors show coexpression of cytokeratin and vimentin. In most cases this behaviour is limited to spindle-shaped or basally-situated cells in tumors with enlarged intercellular spaces.

In the concluding section histogenesis and characteristics of pulmonary squamous cell tumors in rats are compared with those in man. The applicability of this tumor model to man is discussed. For histopathologic examination of long-term inhalation studies in rats, it is suggested that a distinction should be made between squamous cell carcinomas with spindle-shaped or anaplastic cells and squamous cell carcinomas with well differentiated keratinizing squamous cells.