

Vorlesung Grundlagen der Pathologie: Tumorpathologie I

Prof. Dr. med. Peter Wild



Allgemeine Regeln zur ärztlichen Kunst

Wenn man den Arzt ruft und er kommt, ist er ein Engel,
wird der Kranke geheilt, ist er ein Gott,
schickt er die Rechnung, ist er ein Teufel!



Allgemeine Tumorpathologie

Definitionen

- Nomenklatur, Dignitätsbeurteilung, Tumorklassifizierung
- Tumorausbreitung (Invasion/Metastasierung)
- Epidemiologie
- Molekulare Grundlagen, Genetik, Karzinogenese
- Tumordiagnostik

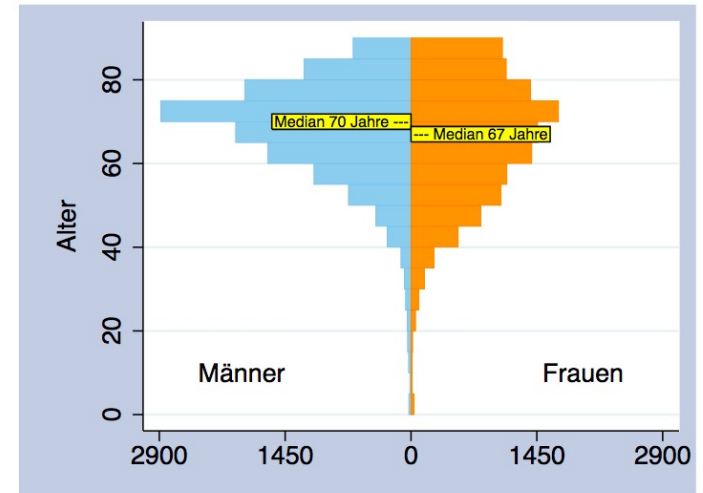


Krebs in Hessen 2015

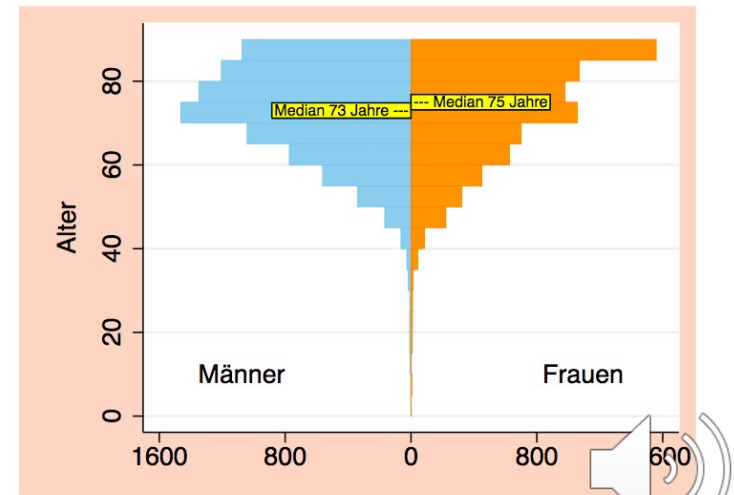
Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011

HESSEN 2011

	Neuerkrankungen		Sterblichkeit	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
ohne DCO-Fälle				
Neuerkrankungen und Sterbefälle	13.302	12.224	8.123	7.165
Anteil an Krebs gesamt ohne C44	100,0 %	100,0 %	100 %	100 %
Erkrankungs- und Sterbealter (Median)	70 J.	67 J.	73 J.	75 J.
M/I (Sterbefälle/Neuerkrankungen)	0,61	0,59		
Raten pro 100.000				
Hessen Rohe Rate	454,4	398,7	277,5	233,7
Hessen nach Europa-Standard	320,4	274,3	185,8	128,5
Hessen nach Welt-Standard	224,5	202,0	120,4	86,2
mit DCO-Fällen				
Neuerkrankungen	17.309	15.739		
davon DCO-Fälle	4.006	3.514		
DCO-Anteil	23,1 %	22,3 %		
Hessen Rohe Rate	591,2	513,3		
Hessen nach Europa-Standard	409,1	327,7		
Hessen nach Welt-Standard	278,6	235,6		
Vergleichsdaten				
(jeweils: Europa-Standard mit DCO-Fällen)				
Vergleich: Rheinland-Pfalz 2011	418,4	337,2	196,2	131,3
Vergleich Deutschland 2010	445,0	349,1	198,7	127,9
Vergleich Saarland 2011	464,1	365,3	231,2	148,2



Neuerkrankungen (Fälle)



Sterbefälle

Krebs in Hessen 2015

Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011

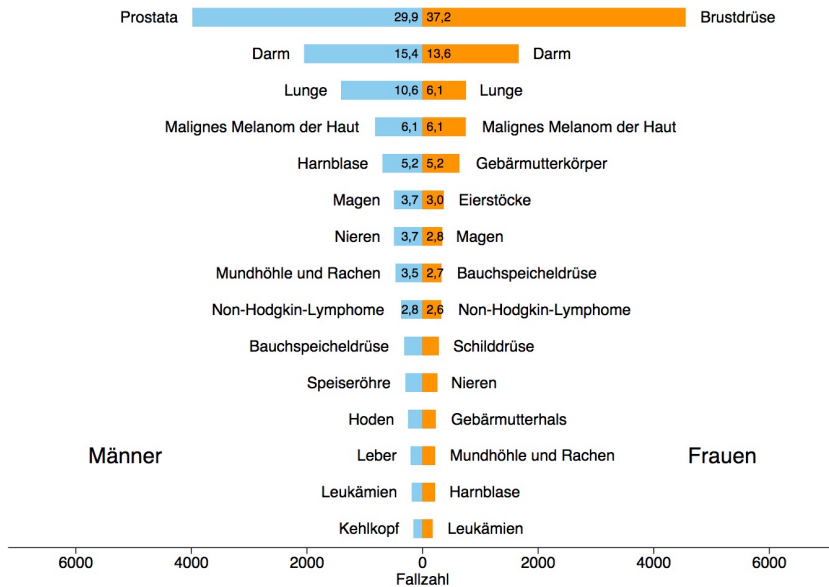


Abbildung 6.1: Die häufigsten Krebsarten in Hessen 2011 (ohne DCO-Fälle) - Fallzahlen (Achse) und Anteil in Prozent an „Krebs Gesamt“

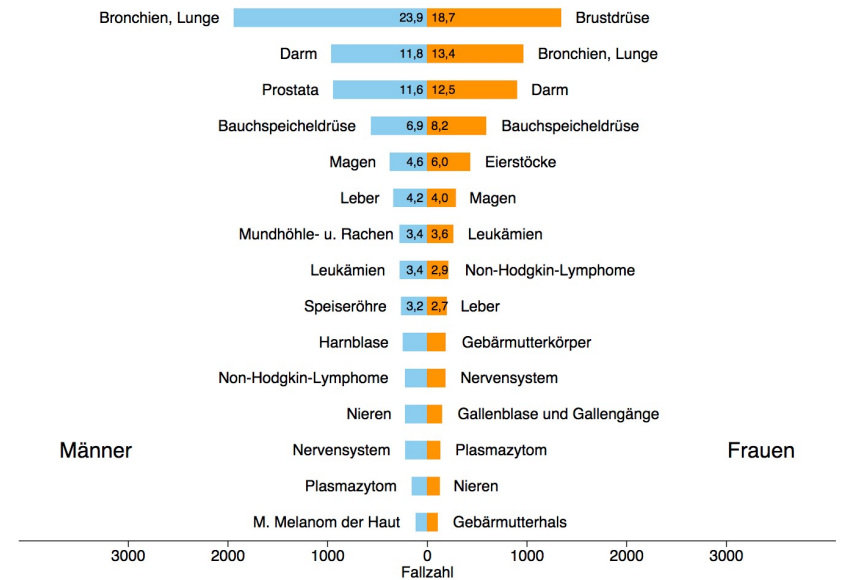
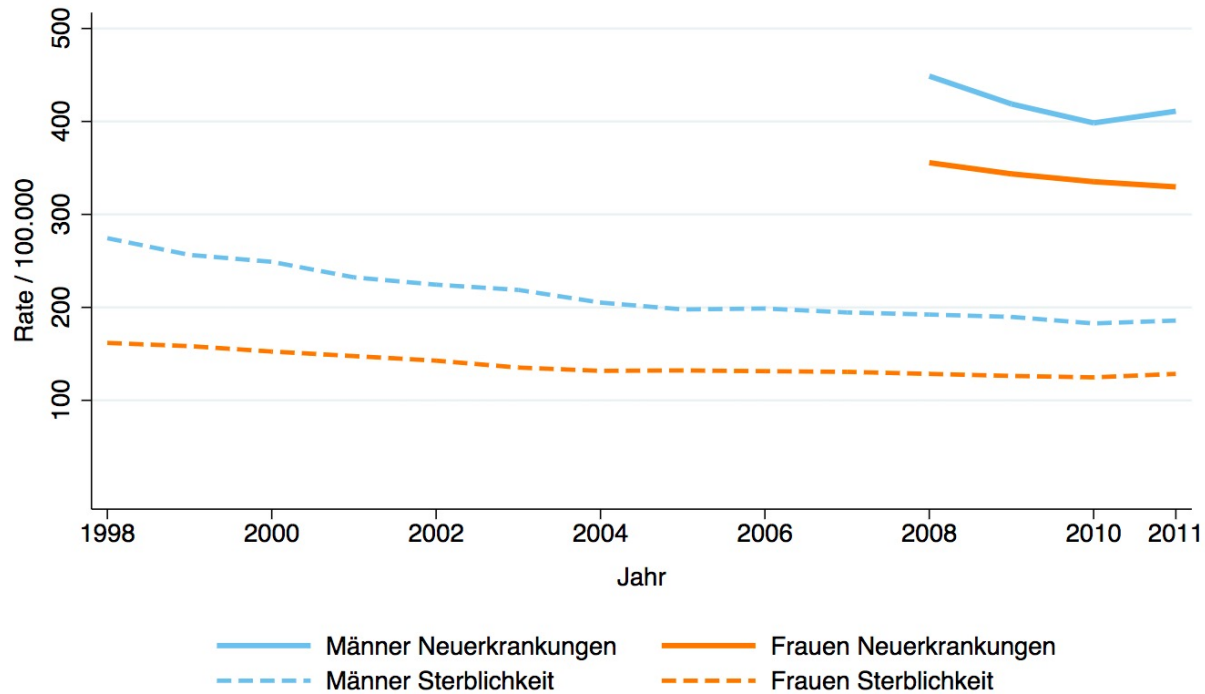


Abbildung 6.2: Die häufigsten Sterbefälle an Krebs in Hessen 2011 - Fallzahlen (Achse) und Anteil in Prozent an „Krebs Gesamt“



Mortalitäts- und Neuerkrankungsrate im Zeitverlauf Registrierte Daten an Krebs gesamt (C00-C97 ohne C44)



Zeitreihen Neuerkrankungen (mit DCO-Fällen) und Mortalität
(altersstandardisiert pro 100.000)

→ Insgesamt seit über 20 Jahren keine wesentliche
Veränderung im Risiko an Krebs zu sterben

-
Wieso?



- **Krebskrankheiten sind zusammen mit Herz-Kreislaufkrankungen die wichtigsten Gebiete in der Medizin**
- Wichtigkeit: Häufigkeit / Todesfälle / Kosten



Tumor-Definition

Definition:

Abnorme Gewebemasse durch Vermehrung von körpereigenen entarteten Zellen (autonome, progressive und überschüssige Proliferation eigener Zellen).

Merke:

„Tumor“ im weiteren Sinne: jede umschriebene Volumenzunahme eines Gewebes.



Krebsforschung in der Antike



Hippokrates
(460-377 v. Chr.)
onkos = Geschwulst
karkinos = Krebs

karkinoma = bösartiger Tumor



Stauung von Körpersäften
melan cholos = Schwarze Galle
„melancholisch“



Krebsforschung in der Antike



**Claudius Galenus
(129-200)**



***Geschwulst ist wie ein Krebs,
dessen Beine in alle
Richtungen wachsen***



Krebsforschung im 18. Jahrhundert



**Percivall Pott
(1714-1788)**

„Russwarze“ bei Schornsteinfegern



Hodenkrebs („ekelerregend, tödlich,
Gewebebefrass, brandige Geschwüre“)

**Krebs durch übermässige Reize
„Irritationen“**



Die Anfänge der molekularen Krebsforschung



JOHANNES MÜLLER IM JAHRE 1857.

**Johannes Müller
(1801-1858)**

Tumoren bestehen aus Zellen



**Rudolf Virchow
(1821-1902)**

„Omnis cellula e cellula“



Nomenklatur/Synonyme

- Tumor:
Schwellung, kann neoplastisch oder entzündlich bedingt sein
- Neoplasie:
Neoplasia = „neues Wachstum“ (klonal)
- Onkologie:
griechisch: "oncos" = Tumor = Tumorlehre
- Krebs:
Sammelbegriff für alle malignen Tumoren.



Wichtigste Fragen bei neuentdeckten Tumoren

Dignität

Benigne (gutartig)

Maligne (bösartig)

Heilbarkeit

ist abhängig von:

- Art/Biologie des Tumors
- Verfügbare Therapiemöglichkeiten
- (Lokalisation des Tumors)

Genaue Diagnose
des Tumortyps für
Therapieplanung
entscheidend

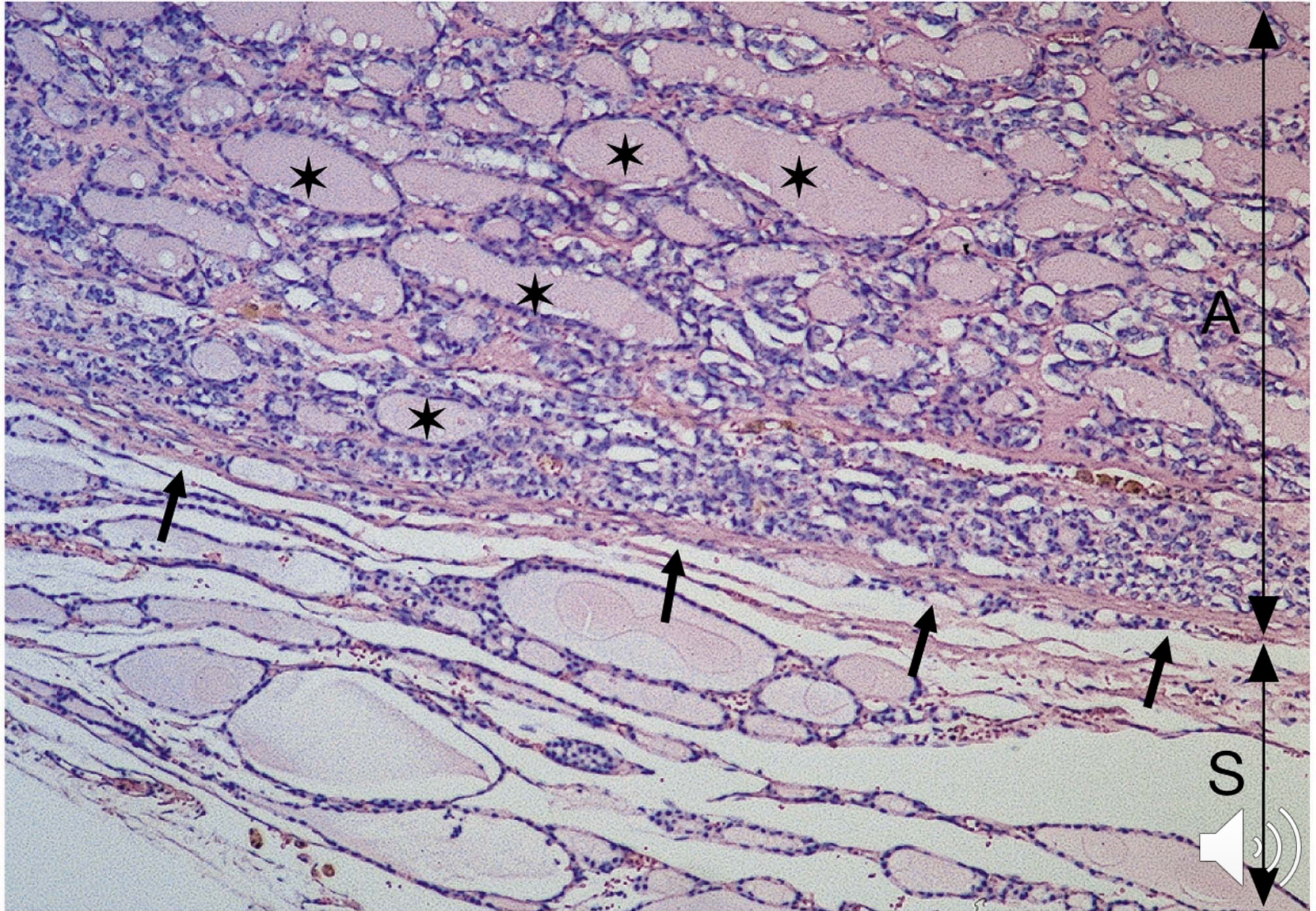


Klassifikation nach biologischem Verhalten = Dignität

Gutartige (benigne) Tumoren:

- lokalisierte und umschriebene Tumoren ohne Absiedlung in andere Körperregionen
- ohne Rezidive nach Resektion
- ohne tödlichen Ausgang





Bösartige (maligne) Tumoren

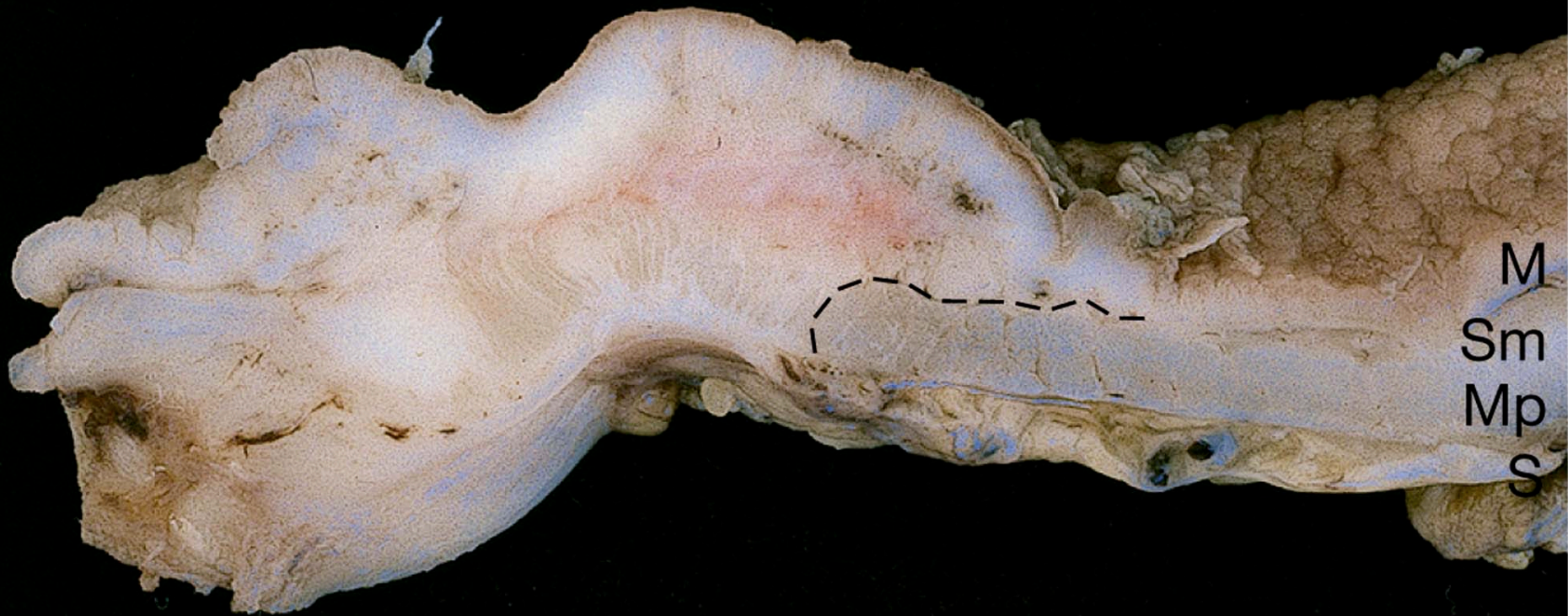
- unscharf begrenzt
- mit der Umgebung verwachsen
- Fähigkeit zur Absiedlung (Metastasierung) in andere Körperregionen
- Rezidivneigung nach Resektion
- tödlicher Ausgang (ohne Behandlung)

Synonyme:

Krebs (Cancer)

Carcinom/Karzinom





M
Sm
Mp
S



Benigne vs. Maligne

- **Harte Kriterien für Malignität:**
 - Metastasierung
 - Invasion/Destruktion
- **Weitere Kriterien**
 - Makroskopie
 - Mikroskopie
 - Architektur
 - Zytologie



Benigne vs. Maligne: Makroskopie

	benigne	maligne
Kapsel	+	-
Begrenzung	scharf	unscharf
Nekrosen	-	+
Invasion	-	+
Ulzeration	-	+
Schnittfläche	homogen	heterogen



Benigne vs. Maligne: Schnittfläche



Maligner Hodentumor



**Benigner Uterustumor
(Leiomyom)**



Benigne vs. Maligne: Kapsel



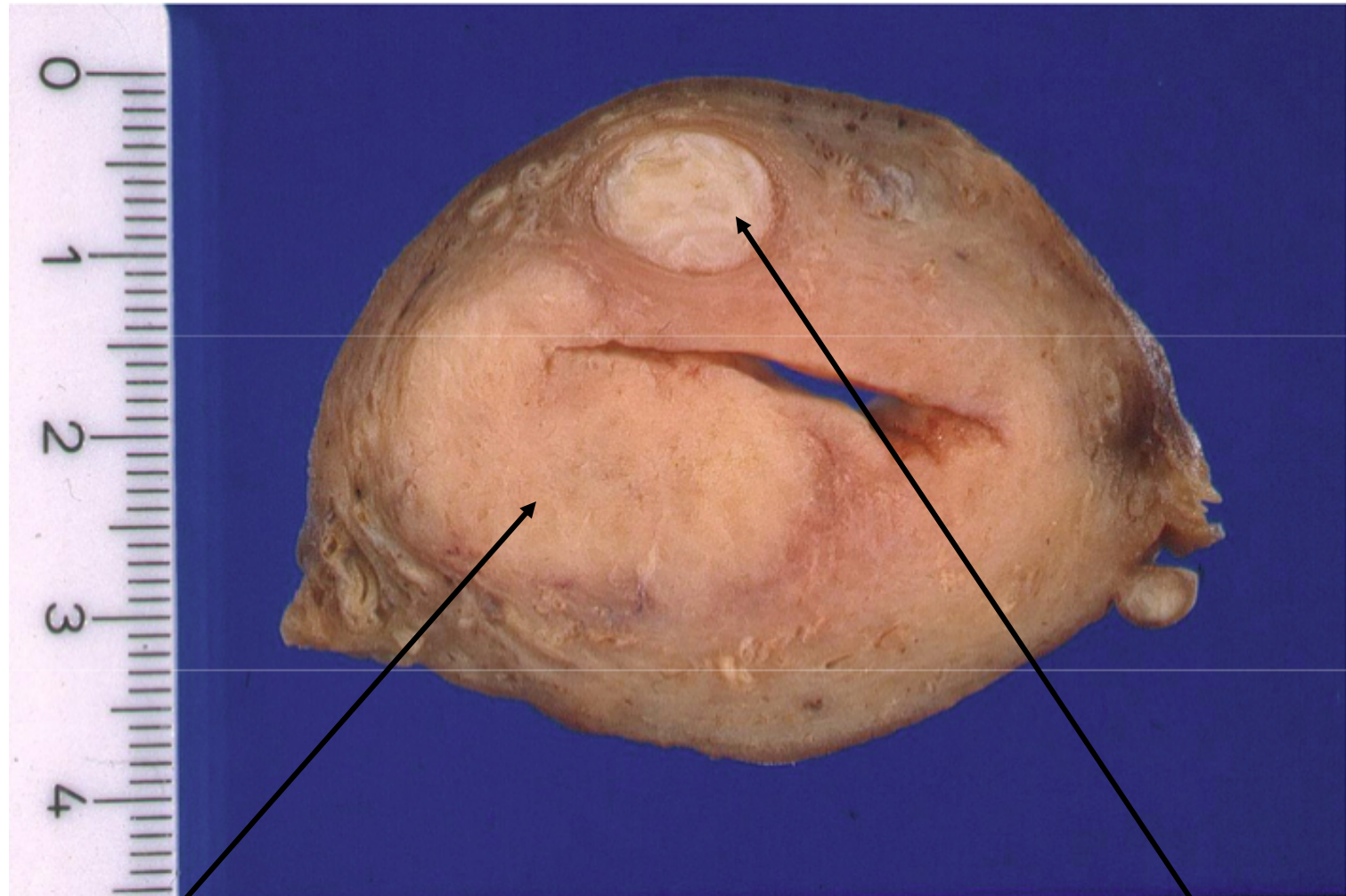
**Benigner Schilddrüsentumor
(Adenom)**



**Maligner Schilddrüsentumor
(Papilläres Karzinom)**



Benigne vs. Maligne: Begrenzung



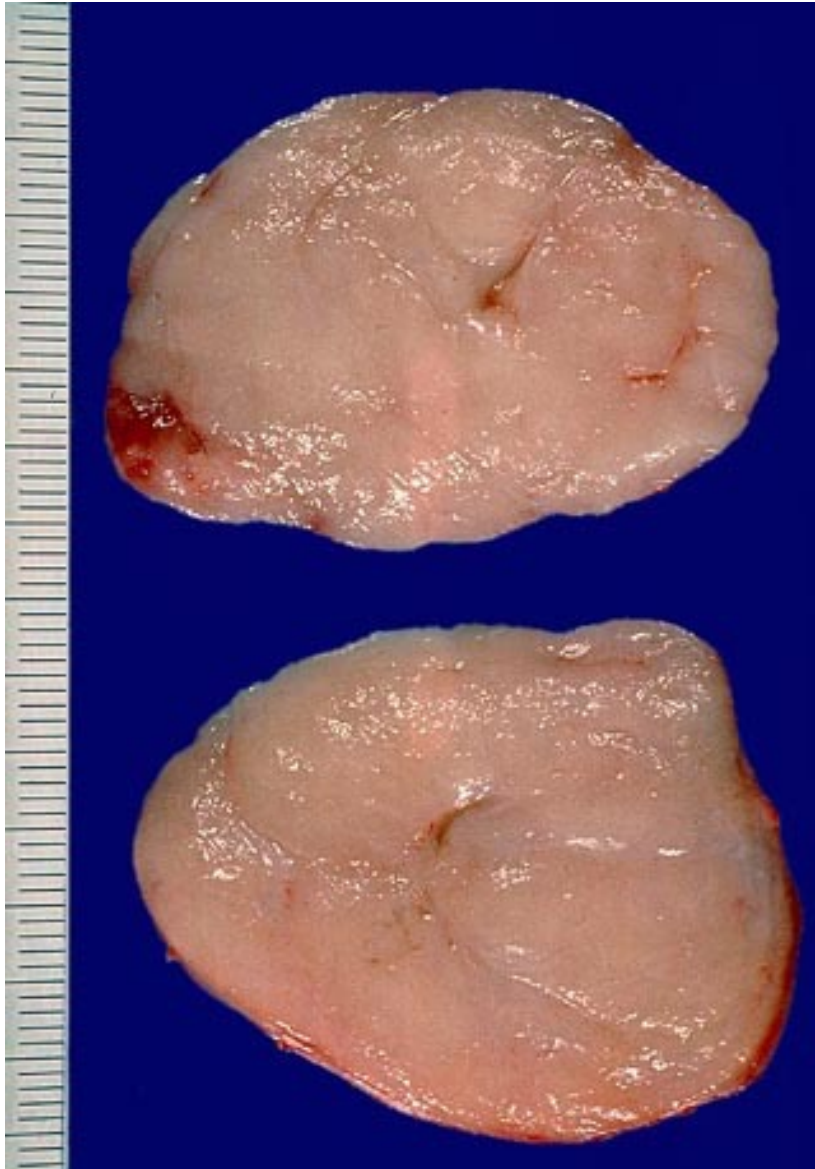
Uterus

Maligne: Endometriumkarzinom

Benigne: Leiomyom



Benigne vs. Maligne: Nekrose



Benigne: Mamma-Fibroadenom



Maligne: LK-Metastase



Benigne vs. Maligne: Histologie

1. Architektur-Kriterien

	benigne	maligne
Nekrose	-	+
Begrenzung	scharf	unscharf
Invasion	-	+
Organoid	+	-
Aehnlichkeit zu Ursprungsgewebe	+	-



Benigne vs. Maligne: Histologie

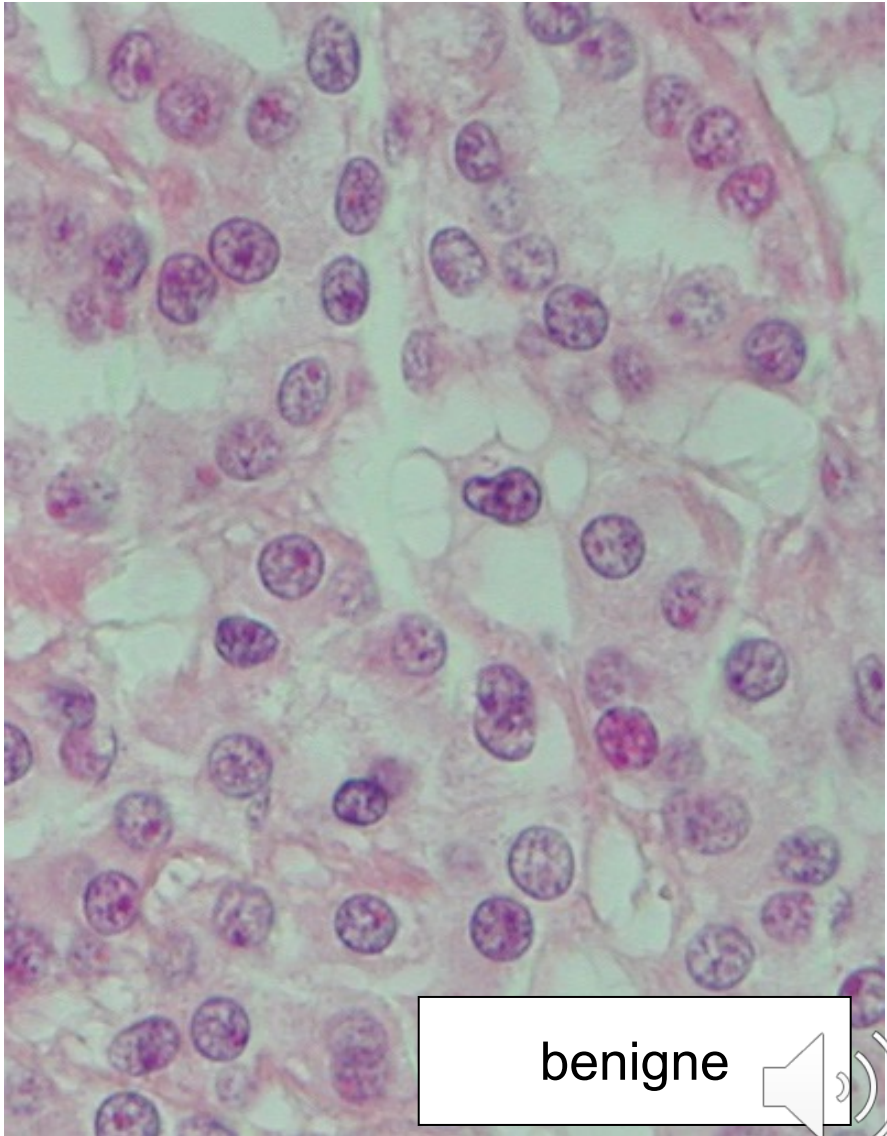
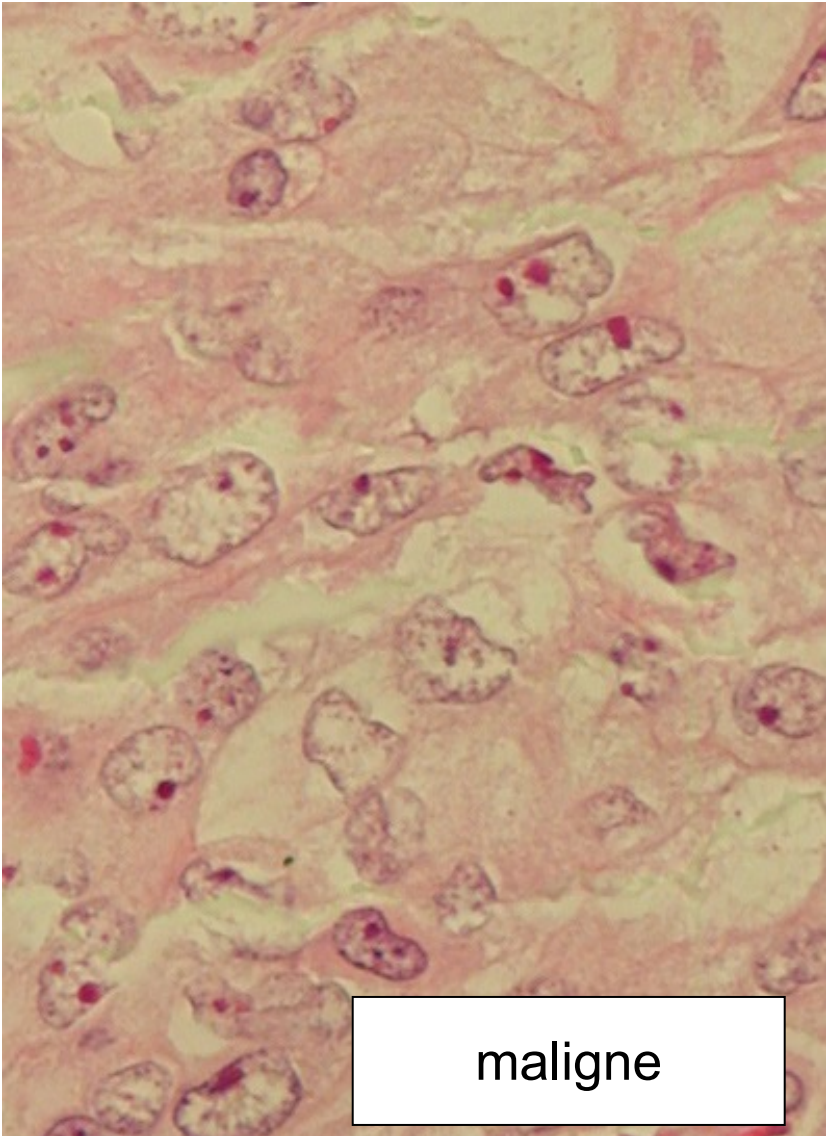
2. Zytologie-Kriterien

	benigne	maligne
Kernform	regelmässig rund	unregelmässig deformiert
Kerngrösse	klein	gross
Kerngrössenvariabilität	gering	gross
Kern-Plasma-Relation	1 : 4-6	1 : 1-2
Nukleolen	unauffällig	prominent
Mitosen	selten, normal	häufig, atypisch
Hyperchromasie	gering	deutlich

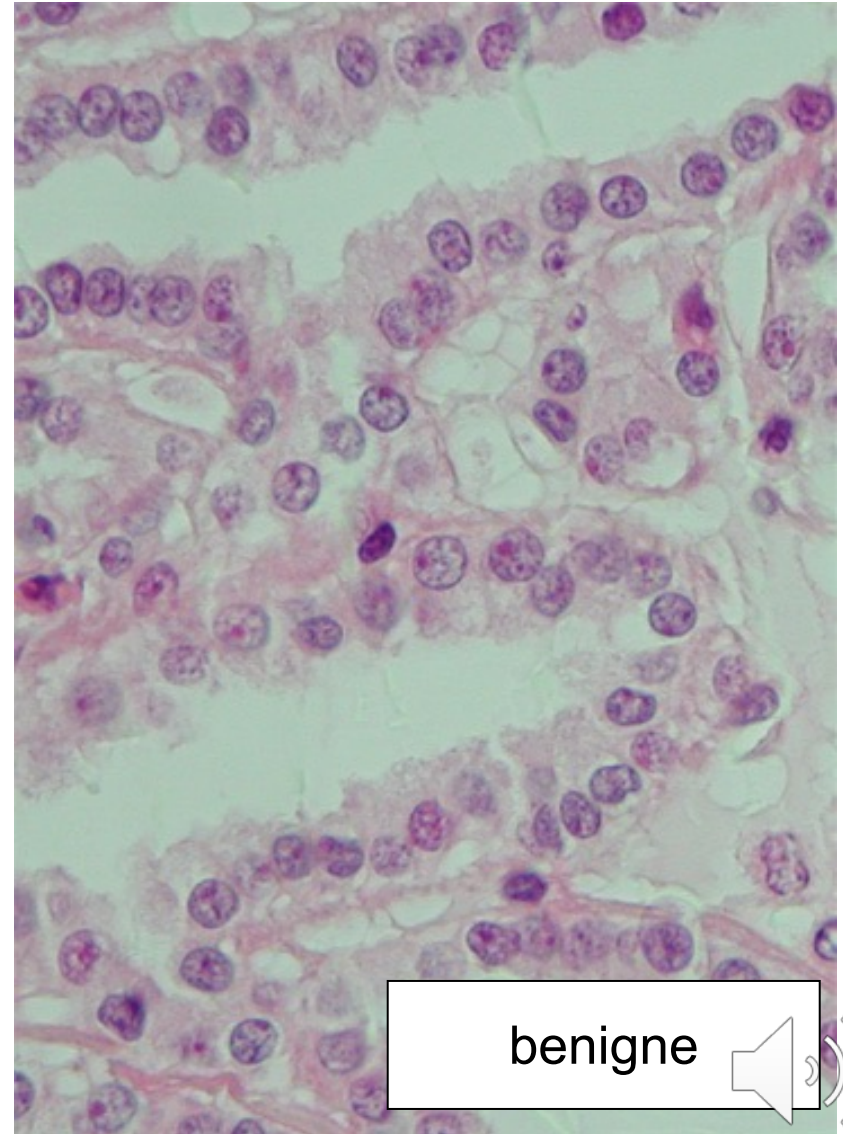
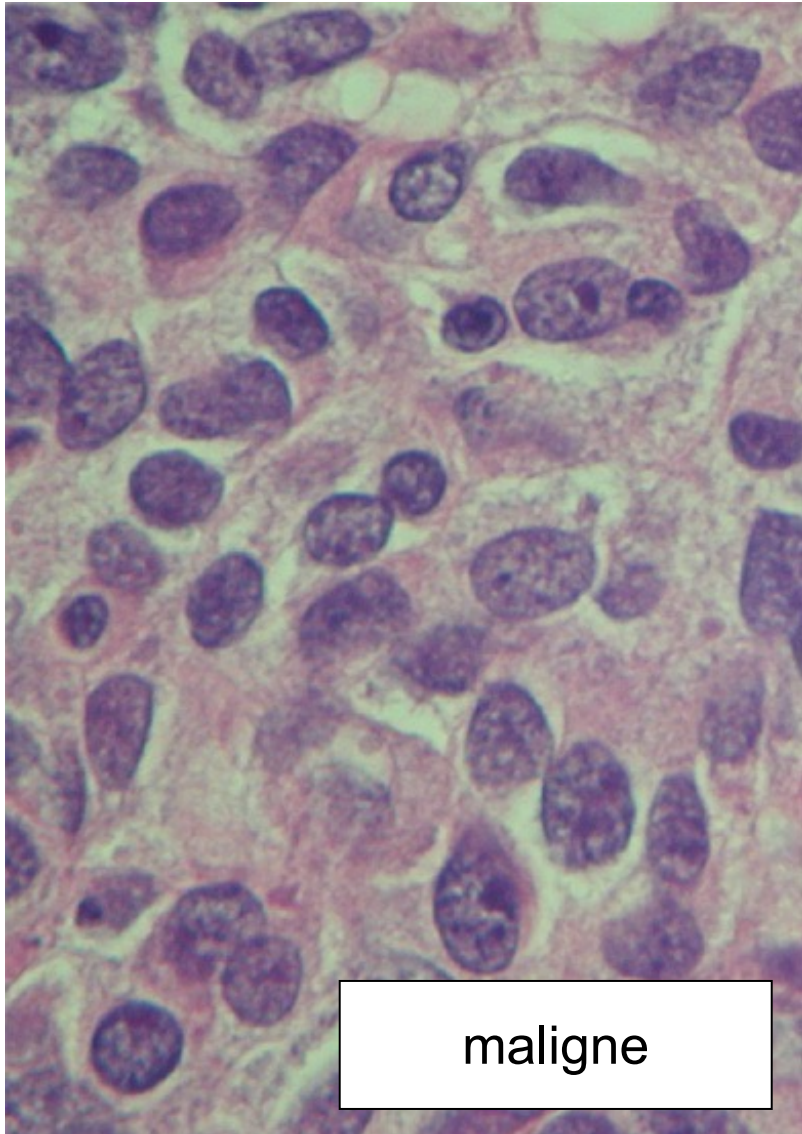


Benigne vs. Maligne:

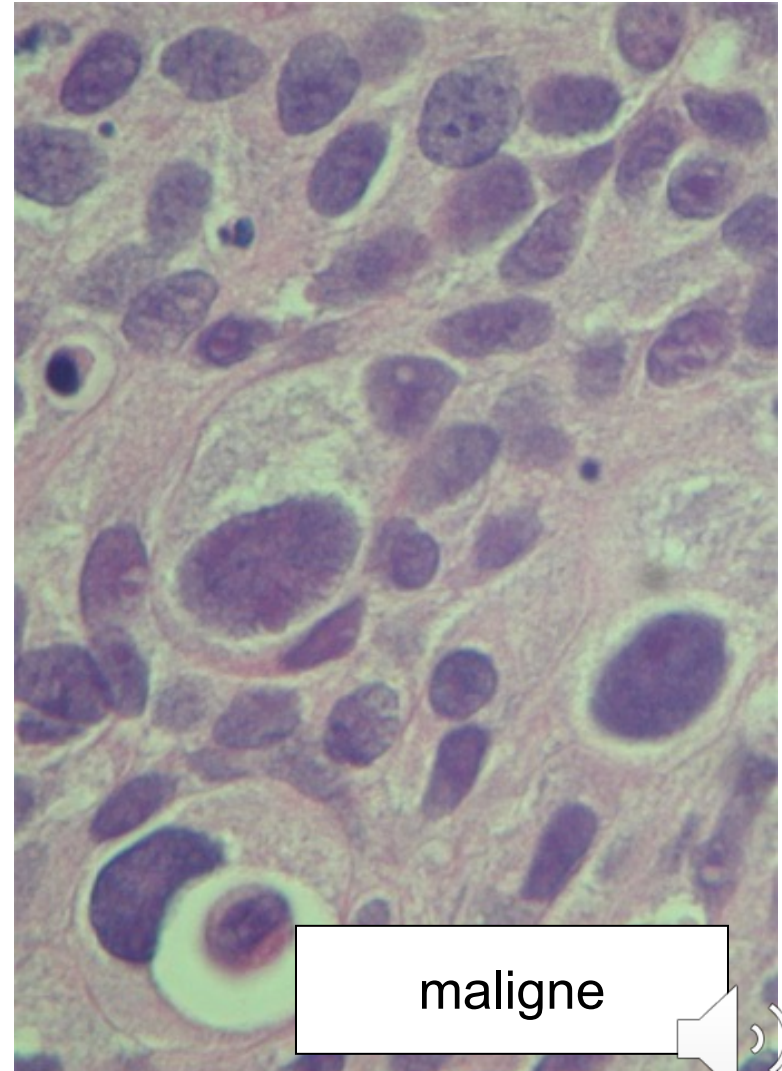
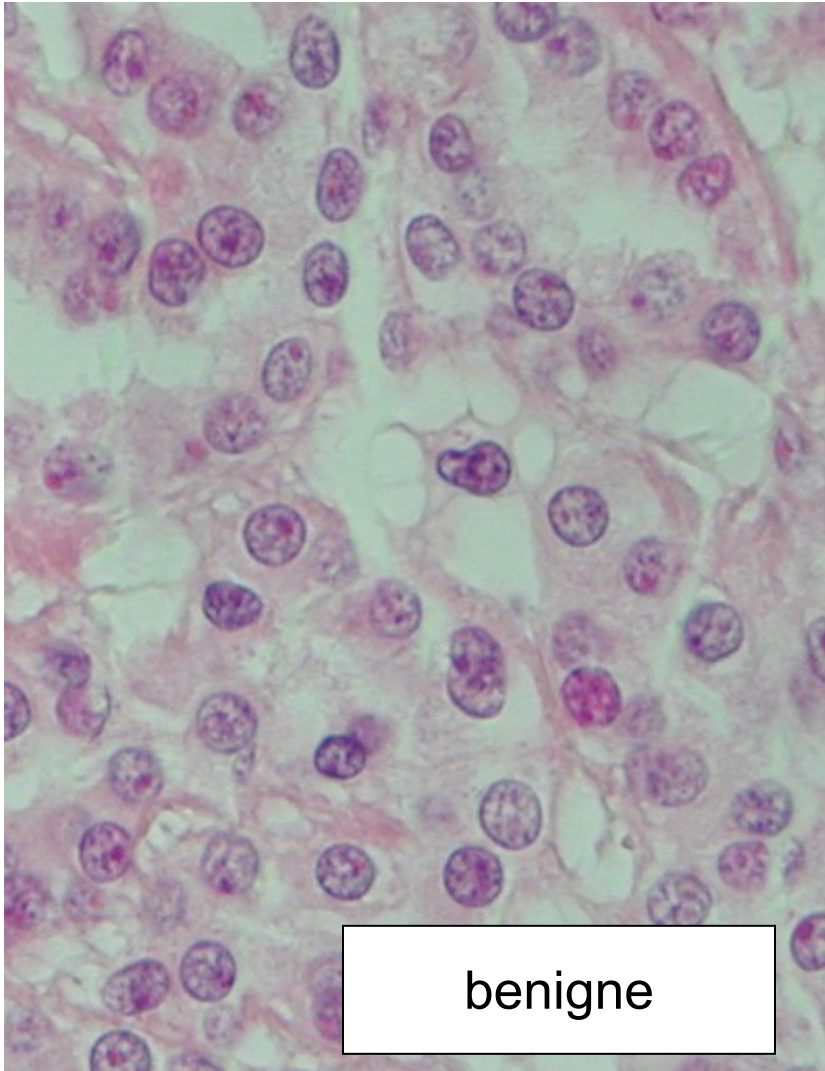
Kernpolymorphie



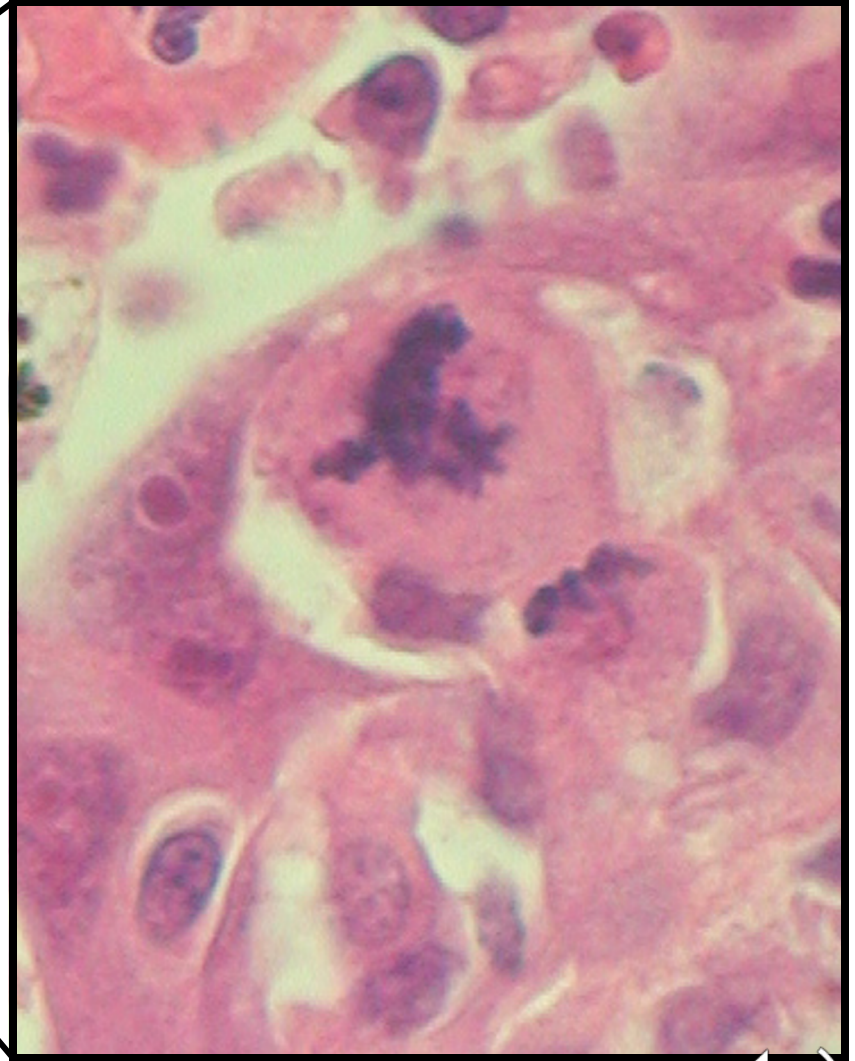
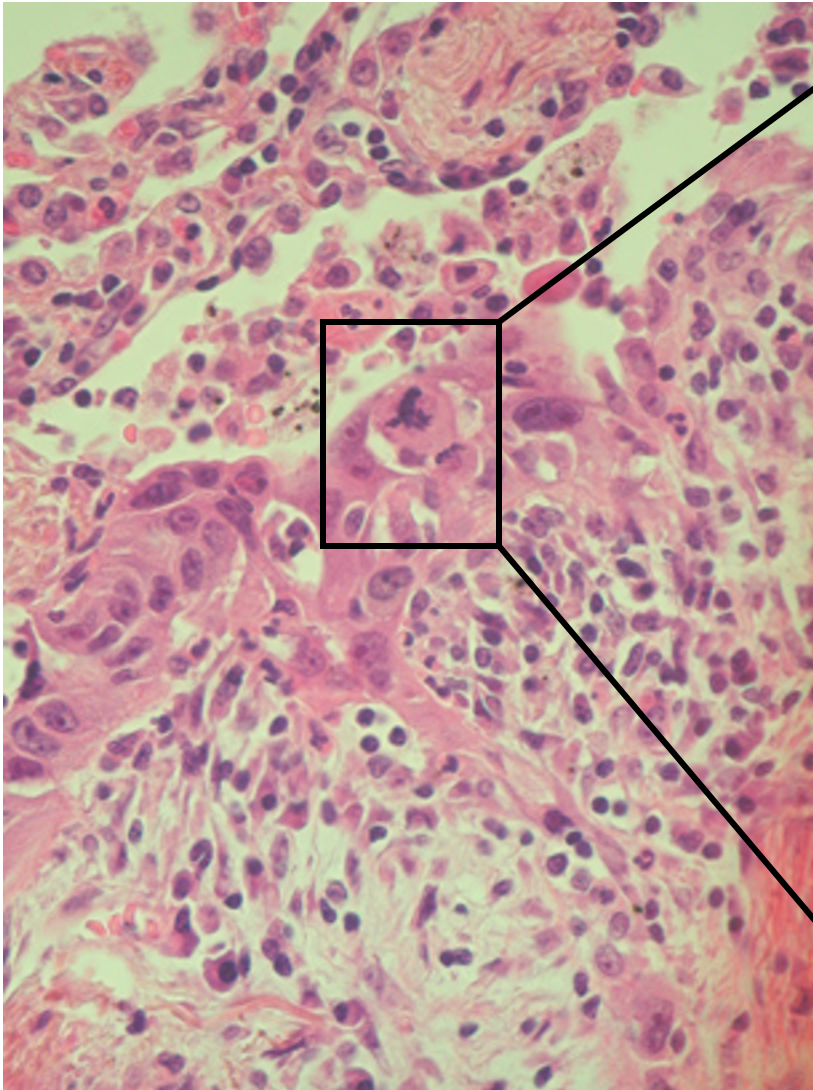
Benigne vs. Maligne: Hyperchromasie



Benigne vs. Maligne: Kerngrößenvariabilität / Anisonukleose



Benigne vs. Maligne: atyp. Mitosen



Benigne vs. Maligne

Es gibt schwierige Diagnosen! z.B.

- **Nicht neoplastische Gewebe mit ausgeprägten Atypien**
 - Frische Narbenbildung (Granulationsgewebe)
 - Hyperthyreote Schilddrüse unter Thyreostatika
- **Tumoren mit sehr geringen Atypien**
 - Verruköses Plattenepithelkarzinom
 - Follikuläres Lymphom
 - Follikuläres Schilddrüsenkarzinom



Frische Narbenbildung (Granulationsgewebe)

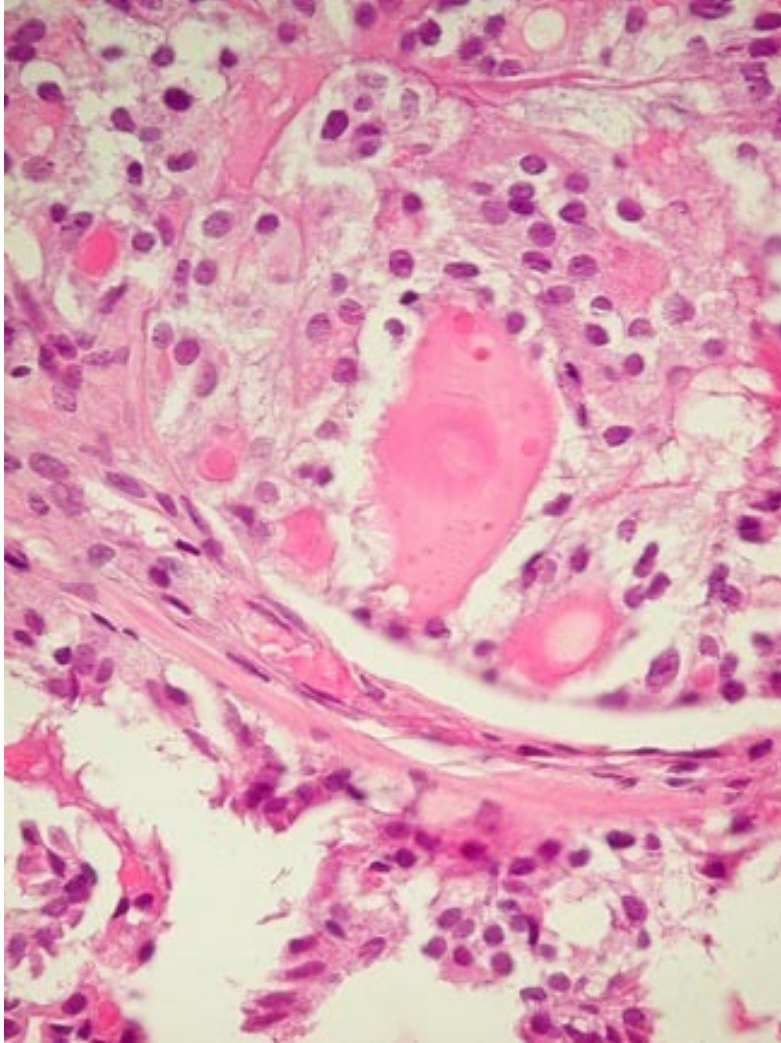


CAVE:

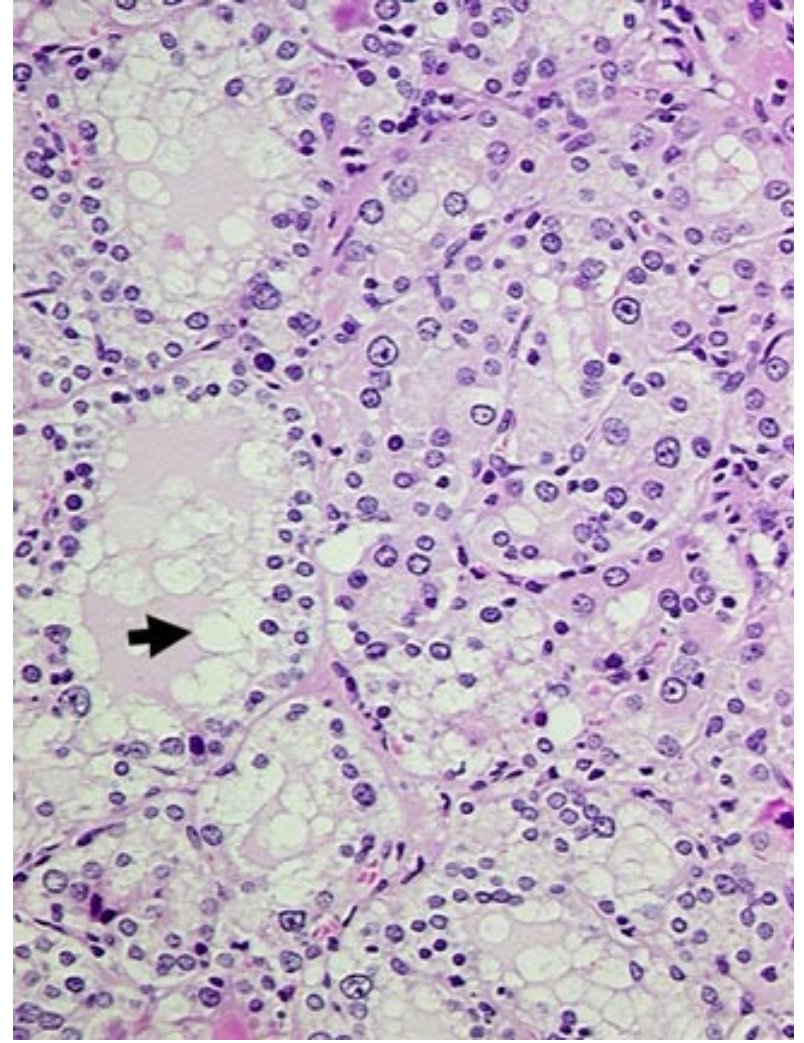
**ANFÄNGER
&
STARKE VERGRÖSSERUNG
=
Identifikation von Atypien
→ Ueberdiagnostik**



Schilddrüse



Follikuläres Karzinom



Thyreostatikabehandlung



Einteilungen von Tumoren

- Ursprungsorgan
 - Kolon, Mamma, Prostata, Haut, etc.
- „Ursprungszelltyp“
 - Epithelial, mesenchymal, neuroektodermal, embryonal, Keimzellen
- Zusätzlich Charakteristika
 - Wuchsform
 - etc.



Einteilung nach „Ursprungszelle“ Phänotyp (vergleichbares Normalgewebe)

- **Epithel**
- Mesenchym
- Embryonale Tumoren/ Keimzelltumoren
- Neuroektodermale, Neuroendokrine Zellen,
Melanozyten

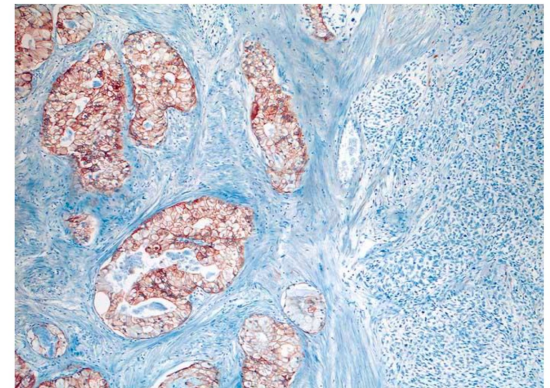


Immunhistochemie

Gewebetyp-spezifische Marker

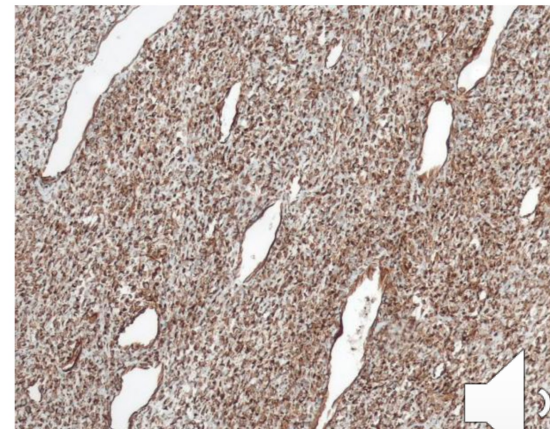
Epithelzellen

Zytokeratine



Gliazellen, Melanozyten

S100



Bindegewebe

Vimentin



Epitheliale Tumoren Nomenklatur

Gutartig: **Adenom** (z.B. Kolon, Schilddrüse)

Papillom (z.B. Urothel, Plattenepithel)

Zystadenom (z.B. Ovar)

Bösartig: **Karzinom**
-Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom
-Adenokarzinom
-Urothelkarzinom
-kleinzelliges Karzinom
-(anaplastisches, sarkomatoides Karzinom)

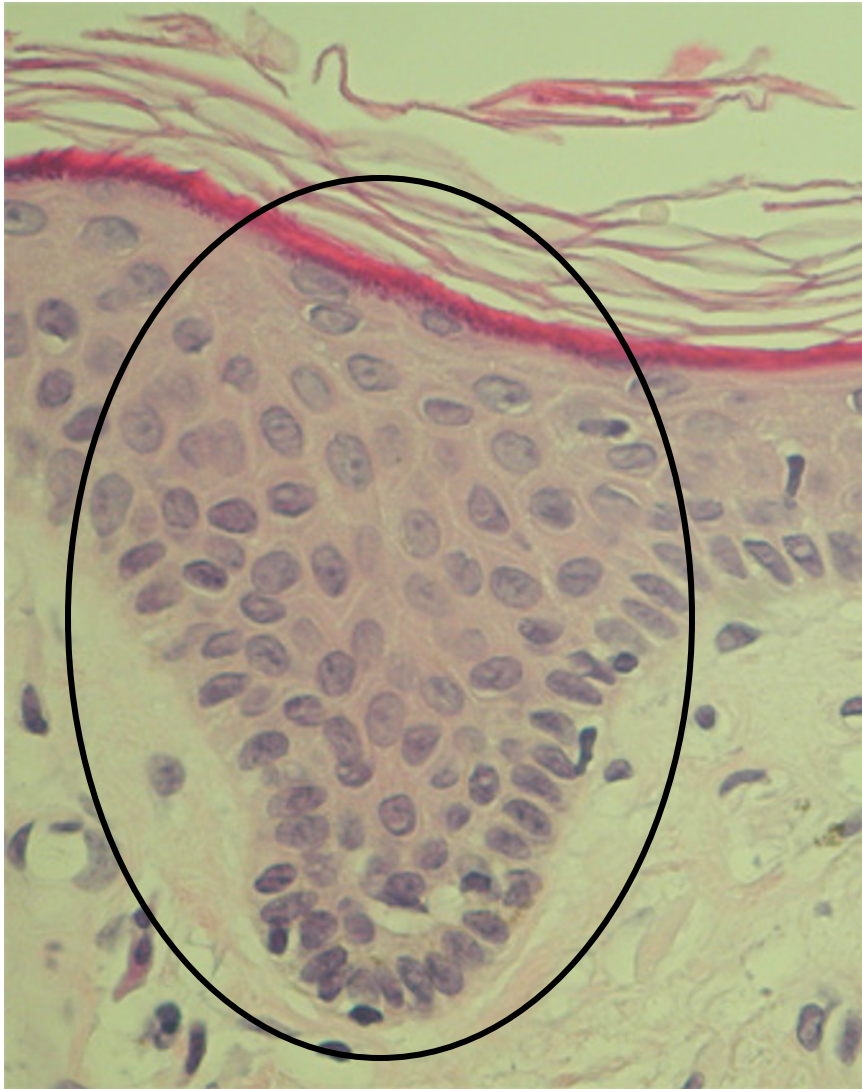


Karzinome: Histologische Typen

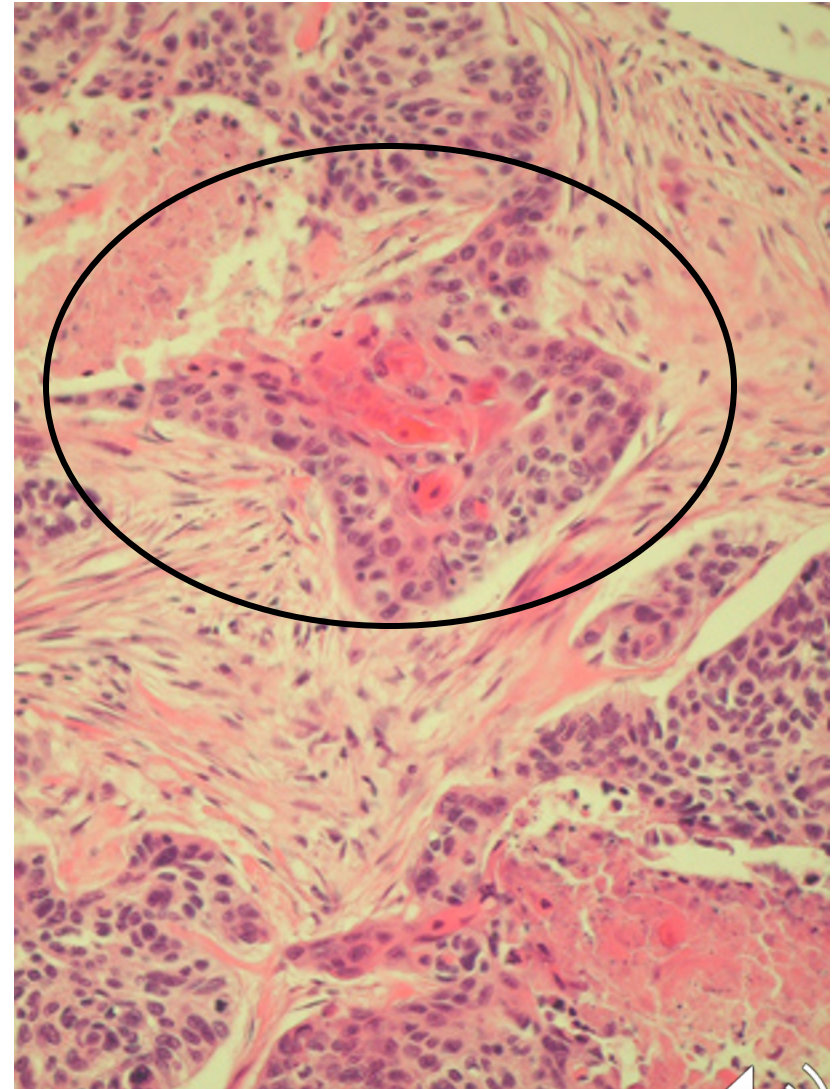
- **Plattenepithelkarzinom**
- Adenokarzinom
- Urothelkarzinom
- kleinzelliges Karzinom
- (anaplastisches, sarkomatoides Karzinom)
- Mischformen
- andere



Epitheliale Tumoren



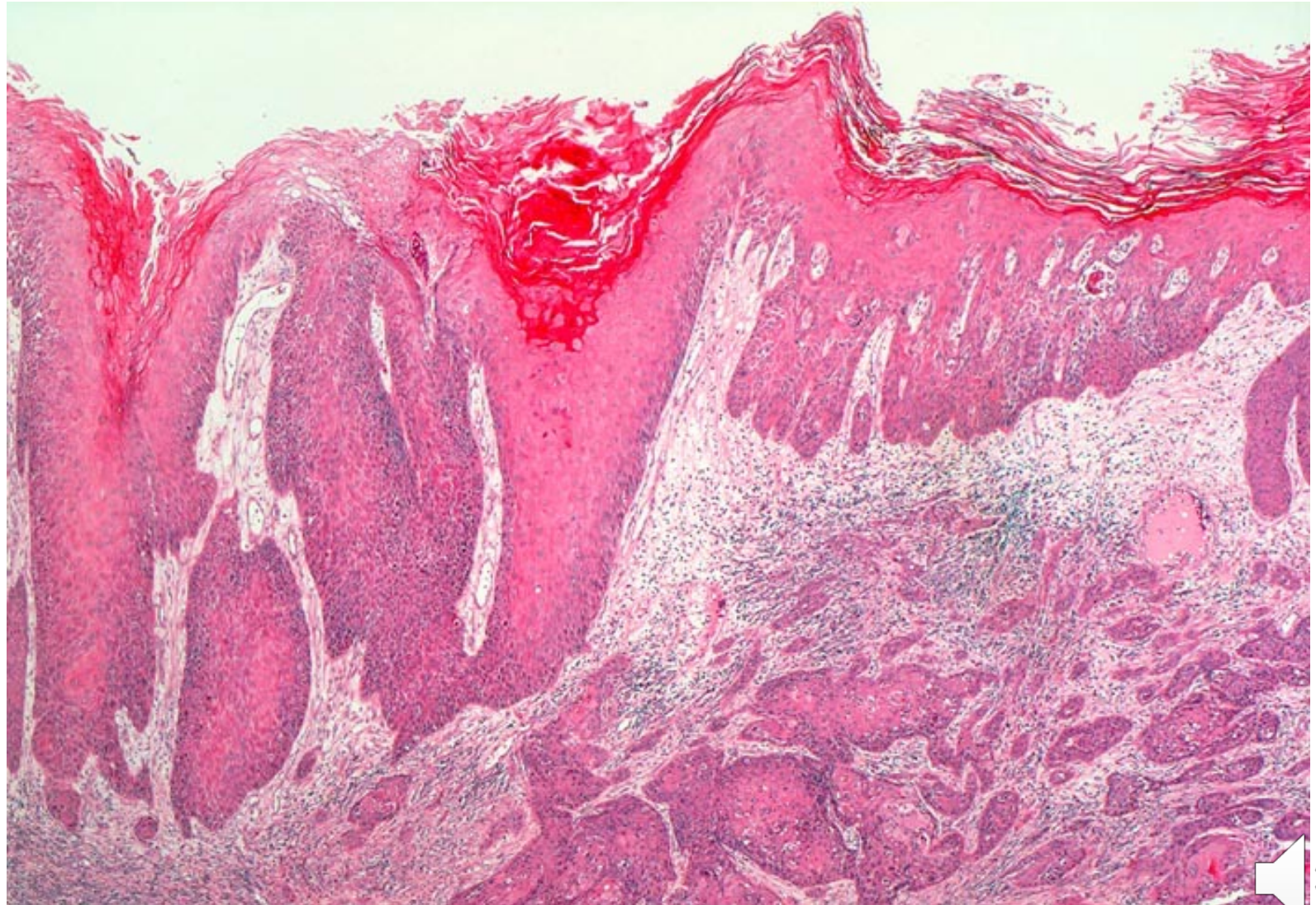
Normale Haut



Tumor der Haut



Plattenepithelkarzinome: Histologie



Normale Haut: Histologie



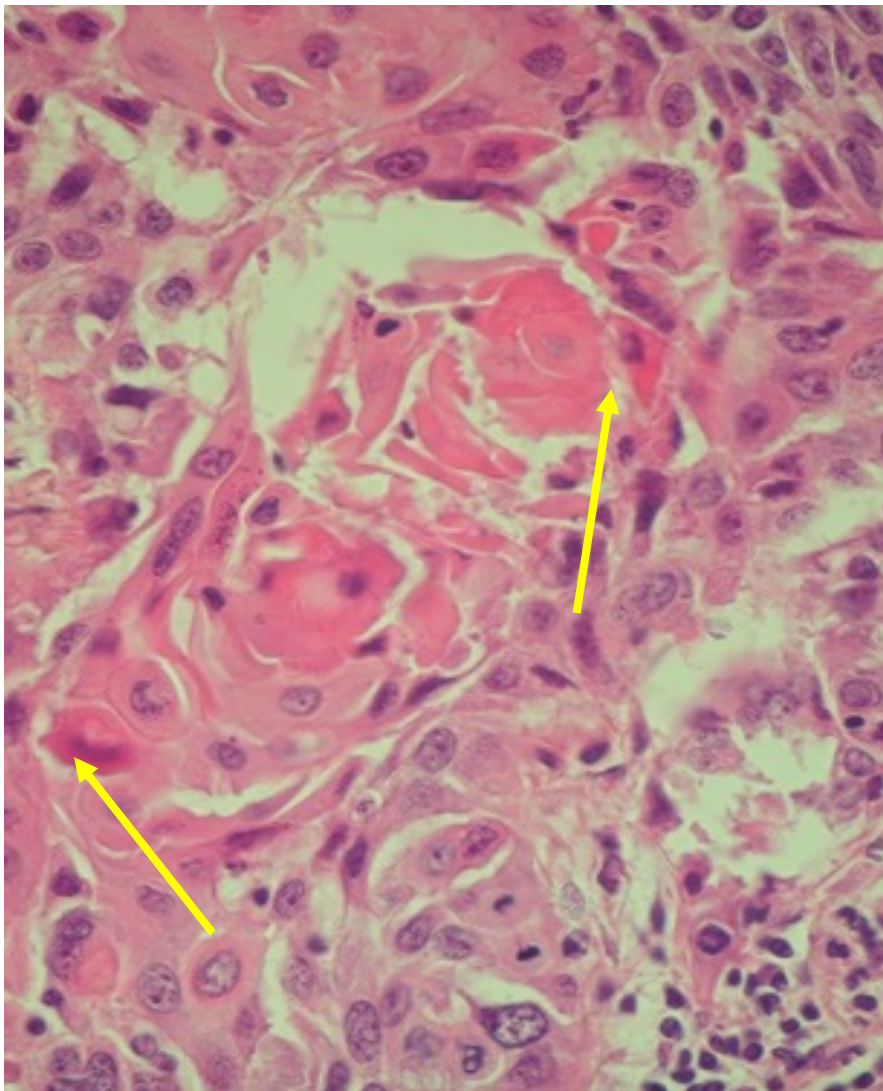
Verhornung



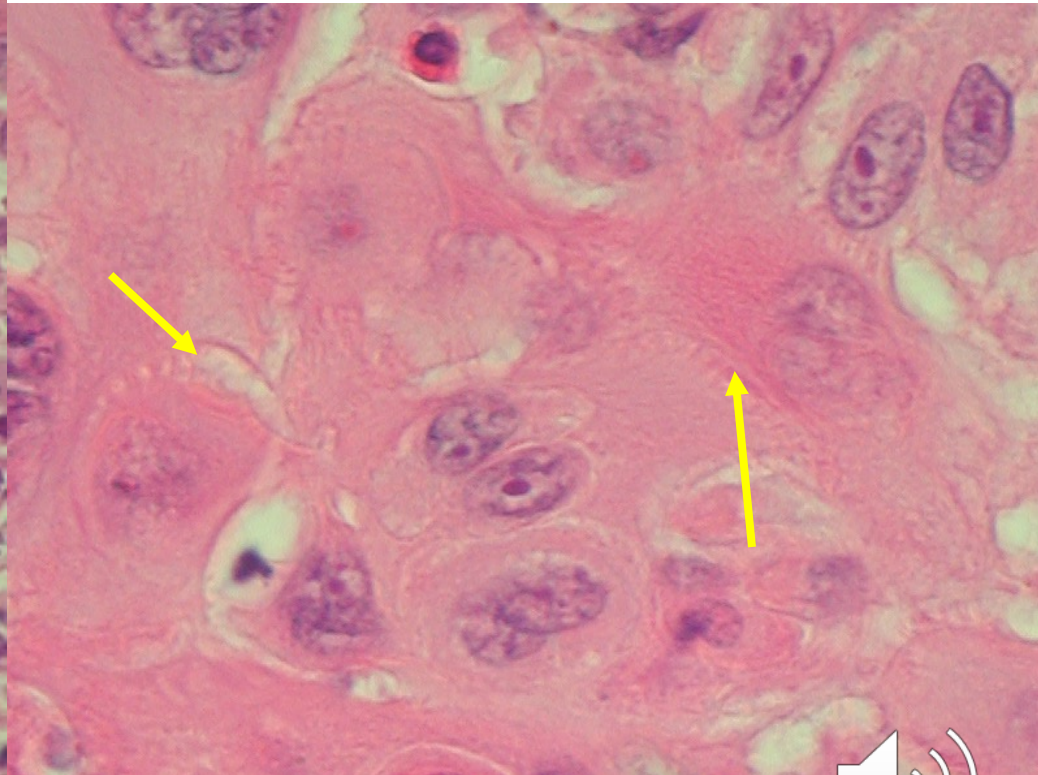
Interzellulärbrücken



Plattenepithelkarzinom: Histologie



Verhornung



Interzellulärbrücken



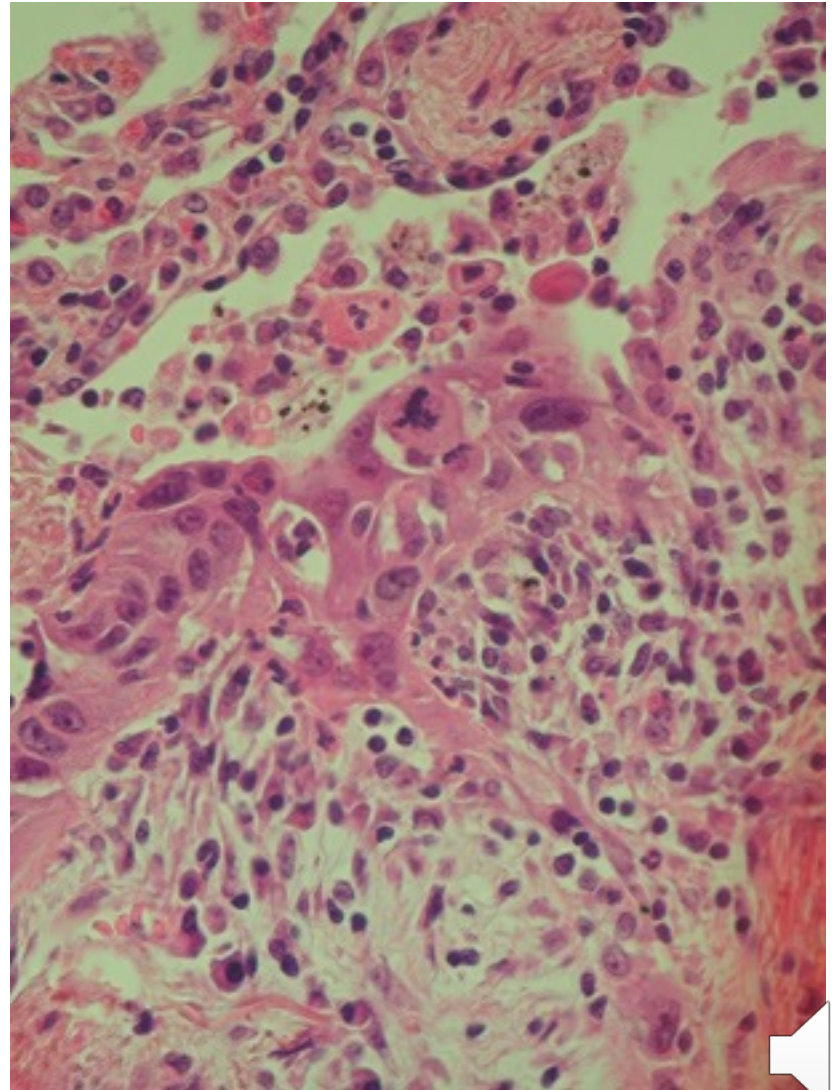
Plattenepithelkarzinome: Histologie

Histologische Kriterien:

- Verhornung
- Interzellulärbrücken

Untergruppen:

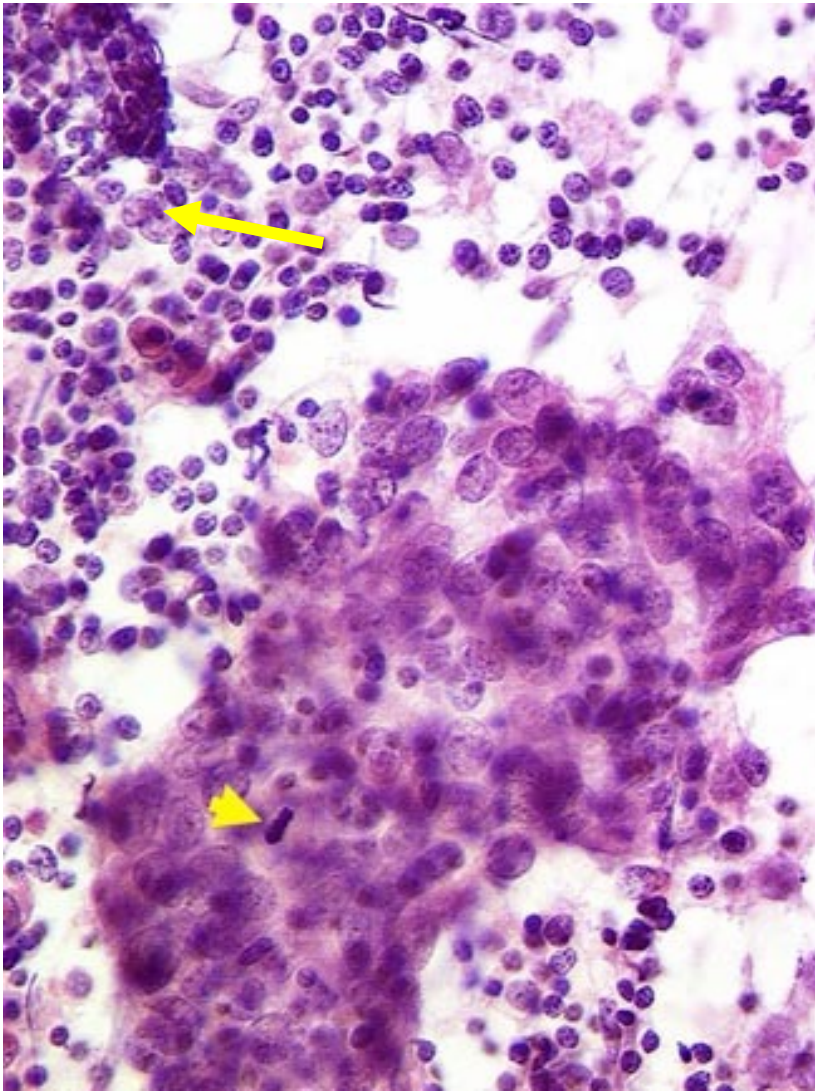
- verhornend
- nicht verhornend



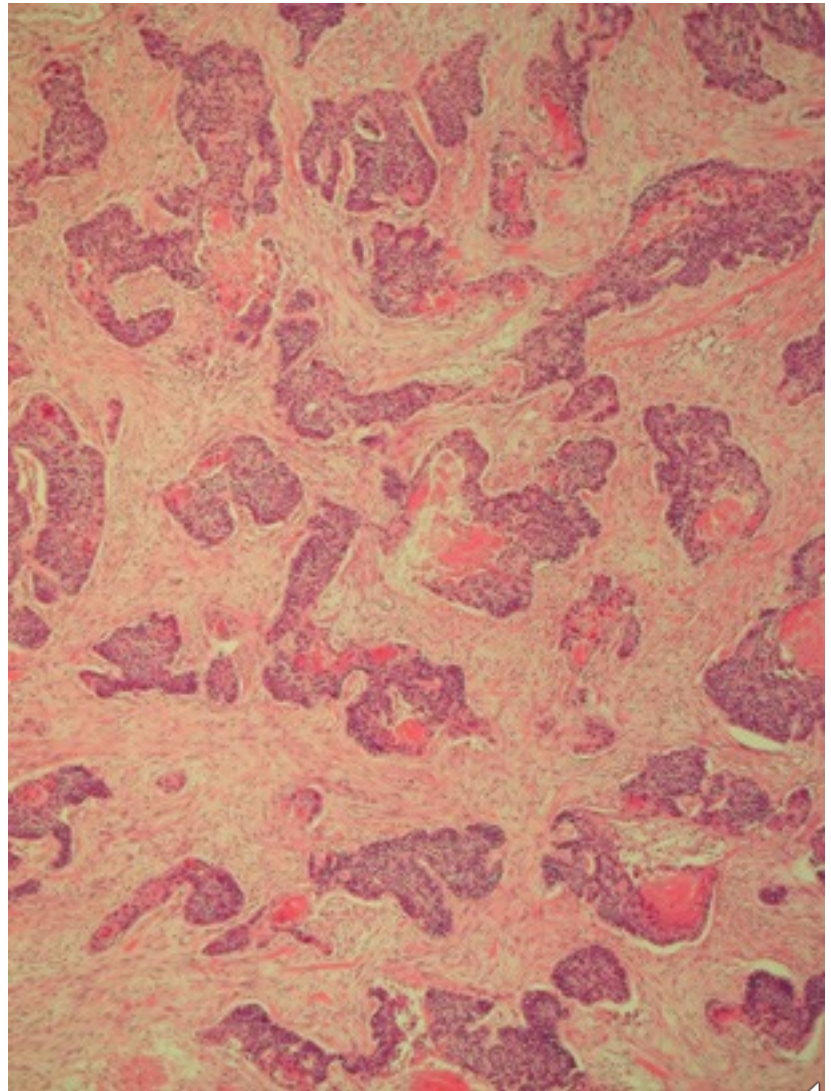
IN ATTACK, THE
LEGIONARIES EMPLOY
THE FORMIDABLE MILITARY
MANOEUVRE KNOWN
AS 'THE TORTOISE'.



Epitheltumoren: ZELL-VERBÄNDE



Zytologie



Histologie



Plattenepithelkarzinome: Ursprungsgorgane

- Mundhöhle
- Larynx
- Bronchus
- Oesophagus
- Rektum
- Cervix uteri
- Vagina
- Haut
- Vulva
- Penis
- Harnblase



Epitheliale Tumoren: Histologische Typen

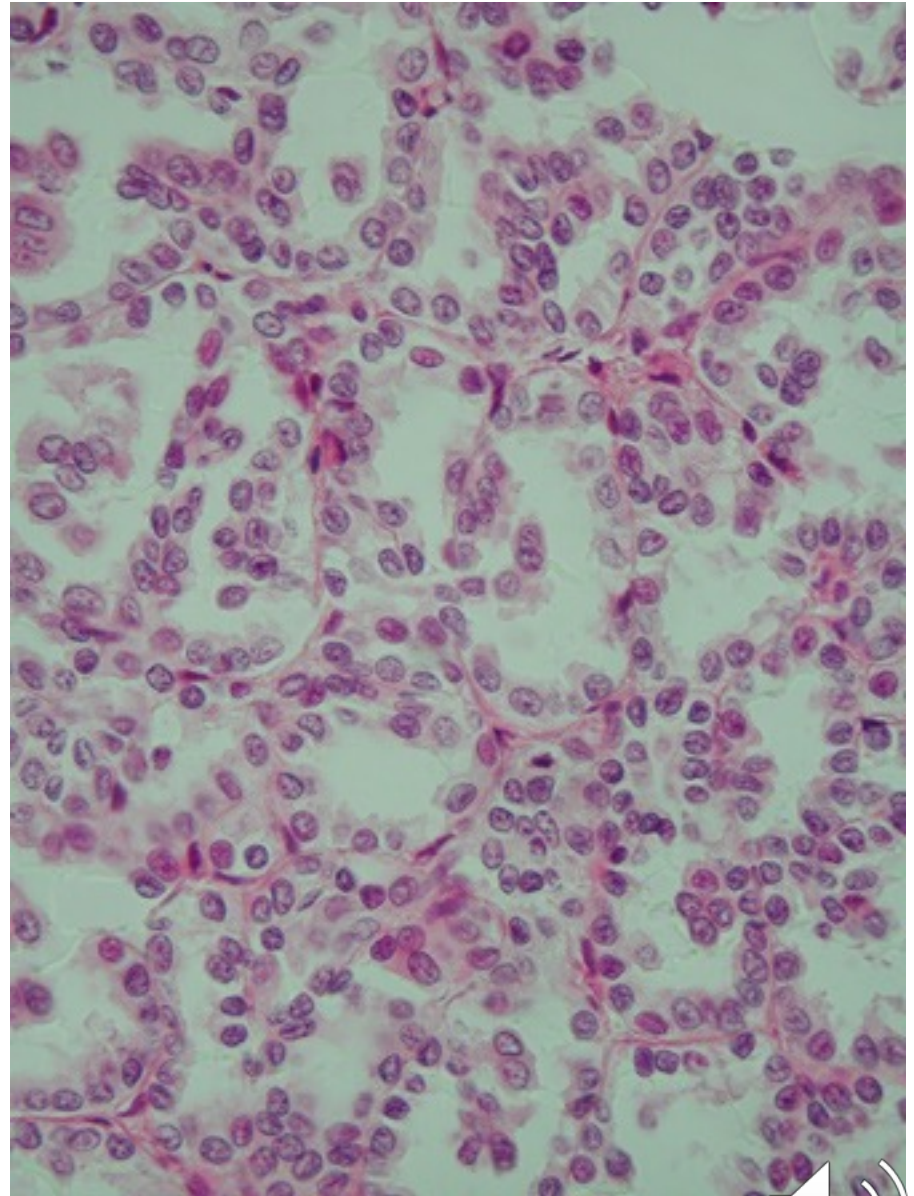
- Papillom/Plattenepithelkarzinom
- **Adenom/Adenokarzinom**
- Urothelpapillom/Urothelkarzinom

- kleinzelliges Karzinom
- Anaplastisches, sarkomatoides Karzinom
- Mischformen (z.B. adenosquamös Karzinom)



Adenom

- Def: Benigner, von glandulären oder anderen epithelialen Strukturen abstammender Tumor (unabhängig von der Bildung tubulärer oder glandulärer Strukturen)
- Vorkommen:
 - alle epithelialen Organe



Zystadenom

- Def:
Gutartige epitheliale
Tumoren mit Ausbildung
grosser Zysten
- Vorkommen:
 - Ovar (serös, muzinös)
 - (Pankreas)
 - andere



Seröses Zystadenom des Ovars 

Zystadenom

- Def:
Gutartige epitheliale
Tumoren mit Ausbildung
grosser Zysten
- Vorkommen:
 - Ovar (serös, muzinös)
 - (Pankreas)
 - andere



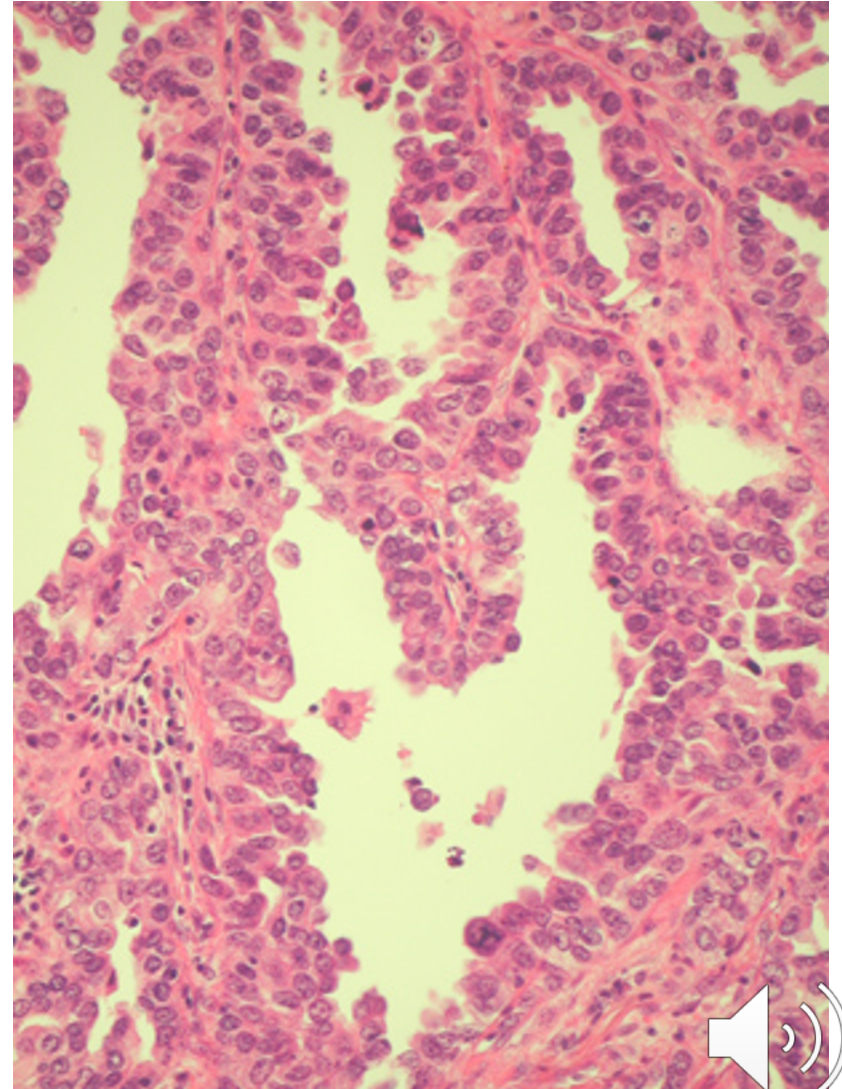
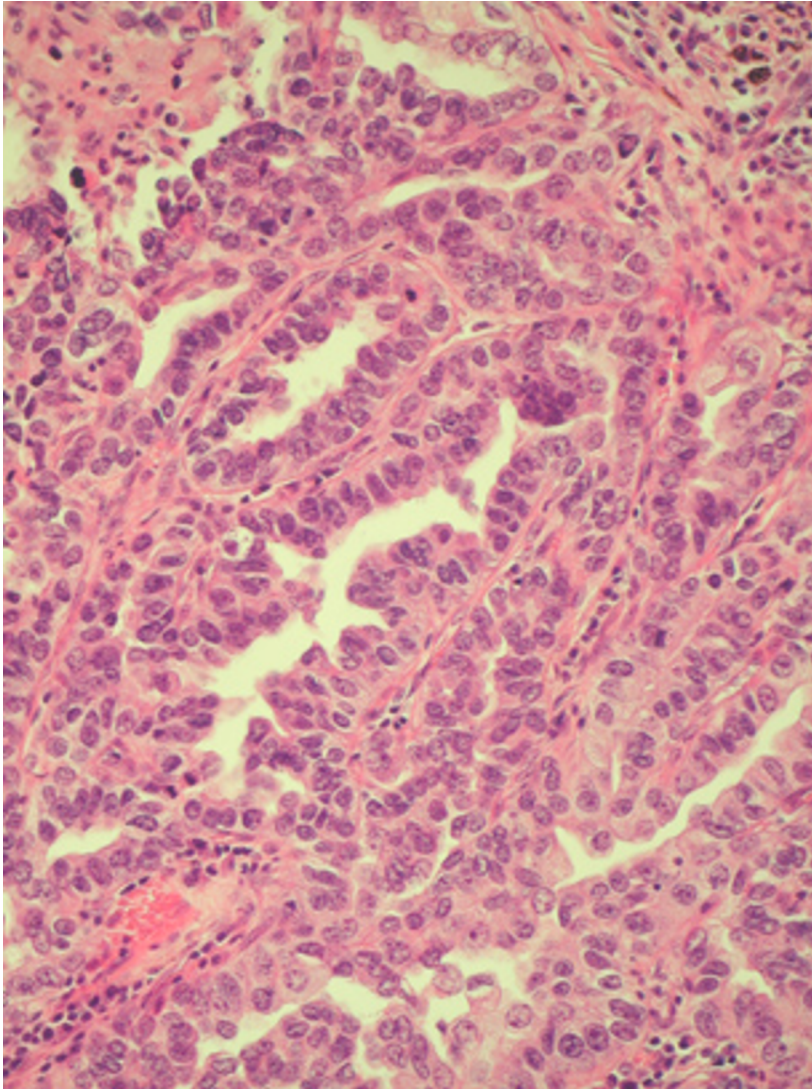
Seröses Zystadenom des Ovars

Adenokarzinome: Ursprungsgorgane

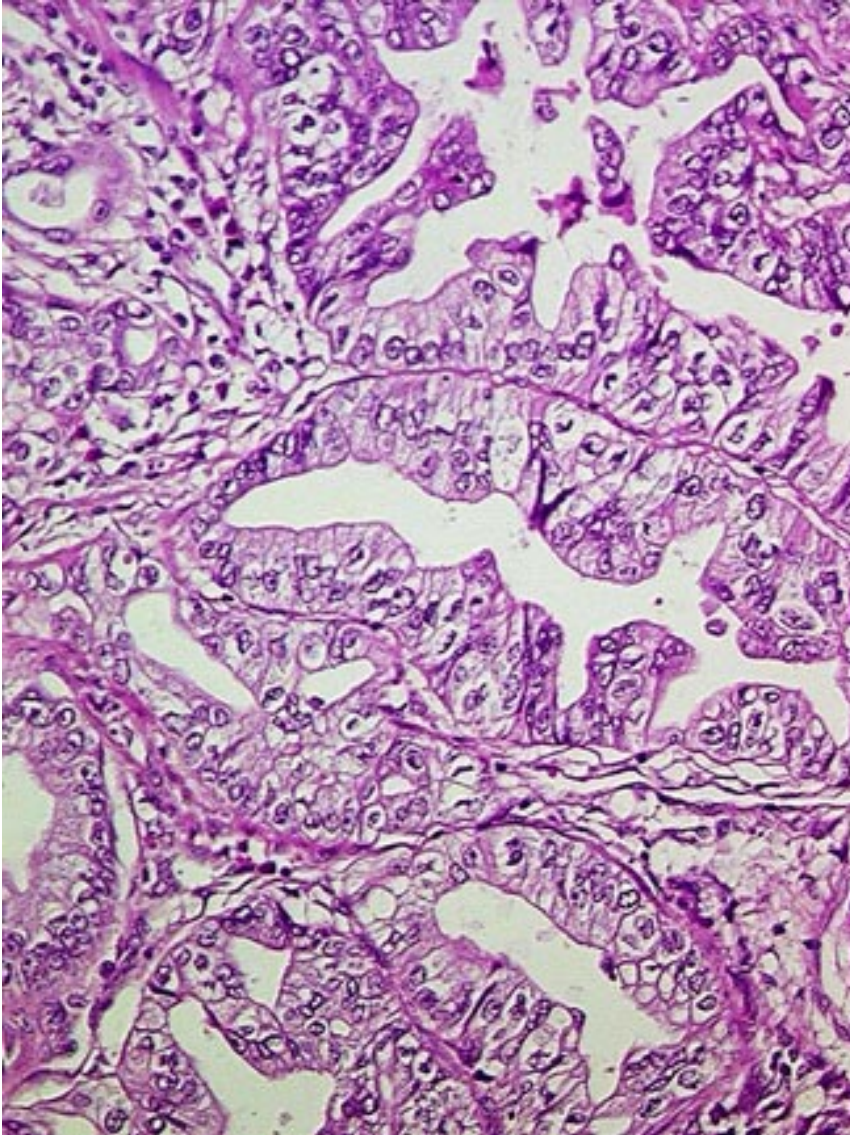
- Kolon
- Magen
- Dünndarm
- Pankreas
- Gallenblase
- Endometrium
- Ovar
- Mamma
- Speicheldrüsen
- Hautanhangsgebilde
- Bronchus
- Oesophagus



Adenokarzinome: Histologie



Adenokarzinome: Histologie



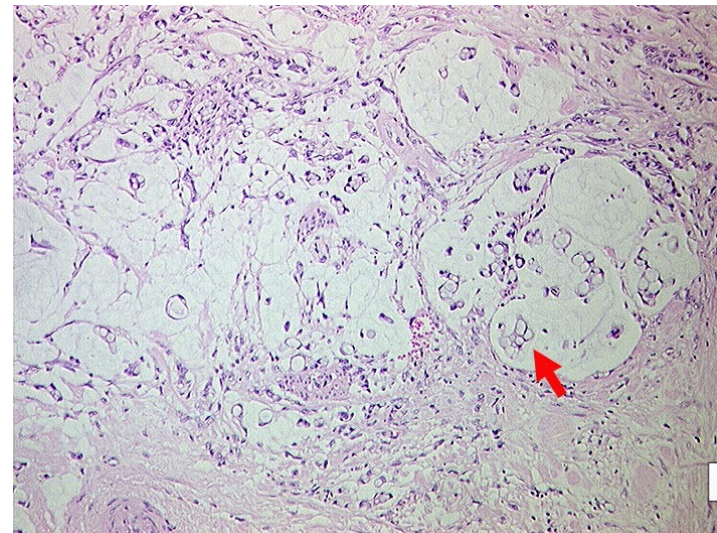
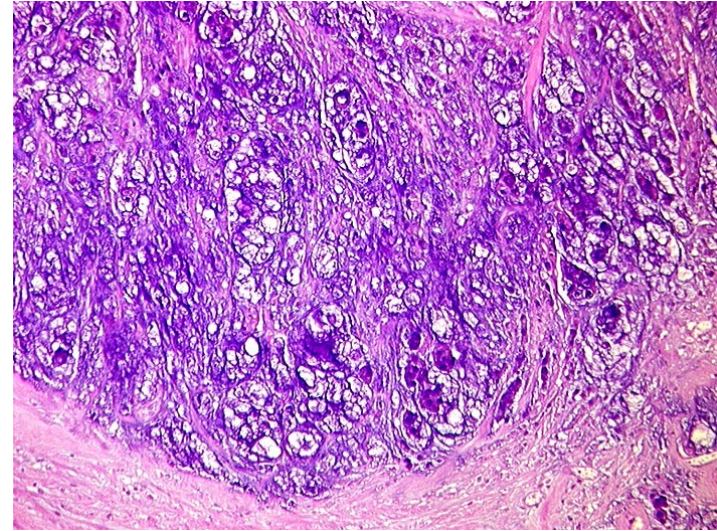
Adenokarzinome: Histologie

Histologische Kriterien:

- Lumen
- Schleimbildung

Untergruppen:

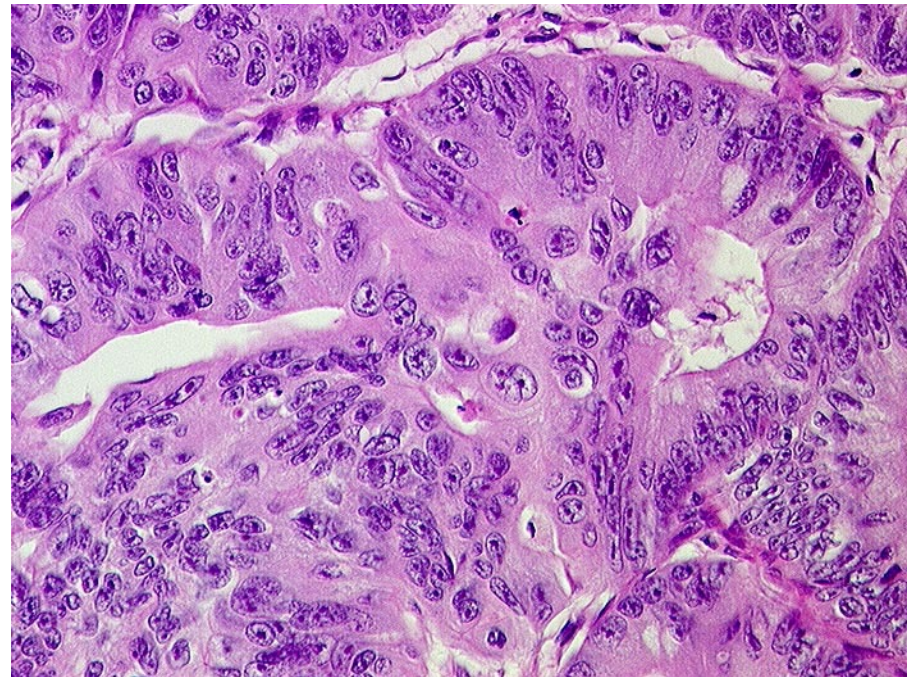
- nicht verschleimend
- verschleimend



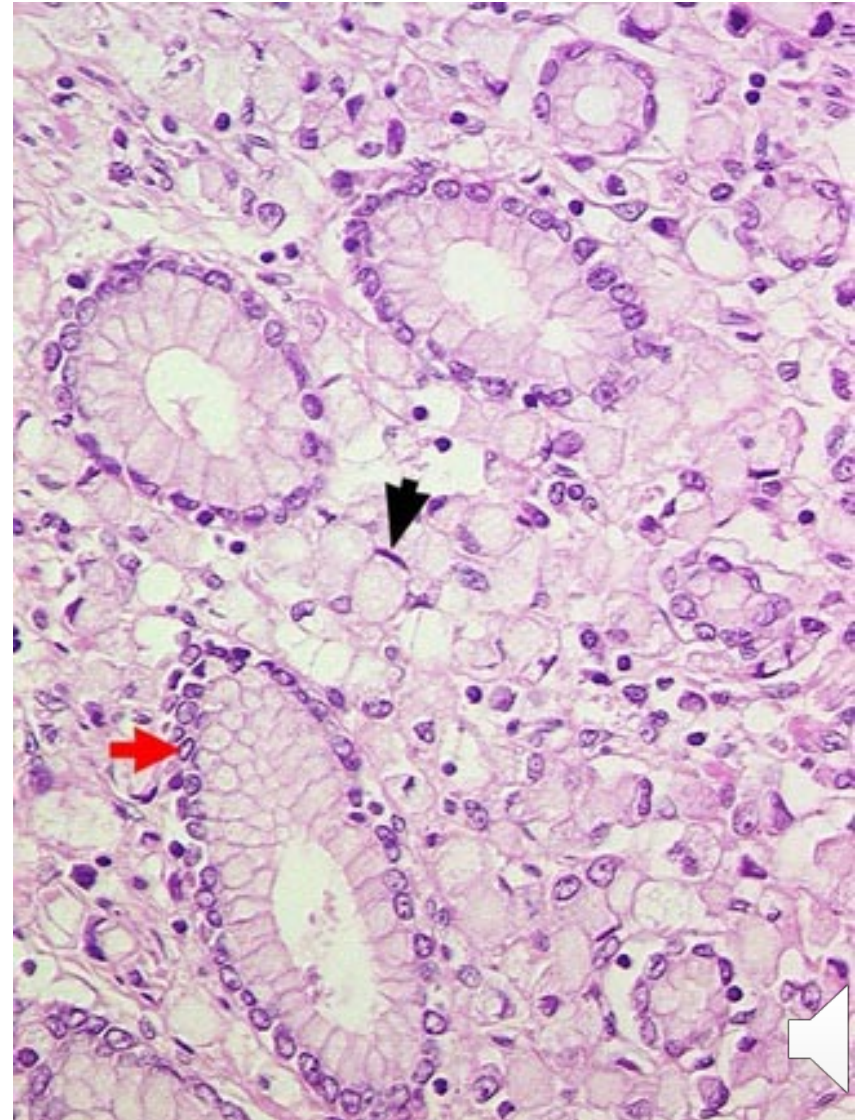
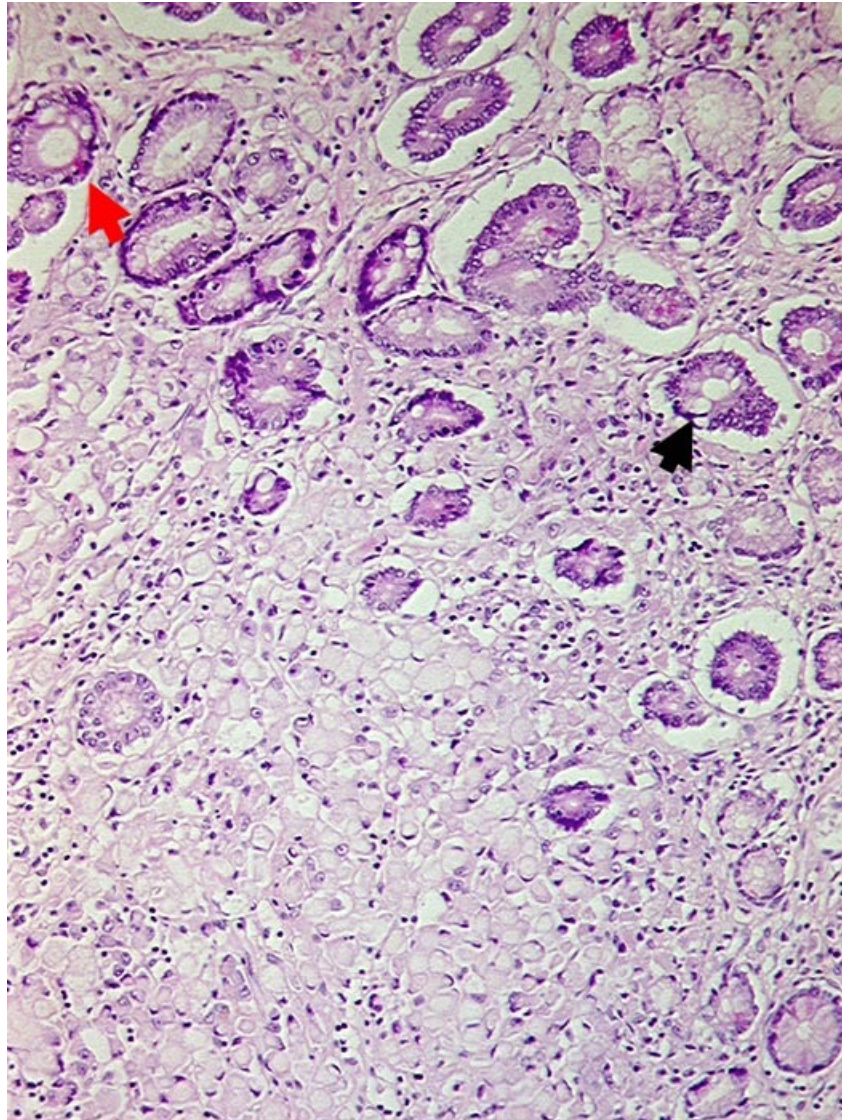
Schleimbildung in Adenokarzinomen

Schleimbildung

- kein Schleim
- wenig Schleim
- viel intrazellulärer Schleim
- viel extrazellulärer Schleim



Adenokarzinom: Viel intrazelluläre Schleimbildung



Adenokarzinom: Viel intrazelluläre Schleimbildung

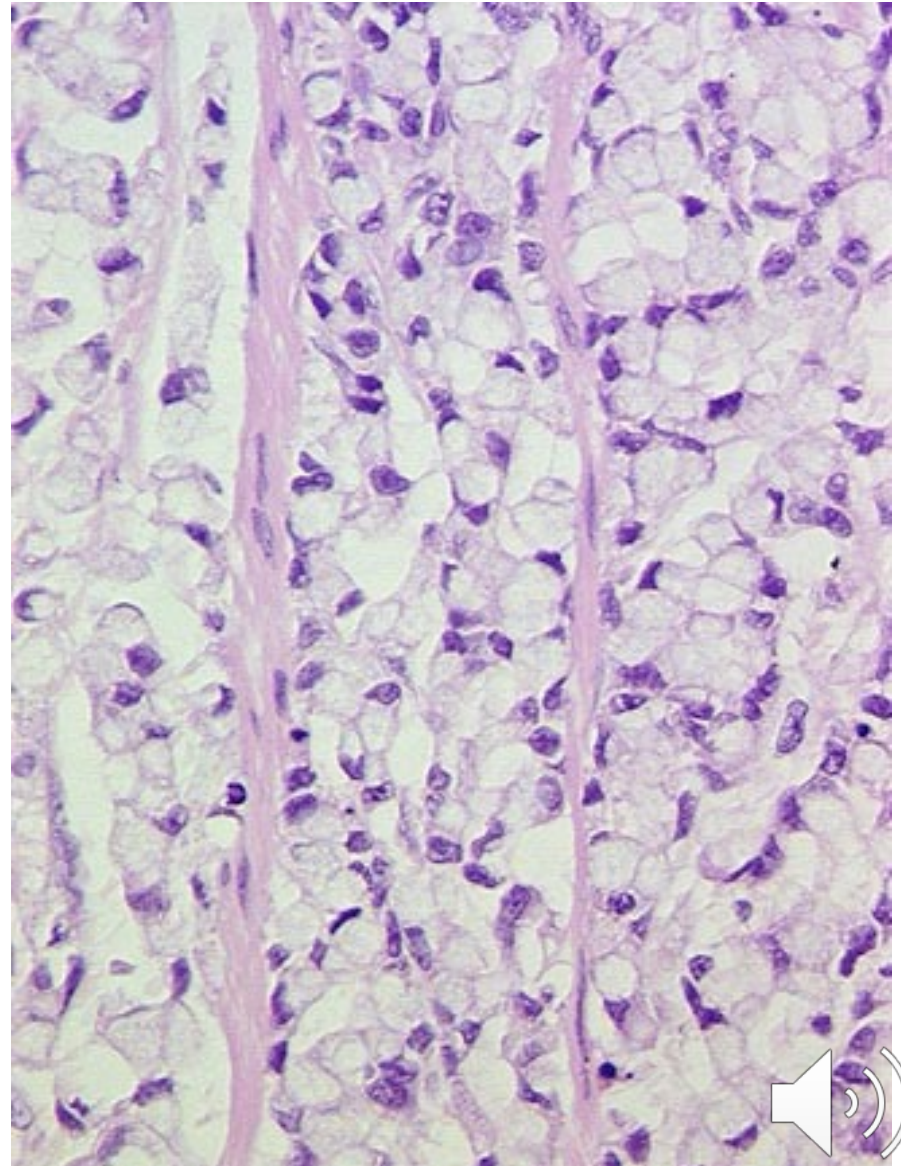


Siegelringzellen!

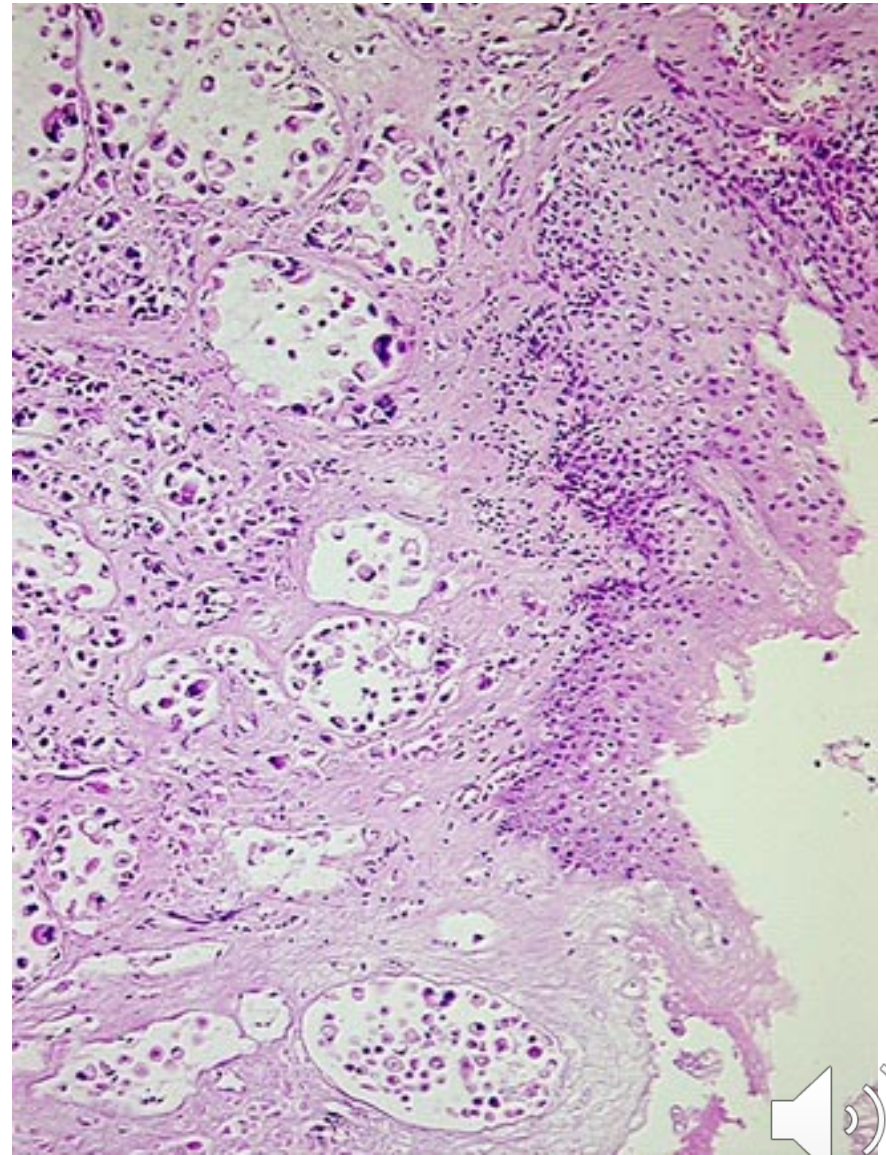
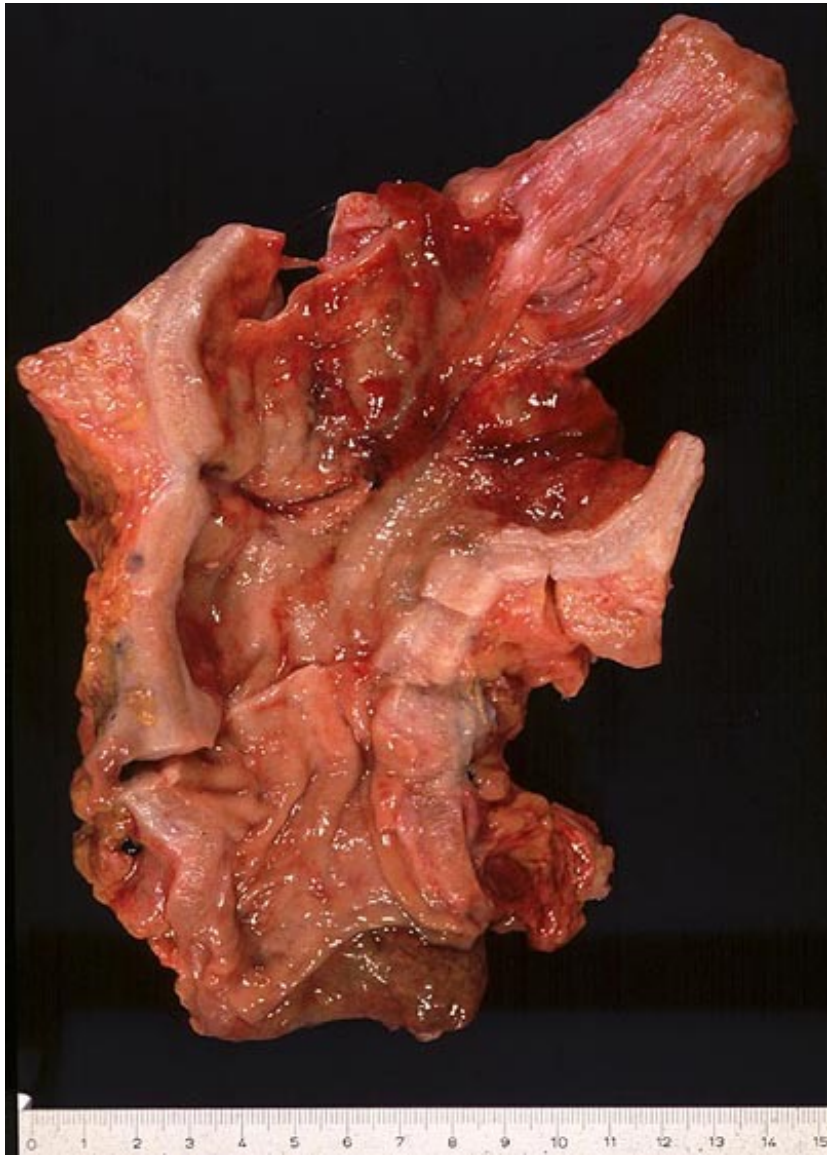


Siegelringzell-Karzinome

- **Vorkommen**
 - Magen
 - Mamma
 - Andere Organe
- **Magen**
 - Diffuser Typ n. Lauren
 - Linitis plastica
 - Oft ausgedehnt



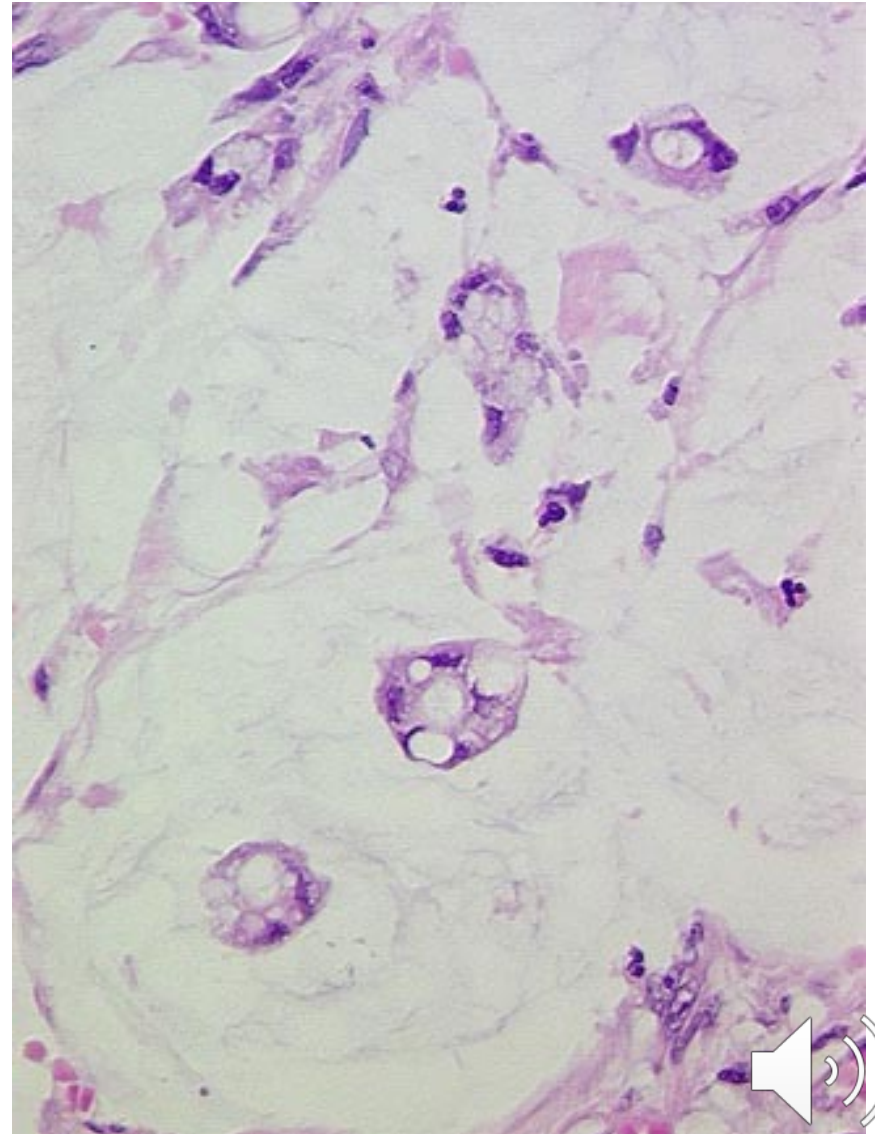
Linitis plastica des Magens



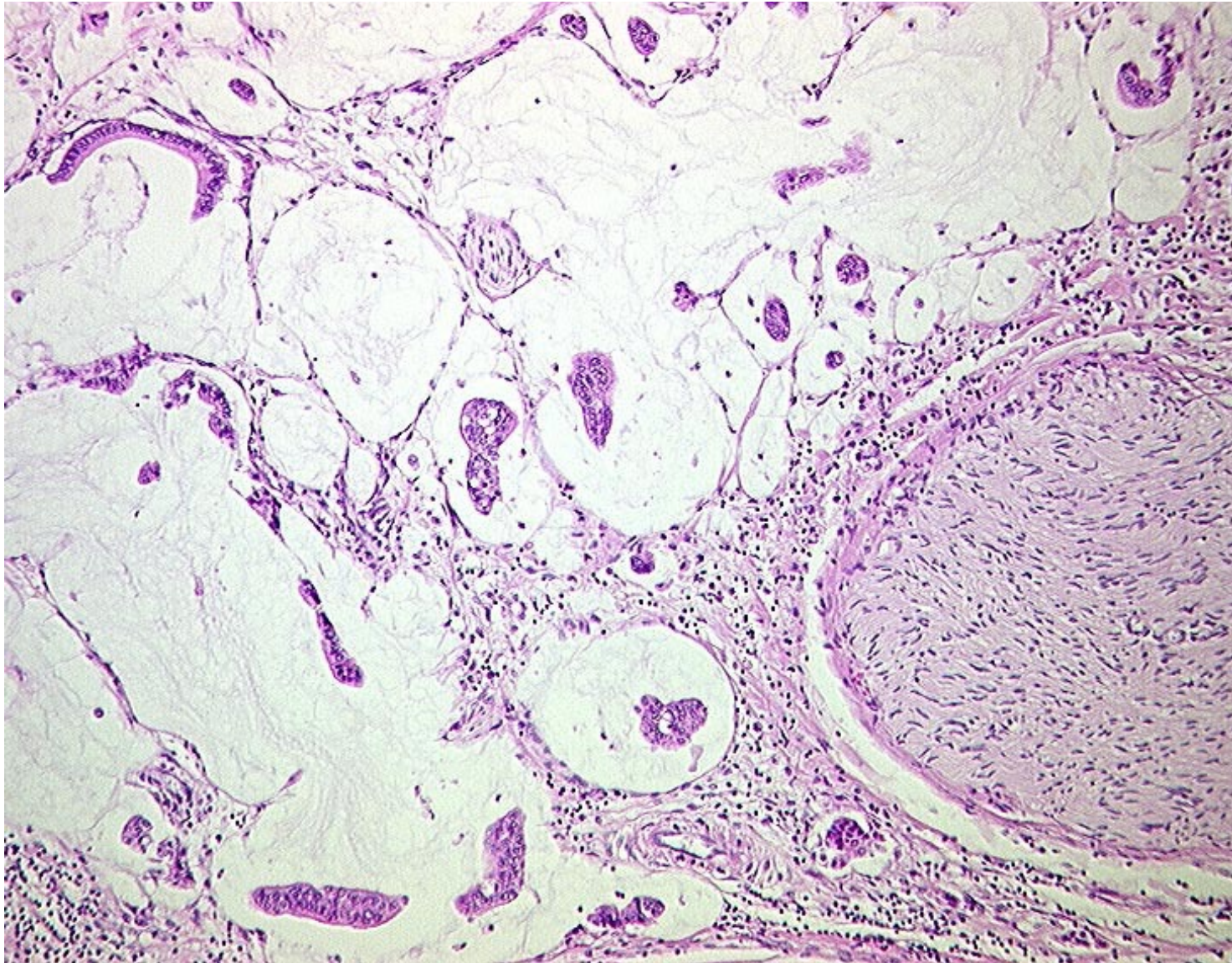
Schleimbildung in Adenokarzinomen

Schleimbildung

- kein Schleim
- wenig Schleim
- viel intrazellulärer Schleim
- viel extrazellulärer Schleim**

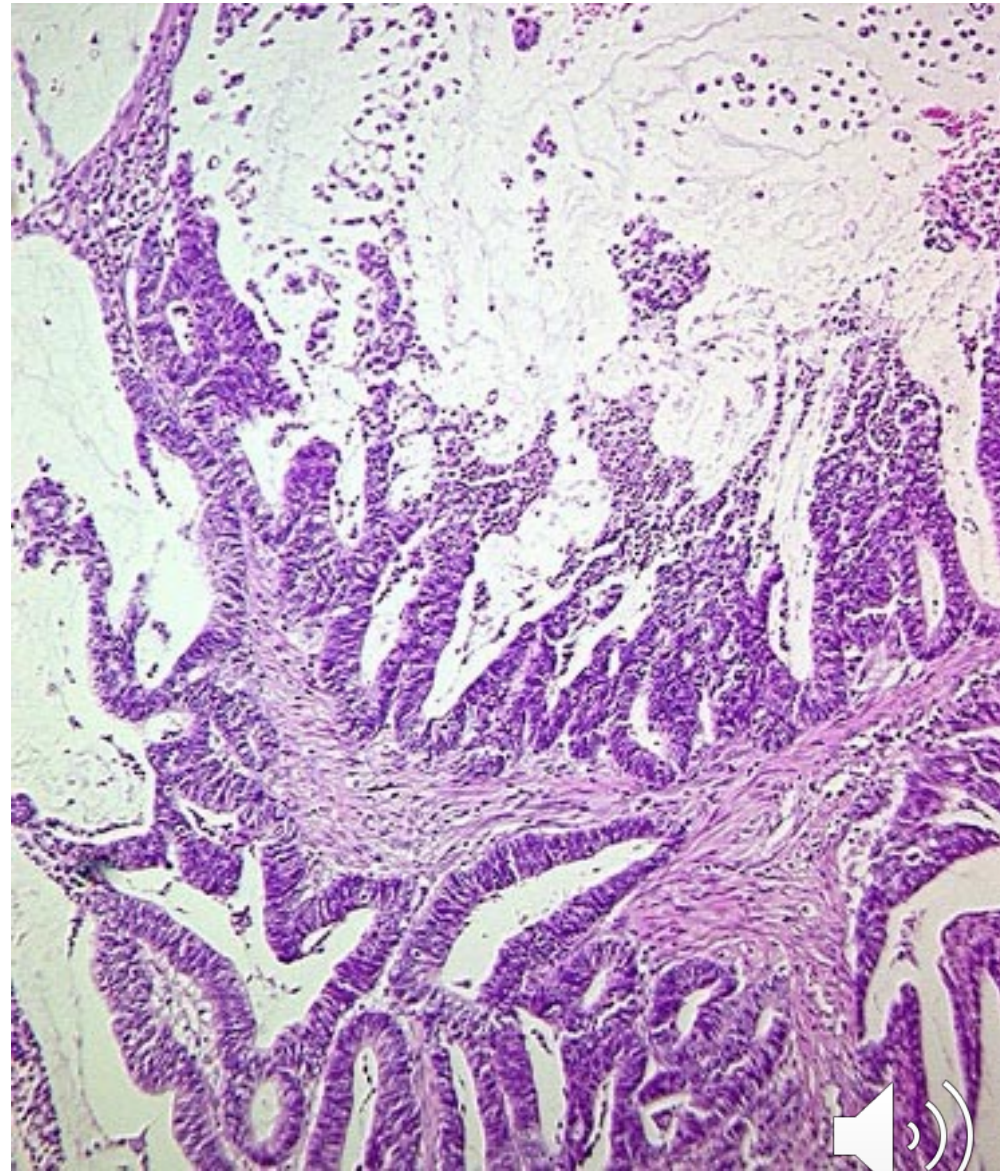


Adenokarzinom: Viel extrazelluläre Schleimbildung (Muzinöses Karzinom)



Muzinöse Adenokarzinome

- **Vorkommen**
 - Mamma
 - Kolon
 - Andere Organe
- **Besonderes**
 - Oft muzinöse Anteile in „konventionellen“ Adenokarzinomen



Muzinöses Mammakarzinom

Hf:

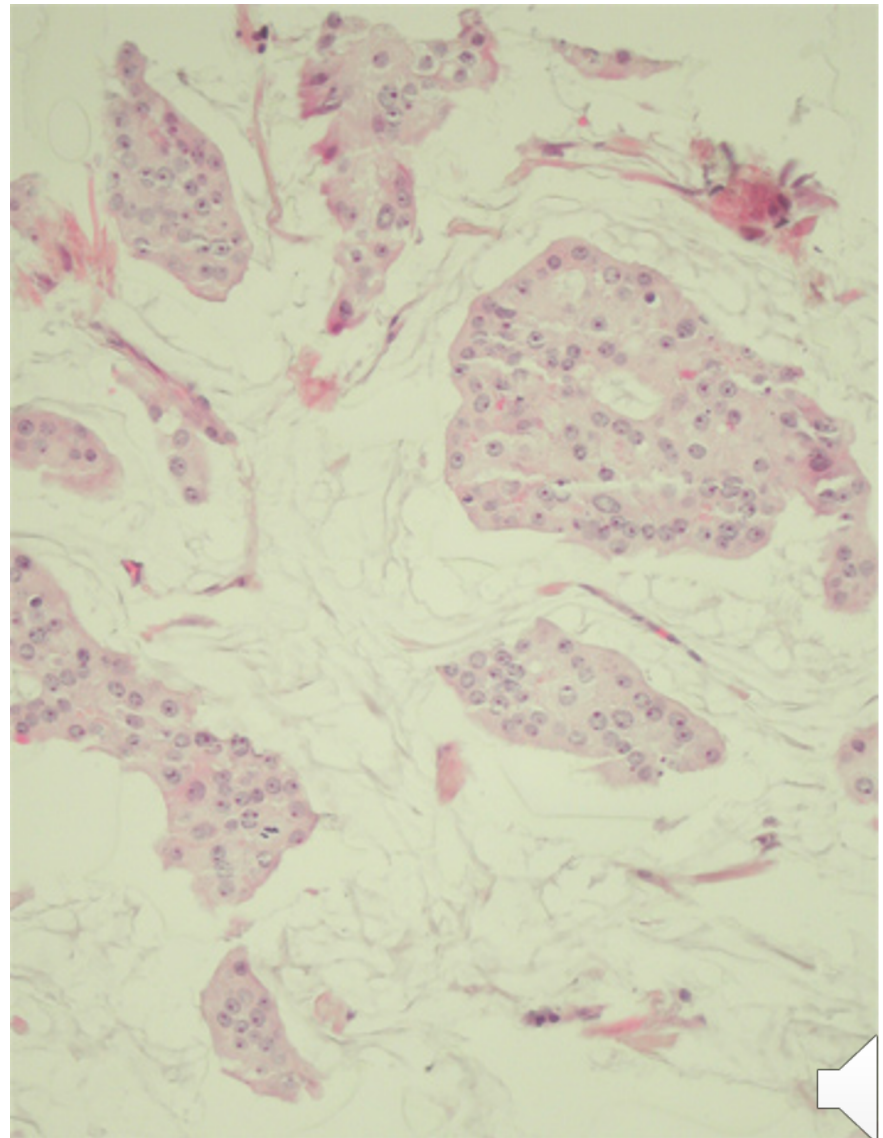
2% der Mamma Ca

Def:

>75% muzinöse
Wuchsform

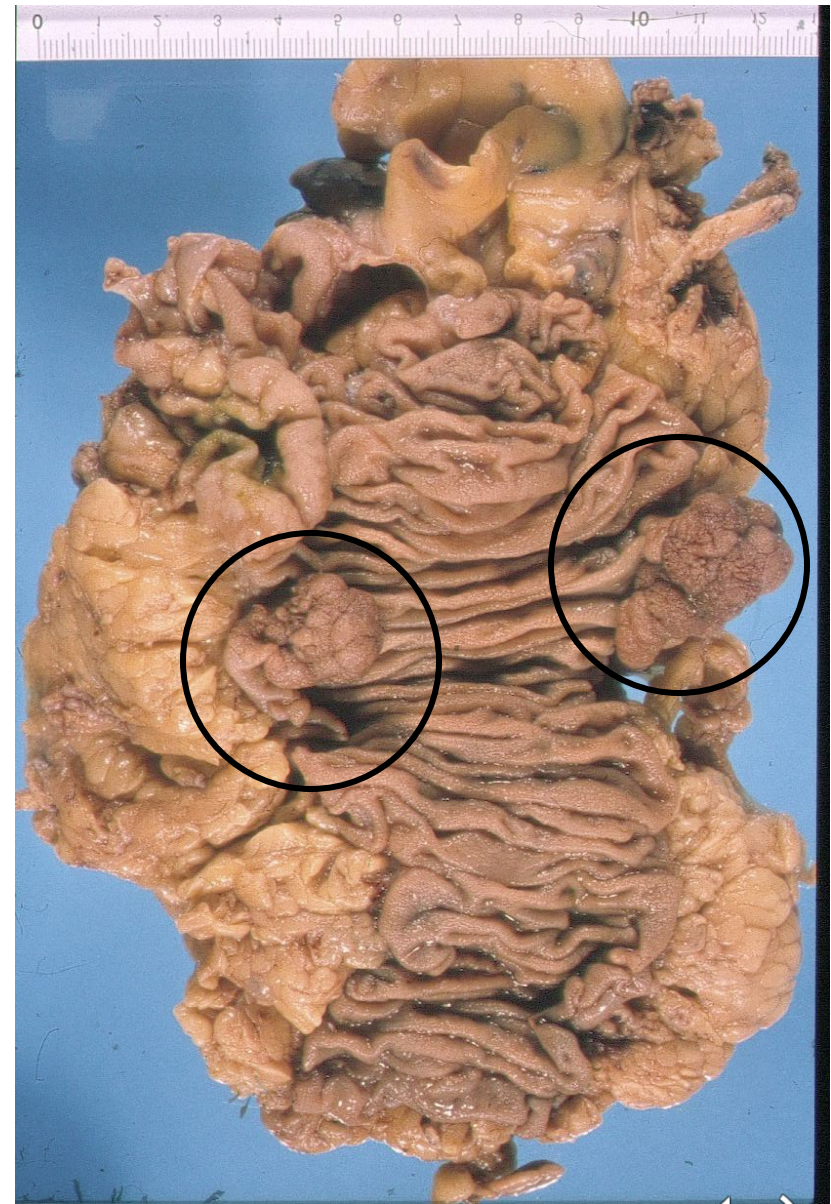
Bed:

Gute Prognose
ca. 20% nodal positiv
(alle Ca: 50%)



„Polyp“?

- **Def:** Zu einer makroskopisch sichtbaren Vorwölbung über eine Schleimhautoberfläche führender Prozess.
- **Praktisch:** Begriff nur für gutartige Läsionen (entzündlich/neoplastisch) verwendet.
- **Vorkommen:**
 - Darmtrakt
 - andere



Dickdarm-“Polypen”



Histologie von Tumoren: Wuchsform

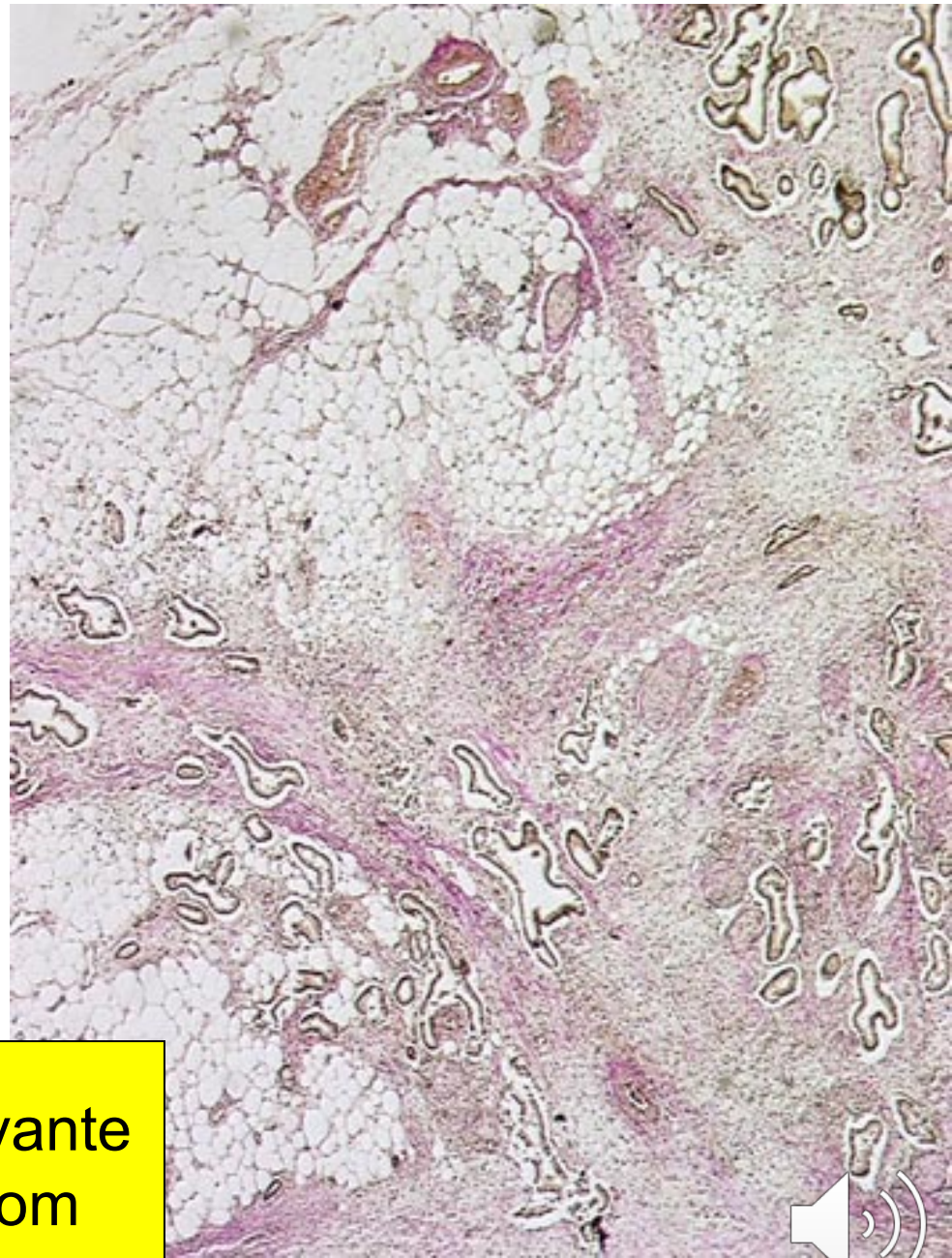
Adenokarzinome:

- tubulär
- papillär
- kribriform
- trabekulär
- Mischformen** (z.B. tubulo-papillär)



Tubuläres Wachstum

„invasive
Drüschläuche“

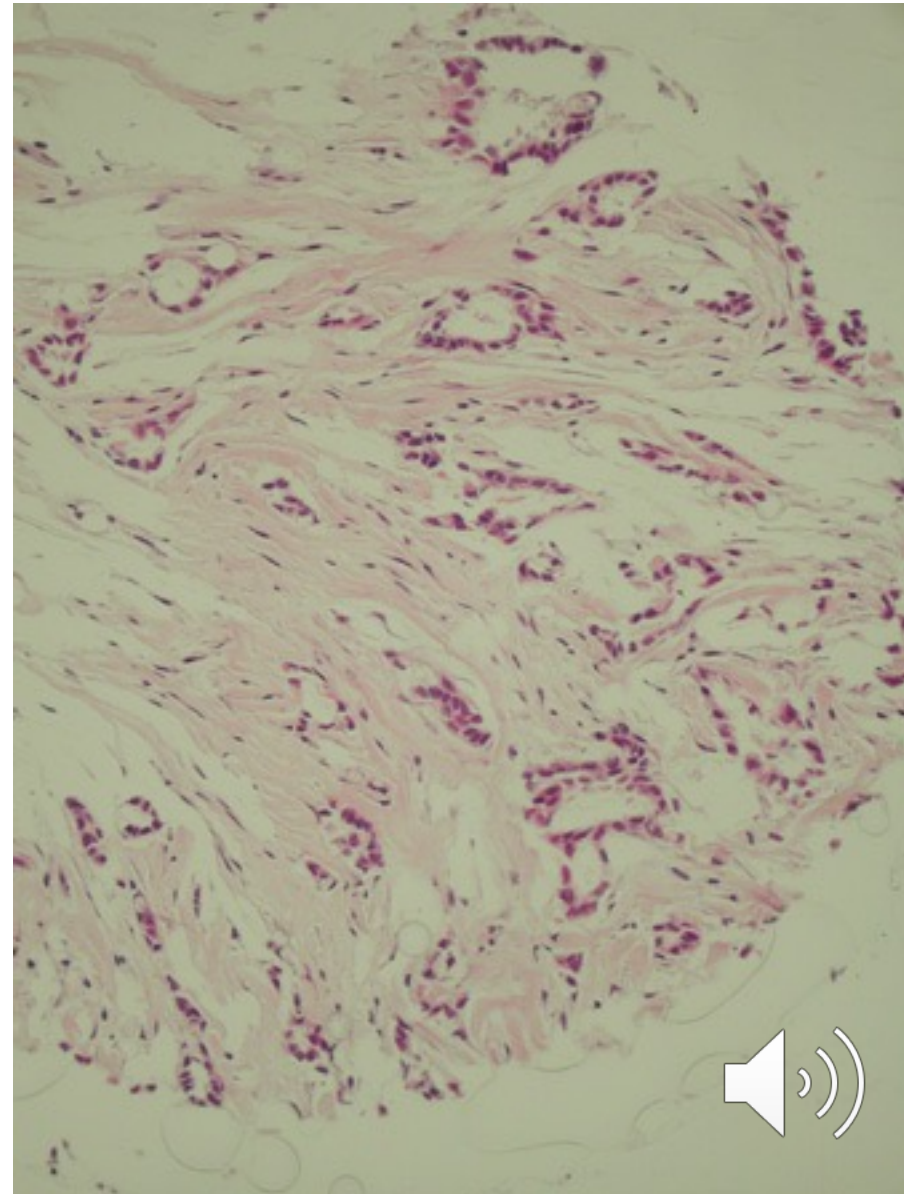


Bedeutung: prognostisch relevante
Untergruppe Mammakarzinom



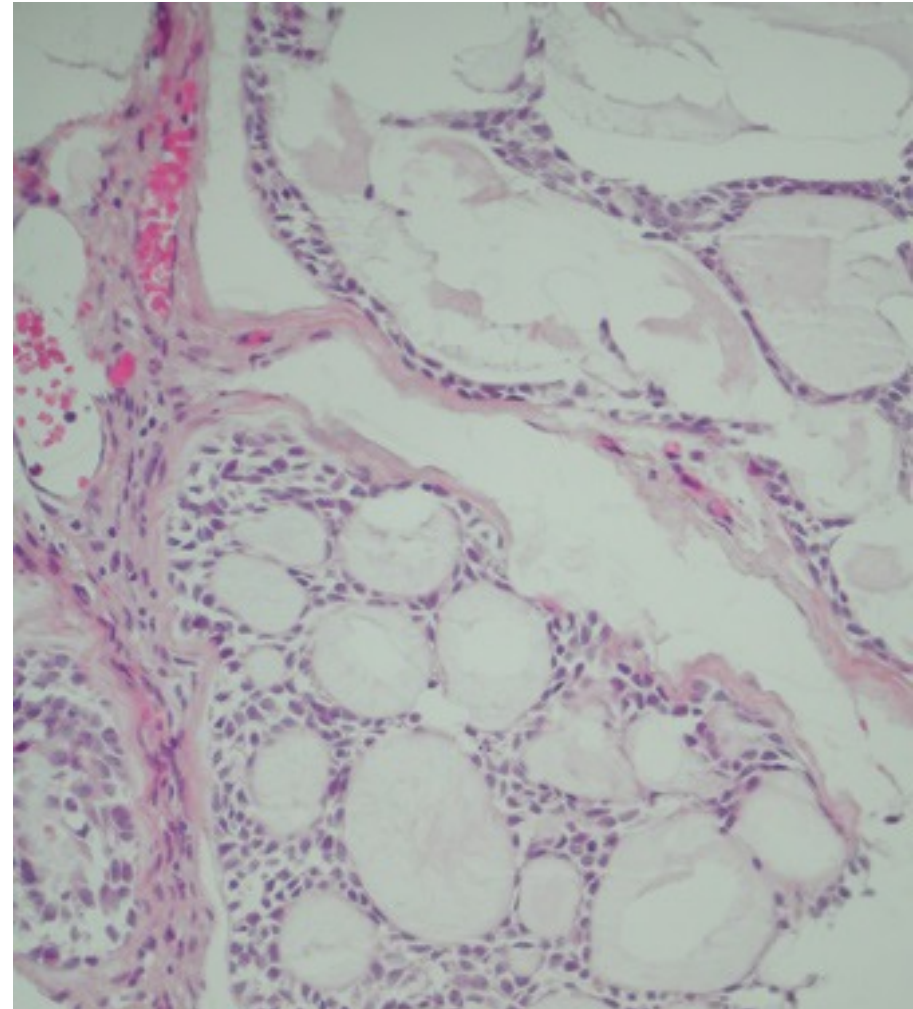
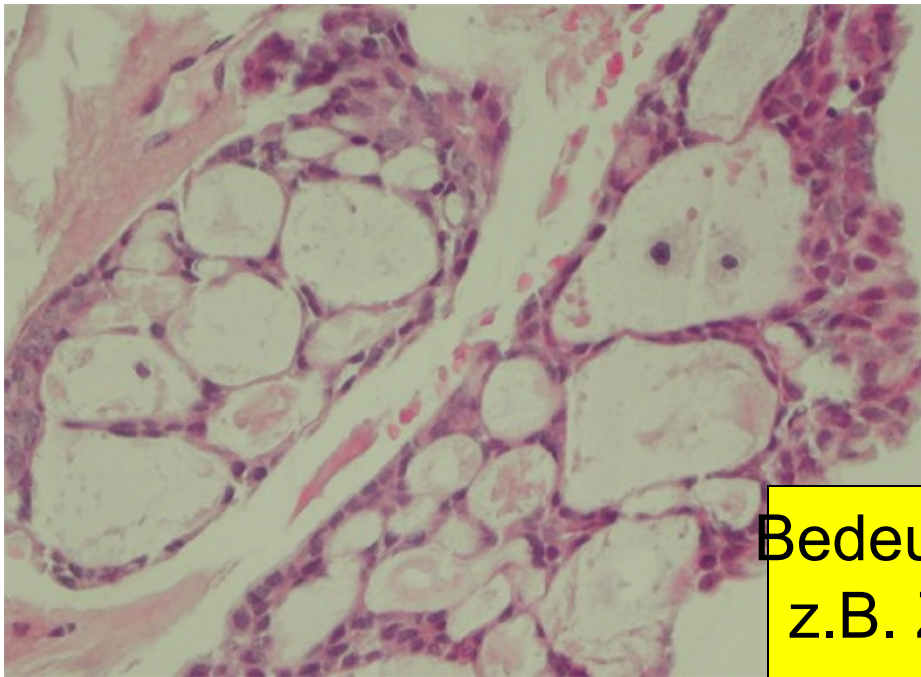
Mamma: tubuläres Karzinom

- **Hf:**
2% aller Mamma Ca
8% der Mamma Ca <1cm
- **Def:**
>75% der Tumormasse sind
Drüsenschläuche mit Lumina
- **Praktisch:**
besonders gute Prognose
(hochdifferenzierter Tumor)
- **Selten LK Meta:**
tubuläre Mamma-Ca: 9%!



Kribriformes Wachstum

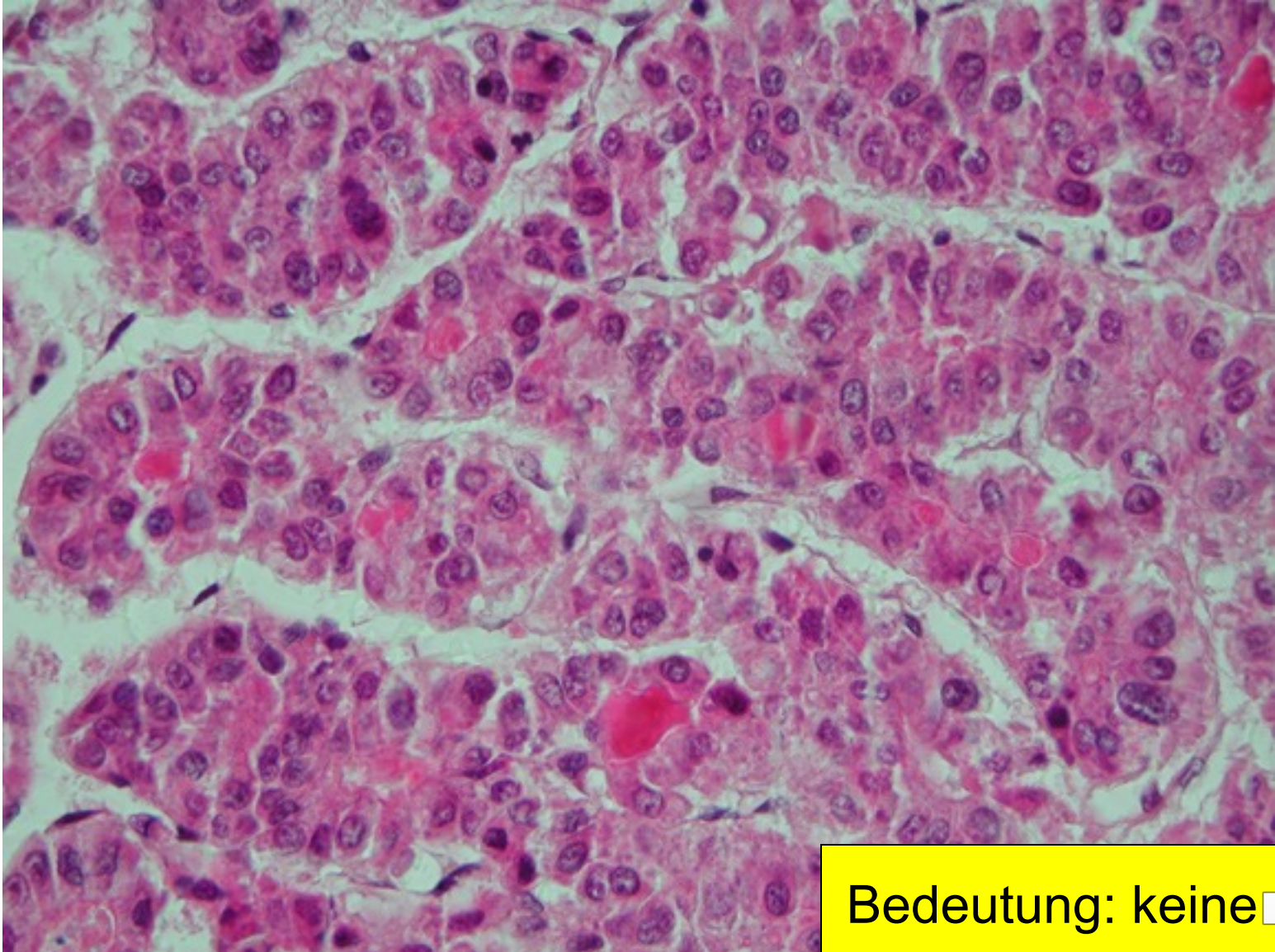
„solid mit Lumina“



Bedeutung: diagnostisches Merkmal:
z.B. Zylindrom, Unterform Mamma-
Karzinom



Trabekuläres Wachstum



Bedeutung: keine



Papilläres Wachstum

Papille:

- Fibrovaskulärer Stiel
- Epithelbedeckung

Häufig:

- Psammomkörper
(=dystrophe Verkalkung
abgestorbener Papillen)
- Schaumzellen



Bedeutung: prognostisch und
biologische relevante Tumor-
Untergruppen

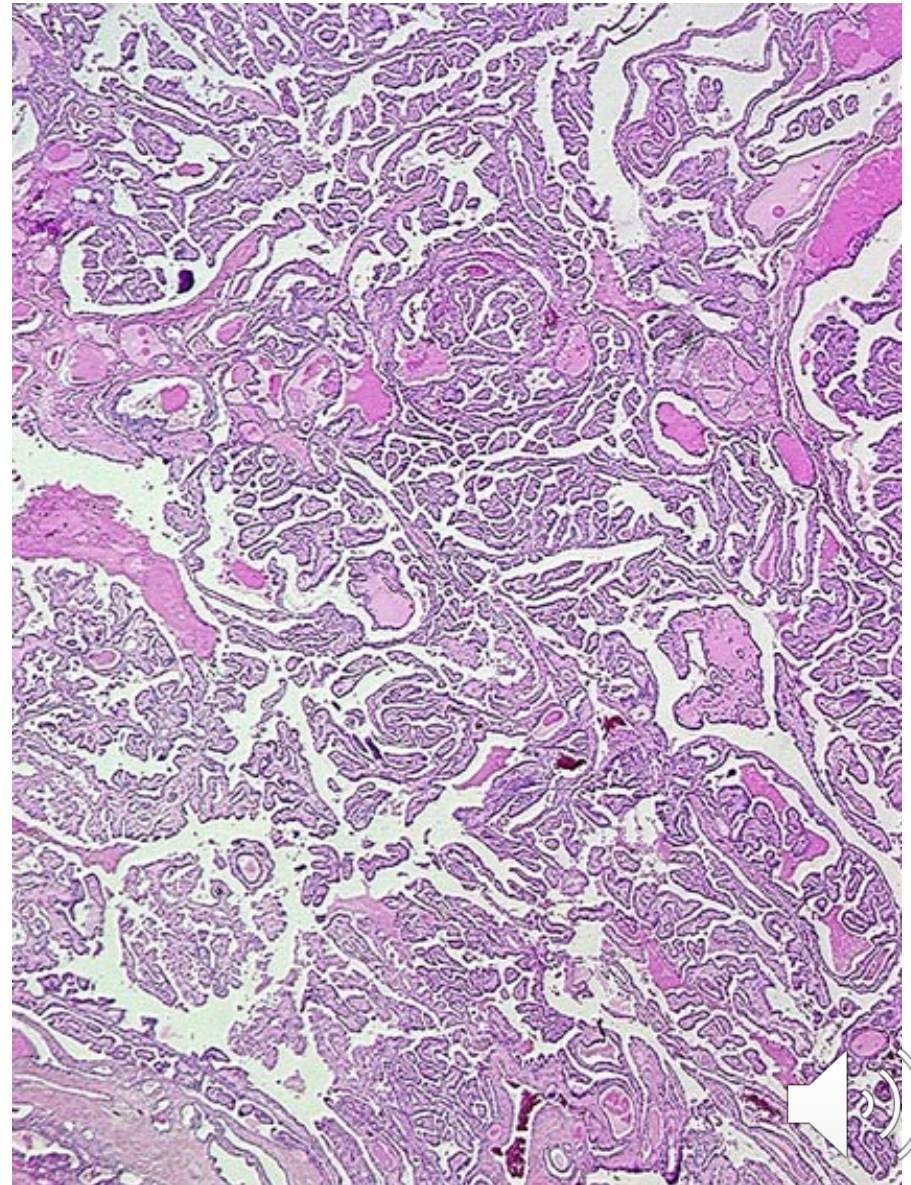


Papilläre Karzinome

Vorkommen

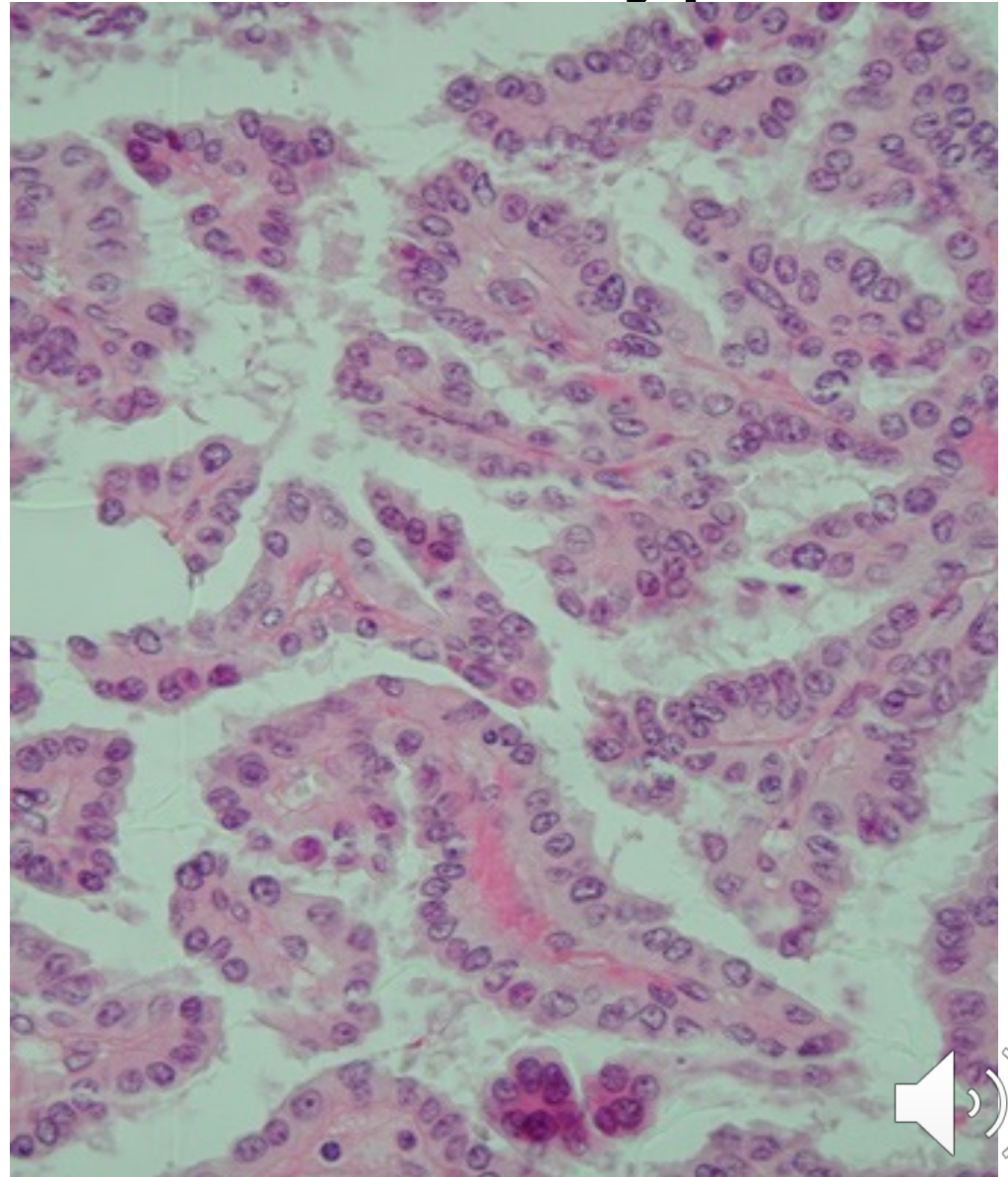
- Niere
- Schilddrüse
- Ovar
- Urothel

- alle anderen
Adenokarzinome



Schilddrüsenkarzinom Subtypen

Papillär	60%
Follikulär	5-40%*
Anaplastisch	15%
Medullär	8%
Andere	1%



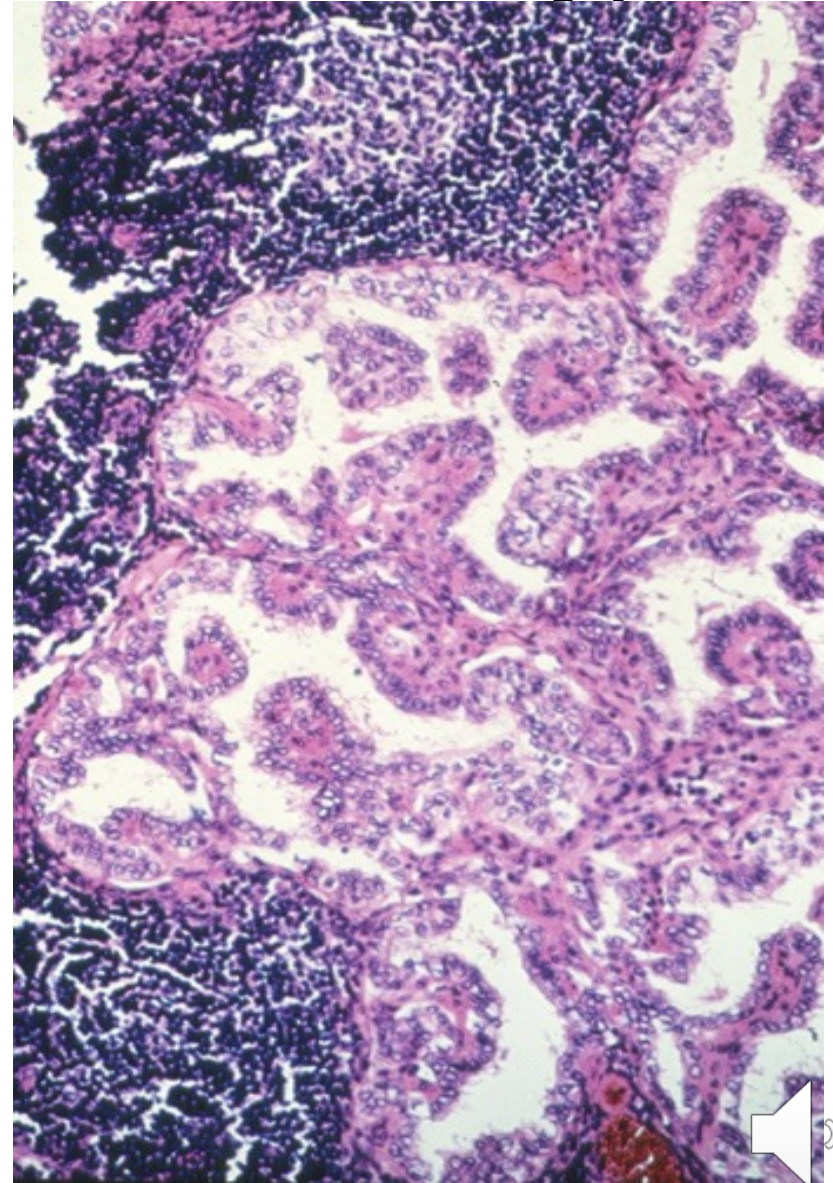
Schilddrüsenkarzinom Subtypen

Follikuläres Ca:

- Ältere Patienten mit Struma (Jodmangel)
- Hämatogene Metastasierung
- schwierige Diagnose

Papilläres Ca:

- Junge Frauen
- Lymphknotenmetastasen
- einfache Diagnose



Urothelkarzinom bzw. Papillom

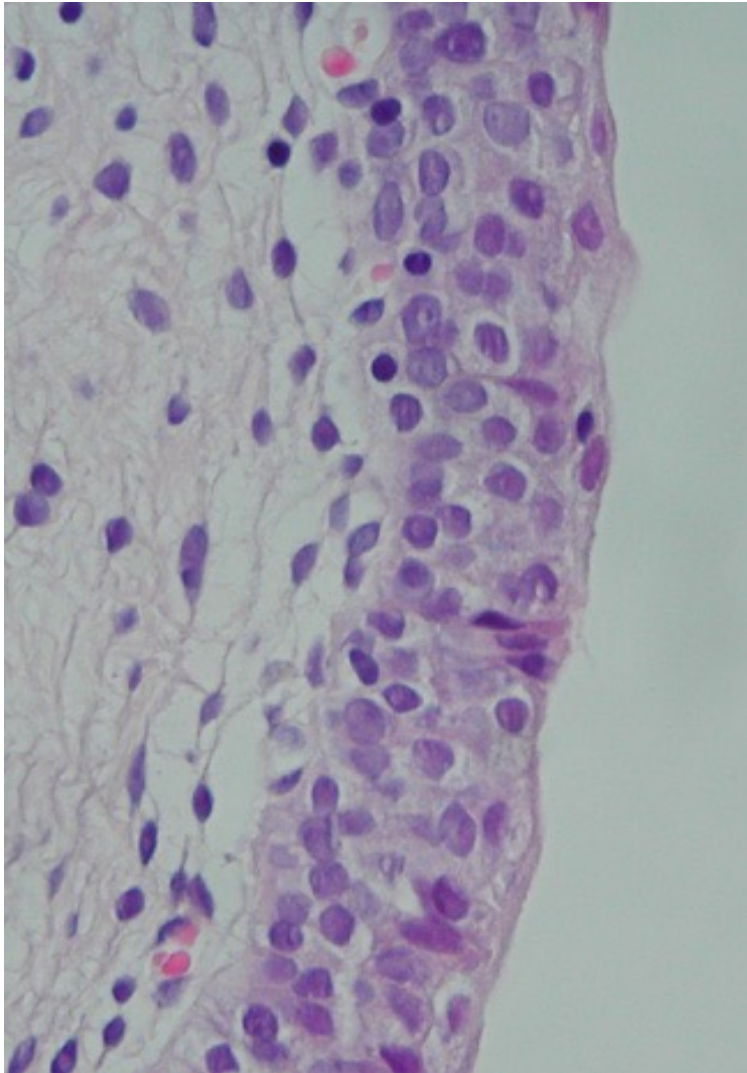
- Urothelkarzinom: Maligne Neoplasie. Invasion und/oder Zellatypien
- Def. „Papillom“: Nicht invasive, benigne epitheliale Neoplasie mit mikroskopisch oder makroskopisch sichtbaren fingerförmigen / warzigen Ausläufern.
Vorkommen:
 - Harnblase (Urothel)
 - Larynx (Plattenepithel)
 - andere



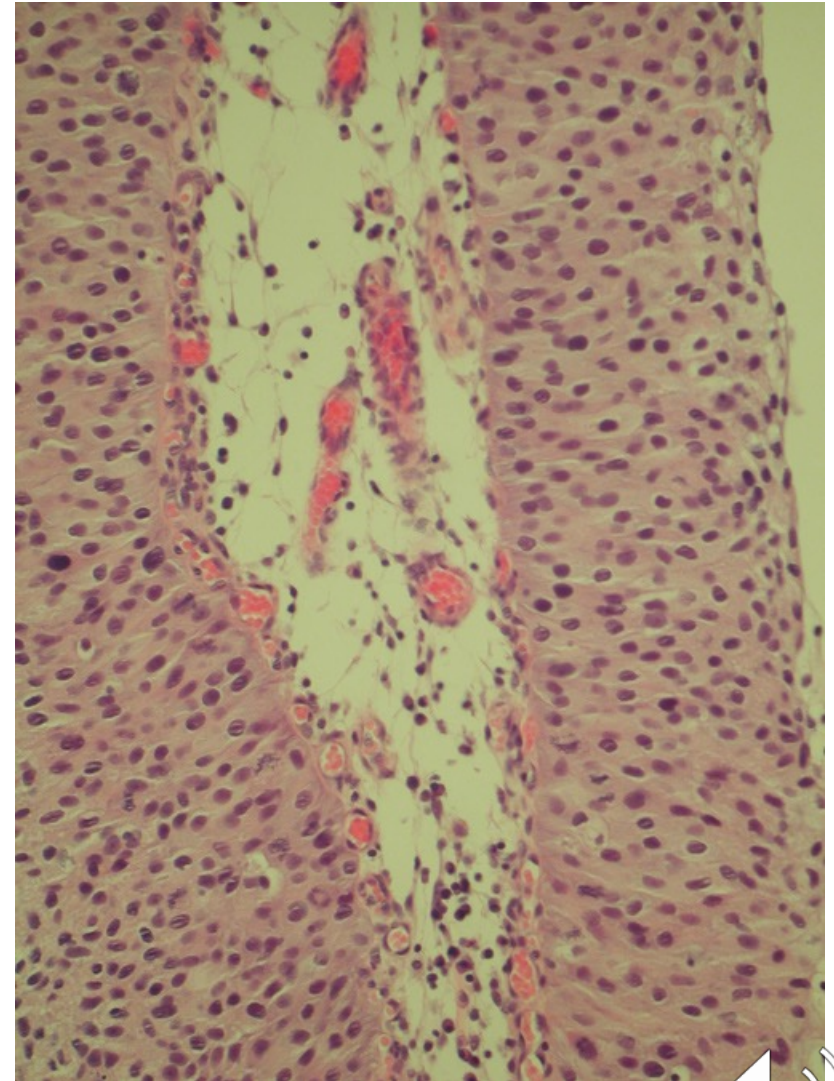
Urothelkarzinom



Urothelpapillom/-karzinom



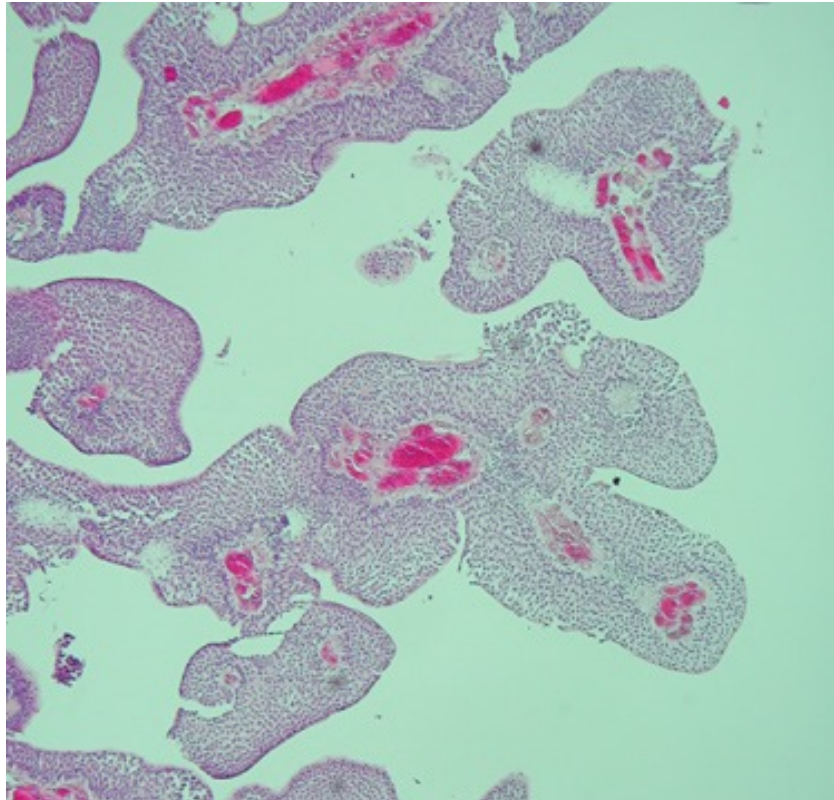
Normales Urothel



„Urothelkarzinom“



Urothelpapillom/-karzinom



Histologie: Allseits von Epithel bedeckter gefäßhaltiger Stiel



Urothelkarzinome: Ursprungsgorgane

- Harnblase 90%
- Ureter 3%
- Nierenbecken 7%



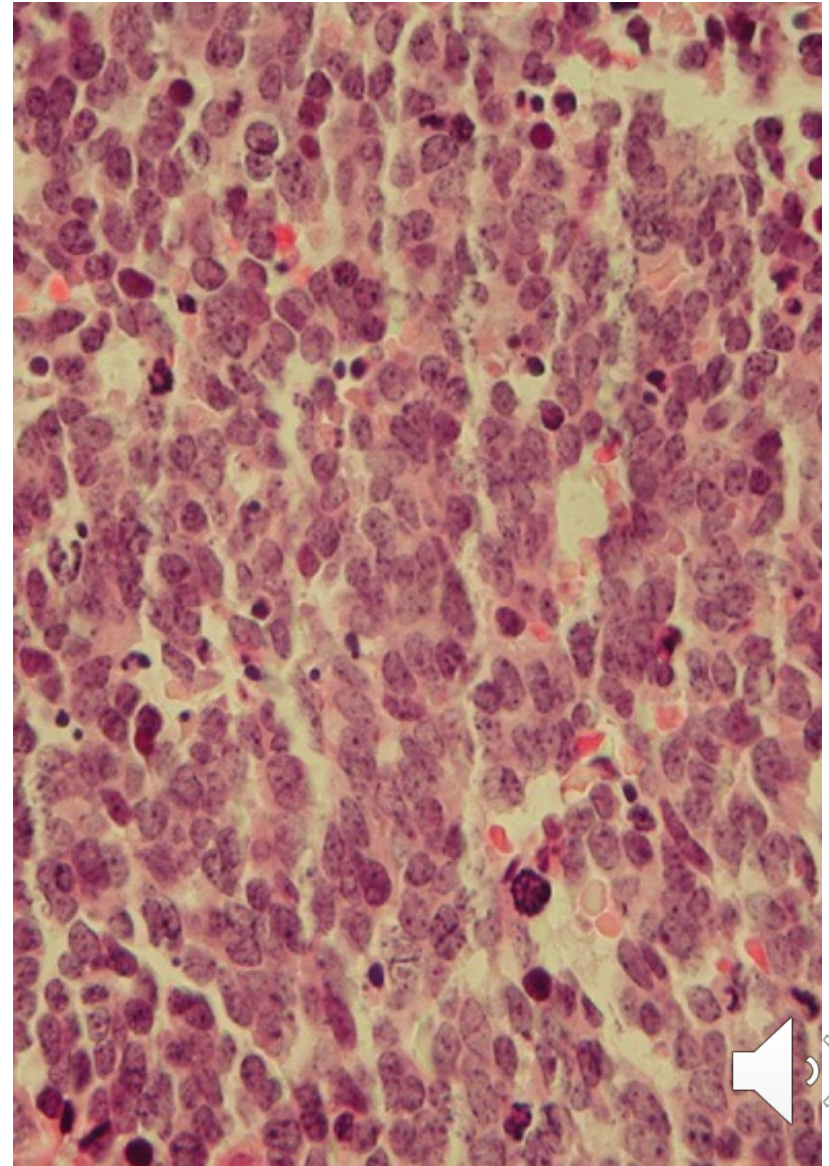
Karzinome: Histologische Typen

- Plattenepithelkarzinom
- Adenokarzinom
- Urothelkarzinom
- **kleinzelliges Karzinom**
- Anaplastisches bzw. sarkomatoides Karzinom
- Mischformen (z.B. Adenosquamös, Karzinosarkom)
- andere



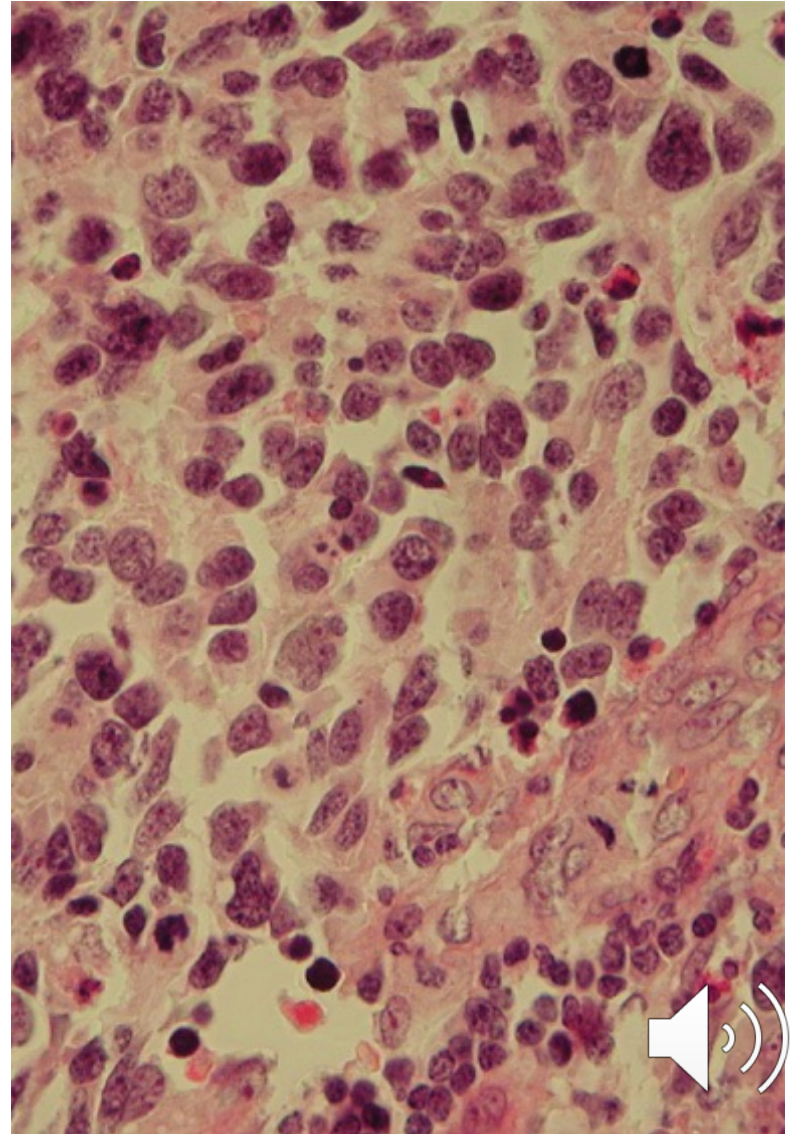
Kleinzellige Karzinome: Ursprung

1. Bronchus
2. Bronchus
3. Bronchus
4. ALLE anderen epithelialen Organe



Kleinzellige Karzinome: Drei Besonderheiten

1. Metastasieren früh
2. Rel. gutes Ansprechen auf Radio- und Chemotherapie
3. Expression von Hormonen (paraneoplastisch)



Differenzierung und Histogenese

- Differenzierung: Ausreifung (Histogenese)
- Verlust der Differenzierung: Entdifferenzierung, Anaplasie



Einteilung nach Ursprungszelle Phänotyp (vergleichbares Normalgewebe)

- Epithel
- **Mesenchym**
- Embryonale Tumoren/ Keimzelltumoren
- Neuroektodermale, Neuroendokrine Zellen,
Melanozyten



Mesenchymale Tumoren: Nomenklatur I

Ursprungszelle

Fibrozyt

Lipozyt

Glatte Muskelzelle

Skelettmuskelzelle

Schwann-Zelle

Stammzelle Darmtrakt

benigne

Fibrom

Lipom

Leiomyom

Rhabdomyom

Schwannom

Gastrointestinaler Stromatumor

maligne

Fibrosarkom

Liposarkom

Leiomyosarkom

Rhabdomyosarkom

Maligner peripherer

Nervenscheidentumor

>300 Subtypen



Mesenchymale Tumoren: Nomenklatur II

Ursprungszelle

Chondrozyt

Osteoblast

Lymphgefäss

Blutgefäss

Mesothel

Benigne

Chondrom

Osteom

Lymphangiom

Hämangiom

(benignes Mesotheliom)

Maligne

Chondrosarkom

Osteosarkom

Lymphangiosarkom

Hämangiosarkom

malignes Mesotheliom

Meningen

Meningeom

anaplastisches Meningeom

Spezialformen:

Hämatopoese-Zellen

Lymphozyten

Leukämie

Malignes Lymphom

>300 Subtypen



Lipom

Hf:

zunehmend nach 20 J.

Adipositas

Lok:

Haut/Subcutis: Rücken, Schulter,
Nacken, etc

Tief/Organe: Brustwand vorderes
Mediastinum, Retroperitoneum, etc.

Bed:

häufig, benigne

Pro:

sehr gut



Leiomyom

Lok:

Biopsien: 95% Uterus
alle anderen Organe (Haut 2.)

Hf:

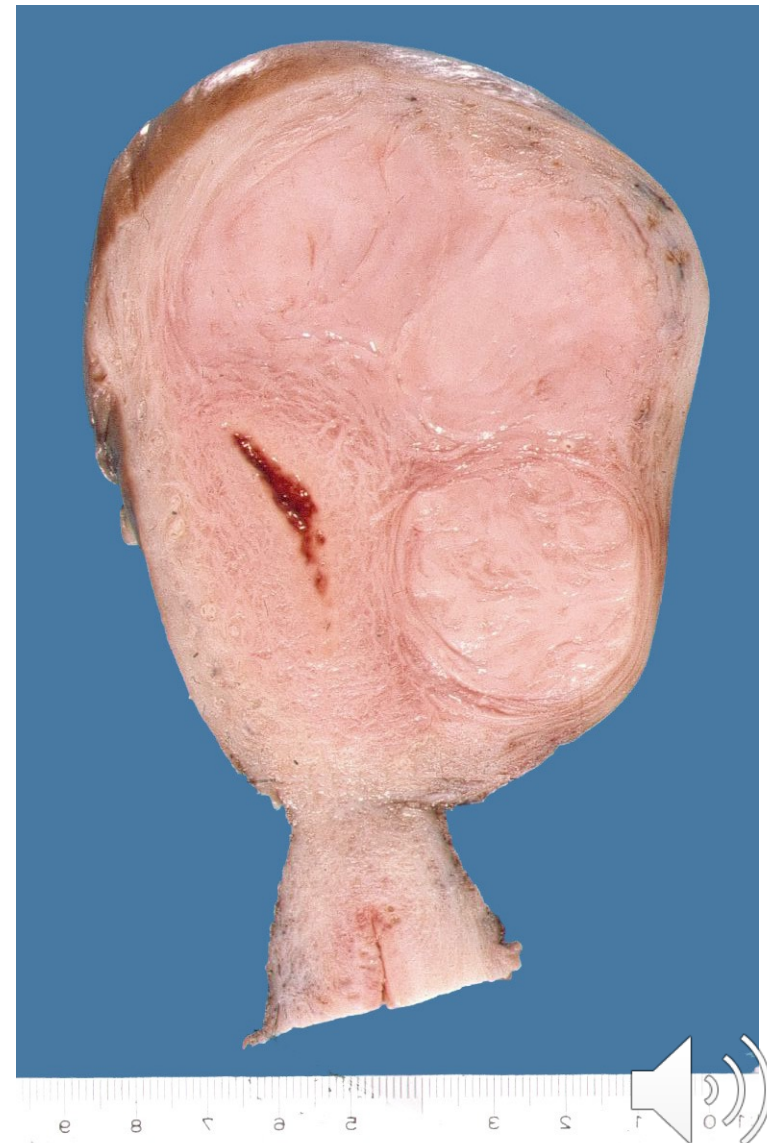
Uterusleiomyome: ca. 20-30% der
Frauen >30 Jahre

Bed:

häufig uterine Blutungen
selten Infertilität
selten Geburtsprobleme

Pro:

Entartung sehr selten



Leiomyom

Uterus Leiomyome (Formen)

1. Subserös
2. Intramural
3. Submukös
-Komplikationen

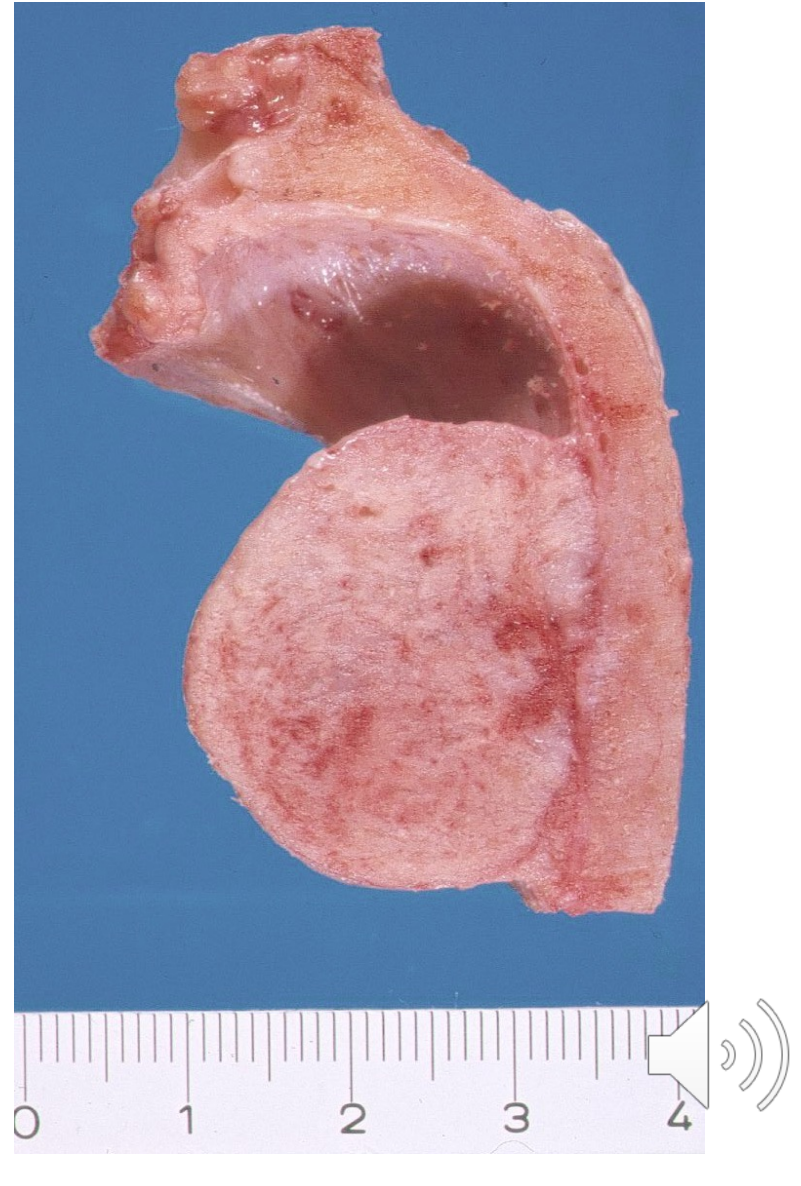
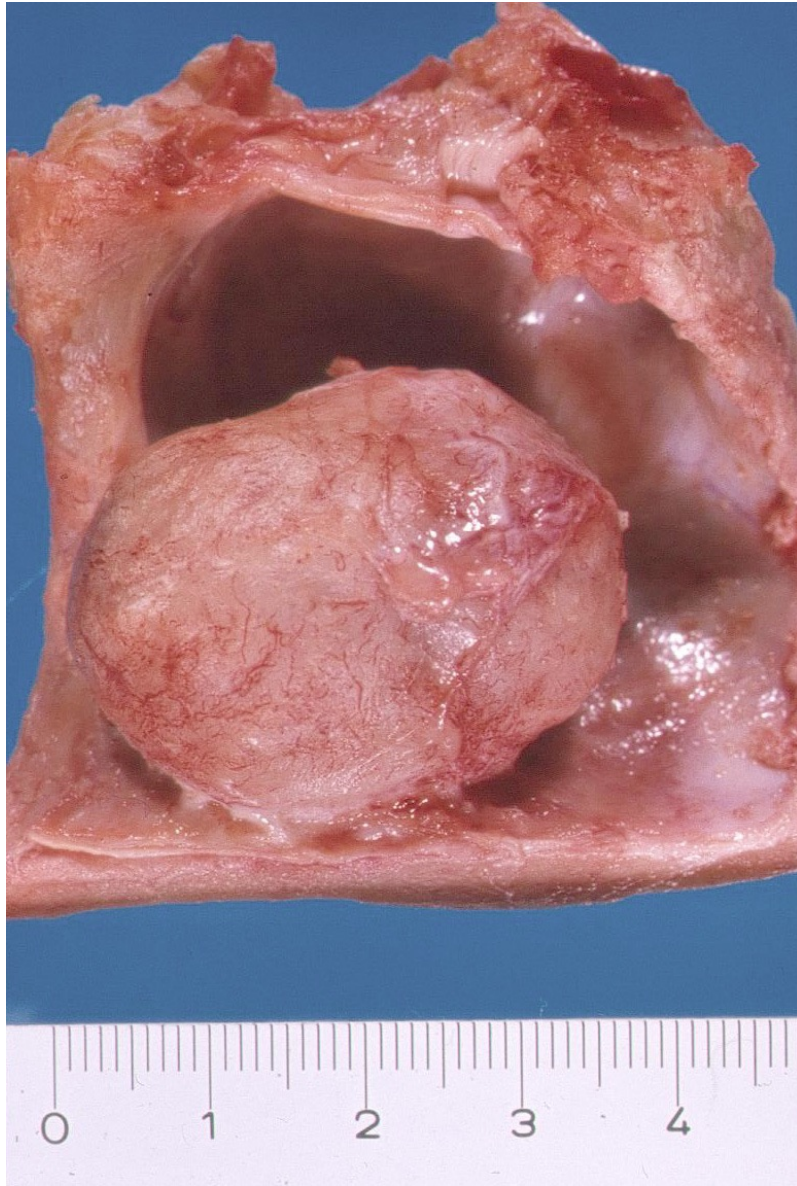


Meningeom

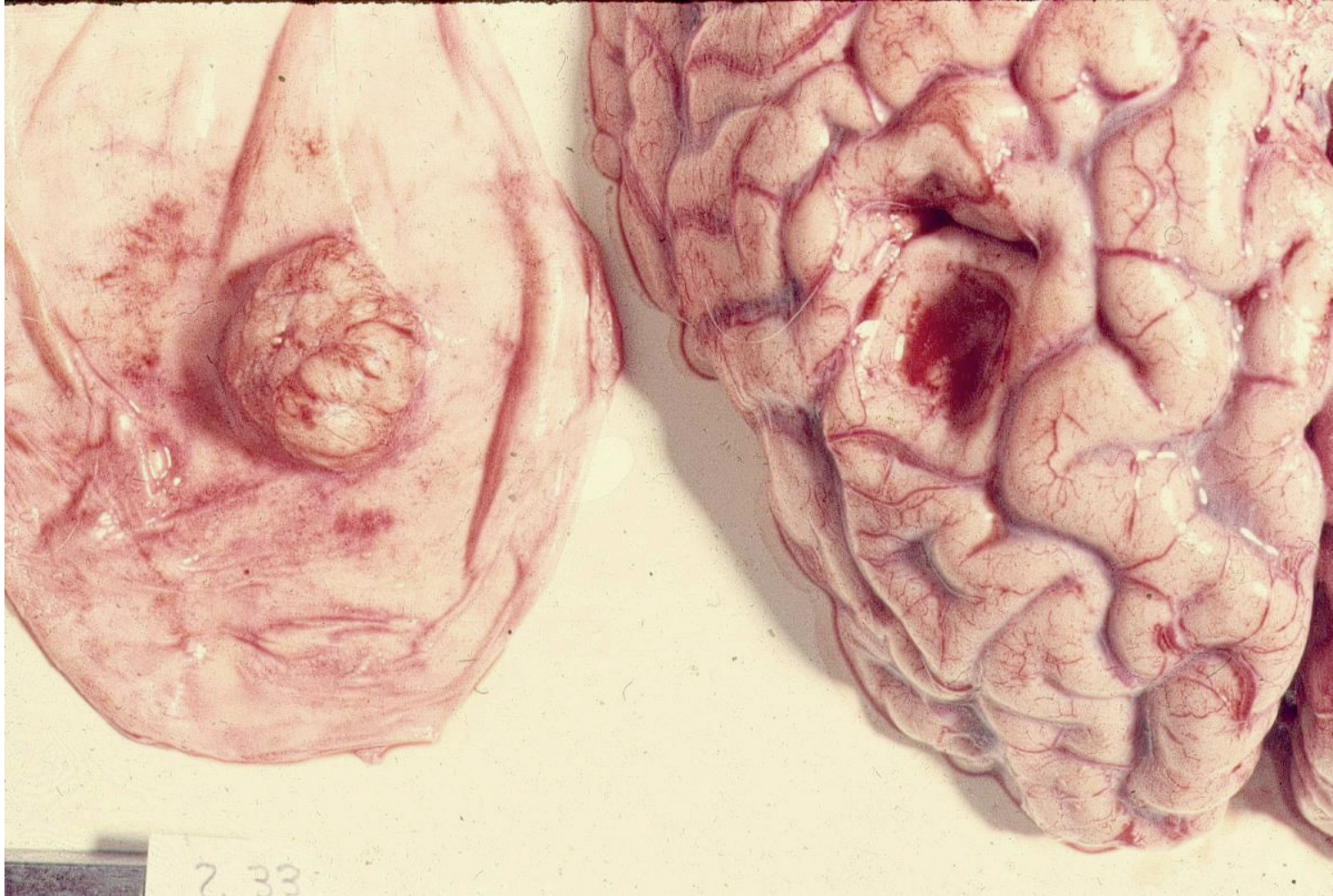
- Herkunft: Leptomeninx (Arachnoidea)
- Bed: Häufiger Hirntumor. Häufigster Tumor im Spinalkanal.
- Sy: sehr langsames Wachstum. Neurologische Symptome je nach Lokalisation.
- Dg: klinisch oft (rel.) einfach wegen charakteristischer peripherer Lage
- Prognose: Abhängig von Lokalisation (OP-Risiko)



Meningeom - Sella turcica



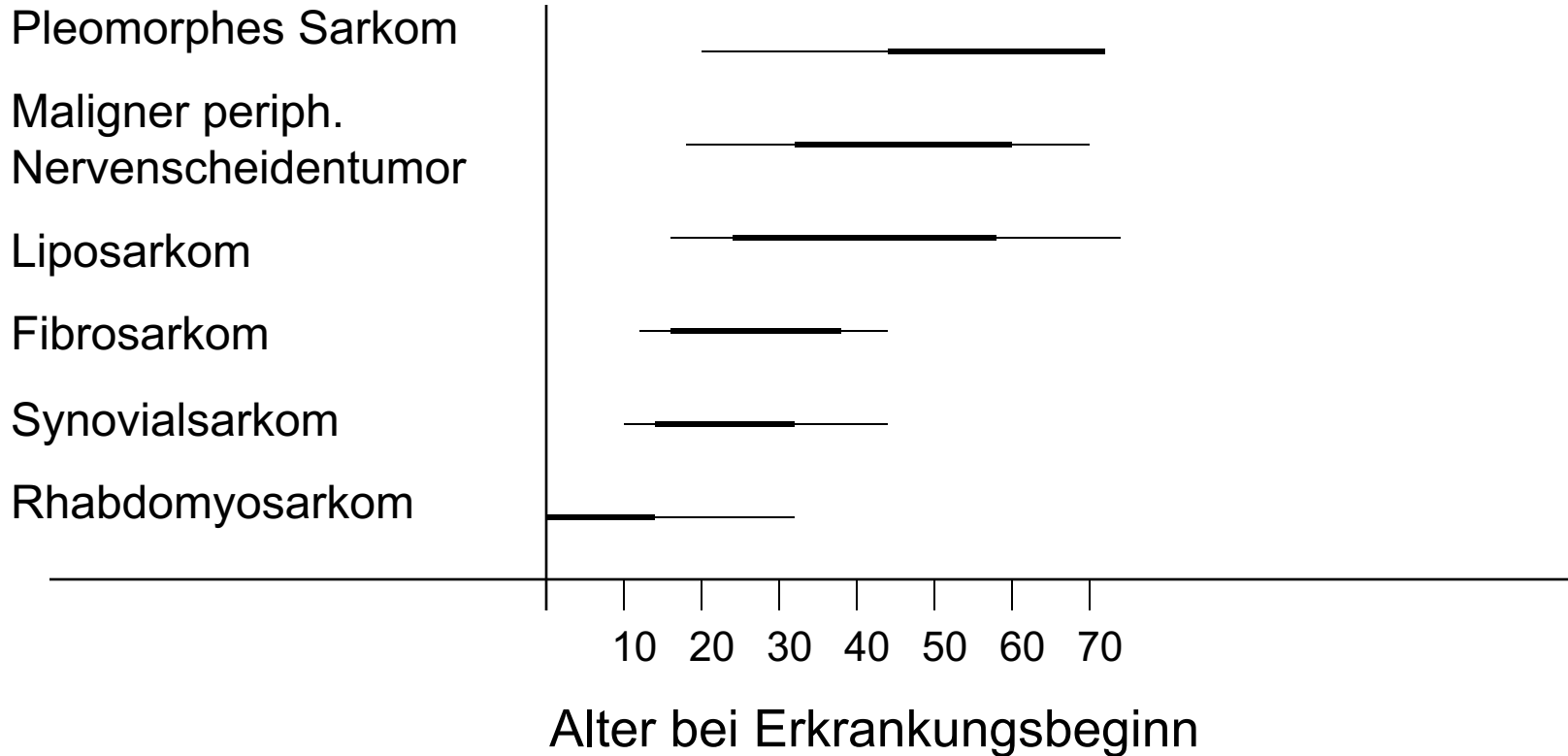
Meningeom



Sarkome - Häufigkeit (USA 2000)

*>300 Subtypen 

Sarkome - Häufigkeit (nach Alter)



Undifferenziertes pleomorphes Sarkom

Bed:

häufigstes Sarkom beim älteren Erwachsenen

Sammeltopf, Existenz umstritten, whs.
Fibrosarkomvarianten

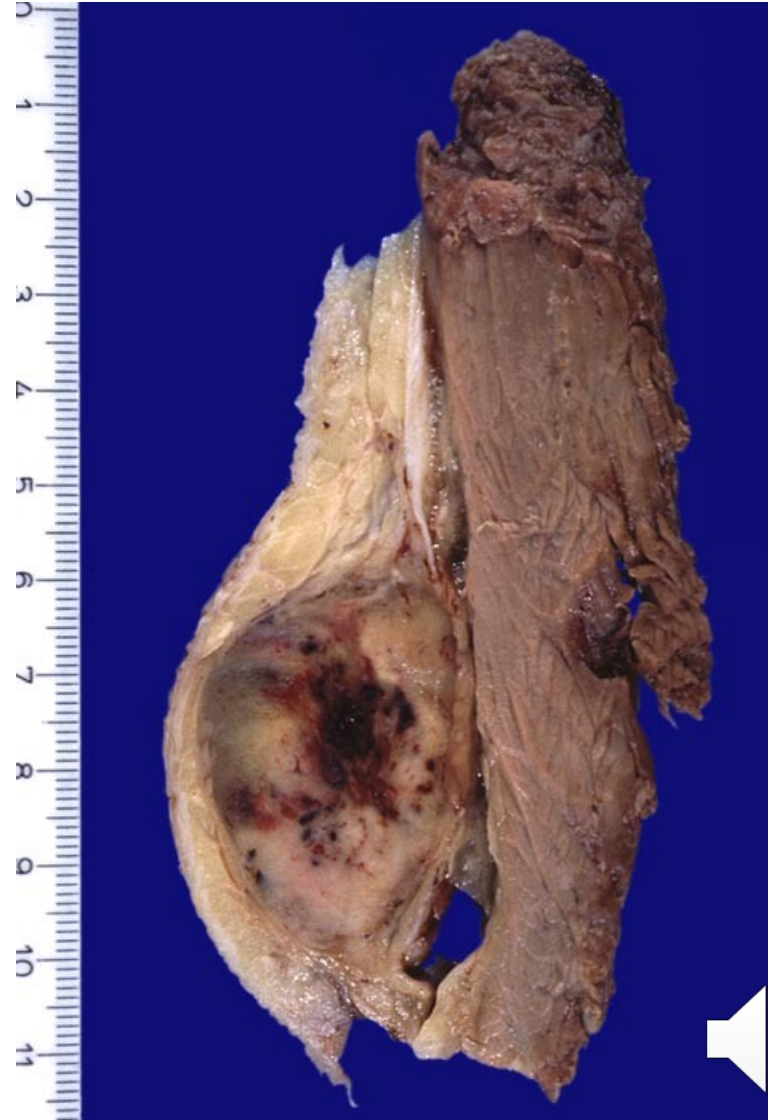
Vo:

1. Untere Extremität
2. Obere Extremität
3. Retroperitoneum

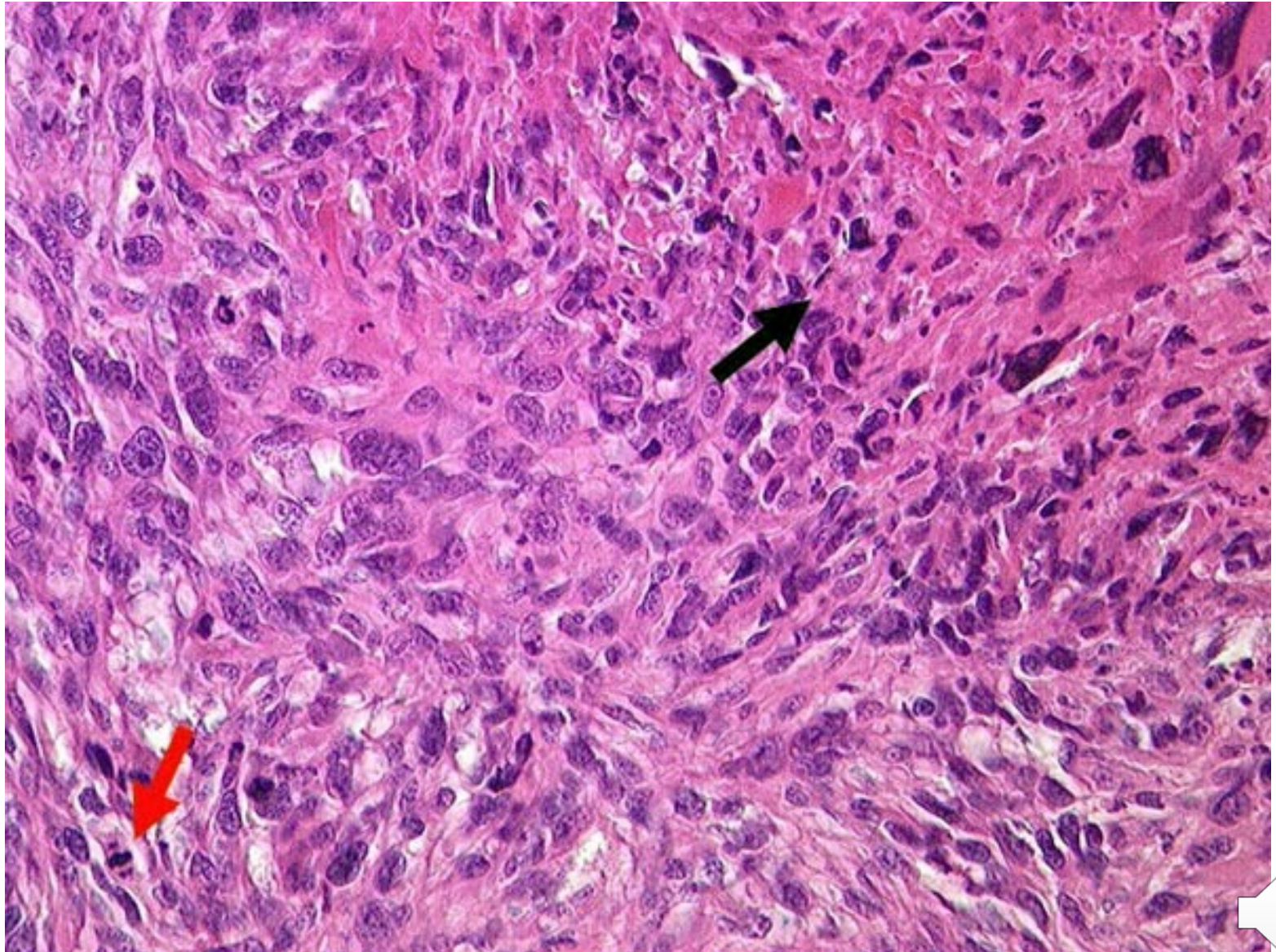
Pro:

5JUe: 65-70%

Metastasen: 30-35%



Undifferenziertes pleomorphes Sarkom



Rhabdomyosarkom

Bed:

häufigstes Weichteilsarkom beim Kind/
Jugendlichen

Vo:

1. Kopf-Nackenbereich (44%)
2. Stamm (41%)
-urogenital
3. Extremitäten (15%)

The/Pro:

heute >50% 5JUe unter
Polychemotherapie/(Radiotherapie)



Rhabdomyosarkom

