

Vorlesung Grundlagen der Pathologie: Tumorpathologie II

Prof. Dr. med. Peter Wild



Allgemeine Tumorpathologie

Definitionen

- **Nomenklatur/ Dignitätsbeurteilung/ Tumorklassifizierung**
- Tumorentstehung und -ausbreitung (Invasion/Metastasierung)
- Tumorkomplikationen
- Molekulare Genetik / Karzinogenese
- Tumordiagnostik
- Epidemiologie



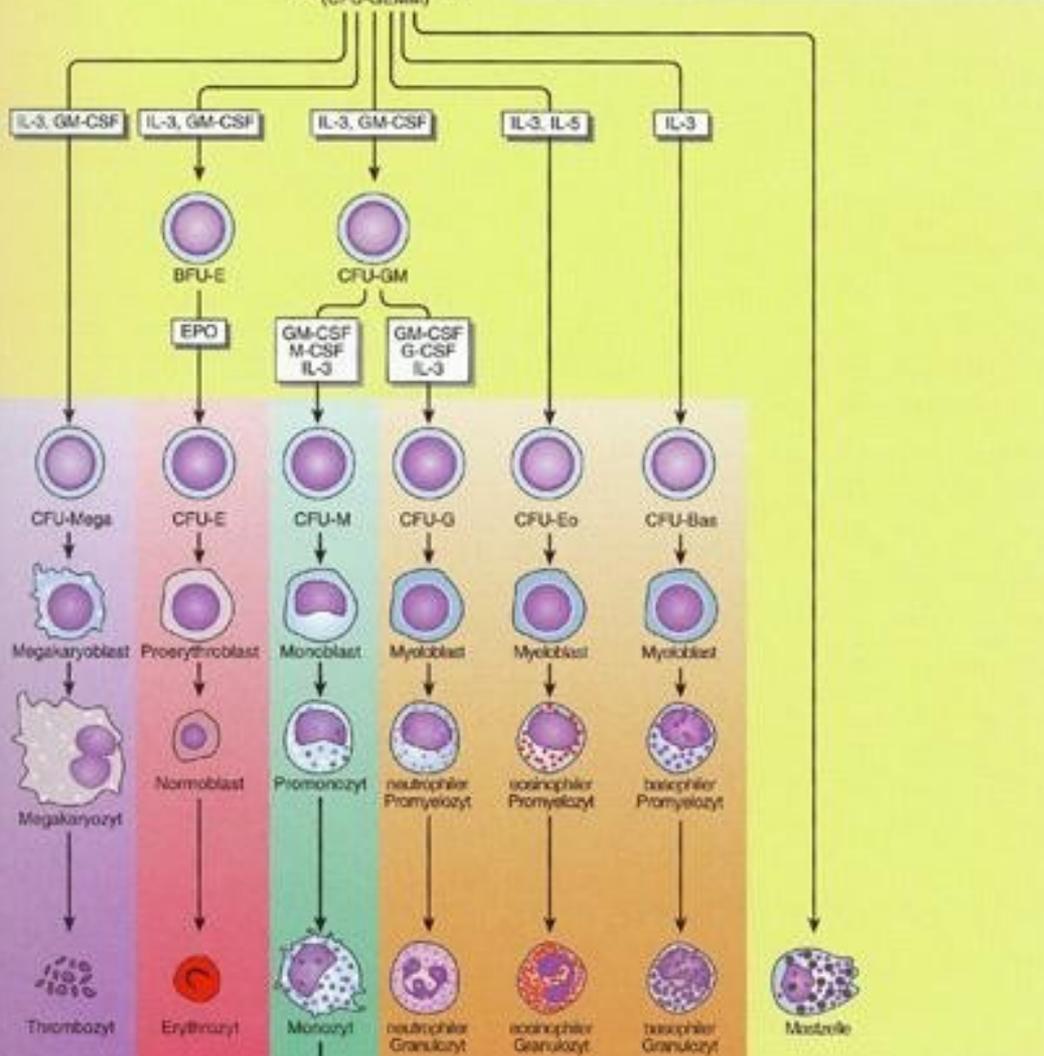
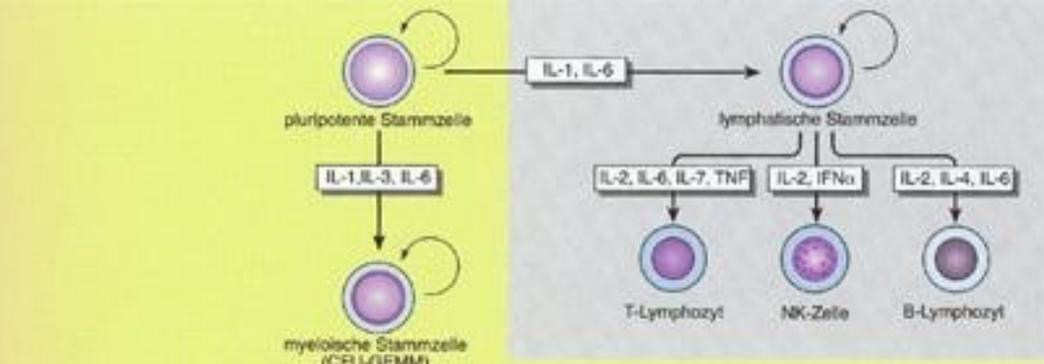
Einteilung nach Phänotyp (vergleichbares Normalgewebe)

- Epithel
- **Mesenchym (Hämatopoetische Zellen,
Lymphatisches Gewebe)**
- Embryonale Tumoren / Keimzelltumoren
- Neuroektodermale, Neuroendokrine Zellen,
Melanozyten



Hämatologische Neoplasien





Hämatopoese: Zelltypen

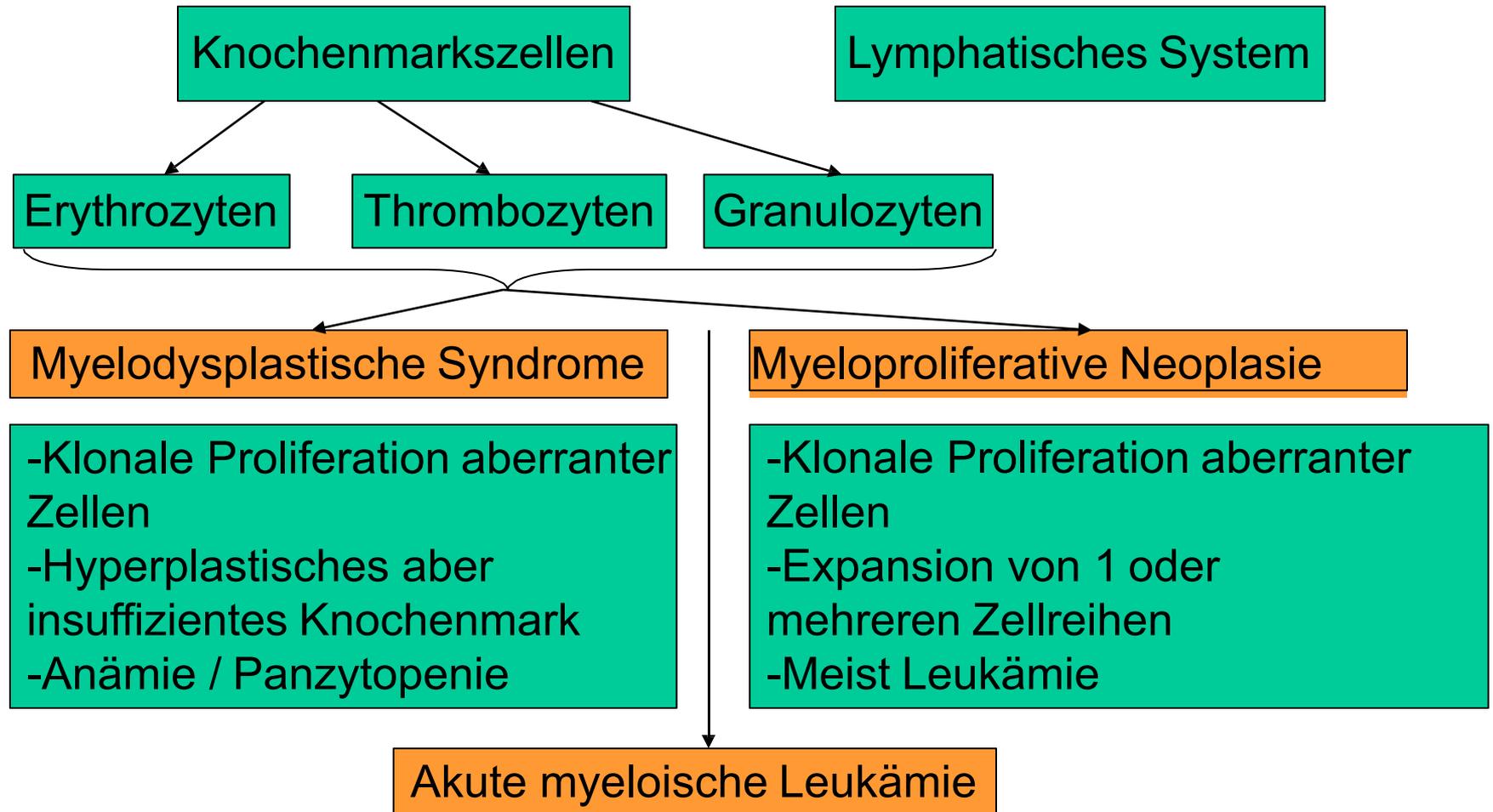
- Thrombozyt
- Erythrozyt
- Monozyt
- Neutrophiler Granulozyt
- Eosinophiler Granulozyt
- Basophiler Granulozyt
- Mastzelle

- Versch. Entwicklungsstufen

- Versch. molekulare Störungen



Hämatologische Neoplasien



Myeloische Leukämie: Ausschwemmung von Tumorzellen in die Blutbahn 

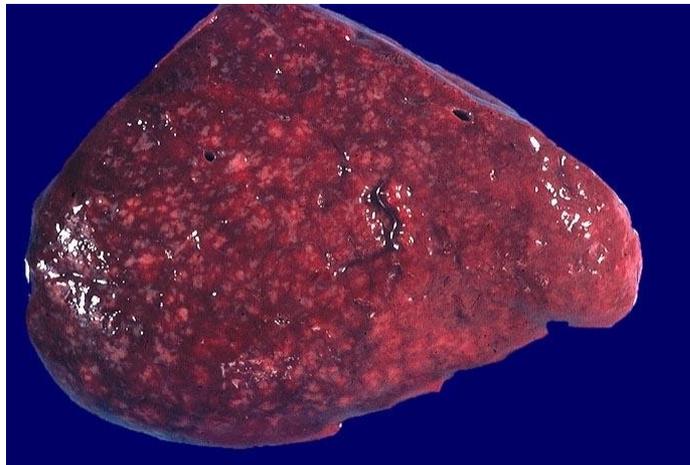
AML

- Ep: <40: 1/100'000/Jahr,
>60: 1/10'000 /Jahr
- Def:
Blastenausschwemmung
(viele Subtypen)
- Sy: rascher
Krankheitsverlauf. Infekte,
Blutungen, Anämie
- Pro: unter Chemotherapie:
oft Remission. Nach
Knochenmark TPL 70%
5JUe.

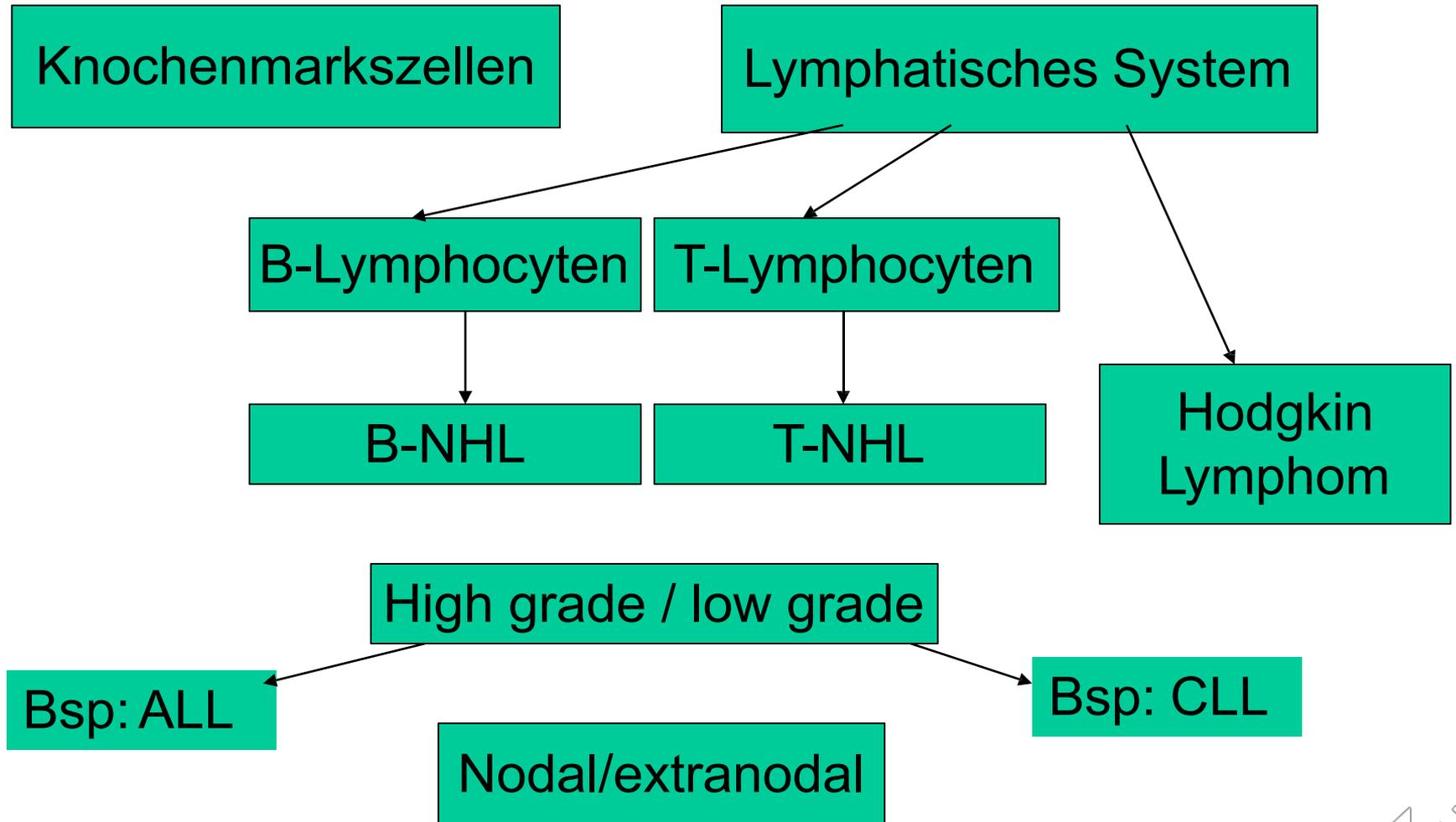


CML

- Ep: 1/100'000/Jahr
- Pg: Philadelphia Chromosom
t(9;22)-->BCR-ABL Fusionsprotein
- Def: Massive Zellausschwemmung (alle Reifungsstufen).
- Sy: Infekte, Blutungen, Anämie.
Splénomegalie.
- Th: Imatinib
(Handelsname
Glivec)



Hämatologische Neoplasien



Hodgkin Lymphom

Syn:

Morbus Hodgkin,
Lymphogranulomatose

Grosse Blasten: Hodgkin-Zellen,

Mehrkernige RZ: Sternberg-Reed-
Zellen

Formen:

nodulär-sklerosierend, gemischtzellig,

lymphozytenreich klassisch,

lymphozytenarm

Sonderform: nodulär-Lymphozyten-
prädominant (Paragranulom)

Epidemiologie:

30% aller Lymphome

Junge Erwachsene

v.a. Halsregion

von Lymphknoten (Hals) auf Milz,

Leber, Knochenmark



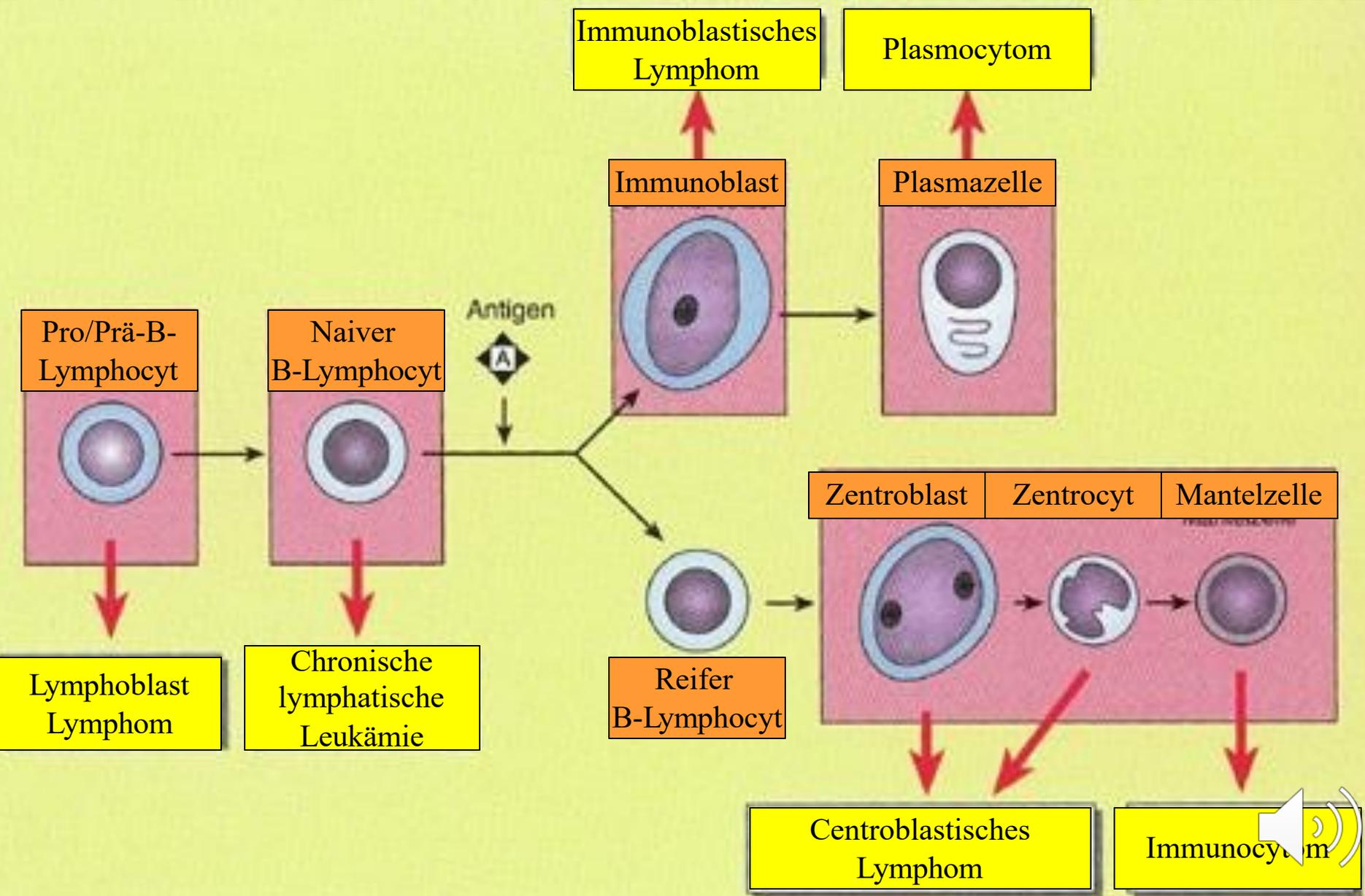
Hodgkin-Lymphom



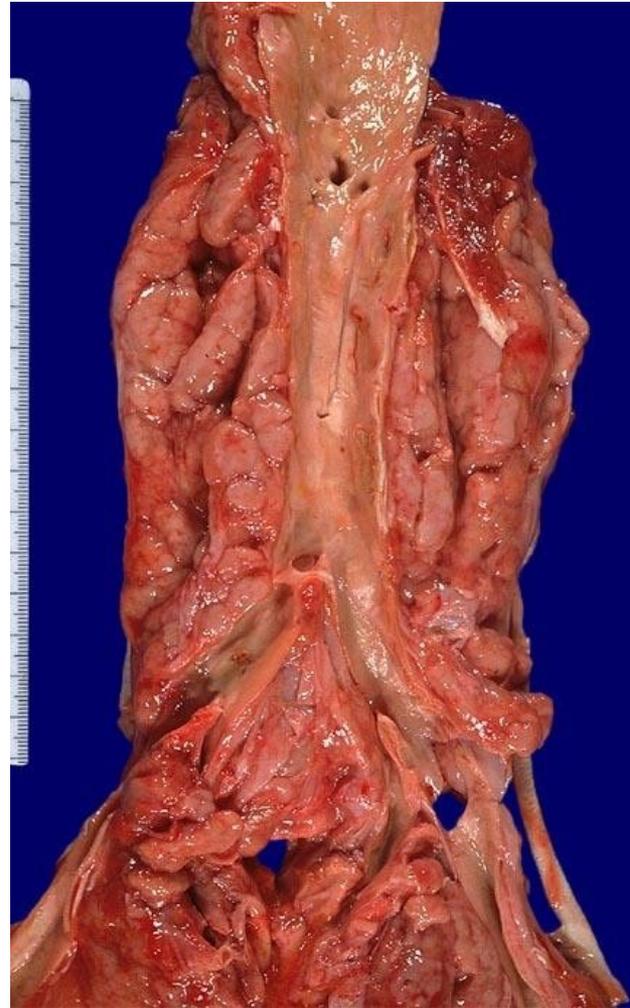
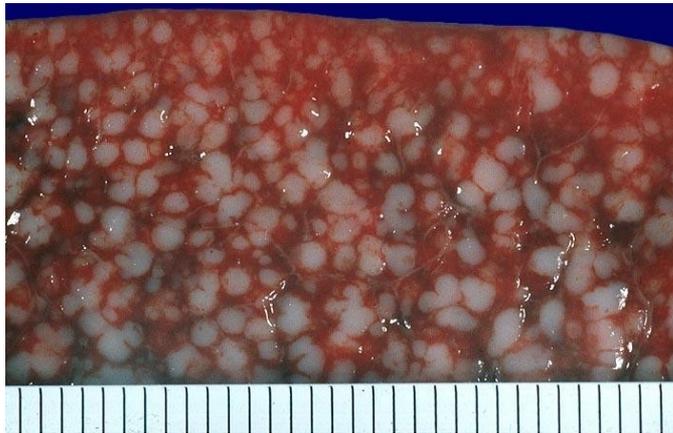
„Bauernwurstmilz“: dichte grobknotige Infiltration der gesamten Milz durch ein Hodgkin-Lymphom



NHL



NHL



Einteilung nach Phänotyp (vergleichbares Normalgewebe)

- Epithel
- Mesenchym (Hämatopoetische Zellen, Lymphatisches Gewebe)
- **Embryonale Tumoren/ Keimzelltumoren**
- Neuroektodermale, Neuroendokrine Zellen, Melanozyten



Embryonale Tumoren & Co

- **Embryonale Tumoren**

- **Embryonale Restgewebstumoren:** aus Ueberbleibseln von embryonalem Gewebe, welches im Gegensatz zur Norm nicht zurückgebildet worden war.
- **Embryonale Tumoren:** aus noch nicht differenzierten (aber nicht mehr pluripotenten) Zellen einer Organanlage

- **Keimzelltumoren**

- Abstammung von pluripotenten Keimzellen (Ovar, Hoden)

- **Plazentatumoren**

Kraniopharyngeom

Chordom (Chorda dorsalis)

Ameloblastom

Nephroblastom

Neuroblastom

Retinoblastom

Hepatoblastom

Medulloblastom

Pneumoblastom

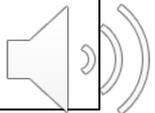
Teratom

embryonales Karzinom

Seminom

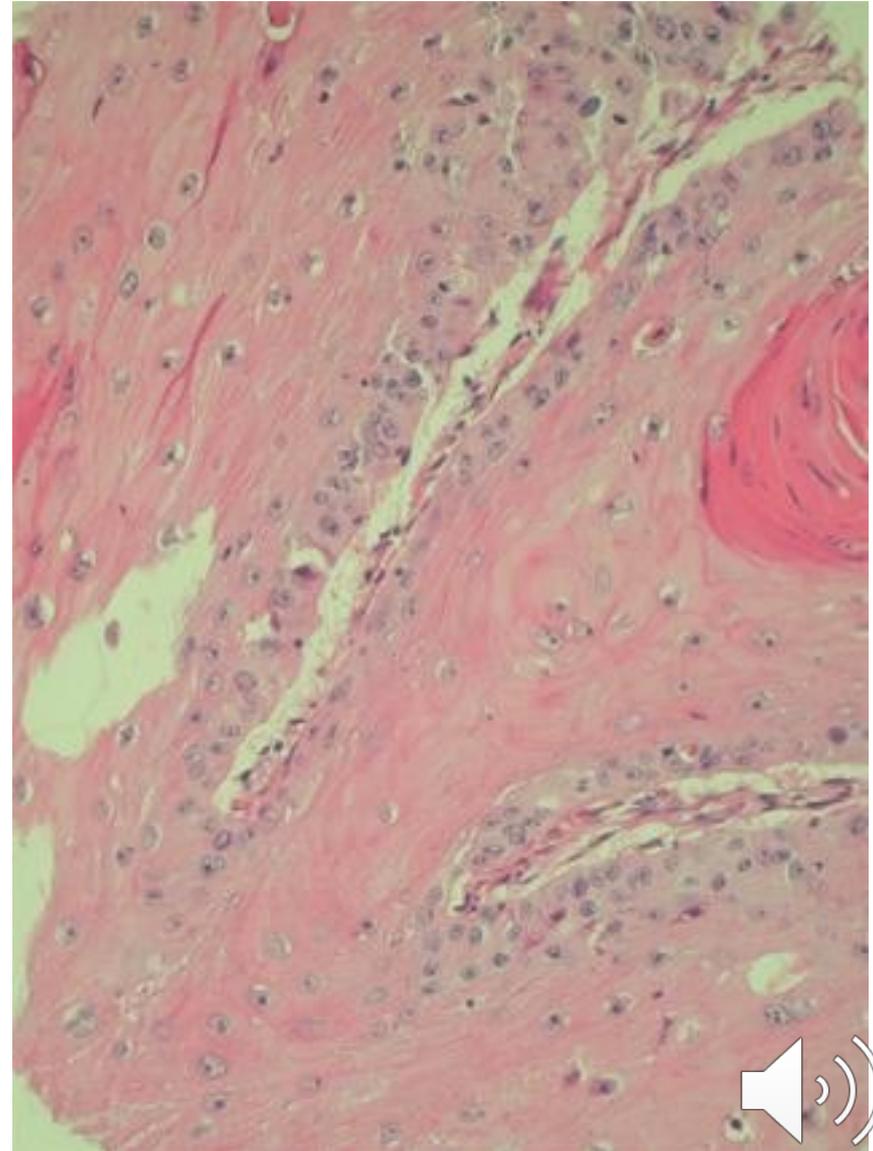
Molen

Chorionkarzinom



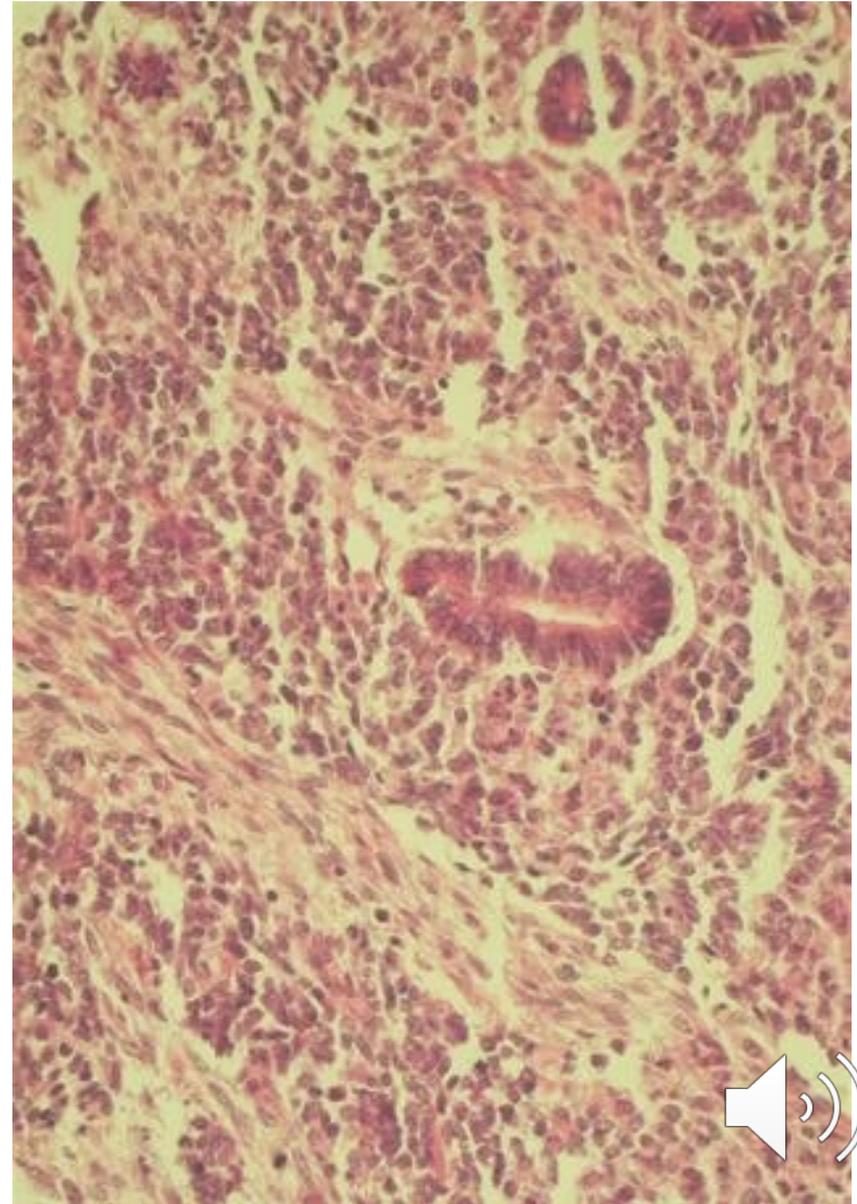
Kraniopharyngeom

- Pg: Zellreste des embryonalen Hypophysengangens (Rathke Tasche)
- Lo: suprasellär
- Sy: Kompression Chiasma opticum, Hypophyse.
- Kl: Erste Sy vor 20. Oft Rezidive (OP-Technik)



Nephroblastom

- Bed: 25% der soliden malignen Kindertumoren
- Mikro: 3 Komponenten: Epithel, Blastem, Stroma (aus einem Keimblatt)
- Pro: Bei Kindern günstig unter Chemotherapie (auch wenn metastasiert)



Keimzelltumoren - Frau

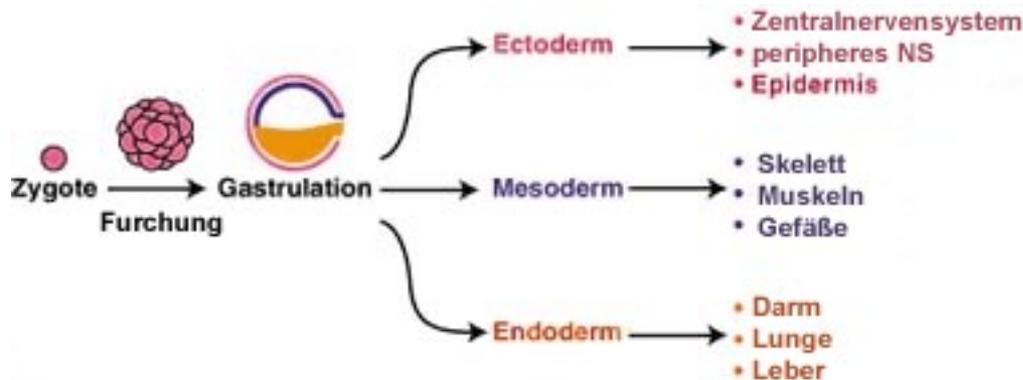
Atyp. Keimzelle

totipotente Zelle

pluripotente Zelle

Reifes Teratom

pluripotente Zellen bilden keine extraembryonalen Gewebe



Nebeneinander von Geweben aller 3 Keimblätter



Reifes Teratom

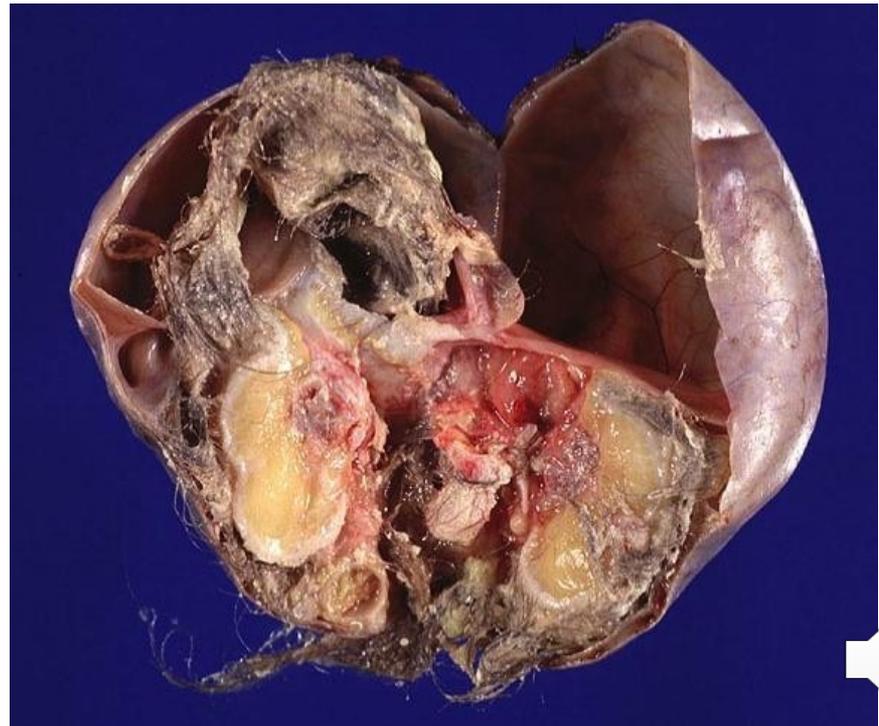


Histo:

Nebeneinander
von reifen Elementen
aller Keimblätter:
z.B. Haut, GIT, Gehirn.

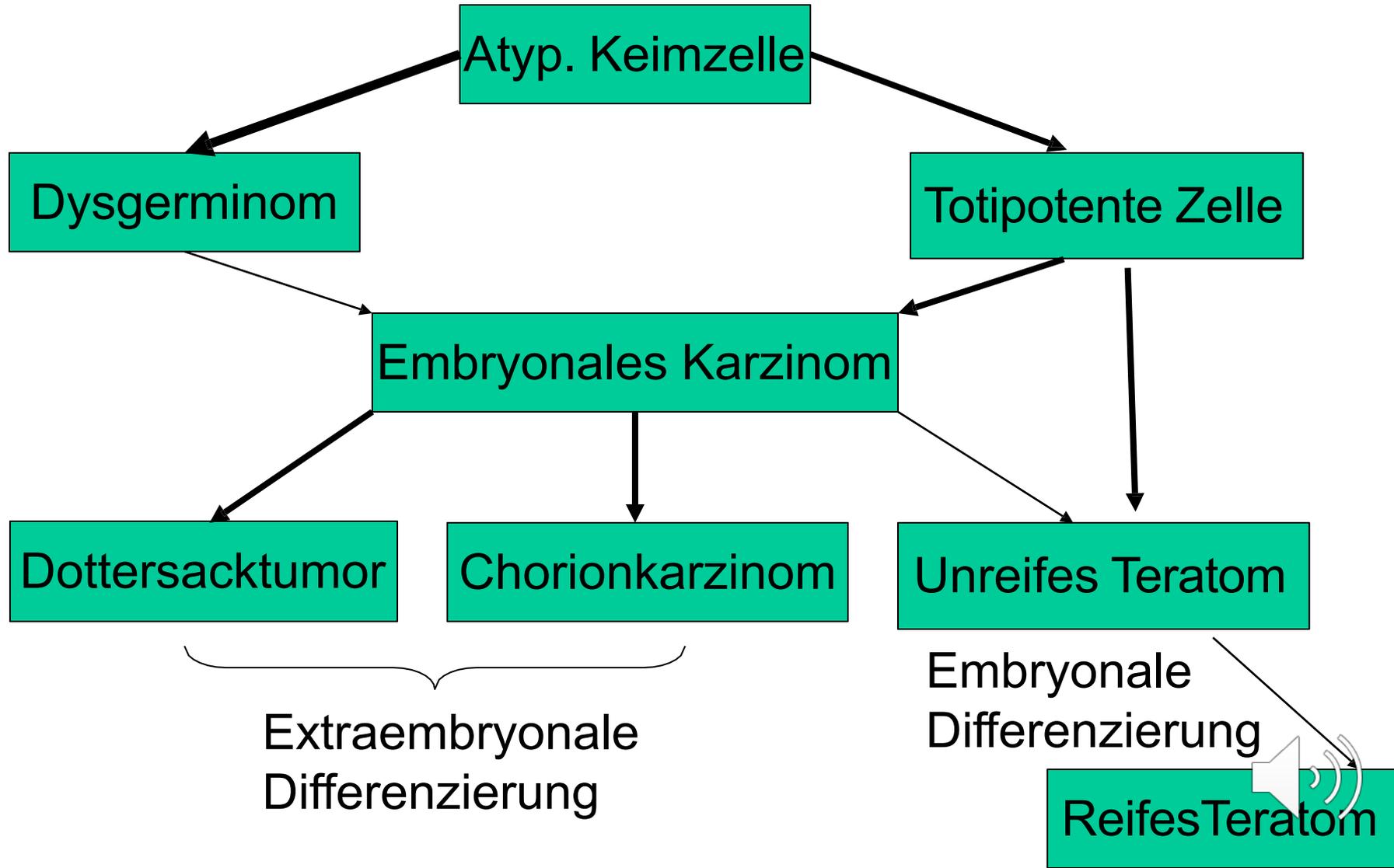
Sonderformen des reifen Teratoms

- Struma ovarii
- Dermoidzyste

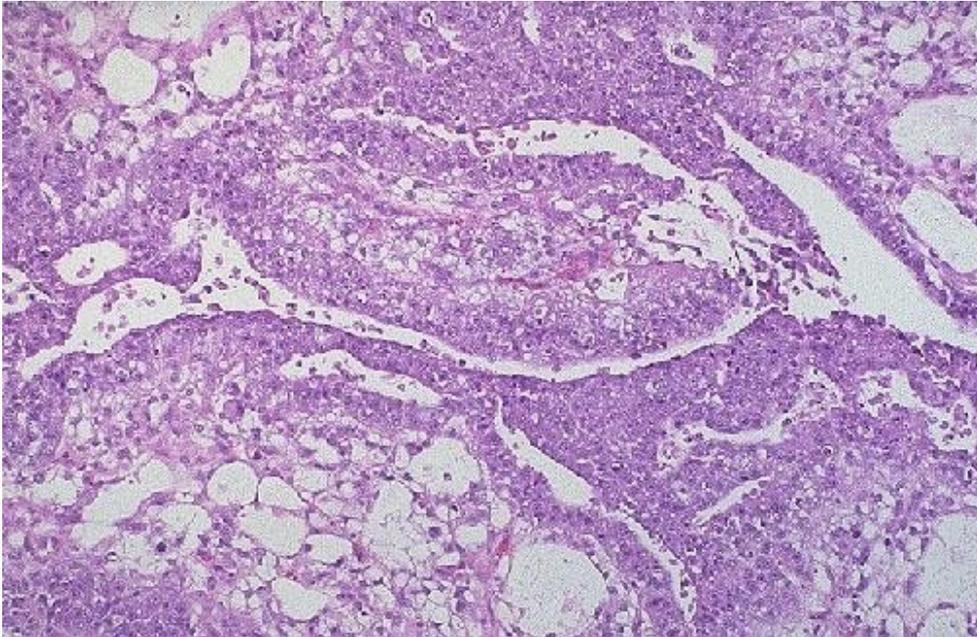


Keimzelltumoren-Frau

Keimzelle: totipotent (Bildung embryonaler und extraembryonaler Strukturen)



Embryonales Karzinom, Dottersacktumor



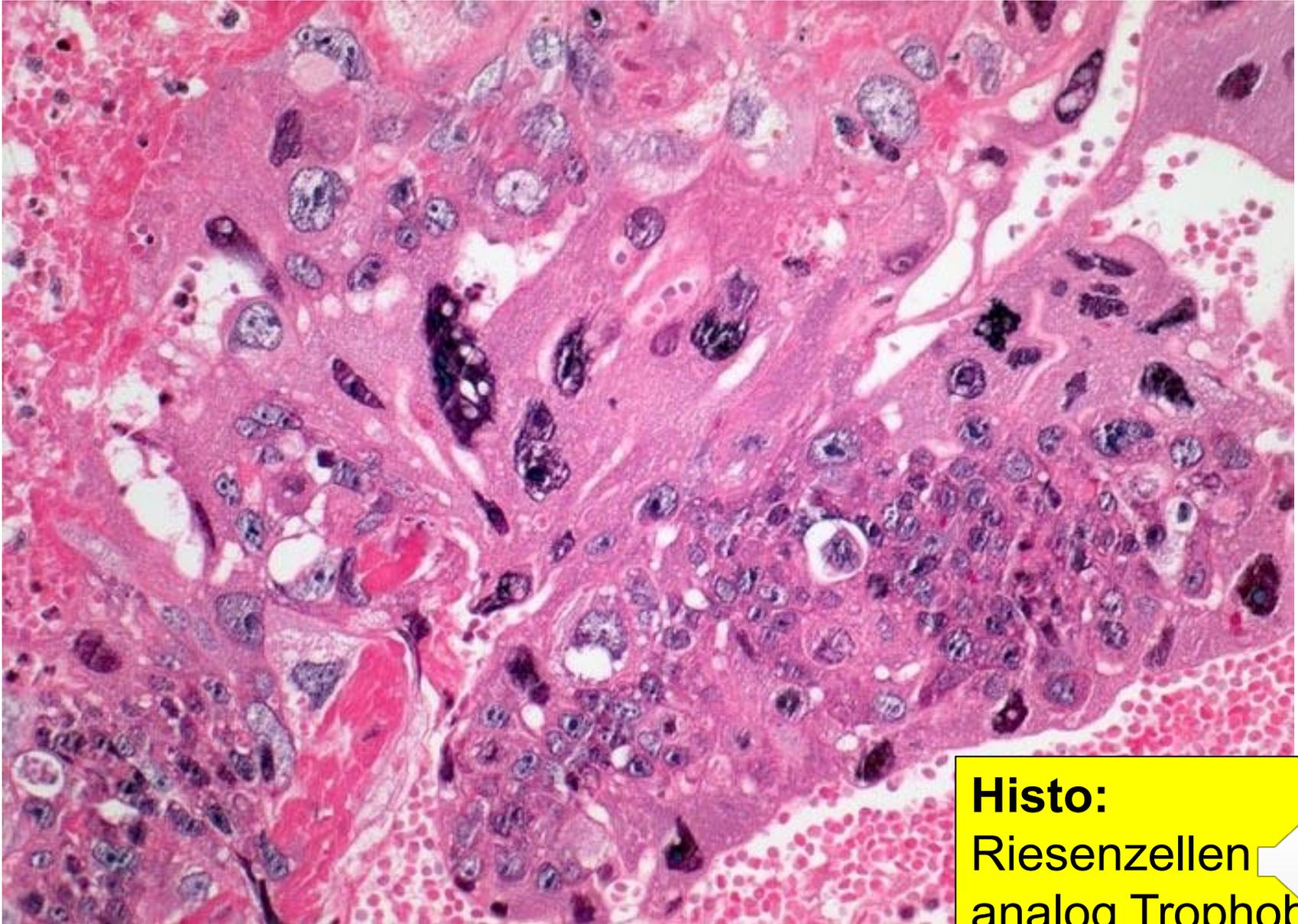
Histo:

Drüsig-papillär

Glomeruloides Wachstum

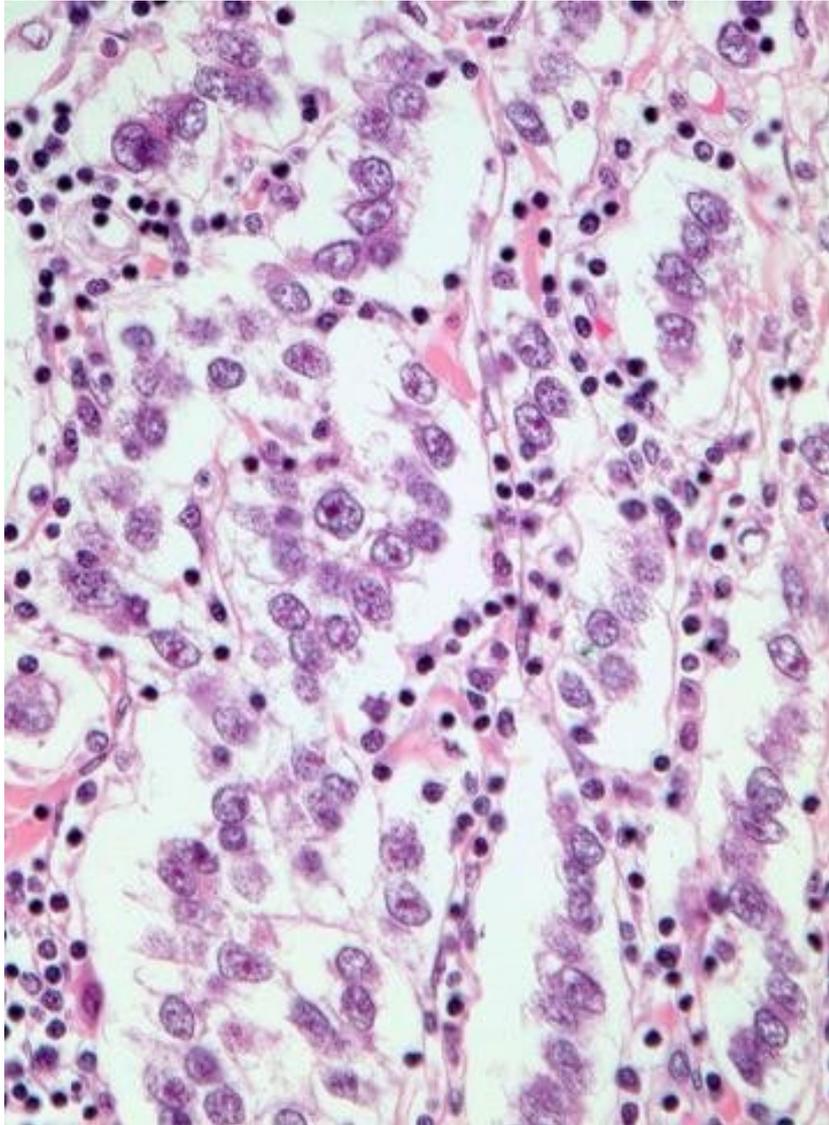


Chorionkarzinom

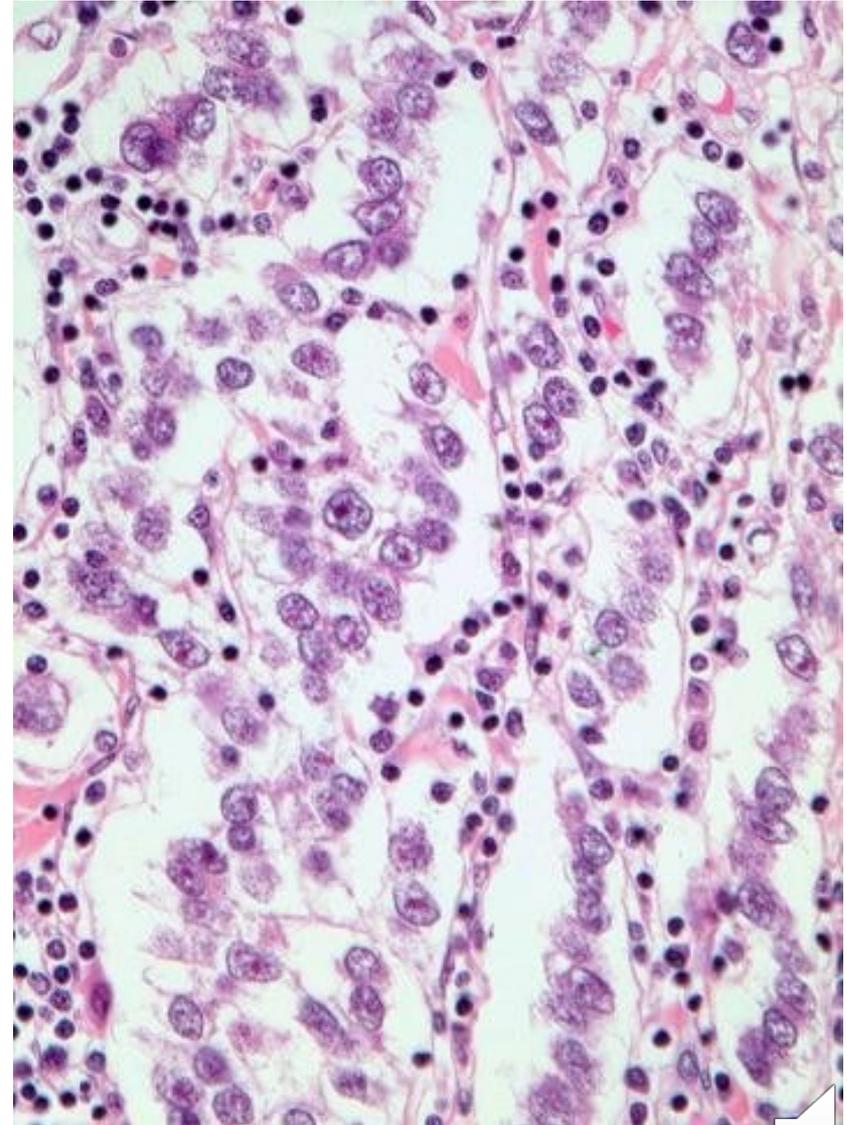


Histo:
Riesenzellen
analog Trophoblast

Mann vs. Frau



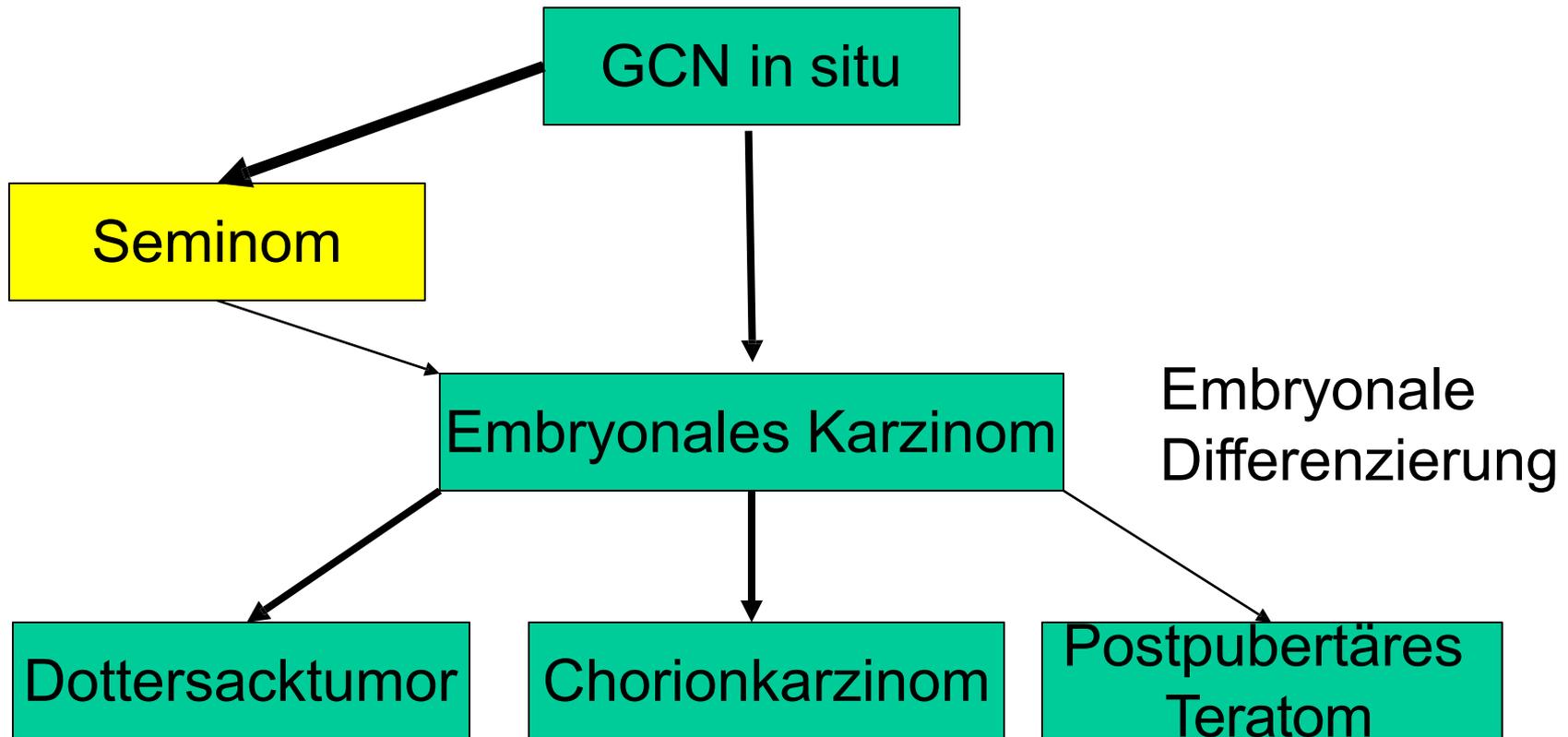
Seminom



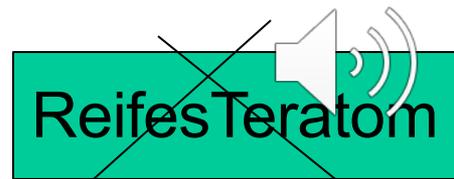
Dysgerminom



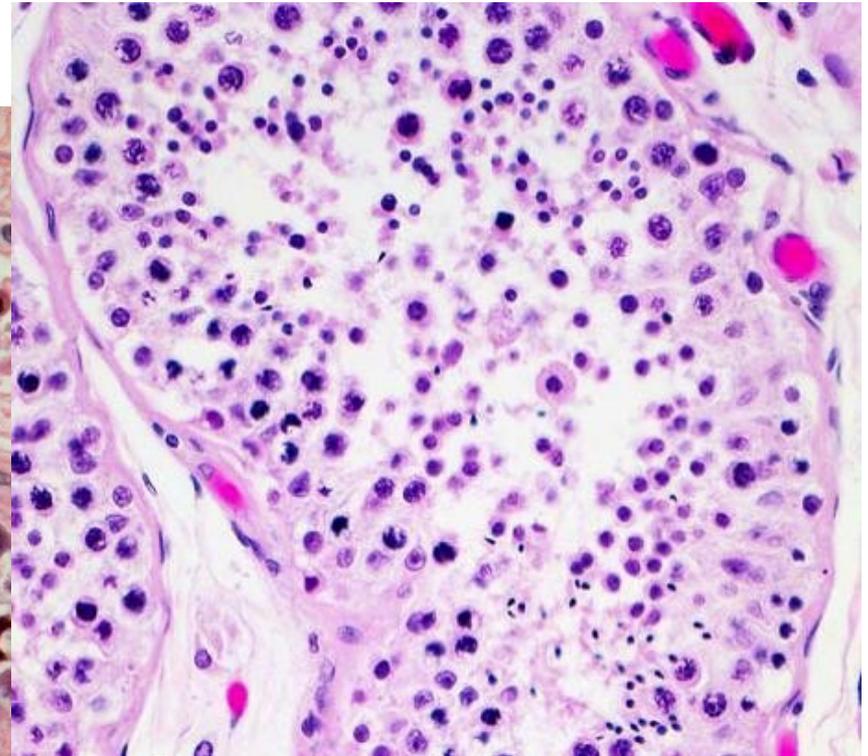
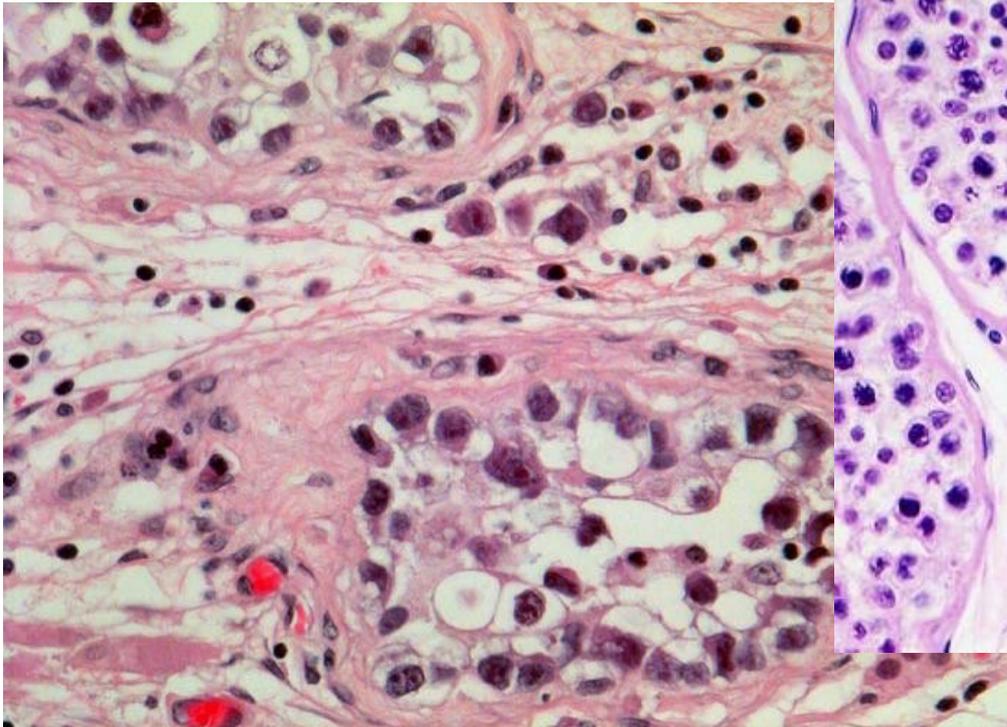
Keimzelltumoren – Mann



Extraembryonale
Differenzierung



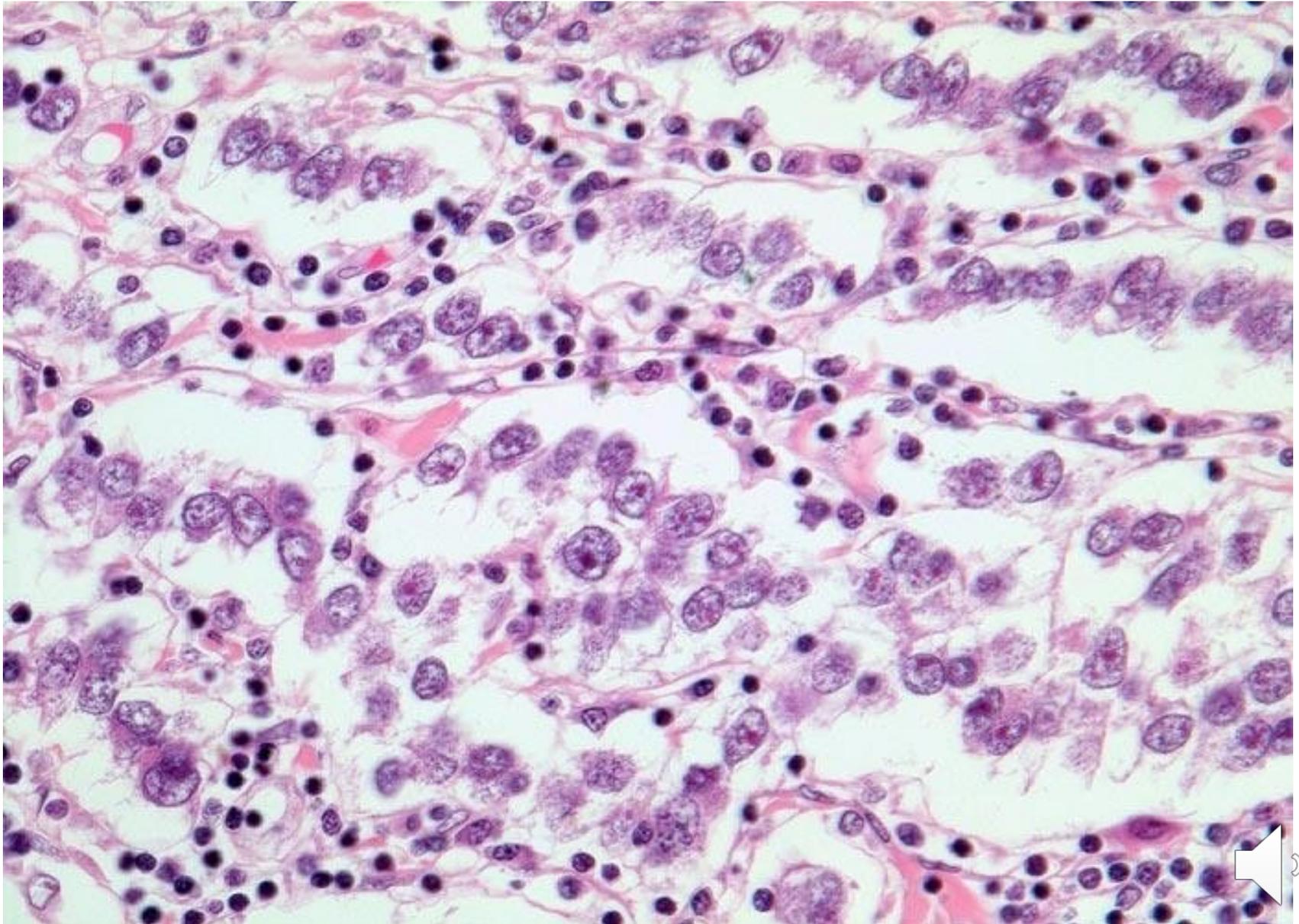
Keimzellneoplasie in situ (GCNIS)



„atypische Keimzellen“



Seminom Hoden



Seminom Hoden



Seminom Hoden



Nicht seminomatöser Hodentumor



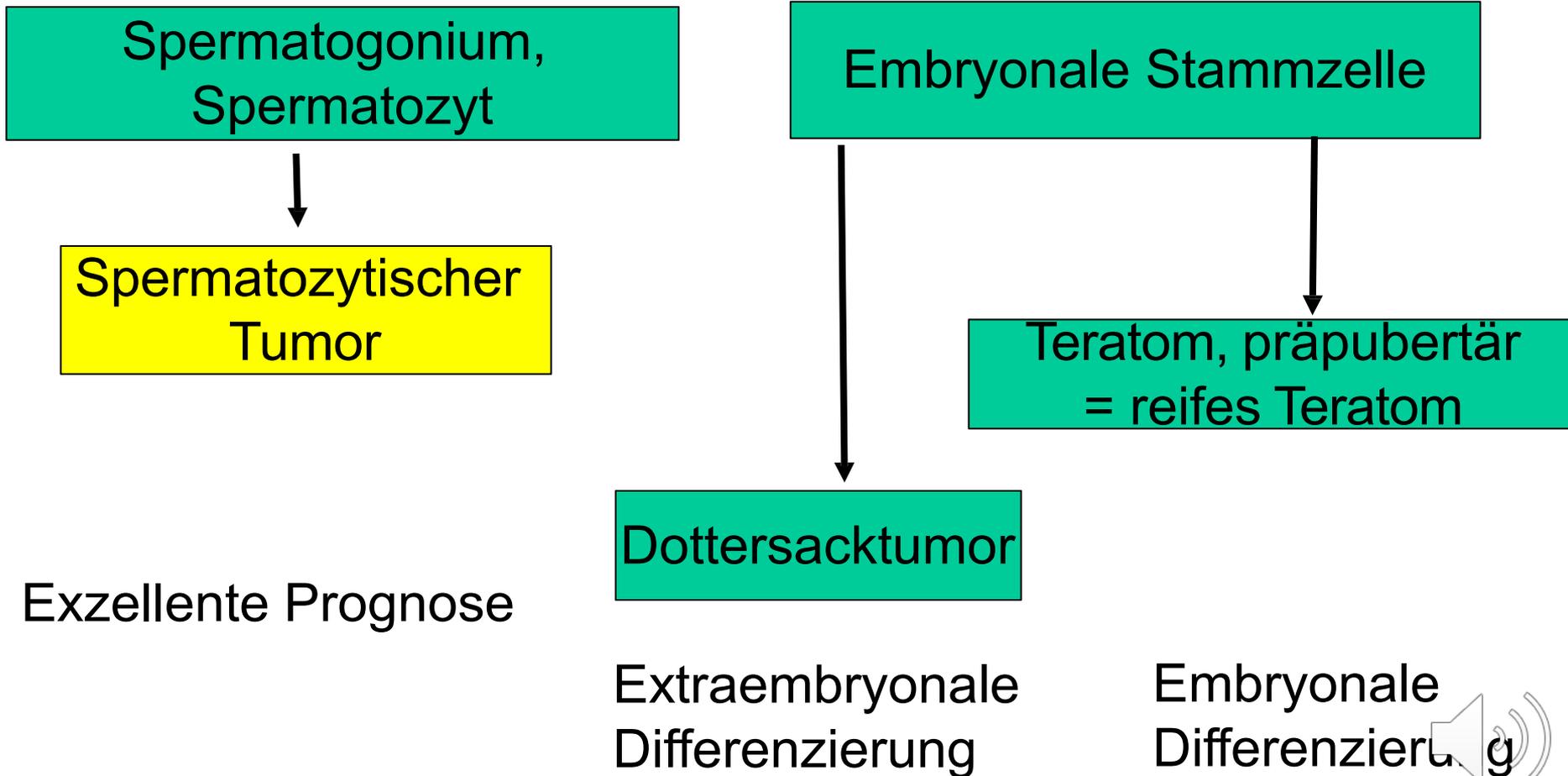
Tumormarker

	AFP	Beta-HCG	AFP + HCG	PLAP
• Seminom	0%	15%	0%	98%
• Teratom	37%	25%	44%	30%
• Embr. Ca.	70%	60%	87%	90%
• Terato Ca	64%	57%	86%	90%
• Chorion Ca	0%	99%	0%	0%
• Dottersack Ca	75%	25%	75%	85%



Keimzelltumoren-Mann

andere Vorläuferzellen (Non-GCNIS)



Einteilung nach Phänotyp (vergleichbares Normalgewebe)

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



Neuroektodermale Tumoren

Ursprungszelle

Gliazellen

benigne

„Gutartige Gliome“

maligne

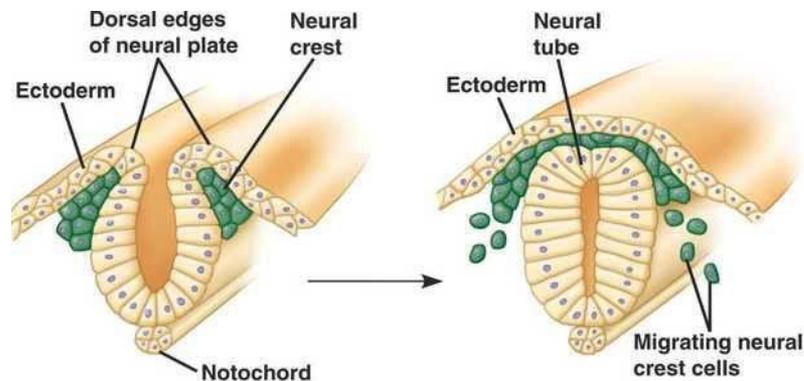
Astrocytom

Glioblastom

Melanocyt

Naevus

Malignes Melanom



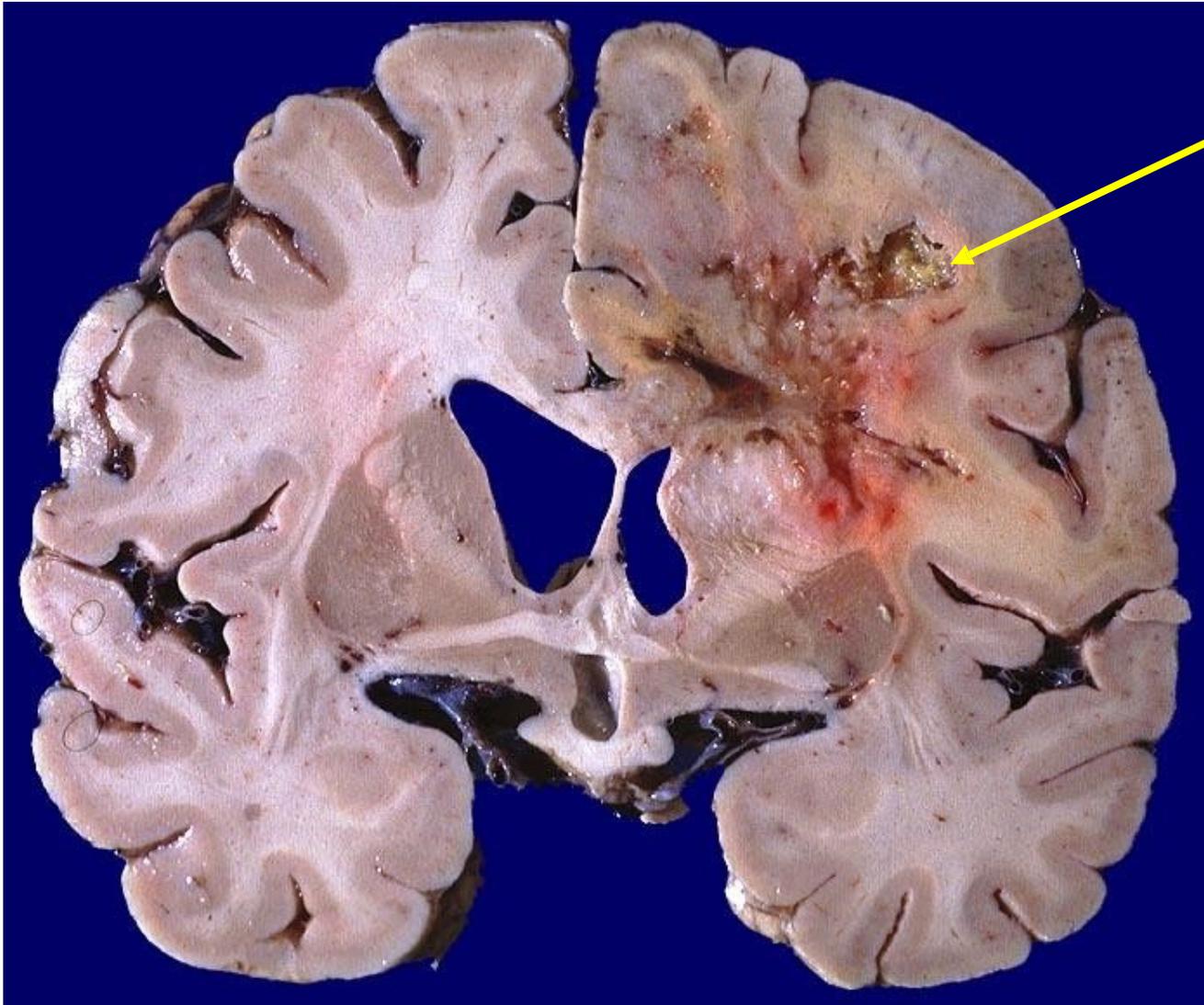
Astrozytäre Tumoren

- Wichtigste Formen
 - niedriggradiges Astrozytom Atypie+
 - Anaplastisches Astrozytom Atypie+++
 - Glioblastoma Atypie+++ , Nekrose
- Prognose

Auch bei low grade schlecht, da kaum kurativ operabel



Glioblastom



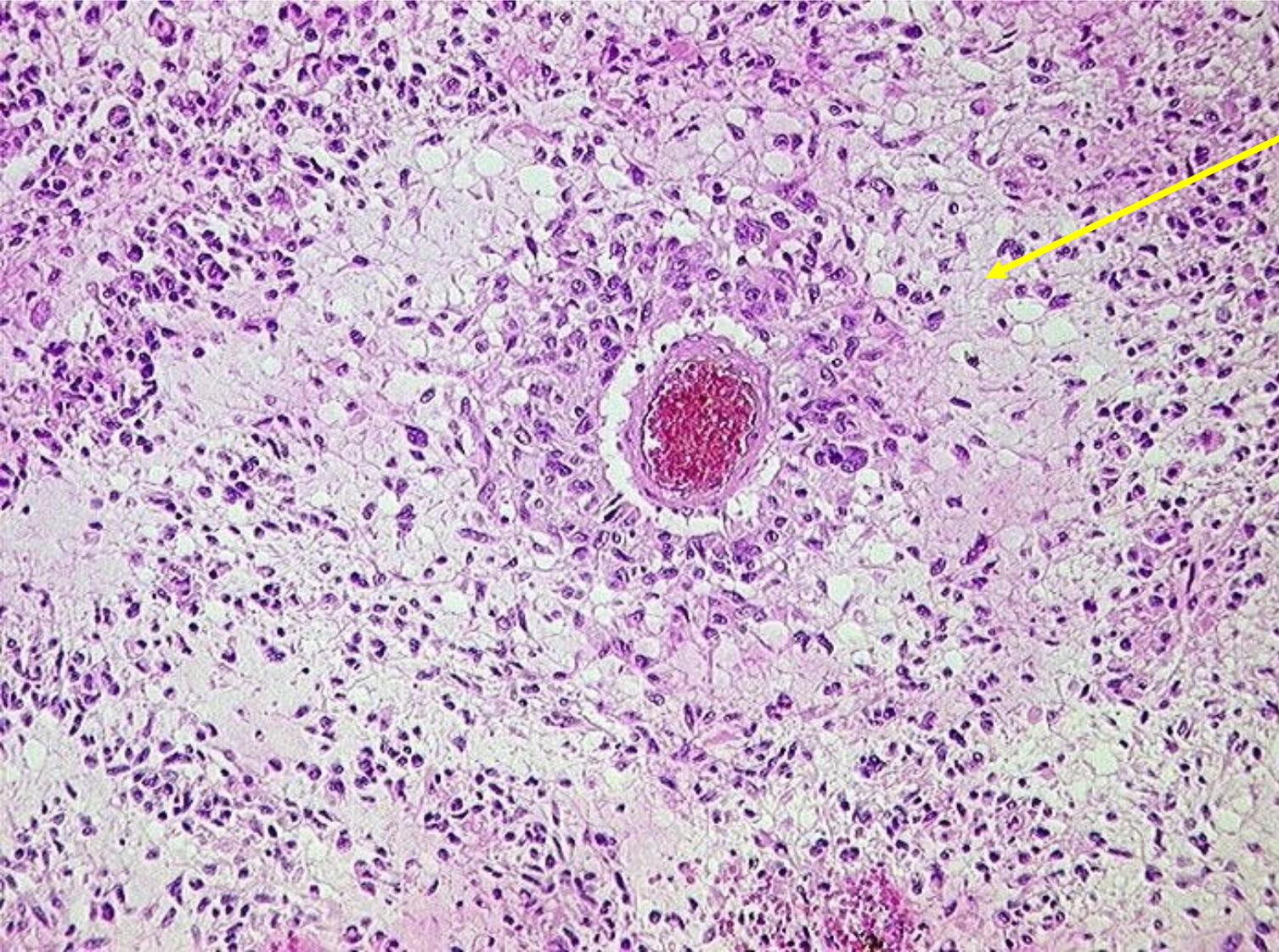
Nekrose

Glioblastom

-Atypie +++

-Nekrose

Glioblastom



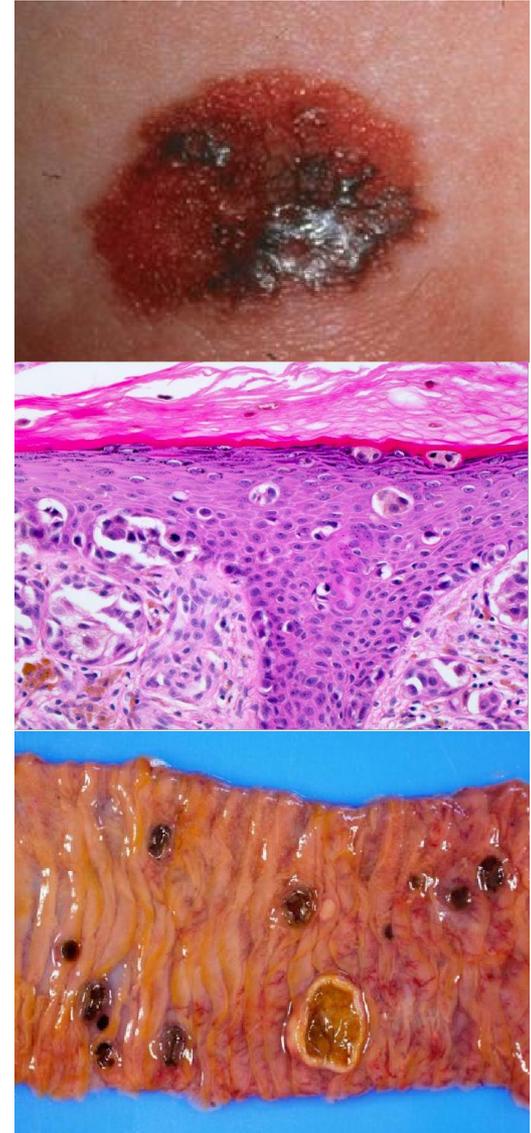
Nekrose

Glioblastom

- Atypie +++
- Nekrose

Malignes Melanom

- Synonym: „schwarzer Hautkrebs“
- Lokalisation:
sonnenexponierte
Hautpartien
- Bed: Hauttumor mit
höchster Malignität!
- Inzidenz: 10-20/
100'000/Jahr, steigend!
- Prognose: 70% 5JUe



Neuroendokrine Tumoren

- Nebennierenmark: Phäochromozytom
- Nebennierenrinde: Adenom, Karzinom
- Andere Organe (Pankreas, Magen, Duodenum):
 - Insulinome, neuroendokrine Karzinome
„Karzinoide“)

Phäochromozytom



Allgemeine Tumorpathologie

Definitionen

- Nomenklatur/ Dignitätsbeurteilung/
Tumorklassifizierung
- **Tumorentstehung und -ausbreitung
(Invasion/Metastasierung)**
- Tumorkomplikationen
- Molekulare Genetik / Karzinogenese
- Tumordiagnostik
- Epidemiologie

Entstehung von Neoplasien



Präkanzerose: morphologisch erkennbare Veränderung mit erhöhtem Risiko für eine maligne Entartung

Vorstufen und Frühstadien: Präkanzerosen

Klinisch, genetisch oder morphologisch definierte Läsion mit statistisch erhöhtem Risiko für maligne Tumoren

Präkanzeröse (genetische) **Prädispositionen**: Angeborener genetischer Defekt mit erhöhter Inzidenz maligner Tumoren

Autosomal rezessiv vererbte DNS-Reparaturstörungen: Xeroderma pigmentosum, Ataxia-telangiectasia, Fanconi-Anämie)

Autosomal dominant vererbte Krebs syndrome: Retinoblastom (*RB*), Li-Fraumeni-Syndrom (*p53*), FAP (*APC*), MEN1 und 2 (*RET*), VHL-Syndrom (*VHL*), HNPCC (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*)

Präkanzeröse (nicht-hereditäre) **Konditionen**: Nicht-neoplastische Erkrankungen mit erhöhter Inzidenz maligner Tumoren

chronisch-atrophe Gastritis bei perniziöser Anämie, solare Keratose, Colitis ulcerosa, Leukoplakie

Entzündung (!), Metaplasie, Dysplasie, „benigne Tumoren?“

Präkanzerosen

Fakultative Präkanzerosen:

Übergang in einen malignen Tumor nur gelegentlich und erst nach längerer Zeit (aktinische Keratose der Haut).

Obligate Präkanzerosen:

Übergang in einen malignen Tumor häufig und in kurzer Zeit (Carcinoma in situ der Haut).

Präkanzerosen

Dysplasie:

Reversible histologische Abweichung eines Epithelgewebes von der Norm bei gestörter Differenzierung.

Klinik: oft Leukoplakie:

Weissliche, nicht wegweisbare Veränderung des Oberflächenepithels (kann sein: Hyperkeratose, Parakeratose, Basalzellhyperplasie oder Dysplasie).

Dysplasie

- **Definition**
 - Histologisch fassbare Atypie
 - Erhöhtes Risiko für invasive Neoplasie
 - Klonaler Prozess
 - Manchmal reversibel

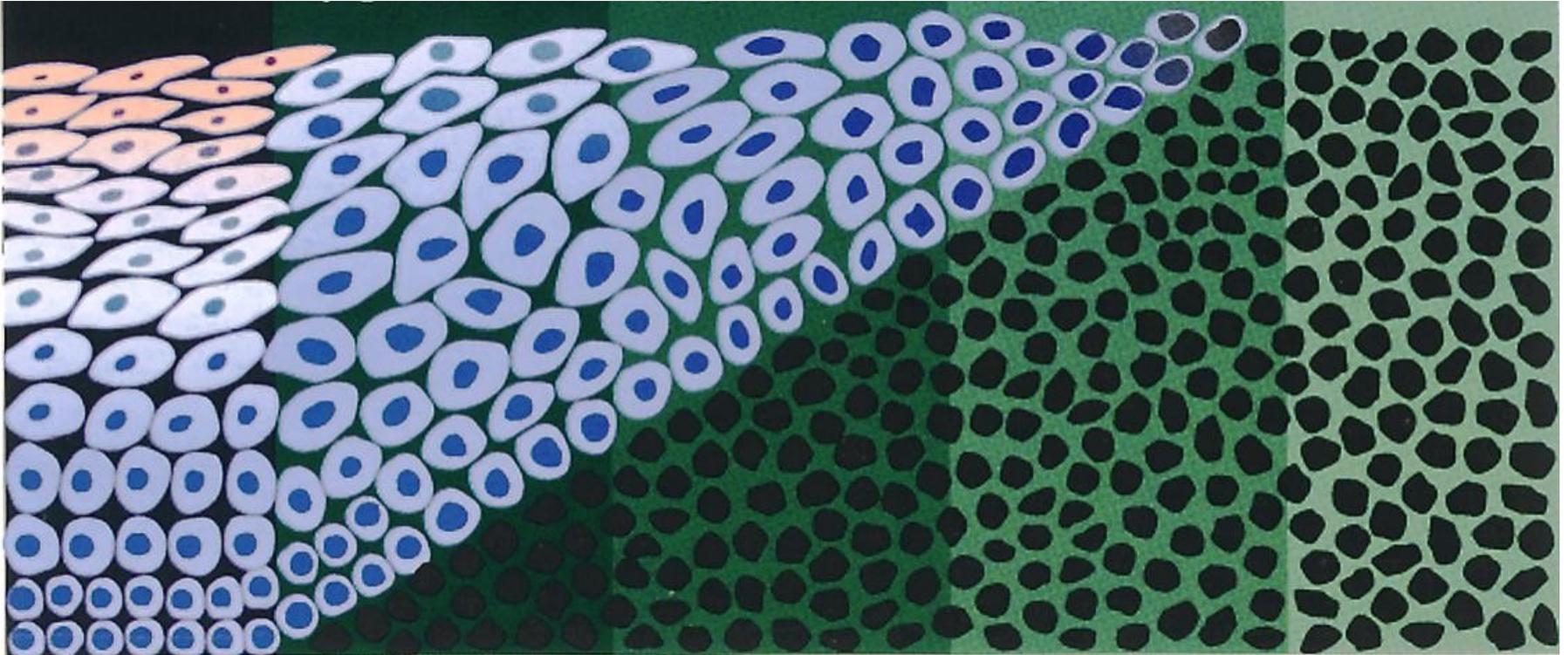
- **Schweregrade**
 - 2 (leicht - schwer) *low grade / high grade*
 - 3 (leicht - mittel - schwer)

CAVE: Schwere Dysplasie = Carcinoma in situ

Dysplasie Organe

- Cervix uteri
- Oesophagus
- Bronchien
- Harnblase
- Prostata

Uterus: Zervixdysplasie

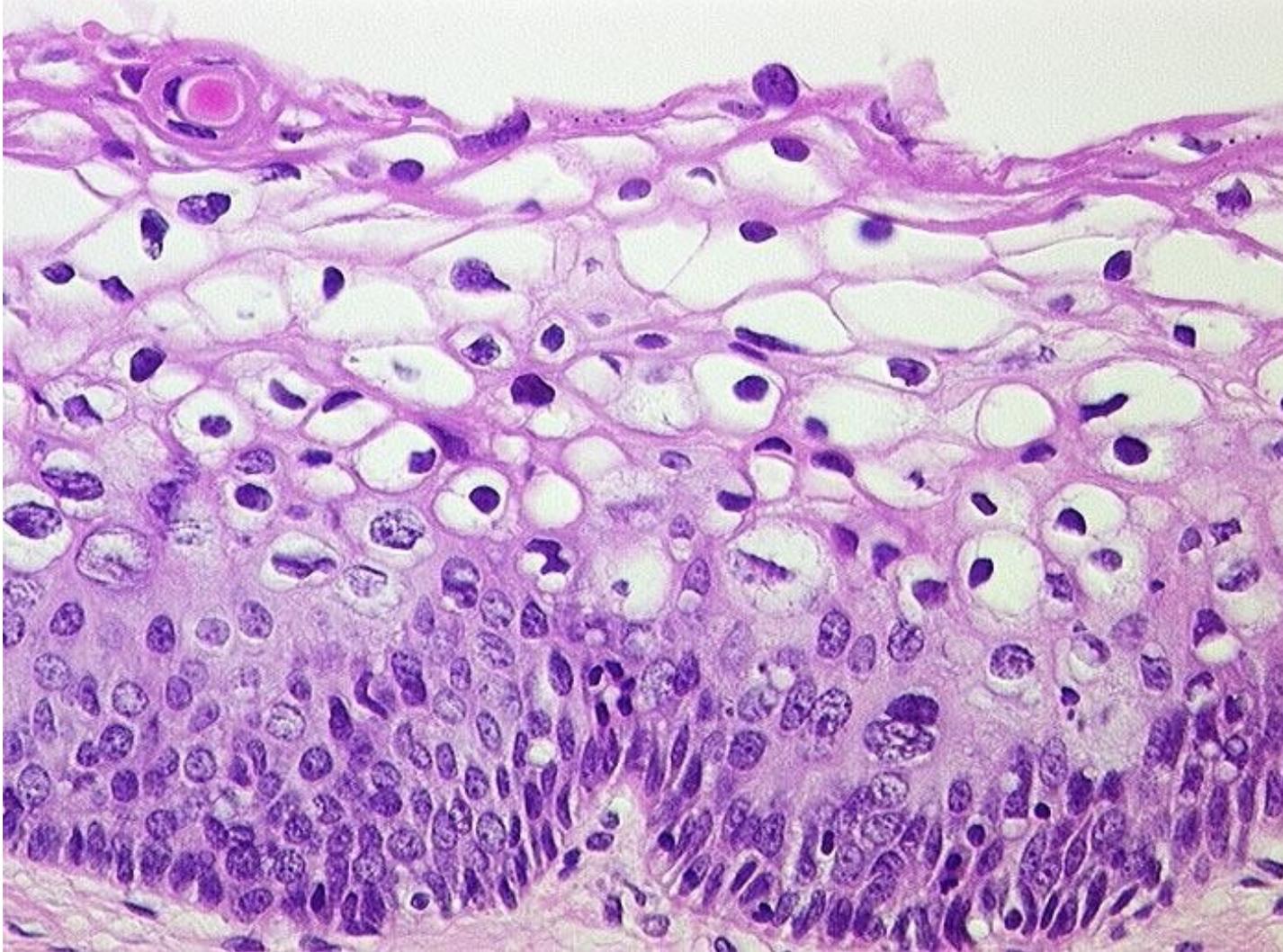


Schwerergrad der Dysplasie

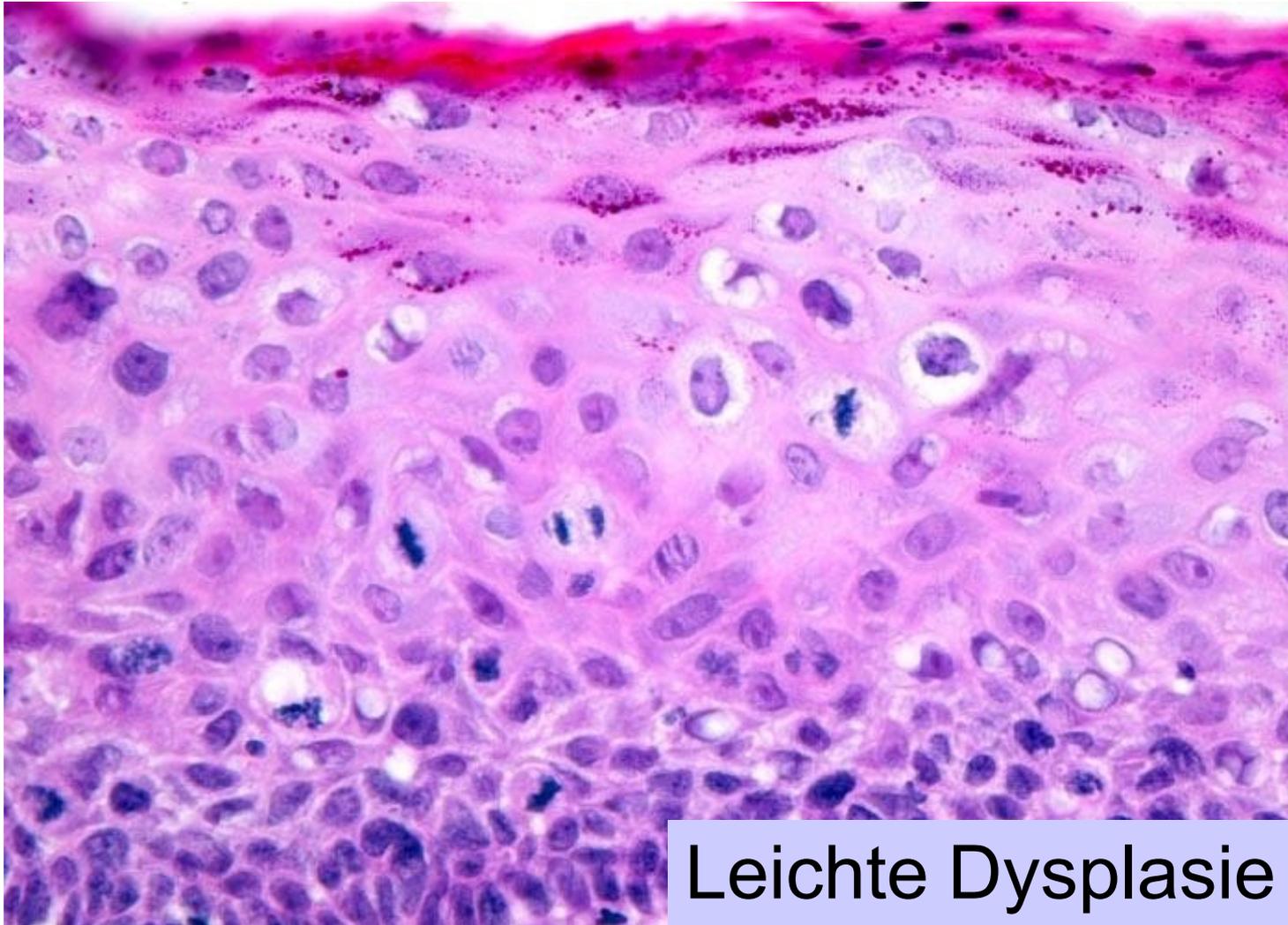


HPV Infekt

(Humanes Papillomavirus)

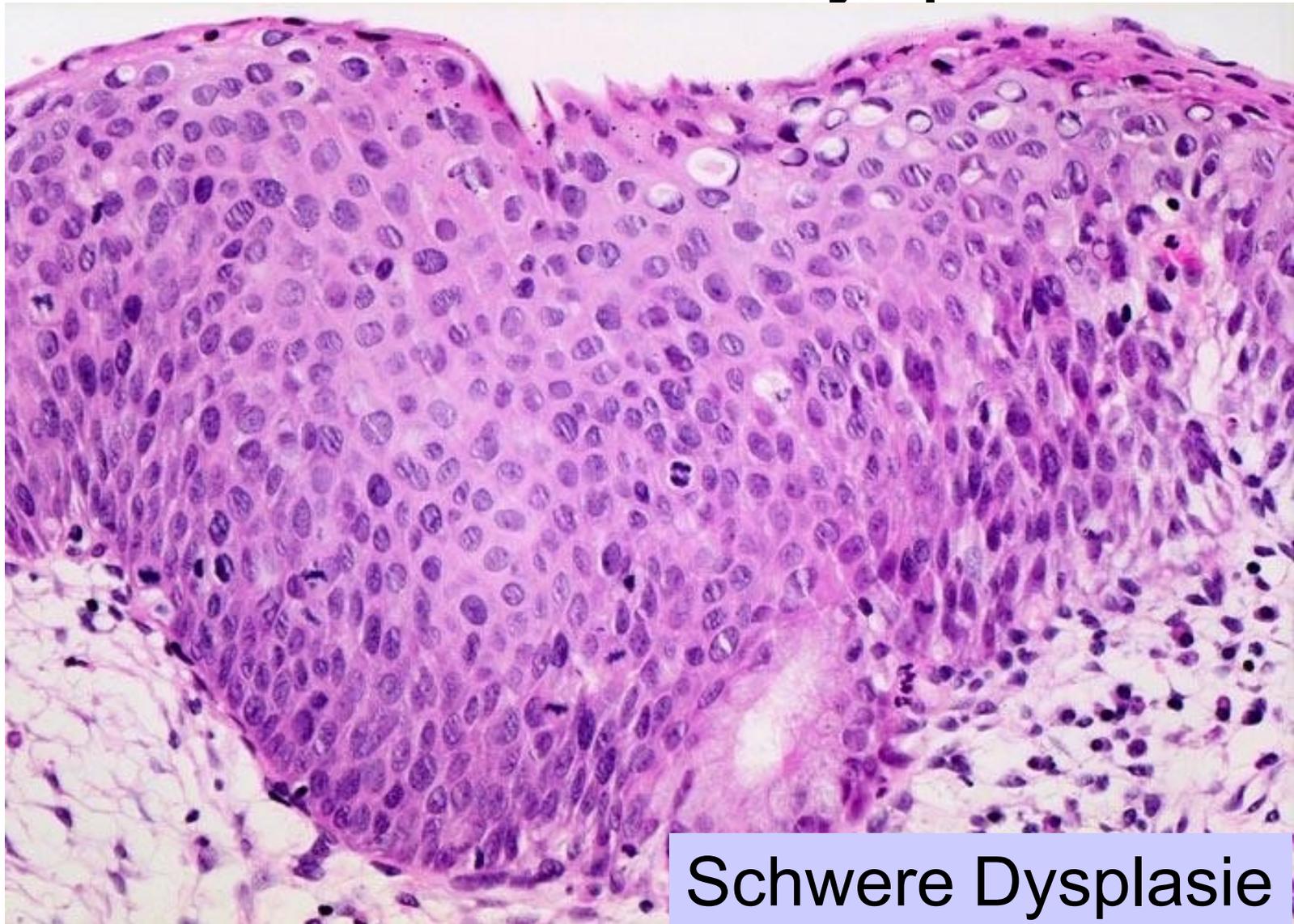


Uterus: Cervixdysplasie

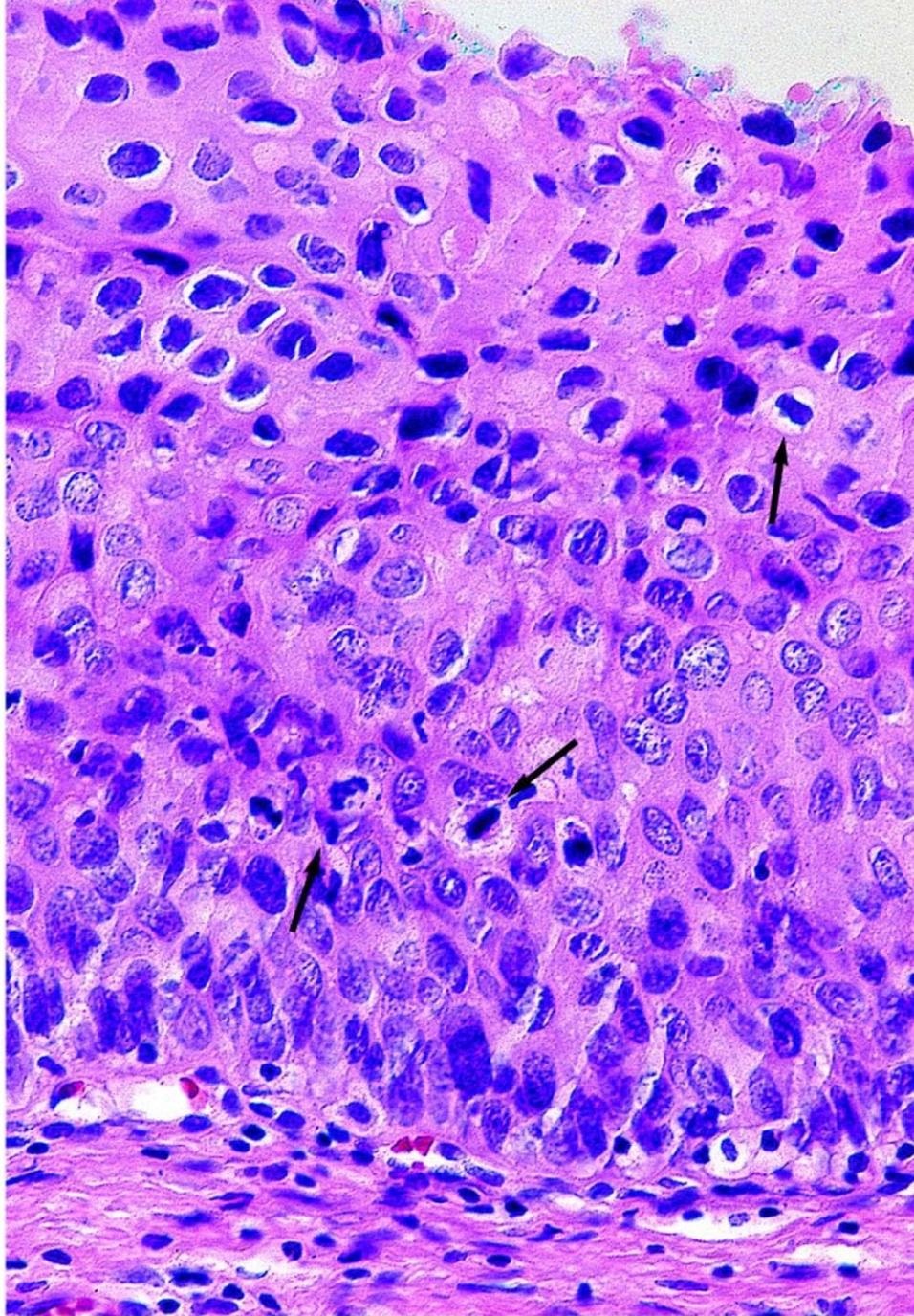


Leichte Dysplasie

Uterus: Cervixdysplasie



Schwere Dysplasie



Carcinoma in situ

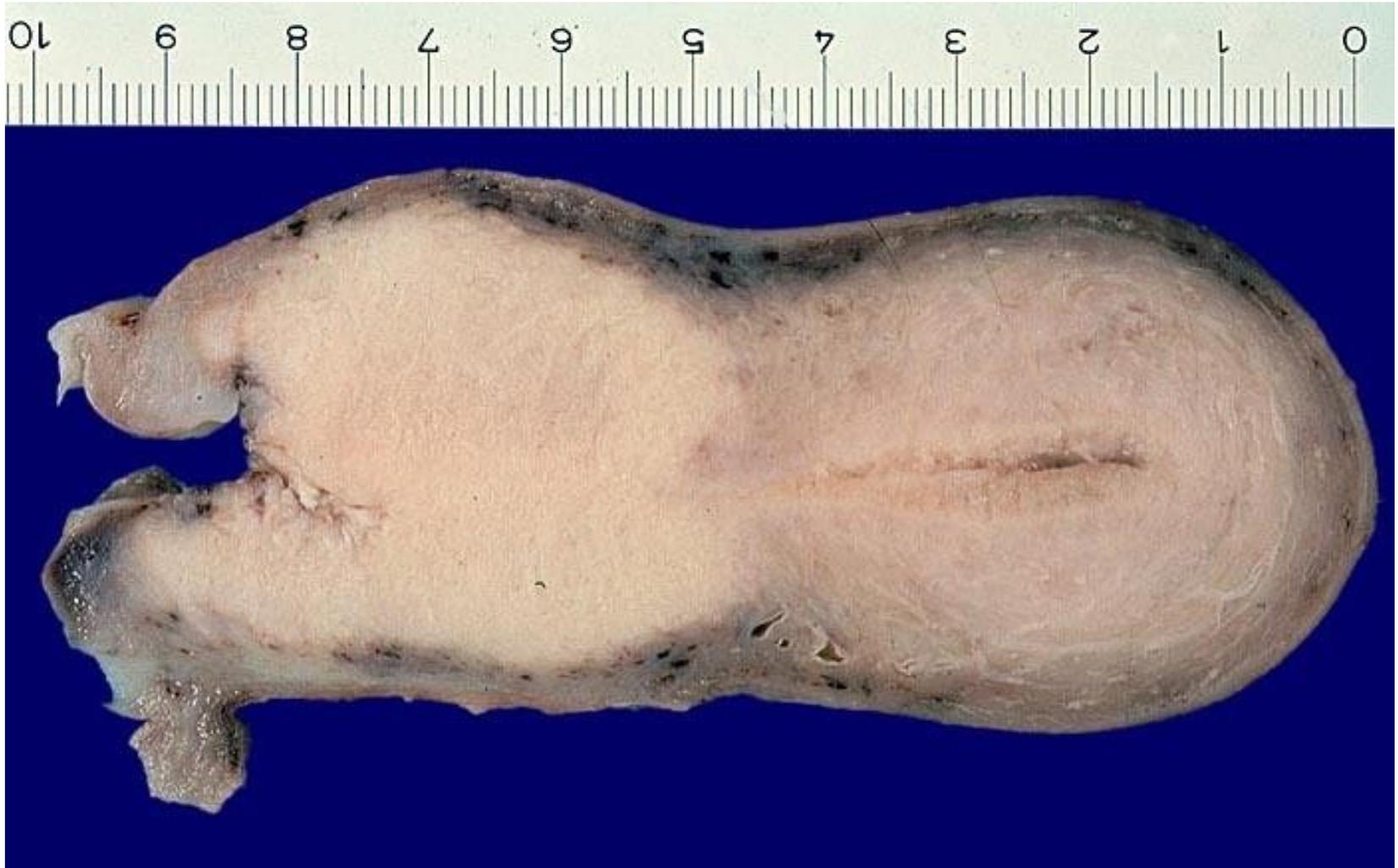
Hochgradige Atypie des Plattenepithels mit Polaritätsverlust bei intakter Basalmembran. Histologie vergleichbar einem nicht invasiven Carcinom.

Prognose günstig, wenn entfernt.

Mikroinvasives Karzinom

- Frühform eines Karzinoms (Cervix uteri) mit Durchbruch der Basalmembran und max. Invasionstiefe von 3-5mm.
- Prognose günstig.

Uterus: Zervixkarzinom



Frühkarzinom

Definition:

Entstanden aus einem praeinvasiven Karzinom, zeigt frühe, meist umschriebene Invasion.

Beispiel:

Frühkarzinom des Magens (Adenokarzinom mit Invasion von Mucosa und/oder Submucosa).

Exzellente Prognose nach Operation.

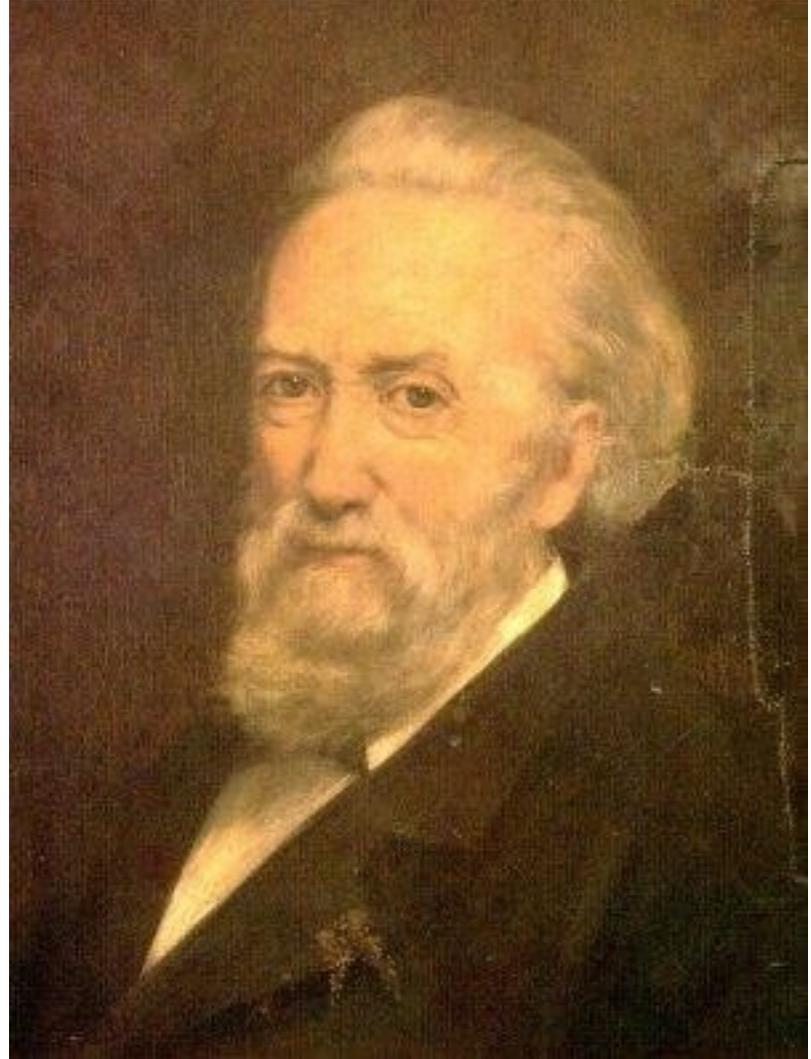
Theodor Storm

1817-1888

Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz
Nur ein Gefühl, empfunden eben;
Und dennoch spricht es stets darein,
Und dennoch stört es Dich zu leben

Wenn Du es andern klagen willst,
So kannst Du's nicht in Worte fassen,
Du sagst Dir selber: „Es ist nichts!“
Und dennoch will es Dich nicht lassen.

So seltsam fremd wird Dir die Welt
Und leis verlässt Dich alles Hoffen,
Bis Du es endlich, endlich weißt,
Dass Dich des Todespfeil getroffen.

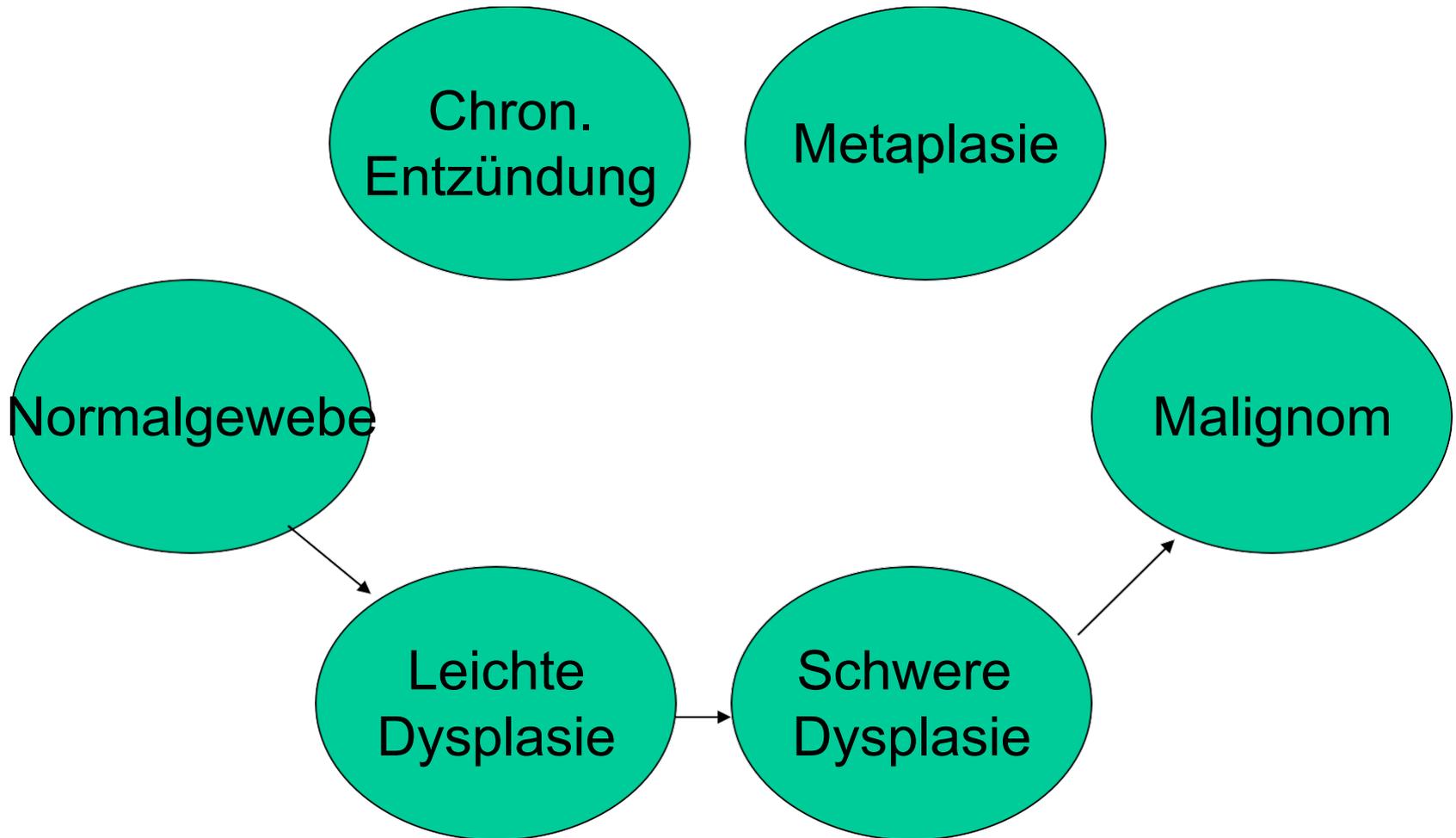


Chron Entzündung und Krebs

- Chronische Zystitis
- Hepatitis B/C und Leberzirrhose
- Chronische Kolitis (Colitis ulcerosa)
- Helicobacter-Gastritis
- Refluxösophagitis, Barrett-Oesophagus
- Asbestose
- Chronische Pankreatitis
- Lichen sclerosus

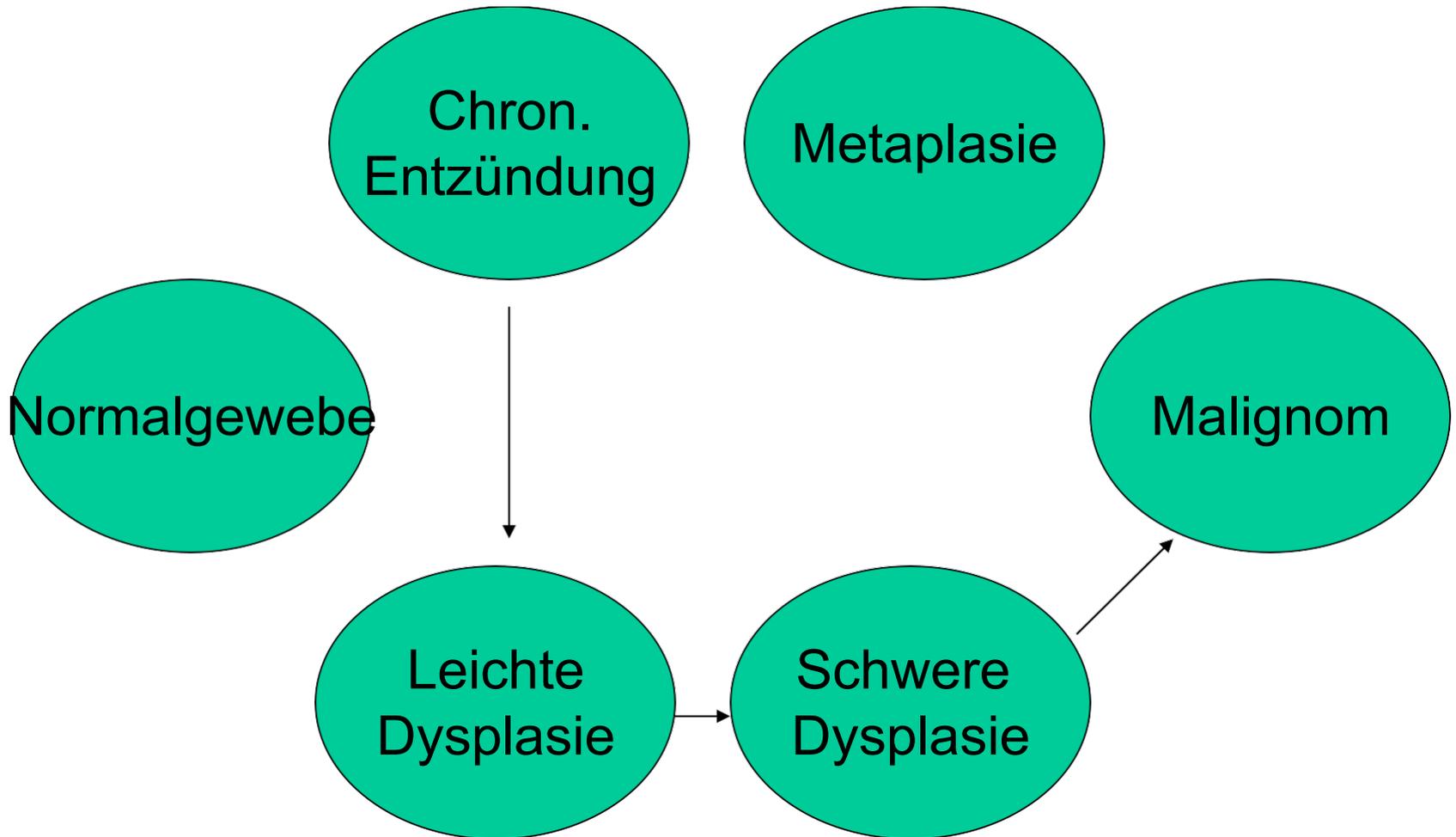
Präkanzerosen

Dysplasie: nicht-invasive Neoplasie. Schweregrad bezeichnet Ausmass der zellulären Atypien (und das Progressionsrisiko)



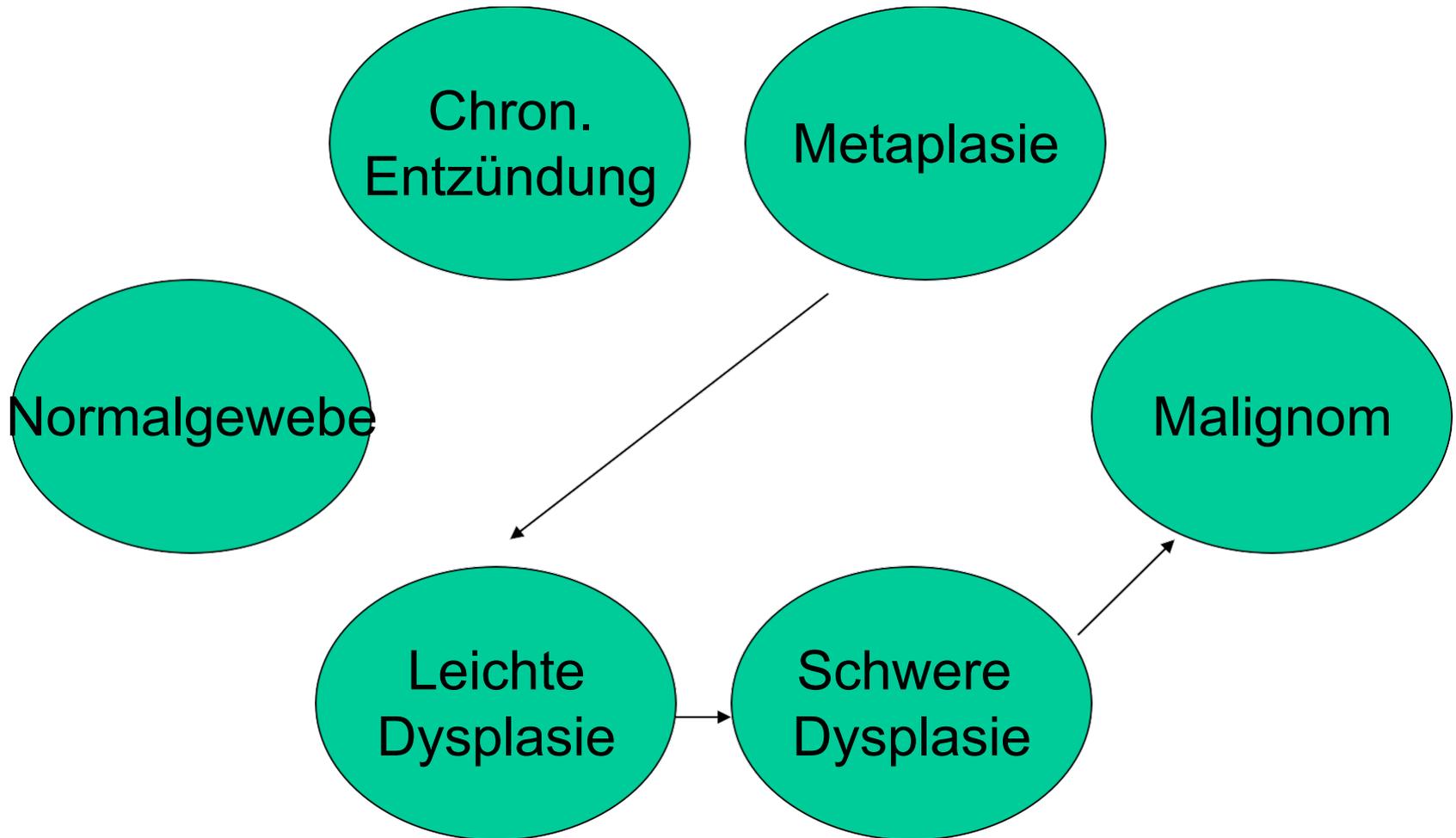
Präkanzerosen

Dysplasie: nicht-invasive Neoplasie. Schweregrad bezeichnet Ausmass der zellulären Atypien (und das Progressionsrisiko)



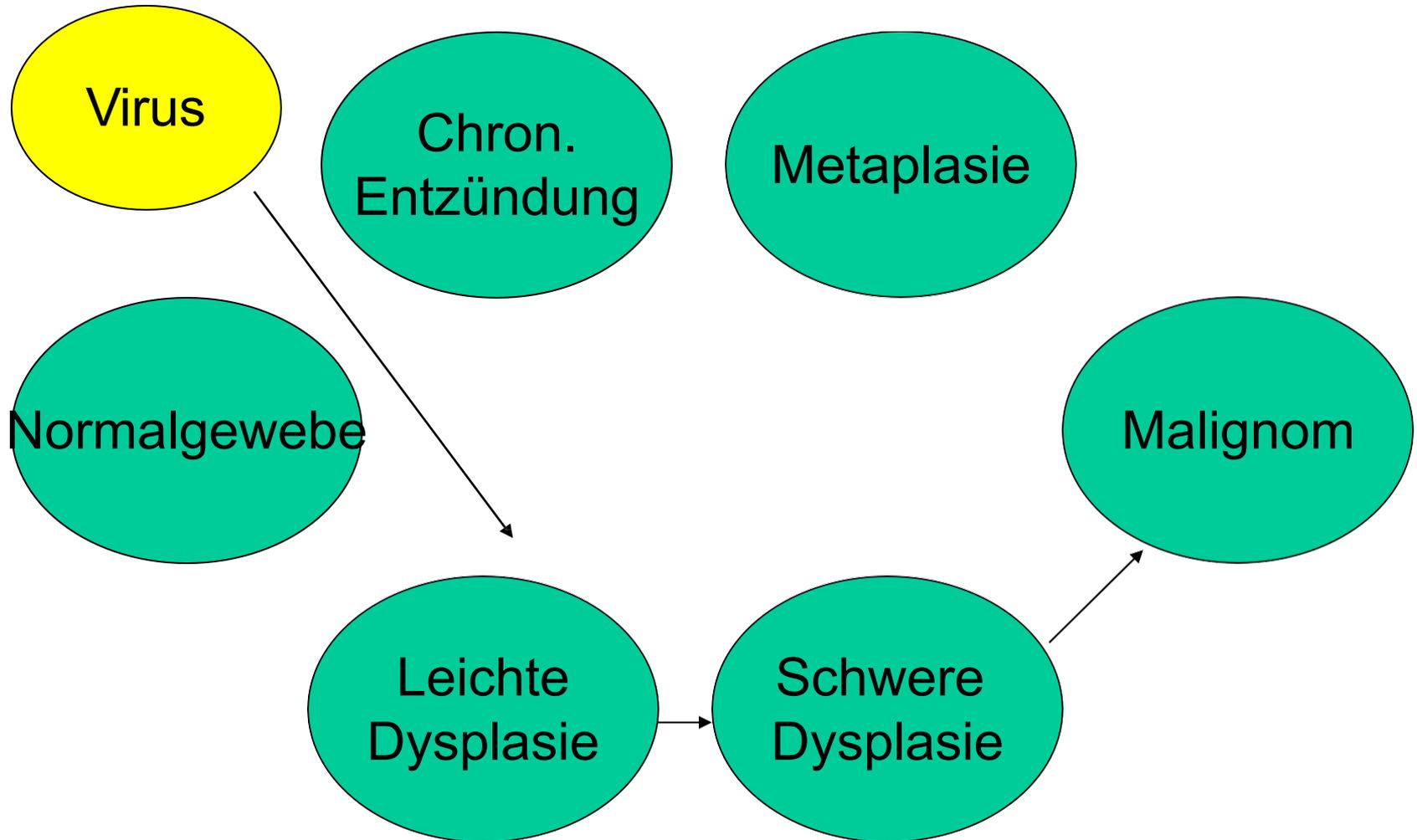
Präkanzerosen

Dysplasie: nicht-invasive Neoplasie. Schweregrad bezeichnet Ausmass der zellulären Atypien (und das Progressionsrisiko)



Präkanzerosen

Dysplasie: nicht-invasive Neoplasie. Schweregrad bezeichnet Ausmass der zellulären Atypien (und das Progressionsrisiko)



Metaplasie und Krebs

- Magen: Intestinale Metaplasie
- Oesophagus: Intestinale Metaplasie (Barrett)
- Bronchus: Plattenepithelmetaplasie
- Harnblase: verhornende Plattenepithelmetaplasie

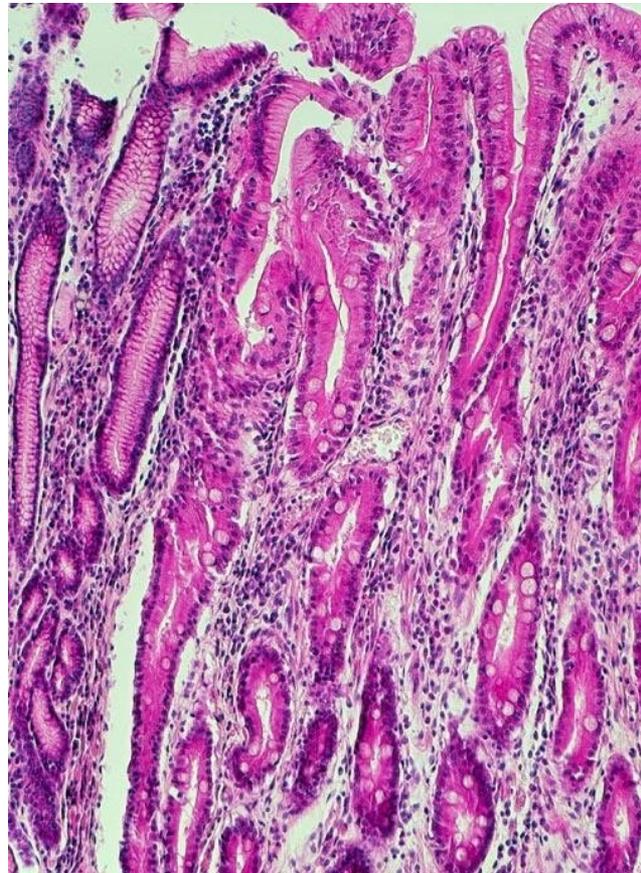


Metaplasien entstehen oft im Rahmen
einer chronischen Entzündung

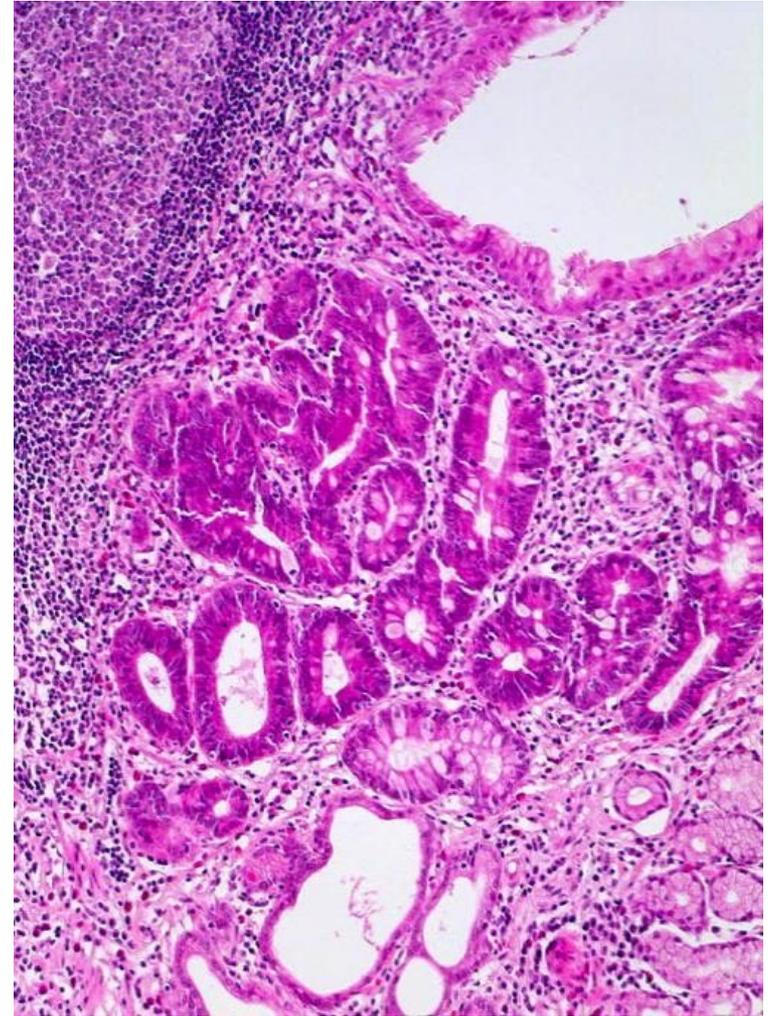
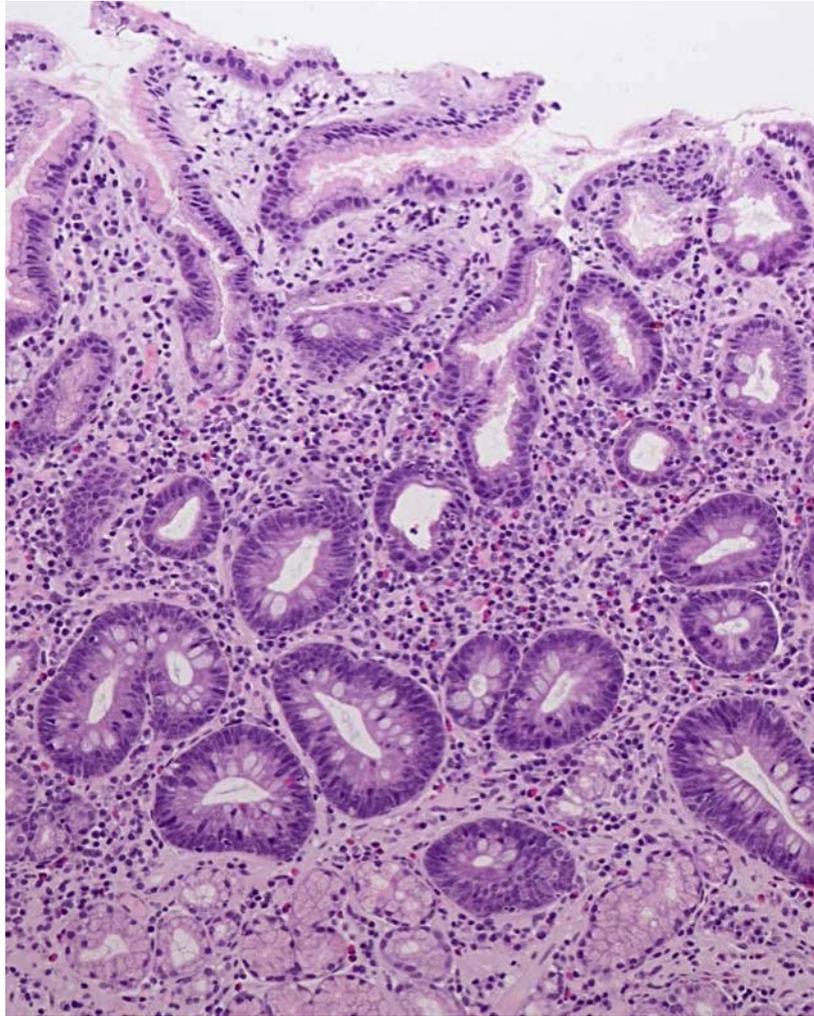
Metaplasie

- Definition: Reversible Umwandlung einer Gewebeart in eine andere.
- Kann Vorstufe für eine Präkanzerose sein

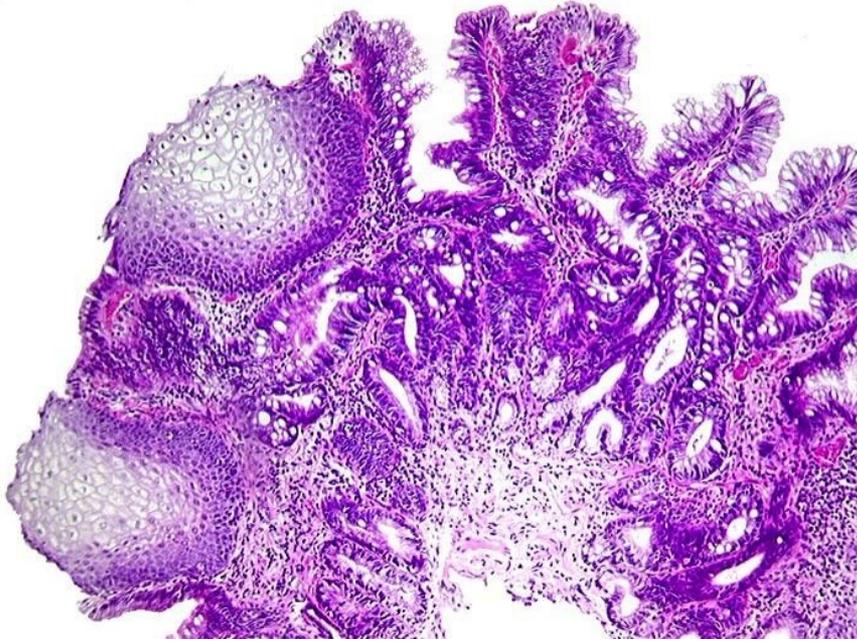
Intestinale Metaplasie Magen



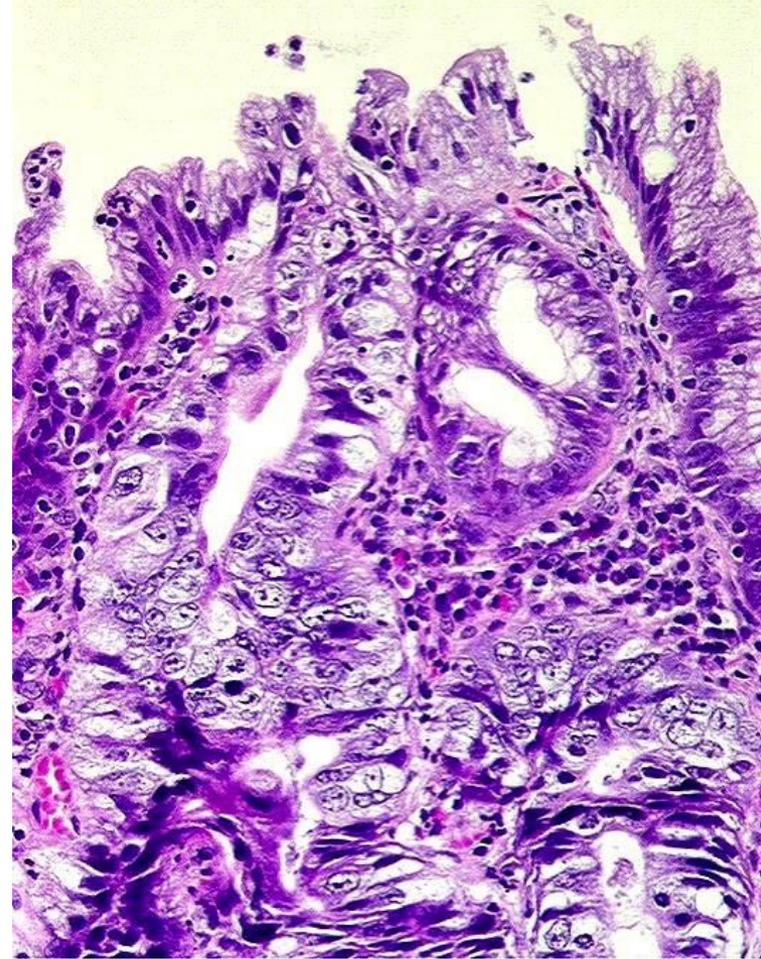
Magen: intestinale Metaplasie



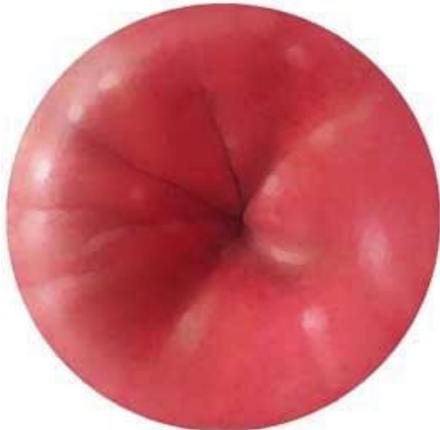
Barrett Oesophagus



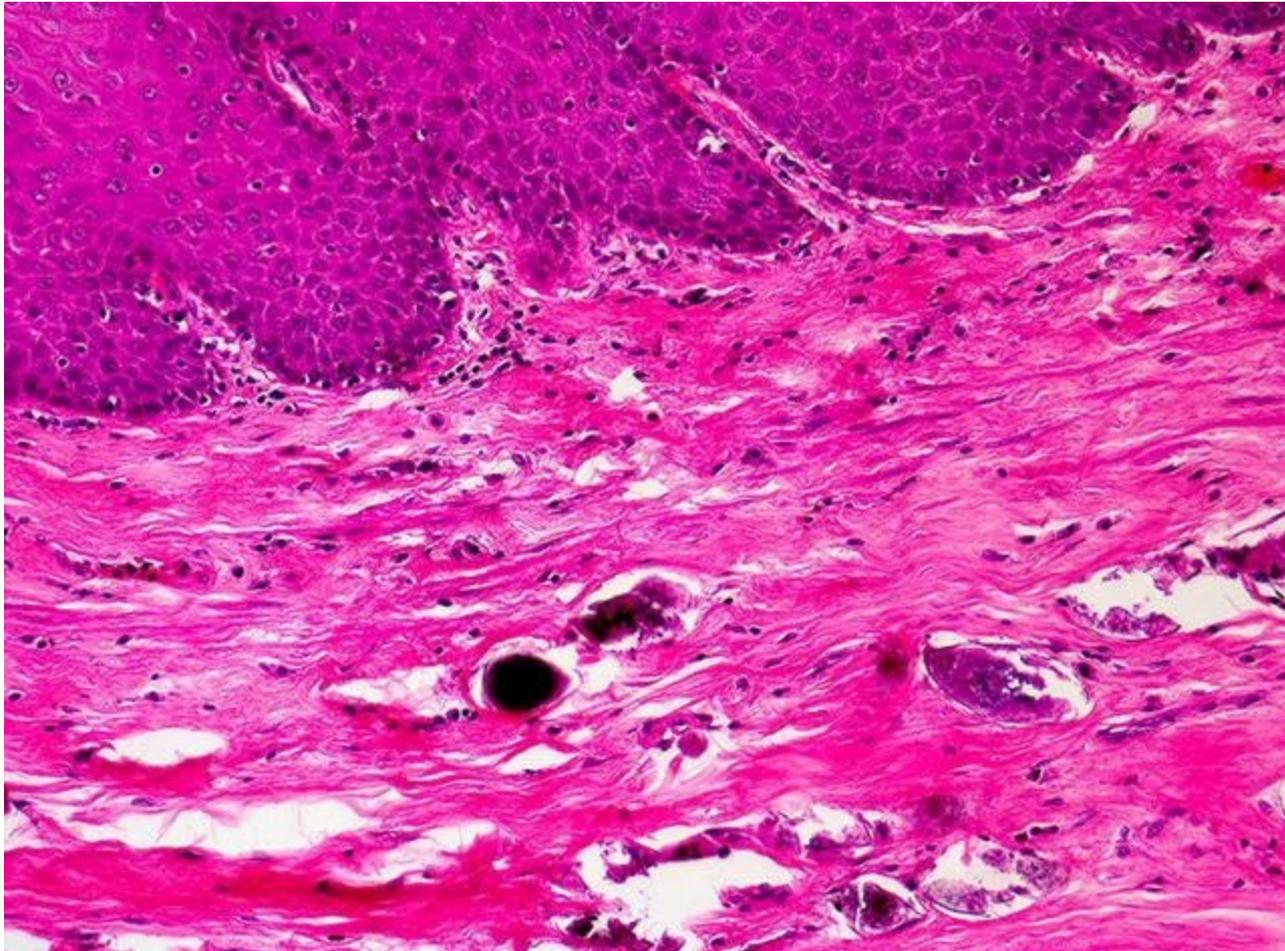
Normal lower esophagus



Barrett's mucosa



Harnblase, Plattenepithelmetaplasie - Schistosomiasis



Allgemeine Regeln zur ärztlichen Kunst

- Die beste Therapie besteht of darin, möglichst wenig zu tun (Regel Nr. 10 aus „The House of God“, von S. Shem)