

Beziehungen zwischen Tumorimmunologie, Stromareaktion und Tumorendocarditis

P. Stosiek

Pathologisches Institut des Bezirkskrankenhauses Schwerin
(Prosektor Dr. med. habil. G. Möbius)

Eingegangen am 22. September 1975

Association between Tumor Immunology, Stromal Reaction, and Tumor Endocarditis

Summary. Based on the observation that adenomatous carcinomas are frequently associated with tumor endocarditis, whereas undifferentiated tumors are not, autopsy material of tumor cases was examined for differences in the immune response with regard to the histological typing of the tumors. In the former group signs of stimulated cellular and humoral immune mechanisms were markedly stronger developed than in the latter group. From these findings it is suggested that tumor endocarditis represents an immune complex disease.

Zusammenfassung. Ausgehend von der Beobachtung, daß sich die Tumorendocarditis besonders gehäuft bei drüsig differenzierten Carcinomen und kaum bei undifferenzierten bösartigen Geschwulstleiden findet, suchten wir im Sektionsgut nach unterschiedlichen Zeichen der Immunantwort bei verschiedenen histologischen Geschwulsttypen. Die erstgenannte Gruppe wies gegenüber der letzteren deutlich stärkere Zeichen cellulärer und humoraler Abwehr auf. Die Tumorendocarditis kann in diesem Zusammenhang als Ausdruck einer Immunkomplexkrankheit aufgefaßt werden.

Die Pathogenese der Tumorendocarditis, einer abakteriellen Begleitendocarditis bösartiger Geschwulstleiden, ist noch immer umstritten. Während sie in der Vergangenheit (v. Albertini, 1963; Anschütz, 1968; Böhmig und Klein, 1953; Eger, 1940/41; Gall, 1959; Goedderz, 1951; Guder, 1936; Lacher, 1952) mit der Geschwulstkachexie in Verbindung gebracht und damit einem unspezifischen Symptom konsumierender Grundleiden zugeordnet wurde, wird sie heute als paraneoplastisches Syndrom gedeutet (Uehlinger, 1966; Ziegler, 1968), ohne daß jedoch mit diesem Begriff schon etwas Präzises über ihre kausale und formale Genese ausgesagt wäre. Von neueren pathogenetischen Vorstellungen sind besonders die tumorbedingte Verbrauchskoagulopathie (Mittermayer u. Mitarb., 1971) und die Immunangiopathie (Stosiek, 1968; Stosiek, 1969) von Bedeutung. Die vorliegende Untersuchung soll mit morphologischen und immunologischen Indizien zur Klärung dieser für die Geschwulst- und Endocarditisproblematik gleichermaßen interessierenden Erkrankung beitragen.

Material und Methodik

Von 124 Geschwülsten mit einer Tumorendocarditis wurde histologisch die Stromainfiltration durch polymorphe kernige Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen sowie das Ausmaß der Geschwulstnekrosen und der Stromafibrose beurteilt. Die Tumoren entstammten dem laufenden Sektionsgut der Jahre 1958 bis 1966 mit insgesamt 3236 bös-

artigen Geschwulstleiden und geschwulstartigen Systemerkrankungen. Im Vordergrund der Geschwulstausgangspunkte stand der Gastrointestinaltrakt (26mal der Magen, 17mal das Pankreas, 16mal die Gallenwege, 14mal der Uterus, 12mal die Lunge). Die Beurteilung der entzündlichen Stromareaktion erfolgte retrograd und semiquantitativ durch einen Untersucher an in der Regel mehr als drei vorliegenden, mit Haematoxylin-Eosin und nach v. Gieson gefärbten Gefrier- oder Paraffinschnitten des Primärtumors und seiner Metastasen.

Da die Tumorendocarditis vorwiegend bei Carcinomen vom histologischen Typ des Drüsenepithels und fast nie bei anaplastischen und entdifferenzierten Tumoren gefunden wird (Stosiek, 1968), führten wir die gleichen histologischen Untersuchungen bei einer Vergleichsgruppe von 50 entdifferenzierten Geschwulstleiden ohne Tumorendocarditis (12 Bronchialcarcinome, 7 Cervixcarcinome des Uterus, je 5 maligne Melanome, Mammacarcinome und maligne Systemerkrankungen) aus dem gleichen Zeitraum und unter gleichen Gesichtspunkten durch.

Differenzen wurden nur nach Vergleich der ermittelten Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum (r_{xi} - r_{yi})^2}{n (n^2 - 1)}$$

wobei n die Fallzahl und $r_{x/y}$ den Rangplatz darstellen, gegen die Nullhypothese und einer kleiner als 1%igen Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben. Die Prüfung des Rangkorrelationskoeffizienten erfolgt analog der des Bravaisschen Maßkorrelationskoeffizienten.

In einem zweiten Schritt suchten wir mittels immunhistochemischer Verfahren nach Frequenz und Lokalisation tumorspezifischer Antikörper bei Tumoren mit und ohne Tumorendocarditis. Die erste Gruppe bestand aus 30 drüsigen differenzierten Carcinomen, die 10mal vom Colon, je 6mal von Magen, Gallenblase und Pankreas und 2mal von der Lunge ihren Ausgang genommen hatten und bei denen 10mal eine Tumorendocarditis aufgetreten war. Die zweite Gruppe bestand aus 22 nicht drüsigen differenzierten malignen Geschwulstleiden ohne Tumorendocarditis, die 5mal von der Cervix uteri, 4mal von der Mamma, 3mal von der Harnblase, je 2mal von Magen, RHS und Haut (maligne Melanome) und je einmal von Hirn, Ovar, Hoden und Niere ausgegangen waren. Zur Anwendung gelangte der indirekte Immunfluoreszenztest mit 1:10 verdünntem Leichenserum und kommerziellen (Fa. Sevac, Prag; Institut für Immunpräparate und Nährmedien, Berlin-Weißensee) FITC-konjugierten Anti-IgA-, Anti-IgG- und Anti-IgM-Seren sowie einem Anti-Meerschweinchen-Komplement-Serum (Prof. Klein, Mainz) vom Kaninchen: 10 μ dicke, unfixierte Gefrierschnitte wurden nach An trocknung für 30 min mit autologem Leichenserum überschichtet, mehrmals mit isotonischer, phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,2) gewaschen, dann wiederum für 30 min mit dem jeweiligen Konjugat inkubiert, gewaschen und in gepuffertem Glycerin eingedeckt. Für das Antikomplement-Serum wurde analog frisches Meerschweinchen-Komplement verwandt. Die Auswertung erfolgte im Durchlichtverfahren (Lichtquelle HBO 200, Erregerfilter BG 3, Wärmeschutzfilter BG 12, Sperrfilter OG 1) durch einen Untersucher ohne vorherige Kenntnis von Hauptversuch und Kontrollen. Die Spezifität der Befunde wurde durch Inhibition mit unkonjugiertem Antiserum, Verwendung von gepoolten Normalseren und autologer, vom Tumor nicht infiltrierter Organe kontrolliert. Die Spezifität und Monovalenz der Antiseren wurde im Ouchterlony-Test, ihre Konjugation an Sephadex G 50 geprüft. Es wurden nur Gewebsmaterial von Leichen mit einer Todeszeit bis 10 Std und haemolysefreies Serum verwandt. Die Untersuchungen erfolgten an frischem Material. Die Signifikanz der gefundenen Differenzen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test abgesichert.

Ergebnisse

Die histologisch untersuchte Gruppe der Geschwulstleiden mit Tumorendocarditis zeigte gegenüber der Gruppe ohne Tumorendocarditis eine signifikant stärkere Infiltration des Stroma durch neutrophile Granulocyten (Abb. 1a). Der gleiche Befund, wenn auch weniger deutlich, ließ sich bei Lymphocyten (Abb. 1b), Plasmazellen (Abb. 1c) und Makrophagen (Abb. 1d) erheben. Auch die Stroma fibrose als mögliche narbige „Endstation“ einer entzündlichen Stromareaktion

war bei dieser Gruppe stärker ausgeprägt (Abb. 1e). Die Quantität der Geschwulstnekrosen zeigte demgegenüber in beiden Gruppen keine wesentlichen Abweichungen (Abb. 1f). Die genannten Entzündungszellen fanden sich als die Geschwulst umgebender Randwall, als diffuse Infiltration nach Art einer Phlegmone (Abb. 2a) oder als Infiltration zentraler Nekrosen mit erhaltenem Geschwulstrand (Abb. 2b). Demgegenüber waren invasive Geschwulstperipherie (Abb. 2c) und zentrale Nekrosen in der Gruppe undifferenzierter Tumoren meist areaktiv.

Bei den beiden analogen, immunhistochemisch untersuchten Gruppen fanden sich ähnlich signifikante Differenzen (Tabelle 1). Die drüsig differenzierten Carcinome mit hoher Begleitendocarditis-Häufigkeit (Gruppe I) zeigten in mehr als der Hälfte der Fälle tumorspezifische Antikörper der Klassen IgG und IgM, wobei sich erstere zu gleichen Teilen auf Zellmembran und Cytoplasma, letztere vorwiegend auf die Zellmembran (Abb. 3) lokalisieren ließen. IgA-Antikörper waren nicht nachweisbar. Die Ergebnisse der Komplement-Fixation waren hinsichtlich ihrer Lokalisation und Frequenz mit den IgM-Befunden identisch, d. h., in den Fällen, die nur IgG-Antikörper aufgewiesen hatten, war keine Komplementbindung am Tumor nachweisbar. Die Tumorendocarditis-Häufigkeit in dieser Gruppe war bei den membranassoziierten Antikörpern der Klasse IgM und den entsprechenden Komplementbefunden am höchsten, während bei den Carcinomen ohne Antikörpernachweis in der gleichen Gruppe nur ein Fall mit Tumorendocarditis gefunden wurde. In der Gruppe undifferenzierter Geschwulstleiden ohne Tumorendocarditis (Gruppe II) fanden sich nur in 4 von 22 Fällen Tumorantikörper, davon in einem Fall membranassoziierte Antikörper. In keinem Fall waren komplementfixierende Strukturen nachweisbar. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Leitsymptom der Tumorendocarditis zum drüsig differenzierten Carcinom führte, das sich vom entdifferenzierten Carcinom durch eine deutlich stärkere entzündliche Stromareaktion und eine höhere Frequenz tumorspezifischer Antikörper unterschied.

Tabelle 1. Quantität, Qualität und Lokalisation der Tumorantikörper bei 30 drüsig differenzierten Carcinomen (Gruppe I) und 22 nicht drüsig differenzierten Geschwulstleiden (Gruppe II).

Anzahl der Carcinome mit Tumorendocarditis in Klammern

	Gruppe I (IgG/M)	Gruppe II (IgG/M)
Negativ	14/14 (1/1)	19/18
Cytoplasmatisch	8/5 (3/2)	2/4
Membranassoziiert	8/11 (3/6)	1/0
Summe	30/30 (7/9)	22/22

Diskussion

Die erhobenen Befunde werfen 2 Fragen auf: Einmal die nach Ursachen und Bedeutung der Unterschiede von cellulären und humoralen Reaktionen des Organismus gegenüber Geschwülsten unterschiedlichen histologischen Typs, zum anderen die nach den Ursachen der Tumorendocarditis.

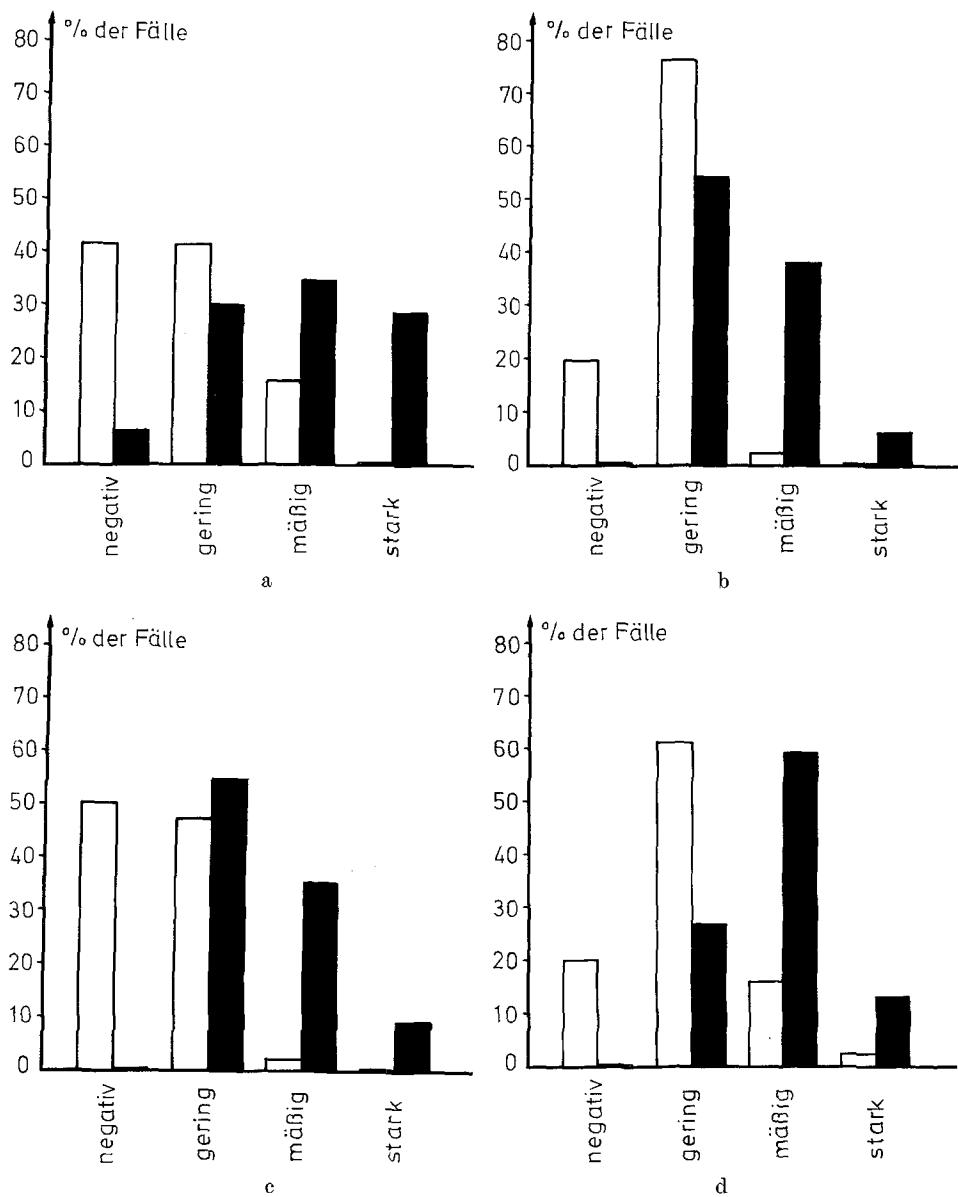
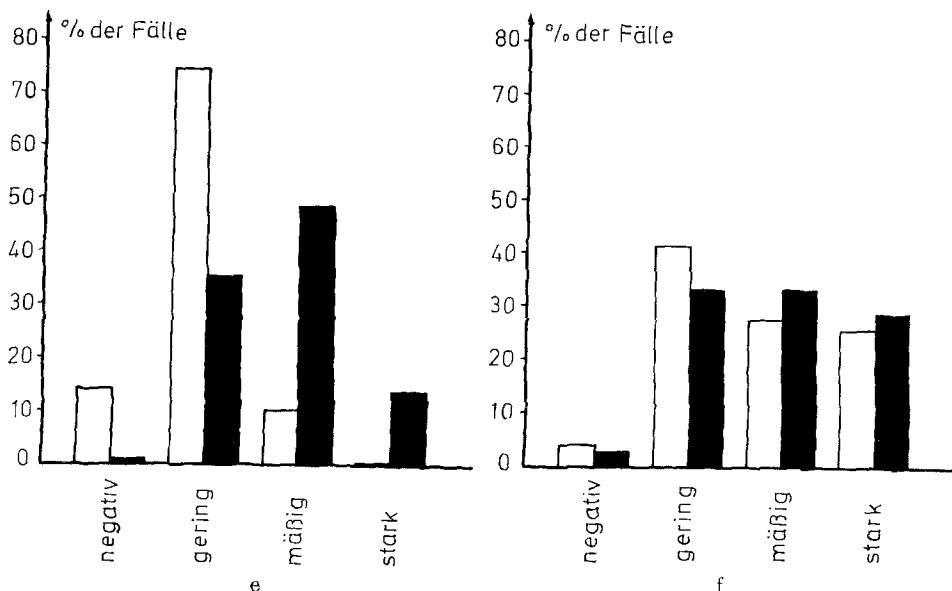


Abb. 1a—f. Neutrophile (a), lymphocytäre (b), plasmacelluläre (c) und mononukleäre (d) Stromareaktion, Stromafibrose (e) und Geschwulstnekrosen (f) bei 124 Carcinomen mit Tumorendocarditis (schwarze Säulen) und 50 bösartigen Geschwulstleiden ohne Tumorendocarditis (weiße Säulen)

Wahrscheinliche Ursache der Immunogenität menschlicher Spontantumoren sind tumorspezifische, vorwiegend an der Zellmembran (Klein und Klein, 1972; Pasternak und Schneeweiss, 1973), aber auch im Cytoplasma (Black u. Mitarb., 1972; Koldovski, 1969; Phillips und Lewis, 1970; Priori u. Mitarb., 1971) loka-



lisierte Antigene, deren wichtigste die Transplantations- und die embryonalen (Gold, 1970) Antigene sind. Von den verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten des Organismus gegenüber einem Antigen besitzt die zellvermittelte Immunität für die Tumorabwehr die größte Bedeutung (Hellström und Hellström, 1972), wenngleich auch tumorspezifische Antikörper im für den Tumor pathogenen (Cytotoxizität) und phylaktogenen (Enhancement) Sinne Bedeutung haben können (Hellström und Hellström, 1971; Klein, 1969). Gegen eine so große Zahl menschlicher Tumoren sind autologe, vor allem celluläre Immunreaktionen nachgewiesen worden (Hellström und Hellström, 1971; Hellström u. Mitarb., 1971; Hellström und Hellström; 1972), daß die faktische Antigenität aller bösartigen Geschwülste des Menschen angenommen werden kann (Prehn, 1968). Entscheidend für die Tumor-Wirt-Beziehung, also auch für Quantität und Effektivität von Immunreaktionen, sind aber offenbar nicht die Stärke dieser Antigene, sondern Autonomiegrad und „Korrelationstaubheit“ des Tumors (Müller, 1973) in dem Sinne, daß mit steigender Proliferationstendenz des Tumors, der morphologisch die Entdifferenzierung und immunologisch der Antigenverlust (Davidsohn, 1972; Kawasaki u. Mitarb., 1970) entsprechen, die Abwehrleistungen des Wirtes geringer werden. Diese für Tiermodelle nachgewiesene Beziehung kann durch die eigenen Ergebnisse als auch für den Menschen wahrscheinlich angesehen werden. Abgesehen von dem häufigeren und differenzierungsabhängigen (Denk u. Mitarb., 1972) Vorkommen carcino-embryonaler Antigene (Gold, 1970; Khoo und Mackay, 1973) ist eine stärkere Antigenität differenzierter, vor allem drüsiger differenzierter Carcinome nicht bewiesen und auch nicht anzunehmen (Davidsohn, 1972). Letztere zeigen aber das bei weitem günstigere biologische Verhalten, sowohl hinsichtlich ihrer Ausbreitungskriterien (Walther, 1948) als auch der Mitosenhäufigkeit (Kellner, 1971) und der Überlebensraten und Überlebenszeiten (Möbius und

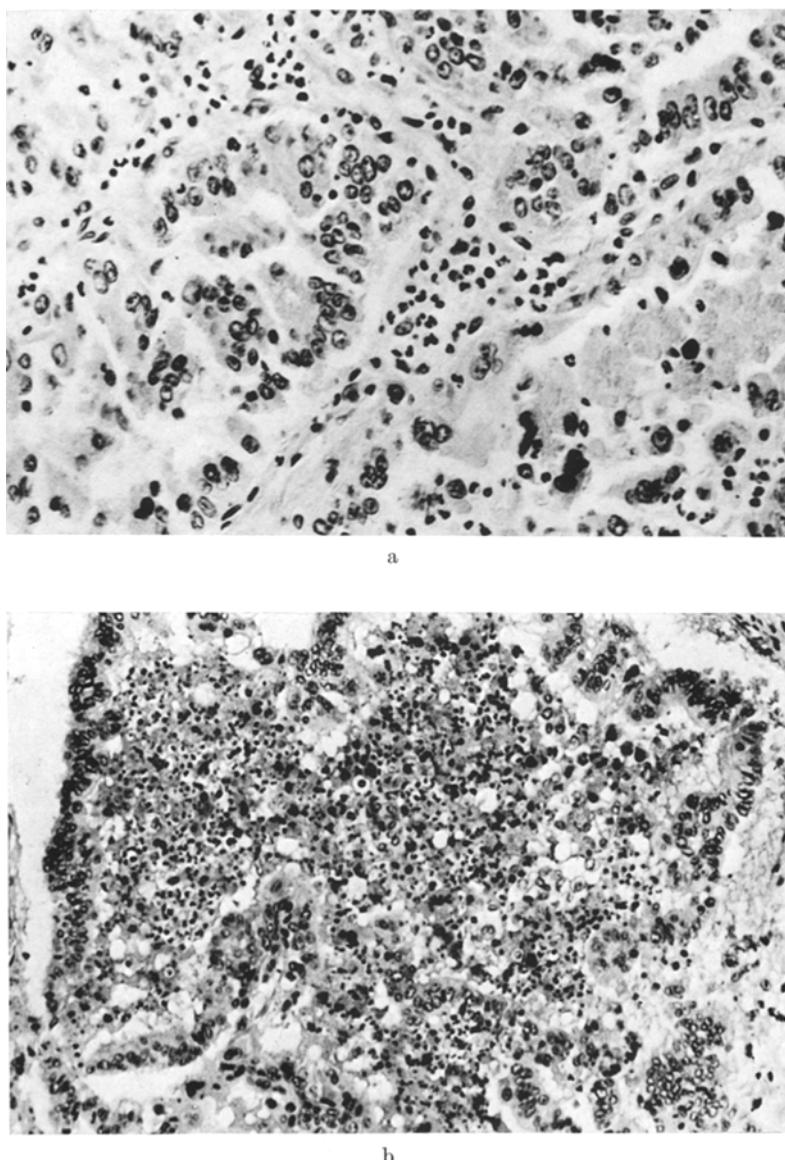
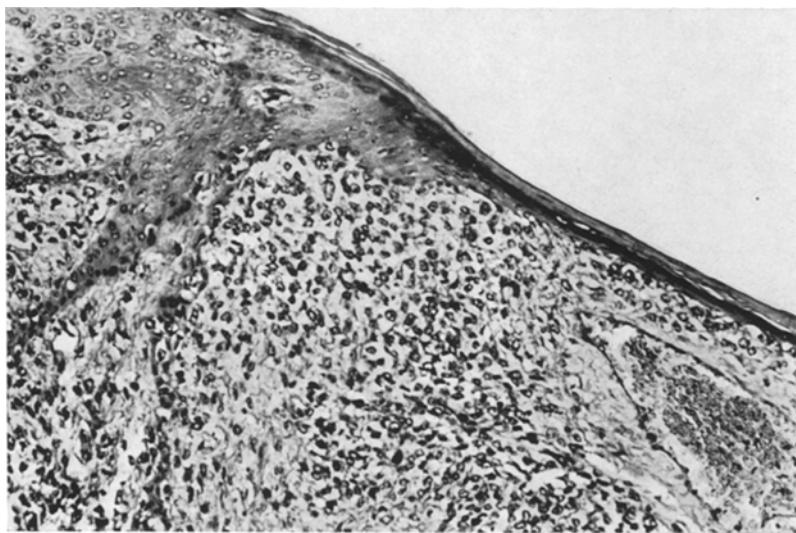


Abb. 2. (a) Diffuse, vorwiegend neutrophile Stromainfiltration eines Pankreascarcinoms mit Tumorendocarditis. Vergr. 80 \times HE. (b) Dichte, gemischtzellige entzündliche Infiltration zentraler Nekrosen eines Magencarcinoms mit Tumorendocarditis. Vergr. 40 \times HE. (c) Areaktiver Rand eines malignen Melanoms. Vergr. 40 \times HE

Wittstock, 1965). Die negative Syntropie von Proliferationstendenz bzw. Entdifferenzierung und Abwehrleistung des Organismus könnte dahingehend gedeutet werden, daß schnell wachsende, undifferenzierte, „korrelationstaube“



Geschwülste bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung zur Immuninsuffizienz und -paralyse führen, während differenzierte, vor allem drüsig differenzierte, weniger stark proliferierende Carcinome trotz geringerer Antigenität dem Organismus Zeit zur cellulären und humoralen Reaktion lassen, die zwar hinter dem Tumorgewicht herhinkt, aber oft bis zum Zeitpunkt des Todes noch nachweisbar ist.

Die zweite Frage betraf die Genese der Tumorendocarditis im Zusammenhang mit den Antikörper-Befunden. Eine Antikörperwirkung ist theoretisch über drei Mechanismen denkbar und für menschliche Geschwulstleiden z.T. auch experimentell belegt (Grabar und Miescher, 1966; Jablonska und Chorzelski, 1971): Einmal über die Aktivierung primär nicht sensibilisierter B-Lymphocyten (Bill und Morgan, 1970; Black u. Mitarb., 1972; Nairn u. Mitarb., 1971) mit gleichzeitiger Aktivierung von Makrophagen ohne Komplementbeteiligung, zum anderen über die Aktivierung der Komplementkette mit den bekannten Cytotoxizitäts- oder Opsonierungseffekten (Cappadona und Valguarnera, 1970; Dvorak und Krasek, 1970; Hartveit und Halleraker, 1971; Henson, 1971; Nairn u. Mitarb., 1971) und schließlich über die Abdeckung tumorspezifischer Membranantigene (Hellström u. Mitarb., 1971) mit konsekutiver Blockierung sensibilisierter T-Lymphocyten (Enhancement). Die vorliegenden Befunde geben indirekte Hinweise für das Vorliegen der zwei erstgenannten Mechanismen, besonders bei drüsig differenzierten Carcinomen, durch die Syntropie von IgG-Antikörpern und mononuklearer Stromainfiltration einerseits und von IgM-Antikörpern, Komplementfixation und Neutrophilen-Nachweis andererseits. Letzteres ist insofern von Bedeutung, als bei Auftreten von Tumornekrosen sowohl im Fall der membranassoziierten als auch der cytoplasmatischen Antikörper lokalisierte und zirkulierende Immunkomplexe zu erwarten sind (Finney u. Mitarb., 1960), deren patho-

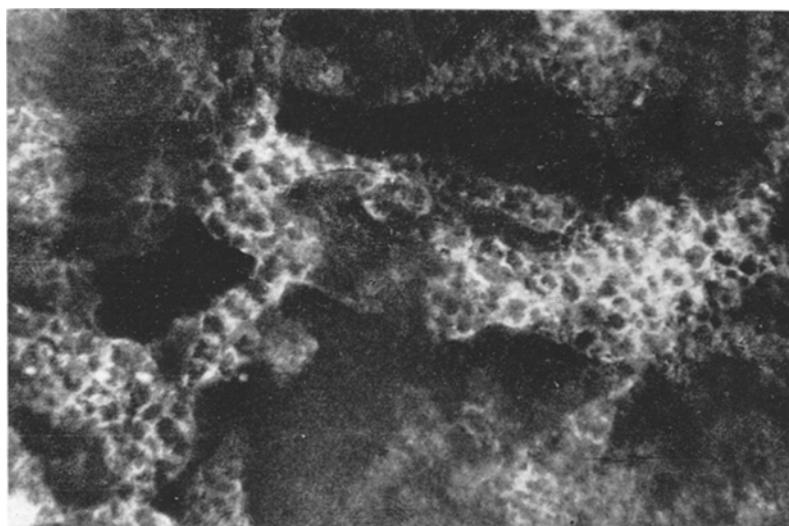


Abb. 3. Indirekte Immunfluoreszenz eines Coloncarcinoms mit autologem Serum und FITC-markiertem Anti-IgM-Serum vom Kaninchen. Vergr. 100×

gene Bedeutung vor allem durch experimentelle Studien (Cappadona und Valguarera, 1970; Cochrane, 1968) bekannt ist: Komplexablagerung im Bereich der Gefäßwände, besonders an Turbulenzorten (Herzklappen), Komplementfixation, chemotaktische Anziehung von Neutrophilen (Hawkins, 1972; Yoshinaga u. Mitarb., 1972), lokale und generalisierte Aktivierung des Gerinnungssystems (Matteis und Bonucci, 1964; Mueller-Eckhardt und Müller-Berghaus, 1971) mit dem Ergebnis einer Vasculitis bzw. Endocarditis, einer Verbrauchskoagulopathie mit lokalen Plättchen-Parietalthromben oder ausgedehnten peripheren Mikrothrombosierungen (Bourgoin, 1972; Cochrane u. Koffler, 1973).

Das Konzept einer Immunkomplexkrankheit als wesentlichem pathogenetischem Faktor der Tumorendocarditis kann also nicht nur die eigenen Befunde, sondern sowohl die Vorstellung einer Immunangiopathie als auch einer Verbrauchskoagulopathie integrieren. Tierexperimentelle Befunde einer bei systematischer Kontrolle regelmäßig zu beobachtenden serösen oder thrombotischen, abakteriellen valvulären Endocarditis bei Tumorträgern nach unspezifischer Stimulierung der körpereigenen Abwehrprozesse gegen die Geschwulst könnten diese Vorstellung stützen (Heber und Kretschmar, 1973).

Abschließend sei bemerkt, daß unsere Befunde das hochdifferenzierte, besonders das drüsige differenzierte Carcinoma als besonders günstiges Objekt einer immunologischen Tumorthерапie (Schneeweiß, 1972), insbesondere der neuerdings angegebenen intratumoralen Immunstimulation (Ghose u. Mitarb., 1972; Seigler u. Mitarb., 1972; Zbar u. Mitarb., 1972; Zbar, 1972), ausweisen.

Herrn Professor Ueberberg (Biberach) und Herrn Professor Klein (Mainz) sei an dieser Stelle für ihre großzügige Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

Literatur

Albertini, A., v.: Pathologie des Endocard. In: Bargmann, W., Doerr, W., Das Herz des Menschen. Bd. II. Stuttgart: Thieme 1963

Anschütz, F.: Endocarditis. Stuttgart: Thieme 1968

Bill, A. H., Morgan, A.: Evidence for immune reactions to neuroblastoma and future possibilities for investigation. *J. pediat. Surg.* **5**, 111-116 (1970)

Black, M. M., Cutler, S. J., Barclay, T. H. C.: Post biopsy breast carcinoma: A natural experiment in Cancer immunology. *Cancer (Philad.)* **29**, 61-65 (1972)

Böhming, R., Klein, P.: Pathologie und Bakteriologie der Endocarditis. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953

Bourgoign, J. J.: Immunologie du melanome malin. *Ann. Inst. Pasteur* **122**, 789-807 (1972)

Cappadona, C., Valguarnera, G.: L'impiego di immunoglobuline eterologhe J^{125} nel trattamento di alcune neoplasie maligne sperimentali. *Ann. Selavo* **12**, 39-62 (1970)

Cochrane, C. G.: Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leucocytes. In: *Advances in immunology*, vol. 9. New York: Academic Press 1968

Cochrane, C. G., Koffler, D.: Immune complex disease in experimental animals and man. In: *Advances in immunology*, vol. 16. New York: Academic Press 1973

Davidsohn, J.: Early immunologic diagnosis and prognosis. *Amer. J. clin. Path.* **57**, 715-730 (1972)

Denk, H., Tappeiner, G., Eckerstorfer, R., Holzner, J. H.: Carcinoembryonic antigen in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor cell differentiation. *Int. J. Cancer* **10**, 262-272 (1972)

Dvorak, R., Krasek, J.: Resistance and susceptibility to tumors. *Neoplasma* **17**, 361-371 (1970)

Eger, W.: Veränderungen des Myocards und Endocards bei Carcinomen. *Beitr. path. Anat.* **105**, 219-243 (1940/41)

Finney, J. W., Byers, E. H., Wilson, R. H.: Studies in tumor auto-immunity. *Cancer Res.* **20**, 351-353 (1960)

Gall, H.: Zur Statistik, Morphologie und Pathogenese der Begleitendocarditis mit besonderer Berücksichtigung der Endocarditis bei malignen Tumoren. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1959

Goedderz, H. J.: Das Vorkommen von endocarditischen Prozessen bei malignen Tumoren. *Inaug.-Diss.* Düsseldorf 1951

Ghose, T., Norvell, S. T., Guclu, A., Cameron, D., Bodurtha, A., McDonald, A. S.: Immunotherapy with Chlorambucilcarrying antibody. *Brit. med. J.* **3**, 495-499 (1972)

Gold, P.: The role of immunology in human cancer-research. *Canad. med. Ass. J.* **103**, 1043-1051 (1970)

Grabar, P., Miescher, P.: Autoanticorps chez les cancéreux. In: *Immunpathology, IVth International Symposium*. Basel-Stuttgart: Schwabe 1966

Guder, R.: Statistisches über Endocarditis und Herzklappenfehler. *Inaug.-Diss.* Breslau 1936

Hartveit, F., Halleraker, B.: Histological demonstration of a biphasic acute inflammatory response to subcutaneous transplants of Ehrlich's carcinoma. *Acta path. microbiol. scand.* **79**, 43-52 (1971)

Hawkins, D.: Neutrophilic leucocytes in immunologic reactions. *J. Immunol.* **108**, 310-317 (1972)

Heber, J., Kretschmar, K.: Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen zur Frage der Beeinflussbarkeit des Verhaltens unspezifischer Transplantationstumoren und des tumortragenden Organismus durch RES-affine Substanzen. In: *Möglichkeiten der Stimulation körpereigener Abwehrprozesse und ihre Bedeutung bei der Behandlung Krebskranker*. Berlin: Militärverlag 1973

Hellström, K. E., Hellström, J.: Immunologic defense against cancer. In: *Immunobiology*. Standfort: Sinauer 1971

Hellström, K. E., Hellström, J.: Some aspects of the cellular and humoral immune response to tumour antigens. *Triangle* **11**, 23-28 (1972)

Hellström, J., Hellström, K. E.: Colony inhibition and cytotoxicity assays. In: *In vitro methods in cell-mediated immunity*. New York: Academic Press 1971

Hellström, J., Hellström, K. E.: Newer concepts of cancer of the colon and rectum. *Dis. Colon Rect.* **15**, 100–105 (1972)

Hellström, J., Sjögren, H. O., Warner, G., Hellström, K. E.: Blocking of cell mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasma. *Int. J. Cancer* **7**, 226–237 (1971)

Henson, P. M.: The immunologic release of constituents from neutrophil leucocytes. *J. Immunol.* **107**, 1535–1557 (1971)

Jablonska, S., Chorzelski, T.: Autoimmunologische Hautveränderungen bei malignen Tumoren der inneren Organe. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **46**, 548–553 (1971)

Kawasaki, H., Imasato, K., Kimoto: Irregular distribution of the antigenic epithelial glycoprotein in gastric cancer. *Kurume med. J.* **17**, 121–129 (1970)

Kellner, B.: Die Ausbreitung des Krebses. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971

Khoo, S. K., Mackay, J. R.: Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas. *J. clin. Path.* **26/7**, 470–475 (1973)

Klein, E., Klein, G.: Tumorantigene und ihre mögliche Anwendung in Forschung, Tumorthерapie und Tumorprophylaxe. *Triangel* **11**, 15–22 (1972)

Klein, G.: Experimental studies in tumor immunology. *Fed. Proc.* **28**, 1739–1741 (1969)

Koldovski, P.: Tumor specific transplantation antigens. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969

Lacher, D.: Statistik der Endocarditis. Inaug.-Diss. Erlangen 1952

Matteis, A., Bonucci, E.: Thrombotic syndrome after vaccination in a subject with occult carcinoma of the bronchus. *J. Path. Bact.* **88**, 597–599 (1964)

Mittermayer, C., Waldthaler, A., Vogel, W., Sandritter, W.: Endocarditis verrucosa/thrombotica bei Verbrauchskoagulopathie (Schock, Leukosen, Karzinome). *Beitr. path. Anat.* **143**, 29–58 (1971)

Möbius, G., Wittstock, G.: Zum biologischen Verhalten des Mammacarcinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ. *Frankfurt. Z. Path.* **74**, 659–669 (1965)

Müller, M.: Antigene in chemisch oder physikalisch induzierten Tumoren. In: Pasternak, G., Schneeweiß, U., *Transplantations- und Tumorimmunologie*. Jena: Fischer 1973

Müller-Eckhardt, Ch., Müller-Berghaus, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Auslösungsmechanismus der Verbrauchskoagulopathie durch Immunreaktionen. In: *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*. München: Bergmann 1971

Nairn, R. C., Nind, A. P. P., Guli, E. P. G.: Immunological reactivity in patients with carcinoma of colon. *Brit. med. J.* **4**, 706–709 (1971)

Nairn, R. C., Nind, A. P. P., Guli, E. P. G.: Specific immune response in human skin carcinoma. *Brit. med. J.* **4**, 701–705 (1971)

Pasternak, G., Schneeweiß, U.: *Transplantations- und Tumorimmunologie*. Jena: Fischer 1973

Phillips, T. M., Lewis, M. G.: A system of immunofluorescence in the study of tumour cells. *Rev. eur. Ét. clin. et biol.* **15**, 1016–1020 (1970)

Prehn, R. T.: Tumor-specific antigens of putatively nonviral tumors. *Cancer Res.* **28**, 1326–1330 (1968)

Priori, E. S., et al.: Immunofluorescence studies of patients with breast carcinoma. *Cancer (Philad.)* **28**, 1462–1471 (1971)

Schneeweiß, U.: Möglichkeiten der Immundiagnostik und Immuntherapie beim Krebs. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **27**, 865–870 (1972)

Seigler, H. F., et al.: Non-specific and specific-immunotherapy in patients with melanoma. *Surgery* **72**, 162–174 (1972)

Stosiek, P.: Statistische Untersuchungen zur Tumorenendokarditis. *Virchows Arch. Abt. A* **345**, 132–138 (1968)

Stosiek, P.: Zur Pathologie und Klinik der Tumorenendokarditis. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 908–911 (1969)

Uehlinger, E.: Paraneoplastische Syndrome. In: Schwetzenmayer, A., *Almanach für ärztliche Fortbildung*. München: Lehmann 1966

Walther, H. E.: Krebsmetastasen. Basel: Schwabe & Co. 1948

Yoshinaga, M., Yamamoto, S., Kiyota, S., Hayashi, H.: The natural mediator for PMS-emigration in inflammation. *Immunology* **22**, 393–399 (1972)

Zbar, B.: Tumor regression mediated by mycobacterium bovis (strain BCG). *Nat. Cancer Inst.* **35**, 341-334 (1972)

Zbar, B., Bernstein, J. D.: Immunotherapy of cancer: Regression of intradermal tumors and prevention of growth of lymph-node metastases after intralesional injections of living mycobacterium bovis. *Nat. Cancer Inst.* **49**, 119-130 (1972)

Ziegler, H. K.: Endokarditis, zerebrale und generalisierte Endangiitis als paraneoplastisches Syndrom. *Med. Klin.* **63**, 3-19 (1968)

Dr. P. Stosiek
Pathologisches Institut
des Bezirkskrankenhauses
DDR-8900 Görlitz
Deutsche Demokratische Republik