

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikums Osnabrück
- Chefarzt Prof. Dr. R. Krech -
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Der solitäre fibröse Tumor
Morphologie, Prognose und
Therapieoptionen
im Spiegel der Literatur

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
Der Medizinischen Fakultät der
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Graz, Stephan Thomas
aus Müllheim

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Böcker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Krech

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2006

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikums Osnabrück
- Chefarzt Prof. Dr. R. Krech -
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Zusammenfassung

Graz
Stephan

Der solitäre fibröse Tumor

- Morphologie, Prognose und Therapieoptionen im Spiegel der Literatur-

Bei dem solitären fibrösen Tumor (SFT) handelt es sich um eine seltene Entität. Von den ersten Beschreibungen des Tumors zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts bis heute lassen sich ca. 900 Fälle in der Literatur summieren. Zunächst wurde der solitäre fibröse Tumor nur an der Pleura beschrieben. Später wurden auch Fälle mit extrathorakaler Lokalisation des Tumors mit und ohne Bezug zu den serösen Häuten bekannt. In der Mehrzahl der Fälle zeigt der SFT ein benignes Verhalten, er kann jedoch auch bei histologischem Bild ohne Malignitätskriterien Rezidive und insbesondere Metastasen entwickeln.

Im Jahr 1998 wurde im Klinikum Osnabrück bei einem Patienten die Diagnose eines extrathorakalen solitären fibrösen Tumors mit retroperitonealer Manifestation gestellt. Der Tumor hatte bereits zu erheblichen Verdrängungen der umgebenden Organe geführt. Trotz vollständiger chirurgischer Exzision des Tumors und histologisch benignem Erscheinungsbild wurde bei einer Kontrolluntersuchung 11 Monate später ein Rezidiv diagnostiziert.

Bei einem weiteren Patienten aus dem Krankengut des Klinikums Osnabrück wurde 2001 die Diagnose eines SFT mit Kontakt zur Pleura gestellt.

Diese Fälle sollen zum Anlass genommen werden, die klinischen Befunde, diagnostischen Probleme sowie Überlegungen zur Pathogenese und die Variabilität des pathologisch-anatomischen Erscheinungsbildes an Hand der zugänglichen Literatur zu erörtern. Außerdem sollen die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen im Besonderen in Bezug zur Differentialdiagnose sowie therapeutische Strategien dargestellt werden. Des Weiteren sollen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen solitärem fibrösem Tumor intrathorakaler und extrathorakaler Lokalisation herausgestellt werden und Kriterien zur Abschätzung des biologischen Verhaltens und Therapieoptionen herausgestellt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2006

Für meine Frau und meine Tochter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	2
3. Ergebnisse	3
3.1 Patient E.S., männlich, 29 jährig	
3.1.1 Anamnese	
3.1.2 Klinische Befunde	
3.1.3 Makromorphologie	
3.1.4 Mikromorphologie und Immunhistochemie	
3.2 Patient E.S., männlich, 30 jährig (Rezidiv)	
3.2.1 Anamnese	
3.2.2 Klinische Befunde	
3.2.3 Makromorphologie	
3.2.4 Mikromorphologie und Immunhistochemie	
3.3 Patient A.S., männlich, 65 jährig	
3.3.1 Anamnese	
3.3.2 Klinische Befunde	
3.3.3 Makromorphologie	
3.3.4 Mikromorphologie und Immunhistochemie	
4. Diskussion	21
4.1 Grundlagen	
4.2 Klinik	
4.3 Diagnostik	
4.4 Pathologie	
4.5 Kriterien zur Abschätzung des histologischen Verhaltens (Prognosefaktoren)	
4.6 Therapie	
4.7 Verlauf und Prognose	
4.8 Differentialdiagnosen	
4.9 Bezug zu den eigenen Fällen	
5. Fazit für die Praxis	72
6. Literaturverzeichnis	74

1. Einleitung

Der sogenannte solitäre fibröse Tumor (SFT) stellt eine sehr seltene Form mesenchymaler Neoplasien dar. Von den ersten Beschreibungen des Tumors zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts [47] bis heute lassen sich ca. 900 Fälle in der wissenschaftlichen Literatur belegen. Zunächst wurde der solitäre fibröse Tumor nur an der Pleura beschrieben, später wurden auch Fälle mit extrathorakaler Lokalisation bekannt.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es zwei Fälle aus dem Untersuchungsgut des Institutes für Pathologie in Bezug auf Diagnostik, Therapie und Verlauf in allen Einzelheiten darzustellen.

An Hand der umfangreichen Literatur werden die Vorstellungen zur Morphologie erörtert. Außerdem sollen die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen im Besonderen in Bezug zur Differentialdiagnose sowie therapeutische Strategien dargestellt werden. Nicht weniger wichtig sind die aus der Literatur zusammengetragenen Eckpunkte zur Prognoseabschätzung. Besonders ausführlich wird auch auf die verwirrende Vielfalt von Synonymen für den SFT eingegangen.

2. Material und Methode

Die Gewebeprobe wurden in 4%igem Formalin fixiert und routinemäßig in Paraffin eingebettet. Konventionell wurden die Präparate mit HE, EVG, PAS und der sogenannten Eisen-Färbung angefärbt.

Die immunhistochemischen Färbungen erfolgten zur Bestimmung von Vimentin (Klon: V9), S-100-Protein (Klon: Polyklonal), Desmin (DER-11), Aktin und CD 34 sowie dem proliferationsassoziierten Antigen Ki-67 (Klon: MiB1). Alle Primärantikörper stammten von der Firma DAKO, Hamburg.

Die färberische Darstellung erfolgte nach der APAAP-Methode. Eine positive Färbekontrolle erfolgte mittels der Tissue-Microassay-Technik [69].

Die immunhistochemische Färbung wurde durch ein teilautomatisiertes Färbesystem der Firma DAKO unterstützt (Tech-Mate 500).

3. Ergebnisse

3.1 Patient S.E.; männlich, 29 jährig

3.1.1. Anamnese:

Der Patient wird im Dezember 1998 aufgenommen, nachdem bei einer ambulanten Routineuntersuchung ein großer Tumor im Unterbauch aufgefallen war. Schmerzen, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder ein Leistungsknick waren anamnestisch nicht zu erheben. Eine Infektion lag bei Aufnahme nicht vor. Der Patient diente in der britischen Armee am Standort Osnabrück.

3.1.2. Klinisch Befunde

Sonographie Abdomen:

Dabei fand sich ein solider Tumor im kleinen Becken von 15 x 12 x 8 cm Größe. Die Prostata und Harnblase waren nach Miktion nicht abgrenzbar. Kein Nachweis von Organfiliae im Oberbauch.

CT-Abdomen:

Großer neoplastischer Prozeß im kleinen Becken ohne eigentliche Organzugehörigkeit. Der Tumor drängte die Harnblase nach rechts ab. Die Tumorgöße betrug 15 x 12 x 8 cm. Kein Hinweis für eine Lymphknoteninfiltration oder Organfiliae.

DSA der arteriellen Becken-Bein-Gefäße:

In Lokalanästhesie erfolgte das transfemorales Vorgehen von rechts.

Zunächst erfolgte die Anfertigung einer Übersichtsangiographie der Beckenarterie bei liegender Katheterspitze in der distalen Aorta. Dabei zeigte sich eine regelrechte Kontrastierung der A. iliaca communis sowie der A. iliaca externa beidseits. Als Hauptbefund zeigte sich eine kaliberkräftige, vermehrt geschlängelte und nach rechts verlagerte A. mesenterica inferior, die Gefäße an einen stark übervascularisierten Unterbauch-Tumor abgab.

Infusions-Urogramm:

Kein Konkrementnachweis. Die Aufnahmen 15 Minuten und 25 Minuten nach Infusion von 100 ml Imeron i.v. zeigten ein zartes Nierenbeckenkelchsystem und zarte Ureteren beidseits, welche im distalen Abschnitt leicht nach lateral verlagert waren. Die Harnblase war deutlich komprimiert und durch eine Raumforderung im Bereich des kleinen Beckens massiv nach ventral verlagert.

Colon-Kontrasteinlauf mit Gastrografin:

Nach rektaler Austastung Einführen der Sonde und Applikation des Kontrastmittels unter intermittierender Röntgenkontrolle. Das Kontrastmittel floß bis zur Ileocoekalklappe. Es bestand eine deutliche Verbreiterung des präsakralen Raumes mit Verlagerung des rektosigmoidalen Übergangs nach ventral und lateral rechts.

Therapie:

Nach entsprechender präoperativer Vorbereitung wurde am 09.12.1998 eine explorative Laparotomie, Tumorextirpation in toto und Ureterolyse beidseits durchgeführt. Da es aus multiplen venösen Gefäßen des kleinen Beckens zu primär nicht stillbaren Blutungen kam, erfolgte die Einlage eines Bauchtuches als Tamponade ins kleine Becken. Postoperativ erfolgte zunächst eine Behandlung auf der operativen Intensivstation.

Am 11.12.1998 wurde eine Second-look Laparotomie mit Entfernung des Bauchtuches durchgeführt. Danach lag Bluttrockenheit vor.

Der weitere Verlauf gestaltete sich zunächst unauffällig. Mobilisation und Kostaufbau gelangen problemlos. Die Wundheilung erfolgte reizlos primär.

3.1.3. Makromorphologie

Insgesamt lagen vier unregelmäßige Weichgewebstücke zwischen 3 und maximal 13 cm Durchmesser von zusammen 505 g vor. Auf der Schnittfläche fanden sich rosafarbene und weißliche, teilweise gallertartige und auch gelbliche Areale. An dem in Anteilen vorliegenden Operationspräparat war keine exakte anatomisch-topographische Rekonstruktion möglich.

3.1.4. Mikromorphologie und Immunhistochemie

Es fand sich ein spindelzelliger Tumor, einerseits mit hypozellulären Abschnitten, andererseits mit hyperzellulären Abschnitten und mit zum Teil erheblichen Atypien. Dabei zeigten sich auch Riesenkerne. Die Tumorzellen zeigten spindelzellige Kerne, die spitz zuliefen. Das Zytoplasma der Zellen in den myxoiden Arealen war spitzzipflig ausgezogen und blaß eosinophil. In den hyperzellulären Arealen fanden sich daneben auch adipozytenartige Zellareale mit erheblicher Zytoplasmavakuolisierung mit an den Rand gedrängten Zellkernen. Der Tumor wuchs teils storiform, teils hämangioperizytomähnlich (Abb. 1). Hier fanden sich Gefäße, die sich zum Teil hirschgeweihartig aufzweigten. Die Gefäßwände waren zum Teil sehr dick und wiesen Verkalkungen auf. Das Zytoplasma der Tumorzellen war meist locker, nur zum Teil kondensiert. Herdförmig sah man Nukleolen. Der Tumor wuchs eher expansiv als invasiv-destruierend.

Die Tumorzellen waren positiv für CD34 und Vimentin, grenzwertig für Desmin und negativ für S-100.

Die Wachstumsfraktion Ki-67 war sehr niedrig, sie lag unter 5%.

Die bei Professor Katenkamp veranlasste Konsiliarbegutachtung bestätigte unser immunhistochemisches Färbeprofil und die aus konventioneller Morphologie und Immunhistologie erarbeitete Diagnose eines solitären fibrösen Tumors.

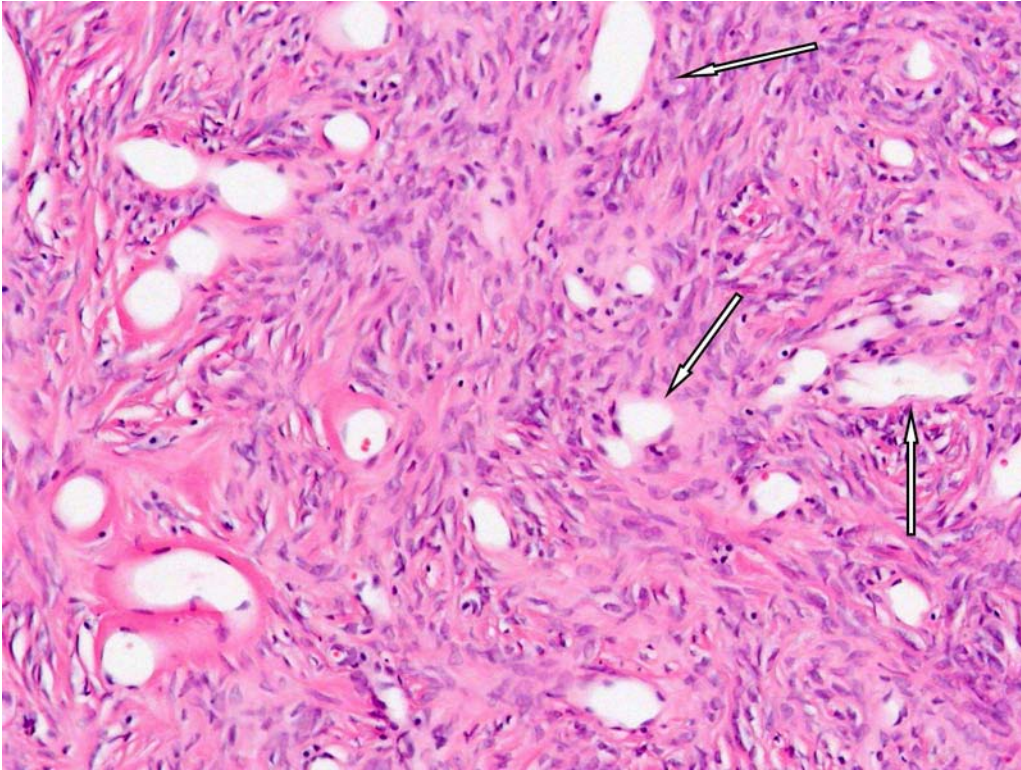


Abb.1 Solitärer fibröser Tumor eines 29 Jahre alten Patienten (Primärtumor) mit Lokalisation im kleinen Becken

Storiformes Wachstumsmuster im Wechsel mit hämangioperizytomähnlichem Bild (Pfeilmarkierung) bei der Primärmanifestation (HE, x 200).

Die hämangioperizytomartige Gefäßversorgung setzt sich aus mittelkalibrigen, sich oft korallenförmig verzweigenden Gefäßen mit dicken hyalinisierenden Wänden zusammen.

Verlauf:

Nach der Entlassung des Patienten am 23.12.1998 in gutem Allgemeinzustand wurde er am 03.01.1999 mit Schmerzen im Bereich des linken Mittelbauches erneut aufgenommen. Diese besserten sich unter konservativer Therapie und der Patient konnte nach 4 Tagen bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden.

Nachuntersuchungen wurden in 3-monatlichen Abständen empfohlen.

Sonographie Abdomen:

Bei Zustand nach Tumor-Entfernung bestand kein Nachweis einer Abszedierung. Keine freie Flüssigkeit. Unauffällige Darstellung der übrigen Bauchorgane.

Gastrografin-Kontrast-Einlauf:

In der Übersichtsaufnahme zeigten sich keine Ileus-, keine Perforationszeichen. Nach rektaler Austastung Einführung der Sonde und Applikation des Kontrastmittels unter intermittierender Röntgenkontrolle. Das Kontrastmittel floß rasch und ungehindert über alle Kolonabschnitte bis zum Zökum. Kein Nachweis von Stenosen, keine Extravasation aber Verbreiterung des präsakralen Raumes.

3.2 Rezidiv eines SFT im kleinen Beckens nach 11 Monaten:

3.2.1 Anamnese:

Bei einer im November 1999 durchgeführten Kontrolluntersuchung zeigte sich in der Computertomographie ein 2 x 2 cm große, retrovesikale unklare Raumforderung.

Daraufhin erfolgte erneut eine stationäre Aufnahme im Klinikum Osnabrück.

Auch dieses Mal klagte der Patient nicht über Schmerzen. Hinweise für eine B-Symptomatik bestanden nicht.

3.2.2 Klinische Befunde

CT des Unterbauches:

Es zeigte sich eine ca. 2 x 2 cm große Raumforderung retrovesikal links mit nicht sicher zu klärender Infiltration der Samenblase links, des perirektalen Fettgewebes sowie des Musculus obturatorius internus sinister. Von der Echogenität und im Kontrastmittel-Verhalten bestand der Verdacht auf ein Rezidiv des bekannten solitären fibrösen Tumors.

Therapie:

Nach entsprechender präoperativer Vorbereitung und beidseitiger Ureterschienung erfolgte eine Laparotomie und Tumorextirpation in toto. Intraoperativ zeigte sich ein kastaniengroßer Tumor im kleinen Becken linksseitig, der Kontakt zur Blase, Rektum und Beckenwand hatte.

Die Wundheilung erfolgte reizlos primär. Kostaufbau und Mobilisation gelangen problemlos.

Pathologie

3.2.3 Makromorphologie:

Es lagen zwei maximal 2 x 1 x 4 cm große Biopsate mit teils roter, teils weißlicher Schnittfläche vor.

3.2.4 Mikromorphologie und Immunhistochemie:

Zur Darstellung gelangte wiederum ein mesenchymaler Tumor.

Es zeigten sich spindelige Zellen mit spitz ausgezogenen Kernen, zum Teil aber auch abgeplatteten Kernformen. Die Zellen durchflochten einander, so dass ein storiformes Muster entstand (Abb. 2). Vereinzelt sah man intrazellulär abgelagertes eosinophiles Material. Atypien gelangten nicht zur Darstellung.

Vereinzelt sah man vermehrt abgelagertes Kollagen. Eine vermehrte Mitoserate gelangte auch in sogenannten „High-Power-Fields“ nicht zur Darstellung.

Der Vergleich mit dem im Dezember 1998 entfernten Tumor zeigte die auch damals bereits nachweisbare storiforme Architektur innerhalb des Tumors. Die damals ebenfalls nachgewiesene hämangioperizytomartige Architektur sowie ein zellarmer Tumoranteil waren aber in dem jetzt entfernten Tumorrezidiv nicht nachweisbar.

Die immunhistochemischen Untersuchungen ergaben, daß die Tumorzellen positiv für CD34 (Abb. 3) und negativ für Desmin und S-100 waren.

Die Wachstumsfraktion Ki-67 lag unter 10%.

Verlauf:

Am 12.10.1999 konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Es wurden weiterhin vierteljährliche Kontrolluntersuchungen mittels CT empfohlen.

Bis heute ist bei dem Patienten kein weiteres Rezidiv oder Filiae aufgetreten.

Eine weitere konservative Nachbehandlung zum Beispiel mittels Chemo- oder Radiotherapie erfolgte bei der vorliegenden R0-Resektion nicht.

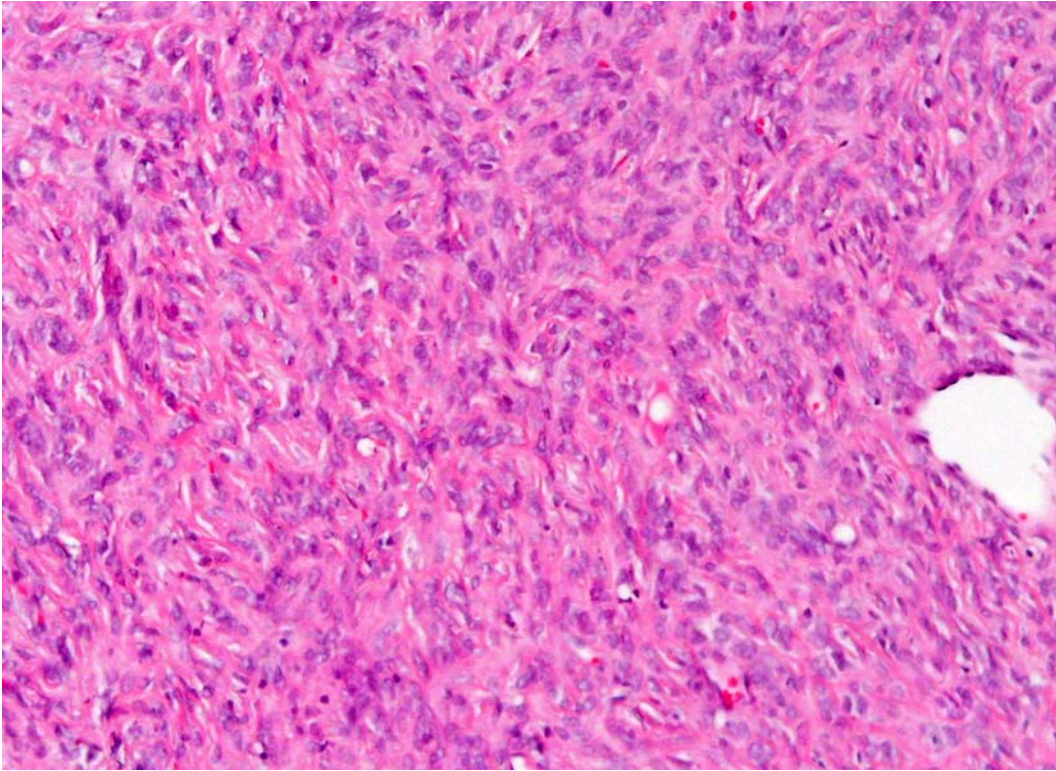


Abb. 2 Solitärer fibröser Tumor eines 29 Jahre alten Patienten
(Beckenrezidiv)

Jetzt ausschließliche spindelzellige Areale ohne hämangioperizytomähnliche Areale (HE, x250).

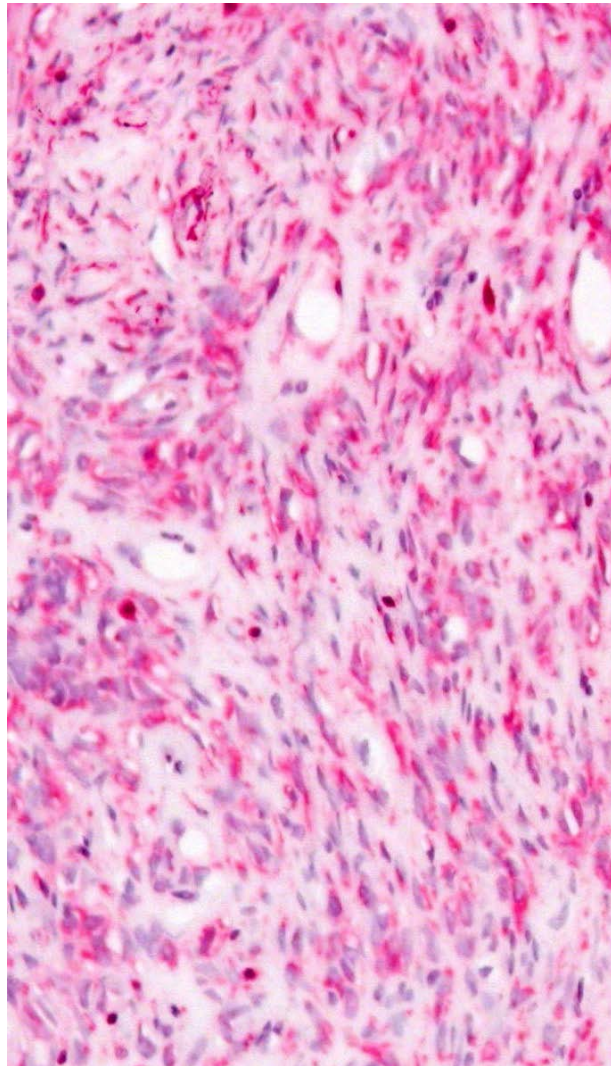


Abb. 3 Solitärer fibröser Tumor eines 29 Jahre alten Patienten (Beckenrezidiv)

Spindelzellen des mesenchymalen Tumors mit deutlich positiver Reaktion im Cytoplasma der Tumorzellen mit AK gegen CD34. Positive Reaktion im Cytoplasma an der deutlichen Rotfärbung erkennbar. (Immunhistologisches Färbemuster APAAP, x150)

3.3 Fall 2, männlich, geboren 1935, 65 jährig

3.3.1 Anamnese:

Der Patient wurde im Januar 2001 zu einer geplanten Operation bei benigner Prostatahyperplasie in die Urologie des Klinikum Osnabrück aufgenommen.

Auf einer routinemäßig angefertigten präoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigte sich ein Rundherd im Bereich des linken Oberlappens. Anamnestisch gab der Patient an, seit etwa 40 Jahren täglich 20 Zigaretten zu rauchen. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme oder ein Leistungsknick wurden verneint. Des Weiteren bestanden keine spezifischen Befunde bezüglich der intrathorakalen Raumforderung. Eine Dyspnoe, Husten oder Auswurf wurden ebenfalls verneint. Es bot sich ein auskultatorisch vesikuläres Atemgeräusch bei sonorem Klopfeschall.

Nebenbefundlich lag ein langjähriger Hypertonus vor.

3.3.2 Klinische Befunde

Röntgen-Thorax in 2 Ebenen:

Unklarer, hochgradig tumorverdächtiger Rundherd im Bereich des linken Oberlappens (Pfeilmarkierung) bei sonst altersentsprechendem unauffälligem Herz-, Lungenbefund.

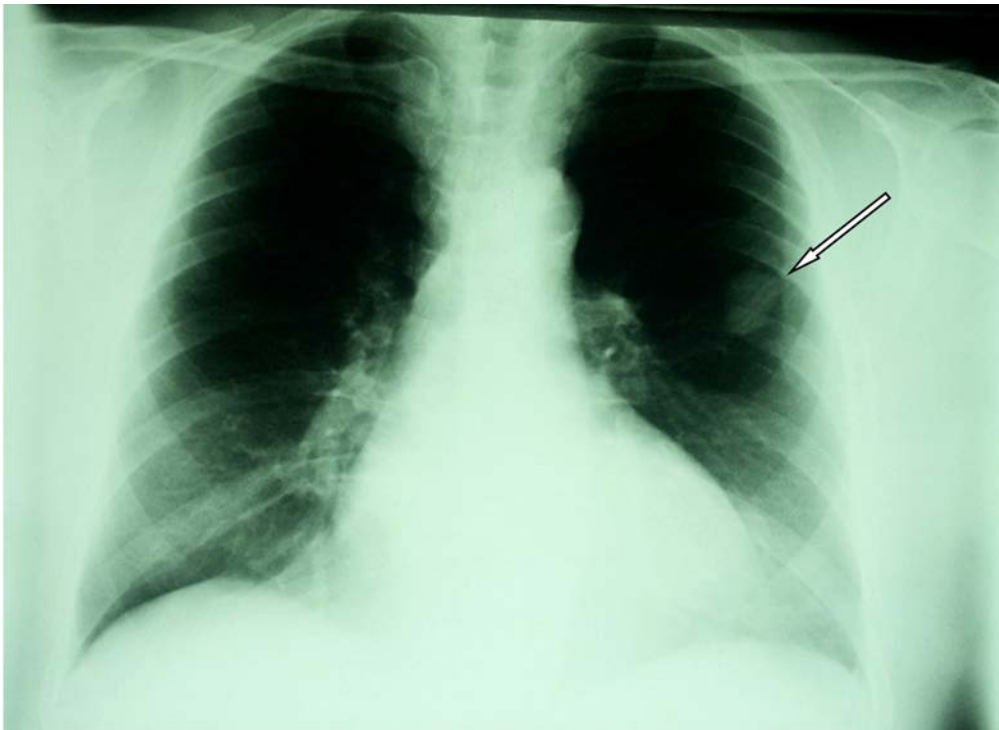


Abbildung 4

CT-Thorax mit Kontrastmittel:

Solitäre, scharf begrenzte Raumforderung im Segment 4 linksseitig (Pfeilmarkierung).

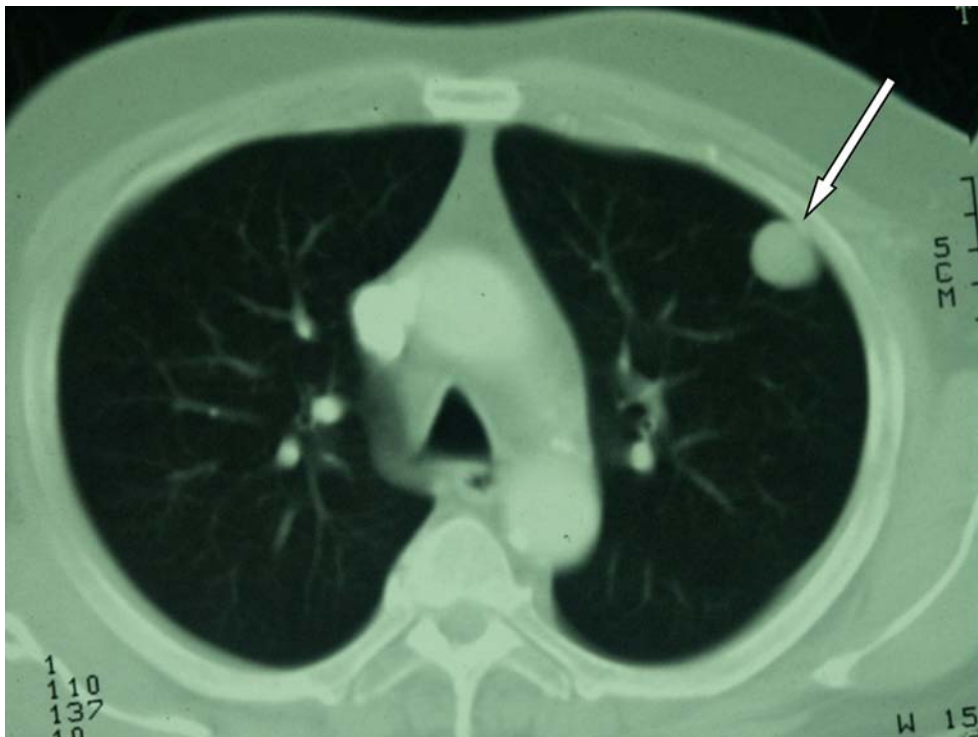


Abbildung 5

Bronchoskopie:

Hierbei zeigte sich das Bild einer chronischen Bronchitis. Die Ostien waren frei einsehbar. Es ergab sich kein Anhalt für eine Neoplasie. Die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage im Bereich des linken Oberlappens ergab keinen malignitätsverdächtigen zytologischen Befund.

Therapie:

Nach entsprechender präoperativer Vorbereitung wurde bei dem Patient eine atypische Teilresektion des linken Lungenoberlappens in Intubationsnarkose durchgeführt.

Die postoperative Phase verlief komplikationslos.

Pathologie**3.3.3 Makromorphologie:**

Makroskopisch lag ein 10 g schweres keilförmiges Lungenresektat von 3,5 x 4 x 1,5 cm Größe vor. Auf der Schnittfläche fand sich subpleural ein glatt begrenzter Tumor von 2,5 cm Durchmesser mit weißlich gelblicher wirbeliger Schnittfläche.

3.3.4 Makromorphologie und Immunhistochemie:

In der histologischen Untersuchung des Materials fand sich ein glatt begrenzter mesenchymaler Tumor, aufgebaut aus spindeligen Zellen, diese durchflochten einander. Teilweise zeigten sich regressive Veränderungen, zum Teil hierin eingeschlossen lang gestreckte und gequetschte Drüsenverbände. Eine vermehrte oder gestörte Mitoseaktivität kam nicht zur Darstellung.

Immunhistochemie:

Die Tumorzellen waren positiv für CD34, negativ für Desmin und S-100. Die Wachstumsfraktion Ki-67 lag deutlich unter 10%.

Abschließende Beurteilung:

Immunhistochemisch bestätigte sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Soltären fibrösen Tumors der viszeralen Pleura. Es bestand kein Anhalt für Malignität.

Die Befunde wurden durch Professor Katenkamp in Jena referenzpathologisch bestätigt.

Verlauf:

Der Patient wurde mit der Empfehlung zu vierteljährlichen Nachkontrollen in gutem Allgemeinzustand aus unserer Klinik entlassen. Bis heute ist kein Rezidiv oder Metastase aufgetreten.

Eine weitere Nachbehandlung zum Beispiel mittels Chemo- oder Radiotherapie erfolgte bei der vorliegenden R0-Resektion auch in diesem Fall nicht.

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen nochmals zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1

Patient	Alter	Geschlecht	Präsentation	Radiologische Ergebnisse	Diagnose	Immun-histochemie
Fall 1a	29	M	Sonographie	15 x 12 x 8 cm großer Tumor im kleinen Becken retroperitoneal	Extrathorakaler benigner SFT	CD34: +++ Vimentin: + Desmin: +/- S-100: -
Fall 1b	30	M	CT-Kontrolluntersuchung	2 x 2 cm großer Tumor retrovesikal links	Rezidiv eines extrathorakalen benignen SFT	CD34: +++ Desmin: - S-100: -
Fall 2	65	M	Routine Röntgen-Thorax vor TUR-P	3,5 X 4 x 1,5 cm großer, von der Pleura viszeralis ausgehender SFT im linken Lungenoberlappen	Intrathorakaler benigner SFT	CD34: +++ Desmin: - S-100: -

Tabelle 2

Fall, Geschlecht	Geburts- jahr	Symptome	Diagnose- datum	OP- datum	Lokalisation	Tu- Größe
1a, m.	1969	keine	11/1998	12/1998	kleines Becken	15x12x8 cm
1b, m.	1969	keine	11/1999	11/1999	kleines Becken	2x1x4 cm
2, m.	1935	keine	01/2001	01/2001	linker Lungen- oberlappen	3,5x4x1,5 cm

Tabelle 3: Immunhistologische Färbeergebnisse der hier vorgestellten Fälle

	CD34	S-100	Vimentin	Desmin	α-Aktin	Fak.VIII	Ki-67
Fall 1a	+++	-	++	+/-	n.u.	n.u.	< 5%
Fall 1b	+++	-	n.u.	-	n.u.	n.u.	< 10%
Fall 2	+++	-	n.u.	-	-	-	< 10%

Beurteilungsschlüssel:

+ = schwach positiv

++ = mittel positiv

+++ = hoch positiv

+/- = grenzwertig

- = negativ

n.u. = nicht untersucht

4. Diskussion

4.1 Grundlagen

4.1.1 Definition

Solitäre fibröse Tumoren sind spindelzellige mesenchymale Neoplasien, die zunächst an der Pleura, später an vielen weiteren Lokalisationen beschrieben wurden.

Der solitäre fibröse Tumor ist selten; Okike und Mitarbeiter (1978) berichteten über 2,8 Fälle auf 100.000 Patienten im Krankengut der Mayo Clinic [68].

Das vielgestaltige histologische Muster und das immunhistochemische Profil sind zwar relativ charakteristisch, doch gerade bei ungewohnten Lokalisationen ergeben sich häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

Der solitäre fibröse Tumor manifestiert sich als langsam und verdrängend wachsend. Die Verläufe sind häufig benigne, Rezidive und Metastasen kommen jedoch vor.

4.1.2 Historischer Rückblick

In Leipzig wurde 1870 der erste Primäre lokalisierte Pleuratumor (primary localized pleural Tumor) von Wagner [89] beschrieben.

Klemperer und Rabin grenzten 1931 in ihrer Arbeit, in der sie sich überwiegend mit Mesotheliomen befassen auch eine diffuse und lokalisierte Variante eines Pleuratumors ab.

Aufgrund des Nachweises von epithelähnlichen Zellen in dieser lokalisierten Tumorform sahen Stout und Murray 1942 die mesotheliale Herkunft des solitären fibrösen Tumors als gesichert an [81]. Andere Autoren vermuteten, dass es sich um Tumoren mesenchymaler Herkunft handelt, die nur von einer mesothelialen Schicht umgeben und abgegrenzt sind.

Die Diskussion um die tatsächliche Herkunft des Tumors hielt über mehrere Jahrzehnte an und erklärt die vielen verschiedenen Bezeichnungen des Tumors in der Nomenklatur.

In den letzten zwanzig Jahren erhärtete sich die Vermutung der mesenchymalen Herkunft des solitären fibrösen Tumors. Immunhistochemische Studien zeigten im Gegensatz zum diffusen Mesotheliom für den solitären fibrösen Tumor eine Negativität für Keratin und einen Nachweis von Vimentin, das als Marker für mesenchymale Zellen gilt.

4.1.3 Terminologie

Aufgrund der jahrzehntelangen Diskussion um die Herkunft des solitären fibrösen Tumors (SFT) und die zunächst nur bekannte intrathorakale Lokalisation ergibt sich heute eine verwirrende Vielzahl an Synonymen:

- Ø Benignes fibröses Mesotheliom

- Ø Lokalisiertes Mesotheliom

- Ø Fibrosarkom der Pleura und des Peritoneums

- Ø Fibröses Mesotheliom

- Ø Submesotheliom

- Ø Subseröses Fibrom

- Ø Lokalisierter fibröser Tumor der Pleura LFTP

- Ø Pleurafibrom

- Ø Submesotheliales Fibrom

4.1.4 Risikofaktoren

Faktoren, die ein erhöhtes Risiko darstellen an einem solitären fibrösen Tumor zu erkranken sind bisher nicht bekannt. Insbesondere zählt eine Asbestexposition nicht zu den Risikofaktoren, wodurch sich der solitäre fibröse Tumor weiter vom Mesotheliom abgrenzt [9].

4.1.6 Histogenese/Pathogenese

Ein erstes Konzept über die Histogenese der SFT wurde 1931 von Klemperer und Rabin veröffentlicht, die vermuteten, dass das diffuse Mesotheliom von mesothelialen Zellen ausgeht, wohingegen das lokalisierte Mesotheliom (\Rightarrow heute: SFT) seinen Ursprung von submesothelialeem Gewebe nimmt.

Durch die anhaltende Diskussion über die Histogenese des SFT entstand eine verwirrende Terminologie, die die Synonyme benignes Mesotheliom, fibröses Mesotheliom und lokalisiertes Mesotheliom hervorbrachte. Diese wurde durch Gewebestudien und elektronenmikroskopische Untersuchungen beeinflusst, die den Schluss zuließen, dass alle primären Pleuratumoren, einschließlich des solitären fibrösen Tumors ihren Ursprung von mesothelialen Zellreihen nehmen [81].

In späteren Studien, insbesondere nachdem immunhistochemische Untersuchungstechniken zur Verfügung standen, konnte die mesenchymale Herkunft des solitären fibrösen Tumors nachgewiesen werden. Bis vor kurzem war die negative Reaktion des solitären fibrösen Tumors gegen Keratinantikörper das wichtigste Argument gegen eine mesotheliale Abkunft, weil sowohl epithelial, ebenso wie sarkomatös wachsende Mesotheliome, Pleuraplaques und normales Mesothel in der Regel positiv mit Keratinantikörpern reagieren [33].

Auch konnte in neueren Arbeiten durch Zellkulturen und elektronenmikroskopische Untersuchungen eine mesotheliale Differenzierung nicht mehr bestätigt werden [4, 29, 30].

Der widersprüchlichen Ergebnisse der oben genannten Studien bezüglich der Herkunft des solitären fibrösen Tumors lassen sich dadurch erklären, dass es bei der Untersuchung submesothelial gelegener Tumoren zu Einschlüssen, respektive Verunreinigungen mit Mesothelzellen kommen kann.

Die These einer mesothelialen Abkunft wurde auch deshalb verlassen, weil immer mehr Fälle solcher Tumoren beschrieben wurden, die keine morphologische Beziehung zum serösen Deckepithel hatten.

In neueren Studien überlegt man, den solitären fibrösen Tumor als eine mesenchymale Neoplasie zu beschreiben, die ihren Ursprung von einer ubiquitären Stammzelle in verschiedenen menschlichen Geweben nimmt [17].

In nahezu allen immunhistochemischen Studien konnten bei solitären fibrösen Tumoren CD34 Antikörpern nachgewiesen werden. Einige Autoren beschreiben den Nachweis von CD34 sogar als obligat für die Diagnose eines SFT.

CD34 ist ein etwa 100 kDa schweres transmembranes Protein, das auch in hämatopoetischen Stammzellen (HSC) und endothelialen Zellen in Blutgefäßen nachgewiesen werden kann.

4.1.7 Vorstellung der in den pathogenetischen Theorien vermuteten Ausgangsgeweben des SFT

4.1.7.1 Mesothel

Mesothelzellen sind transformierte Bindegewebszellen, die an der Oberfläche seröser Häute wie zum Beispiel Peritoneum oder Pleura eine epithelartige Bedeckung bilden [80].

Die Theorie über die Abstammung des SFT vom Mesothel, die sich noch deutlich in den früheren Bezeichnungen benignes Pleuramesotheliom und lokalisiertes fibröses Mesotheliom widerspiegelt, wird heute nicht mehr unterstützt.

Vielmehr wird der solitäre fibröse Tumor heute deutlich vom diffusen malignen Pleuramesotheliom abgegrenzt.

Dieses wächst im Frühstadium in Form multipler, kleiner Knötchen, die später zu einer Tumorplatte konfluieren. Diese ummauert die Lunge zirkulär und setzt sich entlang der Interlobärspalten fort. Die Grenze zum Lungengewebe bleibt lange scharf. Metastasen lassen sich häufig nachweisen, insbesondere in Pleura und Lunge der Gegenseite und in thorakalen Lymphknoten [8].

Asbestexposition und Tabakkonsum gelten in Industrieländern als die wichtigsten ätiologischen Faktoren für die Entstehung des malignen Pleuramesothelioms, nicht jedoch für den solitären fibrösen Tumor.

4.1.7.2 Mesenchym

Mesenchym kommt normalerweise nur während der Entwicklung vor, weshalb es auch „embryonales Bindegewebe“ genannt wird. Es ist ein pluripotentes Grundgewebe, aus dem sich alle Binde- und Stützgewebe sowie einige andere Gewebe, zum Beispiel Teile der Muskulatur, entwickeln. Mesenchym ist das erste nicht-epitheliale Gewebe, das sich im Embryo entwickelt. Es geht weitgehend auf das Mesoderm, zu kleinen Teilen auf das Ektoderm und Entoderm zurück.

Mesenchymzellen sind fortsatzreich und amöboid beweglich. Sie haben einen ovalen Kern mit deutlichem Nukleolus. Mesenchymzellen bilden lockere, dreidimensionale Netzwerke.

Die Zellfortsätze stehen durch veränderliche Haftungen miteinander in Verbindung. Die Interzellulärsubstanz ist amorph und solartig. Ihr Turgor ist für die Aufrechterhaltung der Gestalt des frühen Embryos entscheidend, Fasern fehlen [80].

Aufgrund der Ergebnisse elektronenmikroskopischer und immunhistochemischer Ergebnisse geht man heute davon aus, dass der solitäre fibröse Tumor seinen Ursprung von einer ubiquitären mesenchymalen Stammzelle nimmt, die in vielen menschlichen Geweben vorkommen kann.

4.1.7 SFT intra- und extrathorakaler Lokalisation im Vergleich

Thorakale und extrathorakale SFT haben ähnliche klinische und pathologische Merkmale. Solitäre fibröse Tumoren extrathorakaler Lokalisation sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch häufiger symptomatisch [39]. Ebenfalls haben solitäre fibröse Tumoren extrathorakaler Lokalisation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven. Ein Grund für dieses unterschiedliche biologische Verhalten ist gegenwärtig nicht bekannt.

Das Risiko der Metastasenbildung ist für solitäre fibröse Tumoren intra- und extrathorakaler Lokalisation etwa gleich niedrig.

Vallat-Decouvelaere und Mitarbeiter (1998) gingen der Frage nach, ob der Unterschied zwischen der intra- und extrathorakalen Lokalisation Ausdruck eines grundsätzlich andersartigen biologischen Verhaltens sei. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Tumoren sich bezüglich ihres biologischen Verhaltens ähneln und miteinander vergleichbar sind [86].

Der Vergleich von 290 in der Literatur beschriebener solitäre fibröser Tumoren und der eigenen Fälle ergab für solitäre fibröse Tumoren mit intrathorakaler Lokalisation (Abb. 6) eine Geschlechtsverteilung von 107 betroffenen Männern (53%) und 93 Frauen (47%).

Für die Tumoren mit extrathorakaler Lokalisation (Abb. 7) ergab sich eine Verteilung von 51 Männern (55%) zu 42 Frauen (45%).

Abb. 6: Geschlechtsverteilung bei SFT mit intrathorakaler Lokalisation

(Vergleich von 200 Fällen) [12, 14, 16, 22, 24, 25, 27, 44, 46, 60, 78, 87, 95, 96, 97]

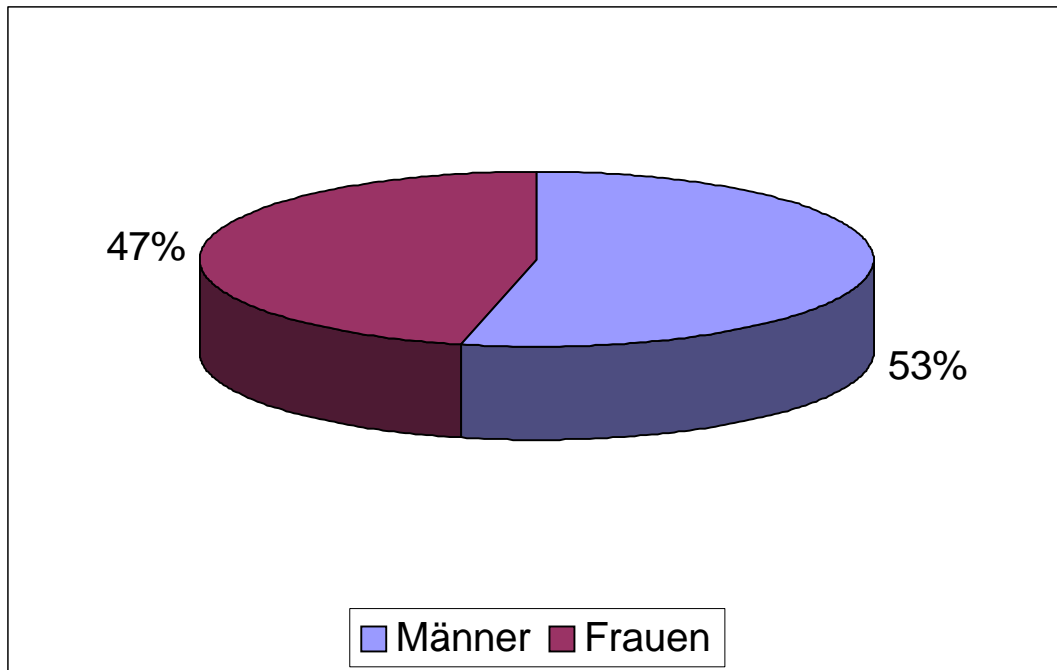
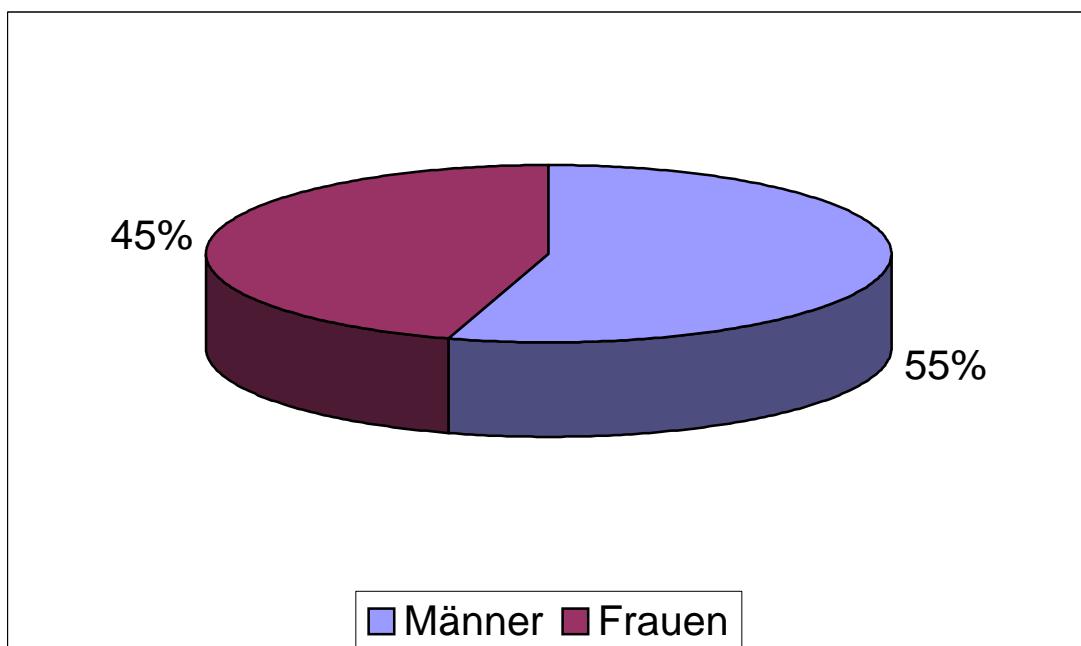


Abb. 7: Geschlechtsverteilung bei SFT mit extrathorakaler Lokalisation

(Vergleich von 93 Fällen) [1, 13, 28, 46, 49, 59, 70, 72, 74, 78, 86, 90, 93, 97]



4.1.8 Tumorgröße

Die Größenangaben der beschriebenen solitären fibrösen Tumoren erstrecken sich über eine weite Bandbreite von unter 1 cm bis zu Tumoren, die einen gesamten Hemithorax ausfüllten und bis zu 10 Kilogramm schwer werden [54]. Diese enormen Größenunterschiede deuten auf ein insgesamt langsames Wachstum der Tumoren hin. Die Größenverteilung von 172 in der Literatur beschriebenen intrathorakalen SFT (Abb. 8) und 67 extrathorakalen SFT (Abb. 9) unter Einbeziehung der eigenen Fälle zeigt, dass die intrathorakal lokalisierten Tumoren bei der Diagnosestellung im Mittel deutlich größer sind als extrathorakale SFT.

Ursächlich hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass SFT extrathorakaler Lokalisation häufig früher symptomatisch werden [39], wohl aufgrund der oft beschränkten Kompartimentgröße und der Nachbarschaft zu Nerven mit frühem Auftreten von Nerven-Kompressions-Schmerzen.

Abb. 8: Größenverteilung von 172 intrathorakalen SFT unter Einbeziehung von 15 Literaturquellen [2, 12, 16, 22, 24, 25, 27, 30, 44, 59, 60, 78, 87, 95, 96]

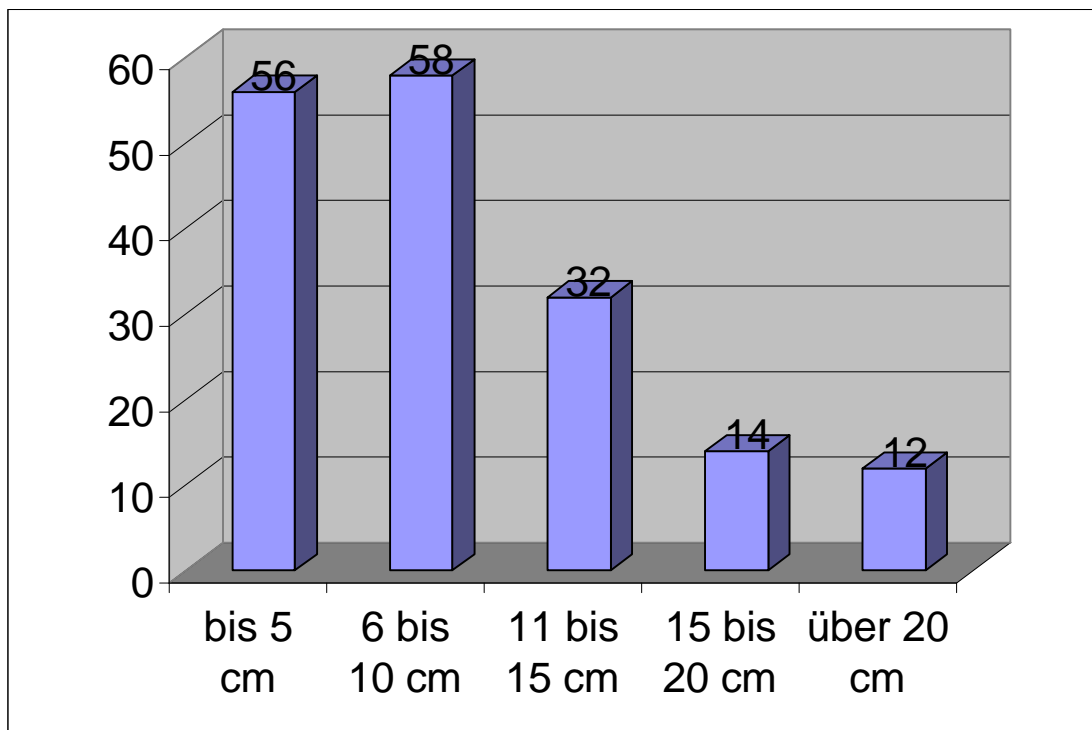
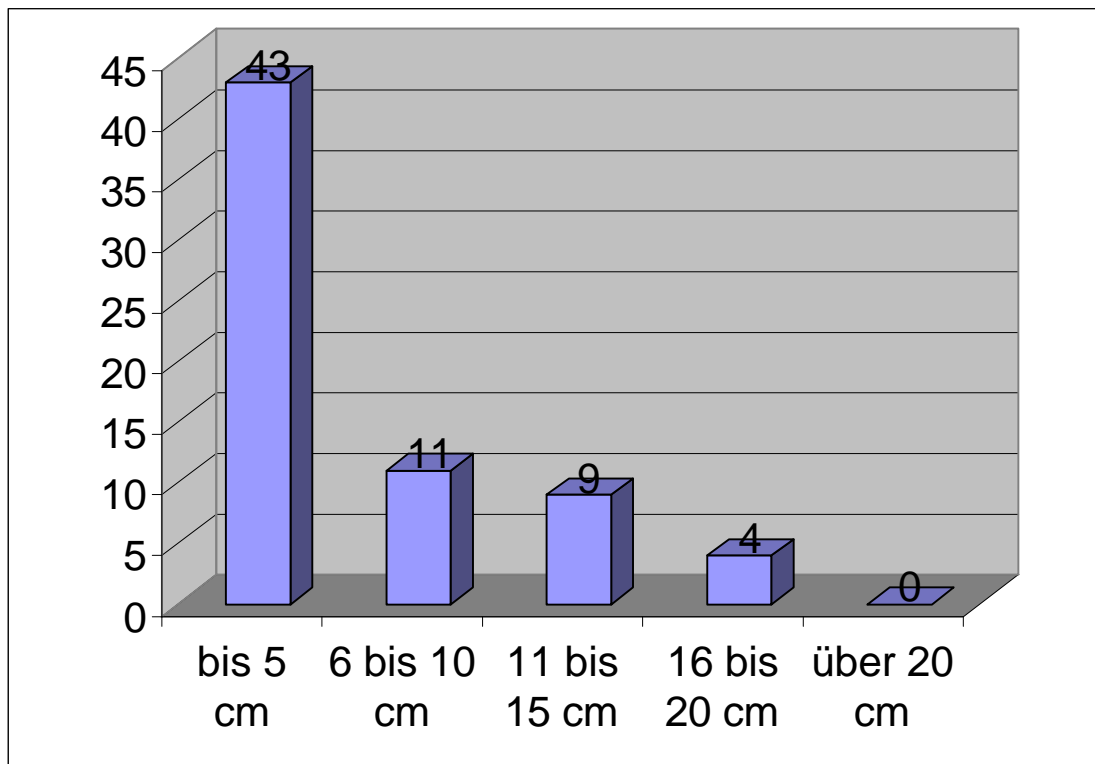


Abb. 9: Größenverteilung von 67 extrathorakalen SFT unter Einbeziehung von 13 Literaturquellen [1, 16, 45, 49, 50, 51, 59, 70, 72, 74, 78, 86, 90]



4.2 Klinik

4.2.2 Alter

SFT wurden in einer Altersspanne von 5 bis 87 Jahren beschrieben, es zeigt sich jedoch ein eindeutiger Häufigkeitsgipfel in der sechsten und siebten Lebensdekade [26].

4.2.3 Lokalisation

Der SFT wurde zunächst nur an der Pleura beschrieben, weshalb bis heute häufig die Bezeichnung solitärer fibröser Tumor der Pleura (SFTP) gebräuchlich ist. Hochholzer und Mitarbeiter (1989) untersuchten 223 von der Pleura ausgehende SFT auf ihre genaue Lokalisation hin (Abb. 12) und postulierten, dass der überwiegende Teil (66%) der SFT seinen Ursprung von der viszeralen Pleura nimmt, während nur etwa 34% an der parietalen Pleura lokalisiert sind (Abb. 10) [30].

Später wurde der Tumor an weiteren intrathorakalen Lokalisationen, d.h. intrapulmonal, mediastinal und epi-/perikardial beschrieben (Tabelle 4).

Später fand man dann auch diverse extrathorakale Lokalisationen mit und ohne Bezug zu serösen Häuten (Tabelle 5).

Von den in der Literatur bisher beschriebenen etwa 900 SFT weist der überwiegende Teil eine **intrathorakale Lokalisation** auf. Dabei gehen die meisten solitären fibrösen Tumore von der Pleura visceralis aus [9, 30, 56, 94]. Seltener ist die parietale Pleura der Ursprung. Wenn bei großen Tumoren Verwachsungen zu angrenzenden Pleuraflächen bestehen, kann die Zuordnung manchmal nur schwer festgelegt werden. Neben intraparenchymatösen Wachstumsformen [6, 10] wurde auch eine intraperikardiale Lokalisation mit erheblichem begleitendem Perikarderguß [29, 94] als extreme Seltenheit angegeben.

Es ist jedoch zu vermuten, dass der SFT häufiger in **extrathorakaler Lokalisation** auftritt.

Hier stellt er jedoch die weit schwierigere diagnostische Herausforderung dar.

Tabelle 4: In der Literatur beschriebene **intrathorakale** Lokalisationen des solitären fibrösen Tumors

Intrathorakale Lokalisation	Literaturangabe
parietale und viszerale Pleura	[12, 94, 88, 82]
Lunge	[87]
Perikard	[33]
Mediastinum	[87]

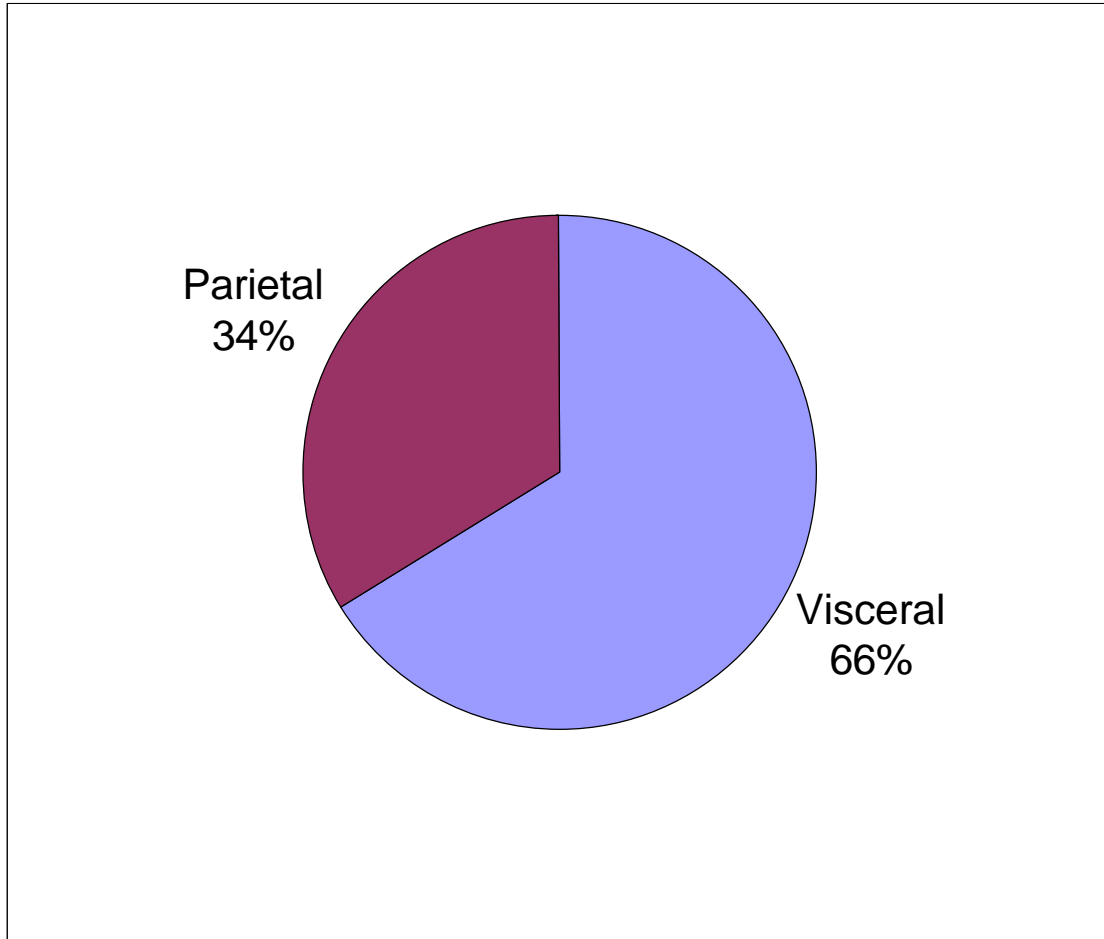


Abb. 10: Pleurale Lokalisation

Der überwiegende Teil der von der Pleura ausgehenden solitären fibrösen Tumore nimmt seinen Ursprung von der visceralen Pleura.

Modifiziert nach [30]

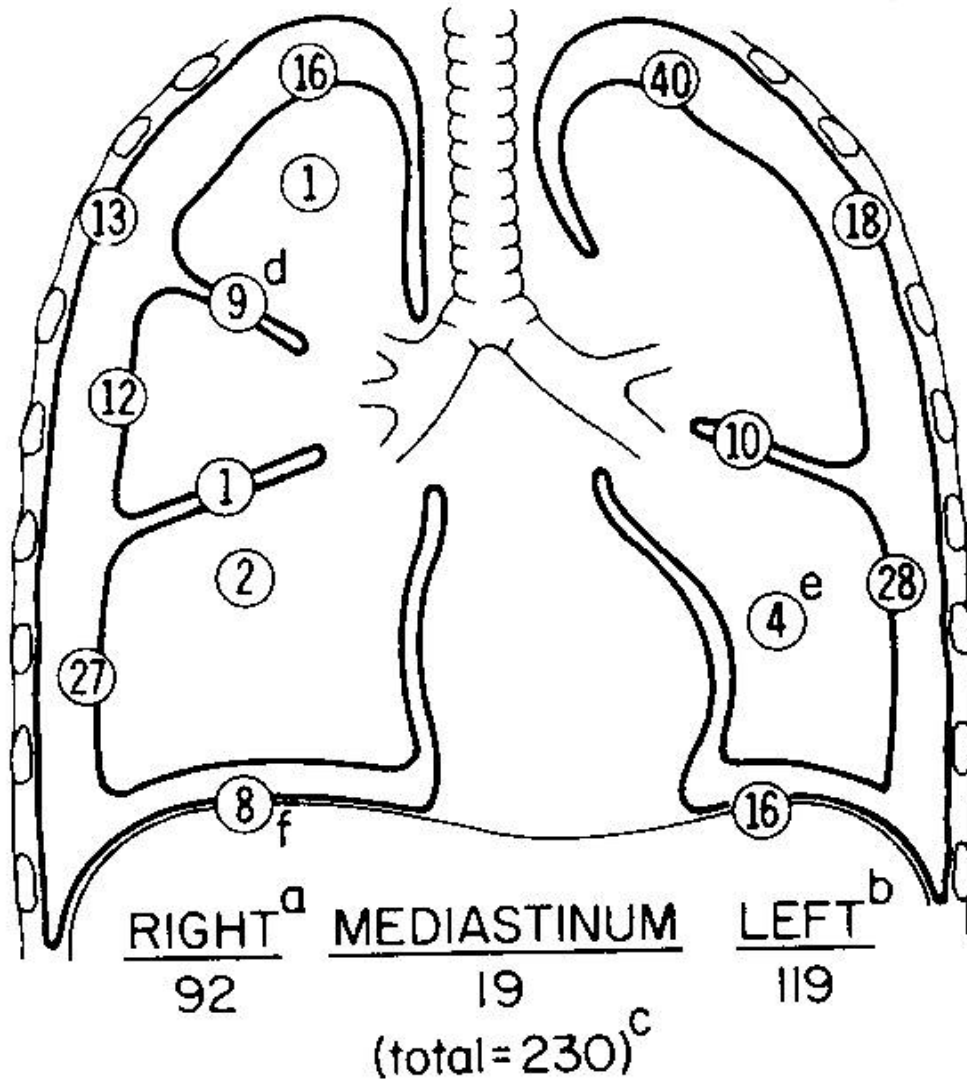


Abb. 11: Schematische Darstellung der Verteilung von 230 an der Pleura lokalisierten solitären fibrösen Tumoren. (a) beinhaltet drei Tumoren des rechten Hemithorax ohne genauere Lokalisation. (b) beinhaltet drei Tumoren des linken Hemithorax ohne genauere Lokalisation. (c) beinhaltet sieben Fälle mit gleichzeitiger Beteiligung von visceraler und parietaler Pleura. (d) beinhaltet Spaltläsionen zwischen dem rechten Oberlappen und dem rechten Mittellappen (zwei Fälle); rechtem Oberlappen und rechtem Unterlappen (4 Fälle); drei nicht näher lokalisierte Fälle. (e) beinhaltet zwei nicht näher lokalisierte Tumoren der linken Lunge. (f) beinhaltet zwei nicht näher lokalisierte Tumoren des Zwerchfells.

Tabelle 5: In der Literatur beschriebene **extrathorakale** Lokalisationen des solitären fibrösen Tumors

Extrathorakale Lokalisation	Literaturangabe
Orbita	[92]
Nasopharynx	[59]
Peritoneum, Retroperitoneum, Niere, Nebenniere, Mesenterium, Magen, Ileum, Omentum	[49, 50, 51, 59, 90]
Glandula sublingualis, Parotis, Zunge	[74]
Leber	[39]
kleines Becken	eigener Fall
Weichteile des Armes, Beines, und des Rückens	[59]
Samenstrang, Harnblase, Prostata, Cervix uteri	[45, 70, 93]
Schilddrüse	[72]
Periost	[67]
Meningen	[27]

4.2.4 Symptome

Die Mehrzahl der Patienten mit benignen solitären fibrösen Tumoren ist symptomlos und die Diagnose erfolgt häufig zufällig im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung. Bei intrathorakal lokalisierten solitären fibrösen Tumoren ist dies oft eine Röntgen-Thorax Aufnahme oder ein Thorax CT.

Maligne solitäre fibröse Tumoren sind jedoch in der Mehrzahl der Fälle symptomatisch [25, 30, 73, 82].

Die bei **intrathorakaler** Lokalisation auftretenden Symptome sind Husten, Auswurf, thorakale Schmerzen und Dyspnoe. Seltener wurden Hämoptysen und obstruktive Pneumonien als eine Folge der Einengung der Luftwege beobachtet [25, 30].

Des Weiteren wurde eine hypertrophe Osteoarthropathie (Pière-Marie-Bamberger-Syndrom) bei 10% bis 20% der Patienten verzeichnet [30, 68, 71, 82]. Die hypertrophe Osteoarthropathie, syn. Osteoperiostitis ossificans toxica, wurde erstmals durch den französischen Neurologen Pièrre Marie (1853-1940, Paris) beschrieben und äußert sich klinisch durch das Auftreten von Trommelschlegelfingern, überschießende Periostbildung, arthritische Gelenkbeschwerden, Weichteilverdickungen der Akren, Knochenschmerzen sowie periphere therapieresistente Ödeme.

Diese Symptome bilden sich 2 bis 5 Monate nach chirurgischer Entfernung des solitären fibrösen Tumors, manchmal erst nach längerer Zeit zurück, sie können jedoch bei einem Rezidiv des Tumors erneut auftreten [18, 68, 71, 73].

Die Genese ist weitgehend ungeklärt. Der Freisetzung vasoaktiver Gewebshormone, sowie eine abnorme Produktion von Hepatocyte-growth-factor beziehungsweise eine exzessive Ausschüttung von Hyaluronsäure durch den Tumor [26] scheint eine wichtige Bedeutung zuzukommen.

Das Pièrre-Marie-Bamberger-Syndrom kann weiterhin bei chronisch entzündlichen Lungenerkrankungen sowie bei peripheren Lungentumoren auftreten.

Bei weniger als 5% der Patienten kann es zu einer Sekretion von Insulin-like-growth-factor 2 durch den solitären fibrösen Tumor kommen, wodurch eine hypoglykämische Krise (Doege-Potter-Syndrom) verursacht werden kann [9, 15, 30].

Doege und Potter beschrieben 1930 erstmals ein paraneoplastisches Syndrom, bei dem es im Rahmen von mesenchymalen Tumoren des Brust und des Bauchraumes zu paroxysmalen Hypoglykämien kam.

Studien konnten mittels Radioimmunoassays stark erhöhte Konzentrationen von IGF 2 im Blutserum nachweisen [32, 38, 55]. IGF 2 gehört in die Gruppe der Somatomedine, die an Insulinrezeptoren binden und somit eine insulinähnliche Reaktion bewirken. Durch die erhöhte Konzentration weit oberhalb der Normgrenze können somit die bereits erwähnten hypoglykämischen Krisen ausgelöst werden.

Etwa drei bis vier Tage nach Entfernung des Tumors werden wieder normale Serumspiegel erreicht [18, 20, 71, 76].

Ferner sind Somatomedine als Mediatoren des Somatotropins an der Knochenbildung sowie an der Synthese von Kollagen und Chondroitinsulfat beteiligt. Möglicherweise erklären sich über diesen Mechanismus die arthritischen Beschwerden, die von etwa 10% der Patienten angegeben werden [30, 55].

Das Auftreten der vorgenannten Syndrome ist bei maligne entarteten solitären fibrösen Tumoren nicht signifikant erhöht [32, 38].

Symptome **extrathorakaler** solitäre fibröse Tumoren sind häufig bedingt durch die Lokalisation und das verdrängende Wachstum der Tumoren. Die Angaben über das Auftreten von Symptomen bei extrathorakal lokalisierten SFT schwanken. Gold und Mitarbeiter (2002) beobachteten, dass SFT extrathorakaler Lokalisation signifikant häufiger bei Diagnosestellung (20 von 25 Fällen, 83%) symptomatisch sind als intrathorakale SFT (11 von 54 Fällen, 23%) [39].

Bei abdominal lokalisierten solitären fibrösen Tumoren wurden Völlegefühl, Stuhlunregelmäßigkeiten und unspezifische peritoneale Schmerzen über Monate bis Jahre hinweg beschrieben. Je nach spezifischer Lokalisation coccygeale Schmerzen. Durch zunehmende Kompression der Harnblase entwickelte sich Harnretention, Pollakis-, Nykt- und Hämaturie.

Durch einen die Vena iliaca komprimierenden SFT wurde eine tiefe Beinvenenthrombose verursacht [39].

4.3 Diagnostik

4.3.1 Bildgebung

Eine sichere Diagnose des solitären fibrösen Tumors ist durch kein bildgebendes Verfahren möglich.

Da der SFT häufig symptomlos bleibt, ist der Bildgebung ein wichtiger Anteil an der Zufallsdiagnose des solitären fibrösen Tumors zuzurechnen.

Im Rahmen des präoperativen Staging richten sich an die Bildgebung folgende Fragen:

- Ø Ausdehnung der Neoplasie

- Ø präoperative Festlegung der Resektionsränder

- Ø Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen

- Ø lokale Aggressivität.

Röntgen Thorax:

Benigne und maligne intrapleurale SFT stellen sich in der Regel als gut abgrenzbare, homogene und runde Masse dar. In seltenen Fällen kann ein gleichzeitig vorhandener Pleuraerguß auf eine maligne Form des SFT hinweisen [30, 68, 73].

Kleine, von der parietalen Pleura ausgehende Tumoren bilden typischerweise stumpfe Winkel mit der Thoraxwand, während große oder gestielte solitäre fibröse Tumore eher spitze Winkel mit der Thoraxwand bilden und mit intrapulmonalen Tumoren verwechselt werden können [57, 75].

Über gestielte intrathorakale SFT wurde berichtet, dass sie ihre Lage auf nachfolgend angefertigten Röntgen-Thorax Aufnahmen verändert haben [43, 81]. Kommt es zu einem Riss des Stieles kann der Tumor einen frei beweglichen Körper in der Pleurahöhle bilden [58].

Ebenfalls kann sich die Abgrenzung zu anderen intrathorakalen Organen als äußerst schwierig erweisen.

Computertomographie:

Für die Diagnose des solitären fibrösen Tumors sind keine spezifischen Merkmale in der Computertomographie beschrieben worden. Der SFT zeigt normalerweise eine gut abgrenzbare, homogene und gelegentlich gelappte Masse.

Ein heterogenes Erscheinungsbild kann sich bei benignen und malignen Formen des solitären fibrösen Tumors durch myxoide Degeneration, Einblutung oder Nekrosen ergeben.

Eine Kalzifizierung des Tumors wurde in seltenen Fällen beschrieben [25, 30].

MRT:

Die MRT-Untersuchung ist hilfreich in der Abgrenzung des solitären fibrösen Tumors von Nachbarstrukturen und um eine intrathorakale Lokalisation nachzuweisen oder auszuschließen, wenn der Tumor dem Zwerchfell dicht anliegt.

Fibröses Gewebe, wie es in der benignen und malignen Form des solitären fibrösen Tumors vorkommt, zeigt auf T1-gewichteten Aufnahmen eine niedrige Signalintensität.

Auf T2-gewichteten Aufnahmen zeigt reifes, zellarmes, fibröses Gewebe mit reichlich kollagenem Stroma eine niedrige Signalintensität, wogegen malignes fibröses Gewebe aufgrund einer verstärkten Vaskularisierung, Ödemen und Zellularität eine hohe Signalintensität aufweist [5, 31].

4.3.2 Biopsie/Feinnadelpunktion

Das histologische Bild des solitären fibrösen Tumors ist gekennzeichnet durch das Nebeneinander zellularer und zeldichter Abschnitte und ist so relativ charakteristisch, so dass an größeren Präparaten die Diagnose SFT häufig allein histopathologisch gestellt werden kann.

Bei kleinen Gewebeanteilen, wie sie bei der Feinnadelpunktion oder der Entnahme nur kleiner Biopsien vorliegen kann es jedoch schwierig sein, die richtige Diagnose zu stellen. Vor allem die gefäßreichen Abschnitte an der Oberfläche des SFT können einen vaskulären Tumor oder ein Hämangioperizytom vortäuschen.

Des Weiteren sind Fälle beschrieben worden, in denen die durch Feinnadelbiopsie gewonnenen Gewebeanteile abweichende immunhistochemische Ergebnisse lieferten, als die Untersuchung des später operativ exzidierten Tumors [2].

Weiterhin wird in der Literatur über einen Fall berichtet, wobei es nach vorausgegangener transthorakaler Biopsie unter sonographischer Kontrolle mit anschließender kompletter Exzision eines intrathorakalen SFT nach 2 Jahren zu einem multifokalen Rezidiv kam. Aufgrund der R0-Resektion vermuteten die Autoren als Ursache für das multifokale Rezidiv eine mikroskopische Tumorstreuung während der Biopsieentnahme [79].

4.4 Pathologie

4.4.1 Makromorphologie

Benigne und maligne solitäre fibröse Tumoren erscheinen makroskopisch als feste, glatte, lobulierte Masse. In den meisten Fällen sind die Tumoren von einer dünnen, transluzenten Membran eingekapselt, die ein zartes Gefäßnetz enthält.

Die Schnittfläche zeigt eine grau-weiße bis hellbraune Farbe. Nekrosen und Hämorrhagien können in benignen Formen des SFT vorkommen. Sie dominieren jedoch in den malignen Formen [30]. Hämorrhagien und Nekrosen können als Malignitätskriterium herangezogen werden.

4.4.2 Mikromorphologie

4.4.2.1 Lichtmikroskopie

Der solitäre fibröse Tumor kann sehr unterschiedliche mikromorphologische Muster zeigen und ahnt so andere mesenchymale Tumorentitäten nach. Eine wichtige Voraussetzung zur Vermeidung von Fehleinschätzungen ist deshalb die Untersuchung mehrerer unterschiedlicher Gewebeanteile beziehungsweise bei Feinnadelbiopsien die Analyse zahlreicher Gewebeentnahmen.

Folgende Anteile sind diagnostisch wegweisend [4]:

- Ø Das solide Spindelzell-Muster, in welchem die Tumorzellen storiform, fibrosarkomartig oder „patternless“ angeordnet sind.

- Ø Das hämangioperizytomartige Gefäßversorgungsmuster mit perivaskulären hyalinen Zonen.

In der Übersicht zeigen sich alternierend hyper- und hypozelluläre Anteile, welche durch dicke, keloidartige Faszikel voneinander getrennt sind. Diffus sklerosierende Anteile kommen häufig vor. Fokale Hyperzellularität und ausgereiftes Fettgewebe können vorkommen.

Höhere Auflösungen zeigen spindelförmige Tumorzellen mit wenig Zytoplasma, separiert durch kollagene Matrix in variablem Ausmaß. Das nukleäre Chromatin ist oft sehr blass. Polygonale Zellen mit epitheloiden Eigenschaften und eingestreute multinukleäre osteoklastenartige Zellen kommen vor. Die hämangiopericytomartige Gefäßversorgung setzt sich aus mittelkalibrigen, sich oft korallenförmig verzweigenden Gefäßen mit dicken hyalinisierenden Wänden zusammen [4].

4.4.3 Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopisch präsentieren sich primitive mesenchymale Zellen mit teils rundlichen, teils unregelmäßig begrenzten Kernen, die einen schmalen Saum von Heterochromatin und einige Nukleoli aufweisen. Das Kern-Zytoplasma-Verhältnis ist eher hoch. Im schmalen Zytoplasmasaum zeigen sich einige erweiterte Zysternen des endoplasmatischen Retikulums, des Weiteren dürftige Organellen, teilweise Golgi-Apparate, wenig bis mittelmäßig viele Mitochondrien und teilweise Ribosomen. Die Anzahl der Zellorganellen variiert von Tumor zu Tumor. Die Zellverbindungen sind primitiv, die Zelloberflächen sind unregelmäßig mit sich verzahnenden zytoplasmatischen Fortsätzen. Zwischen den Tumorzellen liegen dichte Bündel kollagener Fasern.

Es finden sich keine typisch mesothelialen oberflächlichen Mikrovilli oder Desmosomen [11, 37].

Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen des SFT unterschieden Bürrig und Kastendieck (1984) drei verschiedene Zelltypen. Undifferenzierte mesenchymale Zellen, intermediäre und reife Fibroblasten, wobei hier noch eine aktive und inaktive Form unterschieden werden (Abb. 12). Übergänge zwischen diesen Zelltypen sind möglich [12].

Die undifferenzierten Zellen sind rund oder oval geformt, die Nuklei sind rund mit fokalen Invaginationen und unauffälligen Nukleoli. Aufgrund des morphologischen Musters sind diese Zellen vergleichbar mit pluripotenten mesenchymalen Stammzellen. Sie sind vor allem in Tumorregionen mit erhöhter Zellularität und in der Umgebung von Kapillaren nachweisbar.

Die intermediären Fibroblasten sind häufig in Clustern angeordnet und manchmal durch Bündel kollagener Fibrillen getrennt. Die intermediären Zellen zeigen manchmal ein epithelzellähnliches Muster. Desmosomen, Basalmembran-Material oder Mikrovilli sind nicht erkennbar. Mitosefiguren sind innerhalb der Zellkluster manchmal nachweisbar. Individuelle Zellen dieses Typs variieren in der Form von oval bis polygonal und sind selten länglich wie typische Fibroblasten. Die Nuklei sind oval mit homogenem Chromatin und in der Regel kleinen Nukleoli. Die zytoplasmatischen Zellbestandteile sind besser entwickelt als die der undifferenzierten Zellen, es fehlen jedoch Anzeichen der funktionellen Aktivität.

Bei den reifen Fibroblasten, dem dritten Zelltyp, werden verschiedene Stadien der funktionellen Aktivität beobachtet. Die aktiv erscheinenden Fibroblasten weisen reichlich Zytoplasma in polarer Ausrichtung oder sternförmig angeordnet auf. Die Nuklei sind oval oder elongiert mit fein granuliertem Chromatin und prominenten Nukleoli. Das auffallendste Merkmal des Zytoplasmas ist die große Anzahl an rauem endoplasmatischen Retikulum. Des Weiteren sind gut entwickelte Gogi-Apparate und Mitochondrien sichtbar.

Die inaktiv erscheinenden Fibroblasten sind durch fusiformes Zytoplasma und Nuklei charakterisiert. Die Zellorganellen des Zytoplasmas sind unauffällig, nur das raue endoplasmatische Retikulum erscheint manchmal unregelmäßig dilatiert. Diese Fibroblasten können parallel oder in Netzwerken angeordnet sein, häufig liegen sie jedoch verstreut zwischen kollagenem interstitiellem Gewebe.

Das histologische Muster und der Subtyp des SFT sind abhängig von der Häufigkeit der Verteilung dieser Zelltypen. Die zelluläre Variation besteht in annähernd gleichen Teilen aus unreifen Zellen und reifen Fibroblasten [12].

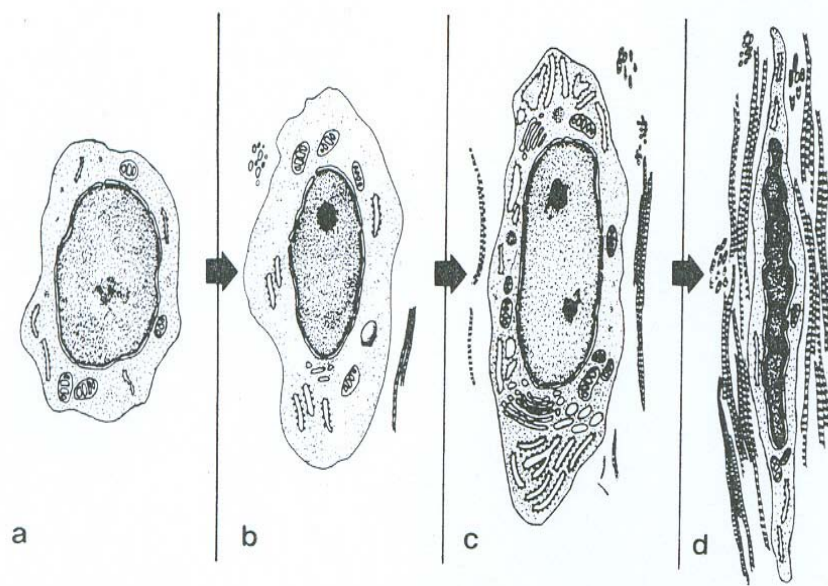


Abb. 12: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der vermuteten Zytomorphogenese der Tumorzellen in SFT nach Bürrig und Kastendieck (1984).

- (a) Undifferenzierte Tumorstammzelle (b) Intermediärer Fibroblast
(c) Aktiver Fibroblast (d) Inaktiver Fibroblast

4.4.4 Immunhistochemie

Aufgrund des vielgestaltigen mikromorphologischen Erscheinungsbildes des solitären fibrösen Tumors kommt der Immunhistochemie ein wichtiger Anteil für die sichere Diagnosesicherung des solitären fibrösen Tumors zu.

Der SFT zeigt eine positive CD34, CD99, Vimentin und bcl-2 Expression und ein negatives Keratin, SMA, CEA, EMA und S-100 immunhistochemisches Profil. Selten zeigt sich ein Nachweis von a-Actin und Desmin (Tabelle 6).

Zu beachten ist, dass in einigen seltenen Fällen von malignen SFT die Reaktion mit Antikörpern gegen CD34 oder bcl-2 negativ ausfiel.

Die Daten aus unseren Fällen und der immunhistochemische Vergleich des SFT mit den wichtigsten Differentialdiagnosen sind in den Tabellen 3, 6, 7 und 8 dargestellt.

Im folgenden Abschnitt sollen die immunhistochemischen Marker genau beschrieben werden:

CD34 ist ein transmembranes Zelloberflächen Glykoprotein, das auf Progenitorzellen und Endothelzellen vorhanden ist.

Die konstant positive Reaktion des solitären fibrösen Tumors für CD34, die in nahezu allen Arbeiten der letzten Zeit herausgestellt wird [35, 67] ist eine wichtige Erkenntnis. Dieser monoklonale Antikörper ist als Marker für Knochenmarkstammzellen entwickelt worden [19] und zeigt immunhistochemisch auch eine höhere Sensitivität für vaskuläre Neoplasien als der Faktor VIII, reagiert aber gelegentlich auch mit anderen Tumoren, ist also etwas weniger spezifisch. Wesentlich ist, dass dieser Marker mit Tumorzellen von Mesotheliomen und synovialen Sarkomen nicht positiv reagiert [35].

Ursprünglich wurde CD34 als Marker auf menschlichen hämatopoetischen Stammzellen beschrieben. Es gilt als sensitiver Marker der endothelialen Differenzierung und färbt neoplastisches Endothel stärker an als normales Endothel [2].

Zu den CD34-positiven Tumoren gehören neben akuten Leukämien und Gefäßtumoren auch primitive mesenchymale Spindelzelltumoren [83, 92]. In Neurofibromen, Schwannomen und Hämangioperizytomen waren nach

Untersuchungen von Westra und Mitarbeitern (1994) gegenüber der generalisierten CD34-Positivität beim SFT lediglich fokale CD34-positive Areale nachweisbar.

CD34 wird von annähernd 100% der SFT, 70% der Angiosarkome, 90% der Kaposi Sarkome, 88% der Dermatofibrosarkome und 50% der epithelialen Sarkome exprimiert.

Es zeigt sich, dass CD34 alleine nicht spezifisch für den SFT, aber die Kombination mit anderen Markern das typische oben genannte immunhistochemische Profil ergibt.

CD34 wird durch das Mesotheliom nicht exprimiert, was die Abgrenzung von intrapleuralem SFT erleichtert.

CD99: ist ein Antikörper, der das MIC-2 Genprodukt (CD99) markiert. Er wird in manchen Weichteiltumoren exprimiert und ist nur zusammen mit dem lichtmikroskopischen Erscheinungsbild aussagekräftig. Bisher wurde CD99 für die Diagnose des Ewing Sarkoms und des PNET (primitive neuroectodermal tumor) verwendet.

S-100: Hierbei handelt es sich um ein kalziumbindendes Protein, das vor allem als neuraler Marker Anwendung findet. Es erlaubt die Unterscheidung des SFT zum MPNST, welcher in 50-70% der Fälle S-100 exprimiert und CD34 negativ ist.

EMA (Epithelial-Membran-Antigen) ist ein epithelialer Marker. Er wird durch den MPNST, das Leiomyosarkom und das Synovialsarkom exprimiert.

Desmin ist ein Muskel-Marker. Wird auch in 17% der nicht myogenen Weichteiltumoren wie Fibromatosen und anderen exprimiert.

Vimentin ist ein mesenchymales Intermediärfilament. Vimentin dient vor allem dem Nachweis, dass während der Fixation kein Antigenverlust stattgefunden hat. Die Tumorzellen des SFT färben sich typischerweise uniform und stark an [2].

Panzytokeratin: ist ein epithelialer Marker. Es wird durch das Mesotheliom und das Synovialsarkom exprimiert. Zytokeratine, vor allem 8 und 18 werden transient in einigen mesenchymalen Zellen exprimiert, häufiger zu sehen bei Untersuchungen an Gefrierschnitten. Ob dieses Phänomen ein Zeichen für die Regression zum embryonalen Stadium ist oder eine andere Ursache hat ist unklar. Gelegentliche Positivität der SFT sind bekannt und stellt eine weitere Schwierigkeit in der Abgrenzung zum Mesotheliom dar. Hierbei kann der Nachweis von CD34 hilfreich sein, wenn auch gelegentlich CD34 negative SFT vorkommen.

HHF35, α -SMA (smooth muscle actin): Marker für Muskel-Aktin. Wird in myogenen Läsionen exprimiert und dient zur Unterscheidung zum Beispiel gegenüber dem Leiomyosarkom.

Tabelle 6: Immunhistochemische Merkmale des solitären fibrösen Tumors und der wichtigsten Differentialdiagnosen

	Vimen- tin	Kera- tin	CD34	CD99	EMA	α-Aktin	Des- min	S-100	bcl-2
SFT	+	-	+ ¹	+	-	selten	selten	-	+
Mesotheliom	-	+	-	-	V	V	-	-	+
Synovialsarkom	+	V	-	V	V	-	-	-	+
Fibrosarkom	+	-	-	-	-	V	V	-	V
Hämangio- perizytom	+	-	+	selten	-	V	V	-	V
MPNST	+	selten	+	V	selten	-	-	+	V
Fibröses Histiozytom	+	-	-	V	V	V	V	-	V
DFSP			+	n			-	-	V

v = variabel

n = keine Angaben erhältlich

EMA = Epithelial-Membran-Antigen

¹ In einigen seltenen Fällen sind CD34-negative und bcl-2 negative SFT beschrieben worden

Tabelle 7: Immunhistochemie intrathorakaler SFT

Fälle	CD34	Vimentin	Desmin	α-Aktin	S-100	HHF35 SMA	Panzyto- keratin	Literatur
28	25/28	23/23	3/25				1/25	[40]
11	5/5	5/5		0/5	0/5	0/5	0/5	[46]
3	3/3	1/1			0/3	1/1		[42]
8	5/8	8/8	0/8	1/8	0/8			[97]
16	16/16							[60]
14	11/14					1/14		[87]
gesamt								
80	65/74	37/37	3/33	1/13	0/16	2/20	1/30	
prozentual								
100%	88%	100%	9%	8%	0%	10%	3%	

Tabelle 8: Immunhistochemie extrathorakaler SFT

Fälle	CD34	CD99	Vimentin	Desmin	a-Aktin	S-100	HHF35 SMA	Panzyto-keratin	EMA	Literatur
2	2/2		2/2	1/2	0/2	1/2				[97]
7	7/7		7/7		3/7	1/7	1/7	1/7	1/7	[37]
6	5/6		6/6		0/6	0/6	0/6	0/6		[46]
15	12/14		10/10	0/15	0/15	0/15		0/15	0/15	[65]
1	1/1		1/1		0/1	0/1		0/1	0/1	[3]
12	12/12	8/8	5/5		2/10	0/10	2/8	0/5		[59]
9	8/8	6/6		0/7	1/8	0/8	0/7	0/7	0/7	[86]
1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1			[48]
8	8/8		6/6			2/7	0/7			[42]
16	16/16									[60]
1	1/1	1/1	1/1	0/1		0/1	0/1		0/1	[13]
2	2/2		2/2	0/2		0/2	0/2	0/2		[90]
7	7/7	7/7	7/7	0/7	1/7	0/7		0/7	0/7	[72]
16	16/16	8/12	13/13	0/5		0/10				[1]
gesamt										
103	91/101	31/35	61/61	2/40	8/57	4/77	4/41	1/50	1/38	
prozentual										
100%	90%	89%	100%	5%	14%	5%	10%	2%	3%	

4.4.5 Durchflußcytometrie und Cytogenetik

In einer 1989 publizierten Studie wurden 14 histologisch benigne SFT mittels Durchflußcytometrie analysiert [29]. Es zeigte sich, dass alle untersuchten Tumore eine diploide DNA aufwiesen. In zwei Rezidivtumoren waren eine erhöhte S-Phase (4% gegenüber 2% in den Primärtumoren) und eine höhere Mitoserate (5 bis 10 Mitosen pro 10 High-power-fields gegenüber 0 bis 3 Mitosen pro 10 High-power-fields in der Gruppe der Primärtumoren) nachweisbar. Die erhöhte Zahl der Mitosen und korrespondierenden S-Phasen spiegelt möglicherweise das schnelle Wachstum der Tumoren mit lokal aggressivem Verhalten wieder.

In einem weiter fortgeschrittenen malignen Stadium können SFT Aneuploidien aufweisen und einen hohen Mitoseindex zeigen [85].

In neueren zytogenetischen Analysen wurden in SFT Anomalien wie zum Beispiel Trisomie 8, Trisomie 21 und noch komplexere Translokationen nachgewiesen, die möglicherweise die Differenzierung des SFT vom Mesotheliom oder anderen Sarkomen erleichtern können [7, 22, 23].

Miettinen und Mitarbeiter (1997) konnten nachweisen, dass chromosomale Anomalien vor allem in Tumoren mit einem Durchmesser > 10 cm nachweisbar sind. In dieser Studie zeigte nur ein Tumor mit einem Durchmesser < 10 cm chromosomale Veränderungen, jedoch sieben von acht SFT mit einem Durchmesser > 10 cm wiesen Veränderungen in der DNA auf [61].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die häufigste genetische Veränderung, Trisomie 8, bei vier von acht Tumoren mit einem Durchmesser > 10 cm nachweisbar war.

Aus den Verhältnissen zwischen Tumorgröße und chromosomalen Anomalie lässt sich vermuten, dass genetische Veränderungen möglicherweise das Tumorwachstum fördern.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um abhängig von der Art der genetischen Anomalie, das Risiko für das Auftreten eines Tumorrezidivs abschätzen zu können.

4.5 Kriterien zur Abschätzung des histologischen Verhaltens (Prognosefaktoren)

Obwohl der SFT heute als eigene Entität bekannt ist, gibt es keine einheitlichen Kriterien zur Klassifikation dieses Tumors.

Morphologische und histologische Kennzeichen des Tumors sind zur Beurteilung seines Verhaltens wichtig.

Zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts wurde der SFT als „Riesenfibrosarkom der Pleura und des Peritoneums“ beschrieben [89]. Die Neoplasie wurde als nicht invasiv und gut begrenzt beschrieben aber aufgrund der hyperzellulären spindelzelligen Wachstumsmuster als Fibrosarkom gewertet. Klemperer und Rabin (1931) berichteten über riesige intrathorakale Tumoren mit Todesfolge aufgrund Verdrängung der Gefäße, des Herzens und der Lunge. Später wurde die Neoplasie aufgrund fehlender Berichte über maligne Verläufe als benigne angesehen.

Beim solitären fibrösen Tumor scheint es sich aber um einen Tumor mit breitem Spektrum zu handeln. Aggressives Verhalten zeigt sich vor allem in Form von lokaler Invasion oder Rezidiven. Fernmetastasen treten auf, sind aber eher selten [36].

Briselli et al. berichteten 1981 über 8 neue SFT und untersuchten rückblickend 360 Fälle aus der Literatur. Von diesen Tumoren wiesen 12% Malignitätszeichen auf und führten zum Tod. Die Autoren stellten heraus, dass das Wachstumsmuster der Tumoren für die Prognose entscheidender ist, als die histologischen Charakteristika [9].

England et al. veröffentlichte 1989 223 weitere Fälle, von denen 82 als histologisch maligne klassifiziert wurden. Von den Patienten mit der histologisch benignen Variante verstarb keiner, von den Patienten mit der histologisch malignen Variante verstarben 55% an Rezidiven oder Metastasen.

Die Autoren beobachteten, dass unter den malignen Varianten die komplette Resektion des Tumors der wichtigste Faktor für ein erfolgversprechendes Outcome war [30].

In neueren Studien wird der solitäre fibröse Tumor aufgrund seines Kontaktes zum umgebenden Gewebe und seiner histologischen Malignitätskriterien klassifiziert (⇒ Tabelle 9). Diese Klassifikation resultiert aus den unter den genannten Faktoren beobachteten Rezidiv- und Todesraten

(⇒ Kapitel 4.5.2 Rezidive).

Tabelle 9: Klassifikation des SFT

	Kontakt zu umgebendem Gewebe	Histologische Malignitätszeichen
Stadium 0	SFT gestielt	ohne histologische Malignitätszeichen
Stadium I	SFT breitbasig aufsitzend	ohne histologische Malignitätszeichen
Stadium II	SFT gestielt	mindestens ein histologisches Malignitätszeichen nachweisbar
Stadium III	SFT breitbasig aufsitzend	mindestens ein histologisches Malignitätszeichen nachweisbar
Stadium IV	SFT mit Metastasen	

Zur Erläuterung der histologischen Malignitätszeichen ⇒ Kapitel 4.5.1

4.5.1 Malignitätszeichen

SFT aller anatomischer Lokalisationen weisen in der Regel ein benignes Verhalten auf, sie können jedoch nach chirurgischer Resektion rezidivieren und metastasieren [39].

Für die Häufigkeit des malignen Verhaltens werden in der Literatur Angaben von 10% bis 37% gemacht [11, 34, 36, 86]. Die große Streubreite dieser Angaben ist durch die unterschiedliche Definition für ein „malignes Verhalten“ zu erklären. Viele Autoren beziehen „maligne“ auf atypische histologische Eigenschaften und nicht auf das klinische Verhalten der Tumoren.

England und Mitarbeiter (1998) definierten in ihrer Studie die histologischen Kriterien, die den malignen SFT kennzeichnen. Ihre Definition ist bis heute weithin gebräuchlich. Hiernach wird ein SFT als maligne eingestuft, wenn eines der folgenden Merkmale nachweisbar ist:

- Ø Hohe Zellularität mit gedrängten oder überlappenden Nuclei

- Ø Hohe mitotische Aktivität [Mitoserate > 4 / 10 high-power fields (hpf)]

- Ø Kernpleomorphie

- Ø Nekrosen

Eine von Gold und Mitarbeitern (2002) publizierte retrospektive Studie untersuchte an 79 SFT verschiedener anatomischer intra- und extrathorakaler Lokalisationen das Verhalten dieser Tumoren und mögliche Korrelationen zwischen der Tumorgroße, der Präsenz einer malignen Komponente und anderen Patienten- und Tumor-Eigenschaften.

Von den 75 chirurgisch therapierten Patienten traten in 5 Fällen Lokalrezidive im Abstand von 4 bis 118 Monaten nach der operativen Resektion und in 4 Fällen Fernmetastasen auf.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass extrathorakale Lokalisation eines SFT mit einem erhöhten Risiko für die Bildung eines Lokalrezidivs aber nicht für die Entwicklung von Fernmetastasen ist.

Der Nachweis von mikroskopisch nicht tumorfreien chirurgischen Resektionsrändern korreliert mit einer erhöhten Entwicklung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen.

Nicht tumorfreie chirurgische Resektionsränder konnten bei 2 der 5 Fälle mit Lokalrezidiven und 3 der 4 Fälle, die im Verlauf Metastasen entwickelten nachgewiesen werden.

SFT, die größer als 10 cm sind, haben ein signifikant erhöhtes Risiko Metastasen zu entwickeln und ein leicht erhöhtes Risiko für die Bildung von Lokalrezidiven. Kein Patient mit einer Größe des SFT < 10 cm entwickelte Fernmetastasen und nur eines (Tumorgröße 5,3 cm; Rezidiv nach 88 Monaten) der 5 Lokalrezidive trat bei einem Tumor < 10 cm auf.

Der Nachweis einer malignen histologischen Komponente nach England et al (1998). ist mit einem schlechten Outcome in Bezug auf ein rezidivfreies und metastasenfrees Überleben verbunden.

Nur in einem Fall der 5 Lokalrezidive konnte keine maligne Komponente nachgewiesen werden und bei allen Fällen mit Fernmetastasen war eine maligne Komponente vorhanden [39].

Eine weitere Studie untersuchte 92 Fälle extrathorakaler SFT. Innerhalb dieser Fälle wiesen 9 Tumoren histologische Atypien auf. In einem Fall war bereits ein Lokalrezidiv aufgetreten. Ein weiteres Lokalrezidiv dieses Kollektivs ging von einem Tumor ohne Atypien aus. Diese 10 solitären fibrösen Tumore wurden genauer nachkontrolliert. Acht davon entwickelten im weiteren Verlauf Lokalrezidive oder Metastasen (drei zusätzliche Lokalrezidive, vier Fälle mit Fernmetastasen, ein Fall mit Rezidiv und Fernmetastasen). Die Zwei verbleibenden Patienten mit histologischen Atypien waren zum Zeitpunkt der Publikation rezidivfrei, wiesen aber auch die kürzesten Nachkontrollen auf (10 und 13 Monate) [86].

Immunhistochemisch spricht eine mit einem Antikörper gegen Ki-67 (MIB-1) festgestellte Proliferationsrate $< 4\%$ für Benignität, während eine entsprechende Proliferationsrate $> 20\%$ den Verdacht auf das Vorliegen einer malignen Variante eines SFT rechtfertigt. Gestielte und abgekapselte SFT sind häufig benigne [60].

Zur Entstehung eines malignen solitären fibrösen Tumors werden zwei verschiedene Mechanismen vermutet. Zum einen geht man von der Möglichkeit der Transformation eines benignen SFT in eine maligne Form aus. Zum anderen nimmt man die Möglichkeit der de novo Entwicklung eines malignen SFT an [97].

Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeiten der verschiedenen Malignitätskriterien bei 107 malignen SFT in der Literatur.
[2, 25, 60, 78]

<u>Malignitätskriterium</u>	<u>Anzahl der Tumoren</u>
Mitoserate > 4/10 hpf	76
Hohe Zellularität	78
Nekrosen	68
Pleomorphismus	82

4.5.2 Rezidive

Um das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs nach chirurgischer Resektion eines primären SFT genauer bestimmen zu können, stellten De Perrot und Mitarbeiter (2002) die Beobachtungen aus 185 in der Literatur beschriebenen SFT zusammen, die eine histologisch und immunhistochemisch gesicherte Diagnose und ausreichend lange Nachbeobachtungszeiten aufwiesen.

Von den 185 beobachteten Patienten entwickelten 19 (10%) ein Rezidiv und weitere 16 (9%) verstarben an dieser Erkrankung. Das höchste Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs (63%) hatten Patienten mit einem initial breitbasig aufsitzenden Tumor, der Malignitätszeichen aufwies. Bei einem gestielt wachsenden SFT mit Malignitätszeichen lag das Rezidivrisiko bei 14%, bei breitbasig aufsitzenden benignen Tumoren bei unter 8% und bei gestielten benignen Tumoren bei 2% [26].

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von England und Mitarbeitern (1998), die für breitbasig aufsitzende, maligne SFT ein Rezidivrisiko von 60% angeben.

Von Bedeutung für die Therapie aller solitärer fibröser Tumoren ist jedoch auch folgende Veröffentlichung, die von einem zunächst benignen, gestielten SFT berichtet, der rezidierte und 10 Jahre nach der Erstdiagnose zum Tod des Patienten führte [97]. Dieser Fall zeigt, dass das Verhalten eines SFT unabhängig von seinem histologischen Erscheinungsbild nicht endgültig vorhersagbar ist.

4.5.3 Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen ist insgesamt sehr selten. In der von Gold et al. (2002) publizierten Studie wurde bei 75 von insgesamt 79 Patienten eine chirurgische Resektion des SFT vorgenommen. Von diesen entwickelten 4 im Abstand von 6 bis 36 Monaten nach der Operation Fernmetastasen (\Rightarrow Abb. 5). Die beschriebenen Lokalisationen sind Leber, Lunge, Mediastinum, Peritoneum, Omentum, Colonmesenterium und subkutanes Gewebe. Von diesen 4 Patienten wurde in einem Fall eine operative Entfernung einer solitären Lungenmetastase vorgenommen. Bei diesem Patienten konnten 4 Monate später keine weiteren Metastasen nachgewiesen werden. Die anderen 3 Patienten verstarben an ihrer Erkrankung [39].

In einer weiteren Studie wird ein Fall beschrieben, der einen benignen Primärtumor aufwies, der nach 72 Monaten metastasierte [86].

4.6 Therapie:

4.6.1 Chirurgie

In der Therapie des SFT steht die chirurgische Resektion an erster Stelle. Eine en bloc Resektion bietet, sowohl bei benignen, als auch bei malignen Formen des Tumors die besten therapeutischen Ergebnisse. Es wird üblicherweise eine Distanz von 1 bis 2 cm zum Tumor empfohlen, um eine Resektion in gesundem Gewebe zu gewährleisten.

Gestielte SFT können häufig leicht reseziert werden, wogegen große, breitbasig aufsitzende Tumoren aufgrund von Verwachsungen oft nur schwer zu entfernen sind. Für intrathorakal lokalisierte solitäre fibröse Tumore kann dies bedeuten, dass eine Lobektomie oder Pneumektomie zur Gewährleistung einer kompletten Resektion erforderlich wird [14, 66].

Von der parietalen Pleura ausgehende Tumore erfordern eine extrapleurale Resektion [14, 71]. Eine zusätzliche Resektion von Teilen der Thoraxwand kann bei adhärennten bzw. die Thoraxwand infiltrierenden Tumoren notwendig sein [82].

Es wird jedoch auch von Fällen berichtet, in denen sich die Lunge nach Resektion eines, den gesamten Hemithorax ausfüllenden Tumors wieder vollständig entfaltetete [91].

Kleine, gestielte Tumore der viszeralen Pleura können thorakoskopisch entfernt werden [14].

Bei der Therapie intrathorakal lokalisierter SFT kommt neben der Thorakotomie die Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS) zum Einsatz. Vorteil dieser Methode sind eine geringere postoperative Schmerzintensität sowie ein verkürzter postoperativer Krankenhausaufenthalt [53].

Bei solitären fibrösen Tumoren der Blase und der Prostata ist die transurethrale Resektion (TUR) der Tumore beschrieben worden [59].

Die Indikation zur chirurgischen Entfernung der solitären fibrösen Tumore ergibt sich aufgrund des ungewissen biologischen Verhaltens, des teilweise invasiven und zerstörenden Wachstums und der möglichen paraneoplastischen Symptome. Hinzuzufügen ist, dass die Diagnose aufgrund einer Biopsie oft unsicher ist und erst anhand des Resektates mit größerer Sicherheit gestellt werden kann.

Die Indikation zur Operation muss andererseits im Falle von asymptomatischen, kleinen Tumoren vor allem bei multimorbiden Patienten aufgrund des langsamen Tumorwachstums, seiner geringen und meist sehr späten Metastasierungstendenz und seltener Mortalität gegenüber dem Operationsrisiko abgewogen werden.

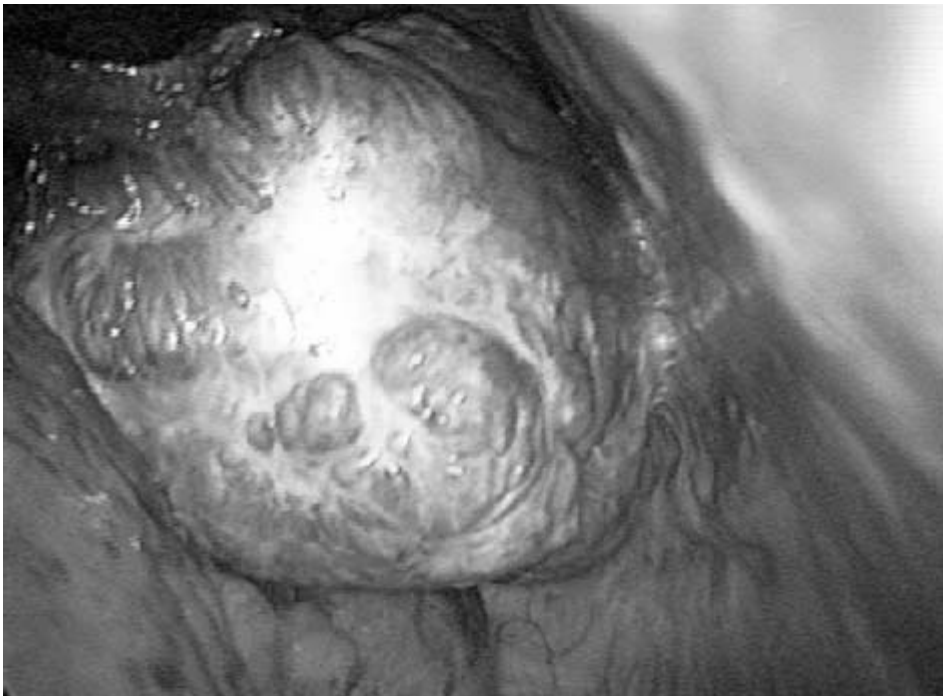


Abbildung 13: Intraoperative Darstellung eines SFT während einer thorakoskopischen Tumorexzision.

Modifiziert nach [21].

4.6.2 Adjuvante Therapien

Die Bedeutung der adjuvanten Therapien ist bis heute aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht systematisch untersucht wurden.

Dennoch lassen einige Hinweise vermuten, dass manche Patienten von einer Radiotherapie oder Chemotherapie profitieren könnten.

Suter et al. (1998) berichteten von einem Patienten, der nach subtotaler Resektion eines SFT mit nachfolgender Radiotherapie 20 Jahre postoperativ rezidivfrei überlebte.

Veronesi et al. (2000) berichteten von einer signifikanten Reduktion der Tumormasse bei der Therapie eines inoperablen Rezidivs eines intrathorakalen solitären fibrösen Tumors mit Isofosamid und Adriamycin [88].

Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass einige Patienten mit großen, malignen und nicht in toto resektablen SFT von einer neoadjuvanten Therapie profitieren könnten. Die praktische Anwendung ist jedoch aufgrund der schwierigen präoperativen Diagnosesicherung eingeschränkt.

Einige Autoren empfehlen den Einsatz adjuvanter Therapien bei Rezidiven nach Resektion maligner, breitbasig aufsitzender SFT [26].

Anmerkend ist in ein Fall zu erwähnen, bei dem es zu einer beschleunigten Progredienz eines intrathorakalen SFT unter Radiotherapie kam [27]. Hierbei wurde bei einem 81 jährigen Patienten die Diagnose eines von der Pleura parietalis ausgehenden rechtsseitigen SFT gestellt. Aufgrund der Tumorausdehnung und des Patientenalters war der Tumor bereits bei Diagnosestellung inoperabel, so dass der Patient einer perkutanen Radiatio (isozentrisches Stehfeld über die rechte laterale Thoraxwand, 10 MeV-Photonen, Einzeldoses 180 cGy, Gesamtdosis 34 Gy) zugeführt wurde. Hierunter kam es bei dem Patienten zu einer starken Größenprogredienz des Tumors von 5,6 x 11,5 cm bei Diagnosestellung auf 6,1 x 15 cm nach Abschluß der Radiatio. Der Patient verstarb 171 Tage nach Diagnosestellung bei einer Tumorgröße von 7,4 x 17 cm. Der Obduktionsbefund zeigte eine Rechtsherzinsuffizienz durch Tumorinfiltration der Lungenstrombahn.

4.6.3 Therapieplanung

Die beobachteten Spätrezidive nach über 17 Jahren und das Auftreten von Metastasen in Fällen mit histologisch scheinbar benignem Primärtumor zeigen, dass es nicht möglich ist, einen SFT unabhängig von seiner Lokalisation und dem histologischen Bild als definitiv benigne einzustufen.

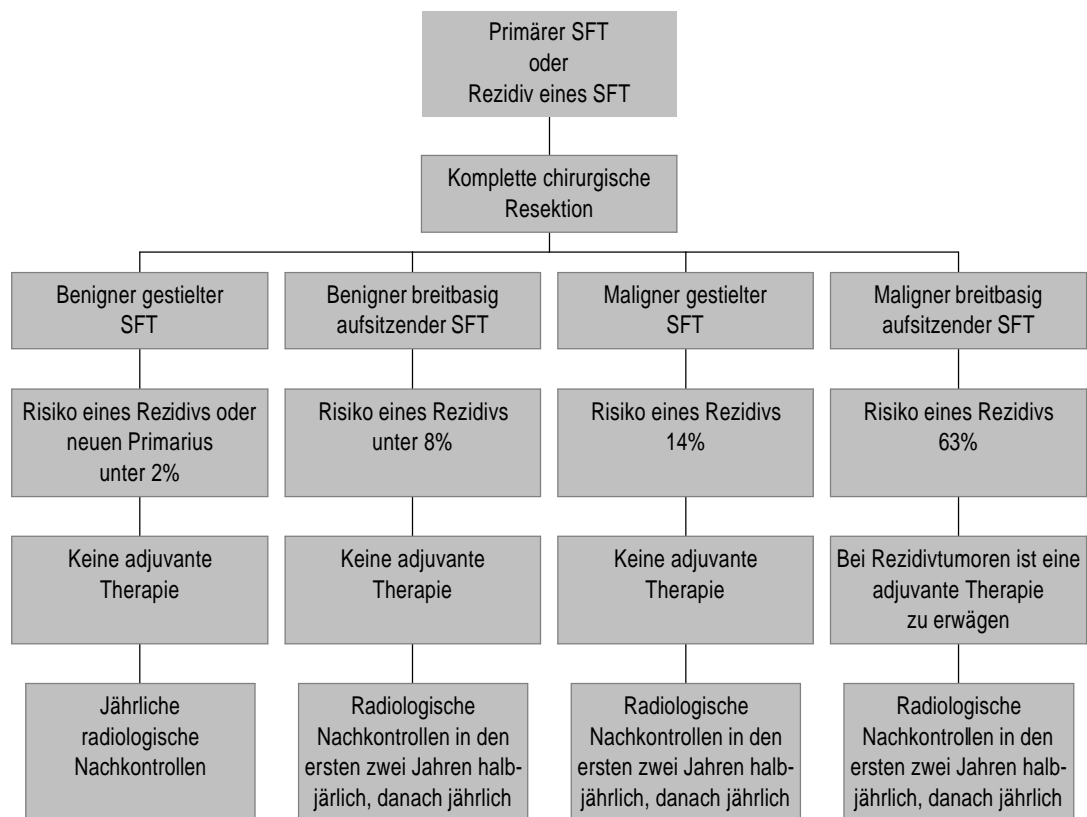
Auf der anderen Seite gibt es Fälle mit sehr guten Langzeitergebnissen nach der chirurgischen Entfernung aufgetretener Lokalrezidive und auch nach Entfernung solitärer Metastasen.

Diese Erkenntnisse zeigen, dass lebenslange klinische und radiologische Nachkontrollen notwendig sind.

In Abhängigkeit vom Wachstum der Tumoren, gestielt oder breitbasig aufsitzend, werden von De Perrot et al. (1999) die radiologischen Nachkontrollen in folgenden Zeitabständen empfohlen (Abbildung 14) [26].

Abbildung 14:

In Abhängigkeit vom Wachstum der solitären fibrösen Tumoren, gestielt oder breitbasig aufsitzend und der Dignität entwickelten De Perrot und Mitarbeiter (1999) das folgende Nachbehandlungsschema nach chirurgischer Tumorresektion in sano [26].



4.7 Verlauf und Prognose

Die beschriebenen Beobachtungen der Krankheitsverläufe zeigen, dass das Verhalten eines SFT ungeachtet seiner Dignität und anatomischen Lokalisation, nur sehr schwer vorhersagbar ist. Diese Tatsache macht Langzeitnachkontrollen für alle betroffenen Patienten erforderlich.

In der Übersichtsarbeit von Briselli et al. (1981) fand sich eine tumorbedingte Mortalität von 12%, es handelte sich hierbei aber vorwiegend um inoperable maligne Varianten des solitären fibrösen Tumors.

In der Studie von Okike und Mitarbeitern (1978)[68] betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 92% und unterschied sich damit nicht von der der Allgemeinbevölkerung. Der wichtigste Prognosefaktor ist die vollständige chirurgische Resektabilität [30].

In 10-15% der Fälle kommen Rezidive vor. Diese treten gewöhnlich nach mehr als fünf Jahren auf [84], wurden aber auch bis zu 17 Jahren nach Erstoperation beobachtet [68].

Da auch primär gutartige SFT rezidivieren und die Rezidive Kriterien der Malignität aufweisen können, wird auch nach der Operation gutartiger Formen die regelmäßige röntgenologische Nachkontrolle in den in Abb. 14 angegebenen Abständen empfohlen.

Inwieweit sich die Prognose dadurch wirklich verbessern lässt, ist jedoch nicht nachgewiesen.

4.8 Differentialdiagnosen

Durch das Auftreten des solitären fibrösen Tumors in ganz unterschiedlichen Lokalisationen erweitert sich das Spektrum möglicher Differentialdiagnose deutlich.

Als Diagnosekriterien sind morphologische und klinische Befunde heranzuziehen. Die immunhistochemische Analyse hat sich als wertvolle Hilfsmethode für die Praxis erwiesen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine zweifelsfreie Zuordnung „spezifischer Antikörper“ zu bestimmten Tumoren z.B. aufgrund von Kreuzreaktionen und „aberrierenden“ Differenzierungen oft nicht gelingt.

Diese Methode sollte daher immer vor dem Hintergrund des klinischen und histopathologischen Befundes bewertet werden [42].

Im Folgenden sollen die bekannten Differentialdiagnosen des SFT mit ihren klinischen, histopathologischen und immunhistochemischen Besonderheiten vorgestellt werden.

Eine Übersicht über die immunhistochemischen Merkmale der wichtigsten Differentialdiagnosen des SFT gibt Tabelle 6.

Hämangioperizytom:

Das Hämangioperizytom kann unter Umständen nur sehr schwer vom solitären fibrösen Tumor mit hämangioperizytomähnlichen Abschnitten immunhistologisch abgegrenzt werden, da die Zellen des Hämangioperizytoms ebenfalls mit Antikörpern gegen das CD 34 positiv reagieren [42].

Die Unterscheidung beruht vor dem Hintergrund eines vergleichbaren immunhistochemischen Befundes auf der ganz gleichmäßigen und besonderen Vaskularisierung des Hämangioperizytoms und der gefäßorientierten Lagerung seiner Tumorzellen mit Umhüllung der Einzelzellen durch versilberbare retikuläre Fasern.

Malignes Fibröses Histiocytom:

Es kann CD34-positive Zellen aufweisen [62]. Durch seine zytologische „Buntheit“ und die im Regelfall hohe Mitosefrequenz lässt es sich jedoch gut abgrenzen.

Leiomyosarkom:

Die Zellen des Leiomyosarkoms haben ein stärker eosinophiles Zytoplasma mit plumperen Nuklei und sind uniformer in Faszikeln angeordnet. In mehr als 90% der Fälle exprimieren die Zellen SMA oder Desmin.

Es kann CD34-positive Zellen einschließen.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP):

Ist ein Tumor des frühen und mittleren Erwachsenenalters, der besonders im Bereich von Körperstamm (Schulterregion) und proximalen Extremitätenabschnitten lokalisiert ist. Das DFSP wird gegenwärtig von der WHO als fibrohistiozytischer Tumor von intermediärer Malignität klassifiziert [42].

Histologisch zeigt sich im dermalen Bindegewebe und oft auch in der Subkutis ein Tumor, der aus schlanken bis plumpen Spindelzellen besteht und ein betont storiformes Wachstumsmuster zeigt. Sehr charakteristisch ist das stark infiltrierende Wachsen im subkutanen Fettgewebe bei einem niedrigen Destruktionspotential, wodurch es zum Einschluß von Fettgewebszellen und zur Ausbildung eines „Honigwabenbildes“ kommt.

Immunhistochemisch reagieren die Tumorzellen üblicherweise mit Antikörpern gegen CD34 und Vimentin positiv [42].

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST):

Die Mehrzahl der GIST ist als undifferenziert mesenchymal einzuordnen [41].

Histologisch findet man einen spindelzelligen oder epitheloiden zellulären Phänotyp, es sind wechselnd betont faszikuläre Zellanordnungen und Gefäße sichtbar, Kernpalisadenbildungen sind möglich und der Befund im Bereich der extrazellulären Matrix der weniger zellreichen Neubildungen reicht von ödematös-myxoid über faserig-kollagenös bis hyalinisiert.

Immunhistochemisch weisen alle GIST das Intermediärfilament Vimentin auf.

Der undifferenzierte GIST ist CD34-positiv, unabhängig davon, ob ein spindelzelliger oder epitheloider Phänotyp vorliegt. Mit zunehmender Differenzierung verliert sich die CD34-positivität, ausdifferenzierte Leiomyome und Schwannome sind CD34-negativ [63].

Nur eine kleine Zahl der GIST ist auf Grund der Desmin- und Aktinpositivität als durchgehend muskulär differenziert einzuordnen (Leiomyom oder Leiomyosarkom), noch seltener findet sich eine komplett neurogene Differenzierung nach Art eines Nervenscheidentumors. Bidirektionale Differenzierungen des Tumors kommen vor [42].

Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST):

Die Zellen sind typischerweise lang spindelzellig, mit blassem Zytoplasma und schlanken gewellten Nuklei.

Die Zellen sind in Faszikeln um Gefäße angeordnet. Areale mit abwechselnd hoher und niedriger Zellularität kommen vor.

Immunhistochemisch ist der MPNST in der Hälfte der Fälle S-100 positiv und in der Regel CD34-negativ [42].

Synovialsarkom:

Das Synovialsarkom exprimiert zumindest herdförmig und meist prominent Zytokeratin und EMA. Es ist CD34-negativ.

5. Fazit für die Praxis

Solitäre fibröse Tumoren bestehen meist aus zahlreichen Spindelzellen, die in Faszikeln umgeben von kollagenen Fasern angeordnet sind. Die Anordnung dieser Zellen kann innerhalb des Tumors stark variieren, so dass dieses morphologische Bild geradezu charakteristisch als „patternless pattern“ beschrieben wird.

Die Immunphänotypisierung liefert die entscheidenden Kriterien für die histologische Diagnosesicherung. Der solitäre fibröse Tumor ist CD34 und Vimentin positiv bei negativem Ausfall mit Antikörpern gegen die verschiedenen Cytokeratine. Damit lässt er sich klar vom Mesotheliom und anderen in der konventionellen Morphologie ähnlichen Läsionen wie z.B. dem Hämangioperizytom, Leiomyosarkom und malignem Histiozytom abgrenzen.

Bei etwa 900 in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich um einen seltenen Tumor.

Nachdem man zunächst annahm, dass der solitäre fibröse Tumor vom Mesothel ausgeht, gilt heute, insbesondere aufgrund des immunhistologischen Färbeprofiles als gesichert, dass der SFT seinen Ursprung von mesenchymalen Zellen nimmt.

Die Erkenntnis, dass der SFT in extrathorakaler Lokalisation keiner Ausnahme sondern eher der Regel entspricht ist relativ neu. Histologisch und immunhistochemisch sind intrathorakale und extrathorakale SFT uneingeschränkt miteinander vergleichbar. Bezüglich der Klinik fällt auf, dass extrathorakale SFT häufiger symptomatisch werden, wohl aufgrund der oft beschränkten Kompartimentgröße.

Die Häufigkeit der malignen Verläufe liegt bei etwa 10%. Dabei ist eine große Streubreite der Angaben über maligne Verläufe in der Literatur zu berücksichtigen.

Als einheitliche histologische Kriterien zur Definition des malignen Erscheinungsbildes eines SFT sollten die von England und Mitarbeitern (1989) festgelegten Merkmale hohe Zellularität mit gedrängten oder überlappenden Nuclei, hohe mitotische Aktivität [Mitoserate $> 4 / 10$ high-power fields (hpf)], Kernpleomorphie sowie der Nachweis von Nekrosen gelten.

Als kurative Therapie hat sich die komplette chirurgische Resektion des Tumors mit einem ausreichend weiten Sicherheitsabstand erwiesen. Vor allem bei intrathorakal lokalisierten SFT wurde mehrfach über erfolgreiche mikroinvasive Resektionsverfahren (VATS) neben dem konventionellen Vorgehen berichtet.

Aufgrund des verdrängenden Wachstums der mit Abstand am häufigsten benignen Variante, sowie dem infiltrativen und destruktivem Wachstum der malignen SFT und der bekannten Fähigkeit zur Metastasierung sollte eine chirurgische Tumoresektion in toto bei allen Patienten angestrebt werden.

Wenige in der Literatur beschriebene SFT sind mittels Chemotherapie oder Radiotherapie behandelt worden. Zum Einsatz kamen diese Therapien bei inoperablen oder metastasierten Tumoren. Neben einzelnen Berichten über eine Reduktion der Tumormasse gibt es auch Berichte über eine gesteigerte Tumorprogrezienz unter Radiotherapie.

Aufgrund zu geringer Fallzahlen können insgesamt keine verlässlichen Aussagen über den Erfolg adjuvanter Therapien gemacht werden.

Zu beachten ist, dass auch bei benignen SFT regelmäßig Rezidive nach vollständiger chirurgischer Resektion des Primarius auch noch nach Zeiträumen von mehreren Jahren beobachtet werden. Daher sind für betroffene Patienten lebenslange Nachkontrollen, sinnvoller Weise mittels CT oder MRT zu empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alawi F, Stratton D, Freedman PD. Solitary fibrous tumor of the oral soft tissues. *Am J Surg Pathol* 2001; 27(7): 900-910
2. Ali SZ, Hoon V, Hoda S, Heelan R, Zakowski MF. Solitary fibrous tumor: A cytologic-histologic Study with clinical, radiologic and immunohistochemical correlations. *Cancer* 1997;81:116-21.
3. Alston S.R, Francel P. C, Jane J. A. jr. Solitary fibrous tumor of the spinal cord. *Am J Surg Pathol* 21;21: 477-483
4. Alvarez-Fernandez E, Diez-Nau MD. Malignant fibrosarcomatous mesothelioma and benign pleural fibroma (localized fibrous mesothelioma) in tissue culture. *Cancer* 1979;43:1658-1663
5. Arrive L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR. Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1989;172:139-43
6. Aufiero TX, McGary SA, Campbell DB, Phillips PP. Intrapulmonary benign fibrous tumor of the pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 549
7. Berean KW, Miller RR, Horsmann D. Solitary fibrous tumor: Cytogenetic analyses. *Mod Pathol* 1994;7:A149
8. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U. Pathologie. 1. Auflage – München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1997
9. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR (1981) Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 1981; 47: 2678-2689

10. Brunelli A, Sabbatini A, Catalini G, Fianchini A (1996) Intrapulmonary benign fibrous tumor of the pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1292
11. Brunnmann R. B, Ro J. Y, Ordonez N. G, Mooney J, El-Naggar A. K, Ayala A. G. Extrapleural Solitary Fibrous Tumor: A Clinicopathologic Study of 24 Cases. *Modern Pathology* 1999; Vol 12, No 11:1034-1042.
12. Bürrig K.-F., Kastendieck H. Ultrastructural observations on the histogenesis of localized fibrous tumours of the pleura (benign mesothelioma). *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1984; 403:413- 424
13. Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Barabino P, Queirolo P, Nicolò M, Solari N, Nicolò G. Solitary Fibrous Tumor of the Inguinal Region: a Clinicopathological, Light-microscopic, Immunohistochemical, Electron Microscopic and Flow-cytometric DNA Study. *Anticancer Research* 2001; 21:4091-4094
14. Cardillo G, Facciolo F, Cavazzana A. O, Capece G, Gasparri R, Martelli M. Localized (Solitary) Fibrous Tumors of the Pleura: An Analysis of 55 Patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1808-1812
15. Chamberlain MH, Taggarat DP. Solitary fibrous tumor associated with hypoglycemia: an example of the Doege-Potter syndrome. *J Thorac Cardiovasc surg* 2000;119:185-187
16. Chang ED, Lee EH, Won YS, Kim JM, Suh KS, Kim BK. Malignant Solitary fibrous tumor of the pleura causing recurrent hypoglycemia; immunohistochemical stain of insulin-like growth factor I receptor in three cases. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 220-224
17. Chan JKC. Solitary fibrous tumour – everywhere, and a diagnosis in vogue. *Histopathology* 1997; 31:568-576

18. Chaugle H, Parchment C, Grotte GJ, Keenan DJM. Hypoglycemia associated with a solitary fibrous tumour of the pleura. *Eur J Cardiothorac surg* 1999;15:84-86
19. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984; 133: 157-165
20. Cole FH Jr, Ellis RA, Goodman RC, Weber BC, Courington DP. Benign fibrous pleural tumor with elevation of insulin-like growth factor and hypoglycemia. *South Med J* 1990;83:690-694
21. Congregado M, Loscertales J, Jimenez Merchan R, Arroyo Tristan A, Giron Arjona J.C, Arenas Linares C. Giant Solitary Fibrous Tumor of the Pleura Treated by Video-Assisted Surgery: a Case Report. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(4): 183-184
22. Dal Cin P, Pauwels P, Van den Berghe H. Solitary fibrous tumor of the pleura with t(4;15) (q13; q26). *Histopathology* 1999; 35: 94-5
23. Dal Cin P, Sciot R, Fletcher CDM, et al. Trisomy 21 in solitary fibrous tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 86: 58-60
24. Dalton WT, Zolliker AS, McCaughey WTE, Jaques J, Kannerstein M. Localized primary tumors of the pleura. An analysis of 40 cases. *Cancer* 1979; 44: 1465-1475
25. De Perrot M, Kurt AM, Robert JH, Borisch B, Spiliopoulos A. Clinical behavior of solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1456-9

26. De Perrot M, Fischer S, Bründler, M-A, Sekine Y, Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74:285-93
27. Dietrich CG, Roeb E, Matern S. Solitärer fibröser Thoraxwandtumor. Progredienz unter perkutaner Radiatio. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126:12-15
28. Donnellan RB, Govender D, Chite SH, Landers AT. An unusual presentation of solitary fibrous tumor. *Spine* 2000; 25(6):749-751
29. El-Naggar AK, Ro JY, Ayala AG, Ward R, Ordonez NG. Localized fibrous tumor of the serosal cavities: immunohistochemical, electron-microscopic, and flow-cytometric DNA study. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:561-565
30. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989 ; 13:640-658
31. Ferretti GR, Chiles C, Cox JE, Choplin RH, Coulomb M. Localized benign fibrous tumors of the pleura : MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:115-120
32. Filosso PL, Oliaro A, Rena O. Severo hypoglycaemia associated with a giant solitary fibrous tumor of the pleura. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43: 559-561
33. Flemming P, Maschek H, Werner M, Kreft A, Graeter Th, Georgii A. Solitärer Fibröser Tumor des Epikards. *Pathologe* 1996; 17: 139-144
34. Fletcher CDM. Recent Developments in Soft Tissue Tumors. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1998;82:33-46

35. Flint A, Weiss S. CD-34 and keratin expression distinguishes solitary fibrous tumor (fibrous mesothelioma) of pleura from desmoplastic mesothelioma. *Hum Pathol* 1995; 26: 428-431
36. Fukanaga M. Solitary fibrous tumors of extrapleural sites. *The Cancer Journal* 1997;10(2)
37. Fukanaga M, Naganuma H, Nkaido T, Harada T, Ushigome S. Extrapleural Solitary fibrous Tumor: A Report of seven cases. *Modern Pathology* 1997, Vol 10, No 5:443-450
38. Fukasawa Y, Takada, Tateno M. Solitary fibrous tumor of the pleura causing recurrent hypoglycemia by secretion of insulin-like growth factor II. *Pathol Int* 1998; 48: 47-52
39. Gold Jason S., Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR. Clinicopathologic Correlates of Solitary Fibrous Tumors. *Cancer* 2002; 94: 1057-68
40. Hanau C.A., Miettinen M. Solitary fibrous tumor: Histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Human Pathol* 1995; 26: 440-449
41. Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumours – an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 1991; 19: 311-320
42. Katenkamp D, Mentzel T, Kosmehl H. CD34-Nachweis – ein immunohistochemischer Beitrag zur Differentialdiagnose von Weichgewebstumoren. *Pathologie* 1996; 17: 195-201
43. Karabulut N, Goodman LR. Pedunculated solitary fibrous tumor of the interlobular fissure: a wandering chest mass. *AJR AM J Roentgenol* 1999;173:476-477

44. Kawai T, Mikata A, Torikata C, Yakumaru K, Kageyama K, Shimosata Y. Solitary (localized) pleural mesothelioma. A light- and electron-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 1978; 2(4): 365-375
45. Kelly PM, Baxter GM. Solitary fibrous tumour of the prostate. *Brit J Radiol* 1998; 71: 1086-1088
46. Khalifa M.A, Montgomery E, Auzumi N, Gomes M, Zeman R, Min K.-W, Lack E.E. Solitary fibrous tumors: A series of lesions, some in unusual sites. *Southern medical journal* 1997; 90:793-798
47. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases. *Arch Pathol* 1931;11:385-412
48. Krismann M, Adams H, Jaworska M, Müller K.-M, Johnen G. Benign solitary fibrous tumour of the tigt: morphological, chromosomal and differential diagnostic aspects. *Langenbeck`s Arch Surg* 2000; 385:521-525
49. Kubota Y, Kawai N, Tozawa K, Hayashi Y, Sasaki S, Kohri K. Solitary fibrous tumor of the peritoneum found in the prevesical space. *Urol Int* 2000; 65: 53-56
50. Kume M, Komori K, Inoguchi H, Shoji T, Furuyama T, Sakamoto A, Sugimachi K. Solitary fibrous tumor in the retroperitoneal space: report of a case. *Surg Today* 2002; 32: 1099-1101
51. Leroy X, Copin MC, Coindre JM, Meria P, Wacrenier A, Gosset P, Gosselin B. Solitary fibrous tumour of the kidney. *Urol Int* 2000; 65: 49-52

52. Lewis MI, Horak DA, Yellin A, Rotter A, Belman MJ, Benfield JR. The case of the moving intrathoracic mass. *Chest* 1985;88:897-898.
53. Linder A, Toomes H. Techniques in thoracoscopic surgery. *Chirurg* 1994;70: 949-952
54. Loddenkemper R (1985) Neoplasmen der Pleura. In: Trendelenburg F (Hrsg) *Handbuch der inneren Medizin. Tumoren der Atmungsorgane und des Mediastinums*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 542-550
55. Masson EA, MacFarlane IA, Graham D, Foy P. Spontaneous hypoglycaemia due to a pleural fibroma: role of insulin like growth factors. *Thorax* 1991; 46: 930-931
56. Marini N, McCormack PM, Bains MS, Kaiser LR, et al (1987) Pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 43:113
57. Mendelson DS, Meary E, Buy JN, Pigeau I, Kirschner PA. Localized fibrous pleural mesothelioma: CT findings. *Clin Imagin* 1991;15:105-8
58. Mengeot PM, Gailly C. Spontaneous detachment of benign mesothelioma into the pleural space and removal during pleuroscopy. *EurRespir J Dis* 1986;68: 141-145
59. Mentzel T, Bainbridge TC, Katenkamp D. Solitary fibrous tumour: clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 12 cases arising in soft tissues, nasal cavity and nasopharynx, urinary bladder and prostate. *Virchows Arch* 1997;430:445-453
60. Meyer M, Krause U. Solitäre fibröse Pleuratumoren. *Chirurg* 1999;70: 949-952

61. Miettinen M, El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S. Tumor size-related DNA copy number changes occur in solitary fibrous tumors but not in hemangiopericytomas. *Mod Pathol* 1997;10:1194-1200
62. Miettinen M, Lindenmayer AE, Chaubal A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens: evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor. *Mod Patol* 1994; 7: 82-90
63. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors – value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216
64. Nelson R, Burmann SO, Kiani R, Chertow BS. Hypoglycemic coma associated with benign pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 306
65. Nielson G.P, O`Connell J.X, Dickersin G.R, RosenbergA.E. Solitary fibrous tumor of soft tissue: a report of 15 cases, including 5 malignant examples with light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural data. *Mod Pathol* 1997; 10:1028-1037
66. Nomori H, Horio H, Fuyujno G, Morinaga S. Contacting metastasis of a fibrous tumor of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12: 928-30
67. O`Conell JX, Logan M, Beauchamp CP. Solitary fibrous tumor of the periosteum. *Hum Pathol* 1995; 26:460-462
68. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura. Benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 363-72.

69. Packeisen J, Buerger H, Krech R, Böcker W. Tissue microassays: a new approach for quality control in immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2002; 55: 613-617
70. Pins MR, Campbell SC, Laskin WB, Stinbronn K, Dalton DP. Solitary fibrous tumor of the prostate. A report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 274-277
71. Rena O, Filosso PL, Papalia E, et al. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. *Eur j Cardiothorac Surg* 2001;19:185-189
72. Rodriguez I, Ayala E, Caballero C, Miguel CD, Matias-Guiu X, Cubilla AL, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the thyroid gland. Report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(11): 1424- 1428
73. Saifuddin A, Da Costa P, Chalmers AG, Carey BM, Robertson RJ. Primary malignant localized fibrous tumours of the pleura: clinical, radiological and pathological features. *Clin Radiol* 1992; 45: 13-17
74. Shnayder Y, Greenfield B J, Oweity T, DeLacure MD. Malignant solitary fibrous tumor of the tongue. *Am J Otolaryngol* 2003; 24: 246-249
75. Theros EG, Feigin DS. Pleural tumors and pulmonary tumors: differential diagnosis. *Semin Roentgenol* 1977; 12: 239-247
76. Sakamoto T, Kaneshige H, Takeshi A, Tsushima T, Hasegawa S. Localized pleural mesothelioma with elevation of high molecular weight insulin-like growth factor II and hypoglycemia. *Chest* 1994; 106: 965-967

77. Sagara Y, Ohtsuka T, Hayashi K, Shiraishi Y. Reexpansion pulmonary oedema after removal of a huge localized mesothelioma. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1993;41: 1378
78. Sawade N, Ishiwata T. Immunohistochemical localization of endothelial cell markers in solitary fibrous tumor. *Pathology International* 2002; 52: 769-776.
79. Scarsbrook A.F, Evans A.L, Slade M, Gleeson F.V. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura due to tumour seeding following ultrasound-guided transthoracic biopsy. *Clinical Radiology* 2005; 60: 130-132
80. Schiebler T, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie. 6. überarb. Auflage – Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag* 1995
81. Stout AP, Murray MR. Localized pleural mesothelioma. *Arch. Pathol* 1942; 34: 951-964
82. Suter M, Gebhard S, Boumghar M, Peloponios N, Genton CY. Localized fibrous tumour of the pleura: 15 new cases and review of the literature. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:453-459
83. Traweek ST, Kandalaf PL, Metha P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:25-31
84. Utley JR, Parker JC, Hahn RS, Bryant LR, Mobin-Uddin K. Recurrent benign fibrous mesothelioma of the pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 830
85. Uzoaru I, Chou P, Reyes-Mugica M. Malignant solitary fibrous tumor of the pleura. *Pediatr Pathol* 1994;14:11-18

86. Vallat-Decouvelaere AV, Dry SN, Fletcher CD. Atypical and malignant solitary fibrous tumor in extrathoracic locations; evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 22(12); 1998; 1501-1511
87. van de Rijn M, Lombard CM, Rouse R. Expression of CD34 by Solitary Fibrous Tumors of the Pleura, Mediastinum and Lung. *Am J Surg Pathol* 1994;18(8):814-820
88. Veronesi G, Spaggiari L, Mazzarol G, et al. Huge malignant localized fibrous tumor of the pleura. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 781-784
89. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulierete Tuberkel). *Arch Heilk (Leipzig)* 1870;11: 497
90. Wang J, Arber DA, Frankel K, Weiss LM. Large solitary fibrous tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1194-1199
91. Watts DM, Jones GP, Bowman GA, Olsen JD. Giant benign mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 590
92. Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *AM J Surg Pathol* 1994;18(10):992-998
93. Westra WH, Grenko RT, Epstein J. Solitary fibrous tumor of the lower urogenital tract: A report of five cases involving the seminal vesicles, urinary bladder and prostate. *Hum Pathol* 2000; 31(1): 63-68
94. Weynand B, Noel H, Goncette L, Noirhomme P, Collard P. Solitary fibrous tumor of the pleura. A report of five cases diagnosed by transthoracic cutting needle biopsy. *Chest* 1997;112: 142

95. Wiesli P, Stey C, Jöstingmeier S, Kurrer MO, Weder W. Solitärer fibröser Tumor der Pleura mit Zeichen der Malignität. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128: 754
96. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the mediastinum. A report of 14 cases. Am J Surg Pathol 13(7); 1989: 547-557
97. Yokoi T, Tsuzuki T, Yatabe Y, Suzuki M, Kurumaya H. Solitary fibrous tumour: significance of p53 and CD34 immunoreactivity in its malignant transformation. Histopathology 1998; 32:423-432

Danksagung

Besonders herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Krech für die Überlassung des Themas danken.

Er hat mir bei der Anfertigung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Aber auch allen anderen, die dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit abfassen konnte, gilt mein herzlicher Dank.

Lebenslauf

Name: Stephan Thomas Graz

Geburtsdatum: 27.05.1976

Geburtsort: Müllheim

Eltern: Dr. Gerd Graz, Facharzt für Innere-Medizin
Dr. Renate Graz, Fachärztin für Allgemeinmedizin

Geschwister: Friederike und Michaela

Familienstand: seit dem 07.05.2005 verheiratet mit Sabine Graz,
geb. de Wahl,
eine Tochter Samira Sophie

Schulbildung: 1982-1986 Martinusschule Bramsche
1986-1988 Orientierungsschule Bramsche
Gartenstadt
1988-1995 Gymnasium Bramsche, später
Greselius Gymnasium Bramsche

Grundwehrdienst: 1995-1996 7./Inst. Btl. 11 in Varel und
9./Nsch. Btl. 11 in Delmenhorst

Ausbildung: - von Oktober 1996 bis Mai 2003 Studium der
Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster
- PJ im Klinikum Osnabrück mit dem Wahlfach Urologie
- von November 2003 bis August 2006 AIP/Assistenzarzt
(Approbation am 01.10.2004)
in der Asklepios Klinik Lich – Akademisches
Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig Universität
Gießen - in der Abteilung für Allgemein- und
Unfallchirurgie tätig.
- seit September 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter/
Assistenzarzt in der Klinik für Unfall-,
Hand- und Wiederherstellungschirurgie des
Universitätsklinikums Marburg.