

Vorlesung Grundlagen der Pathologie: Tumorphathologie III

Dr. med. Elise Gradhand, FRCPath



Allgemeine Tumorpathologie

Definitionen

- Nomenklatur/ Dignitätsbeurteilung/
Tumorklassifizierung
- **Tumorentstehung und -ausbreitung
(Invasion/Metastasierung)**
- **Tumorkomplikationen**
- Molekulare Grundlagen
- Tumordiagnostik, Grading, Staging
- Epidemiologie

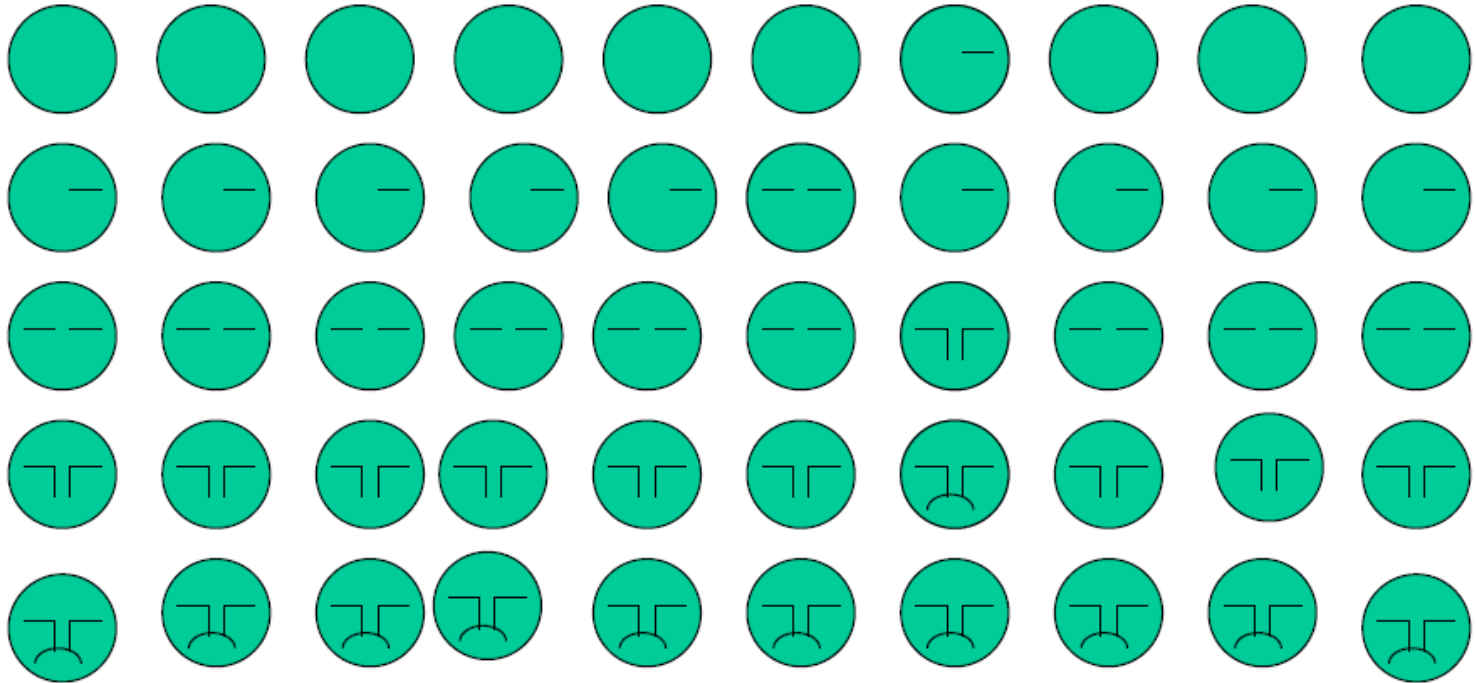
Tumorwachstum

- Klonales Wachstum
- Angiogenese
- Tumorerheterogenität
- Tumorprogression
 - Invasion
 - Metastasierung

Klonales Tumorwachstum

- Transformierte somatische Zelle
(klonale Theorie).
- Proliferation dieser Zelle
(monoklonale Zellformation).
- Genetische Instabilität der Tumorzellen
(zunehmende Tumorzellheterogenität)

Klonale Ausbreitung



Klonale Ausbreitung

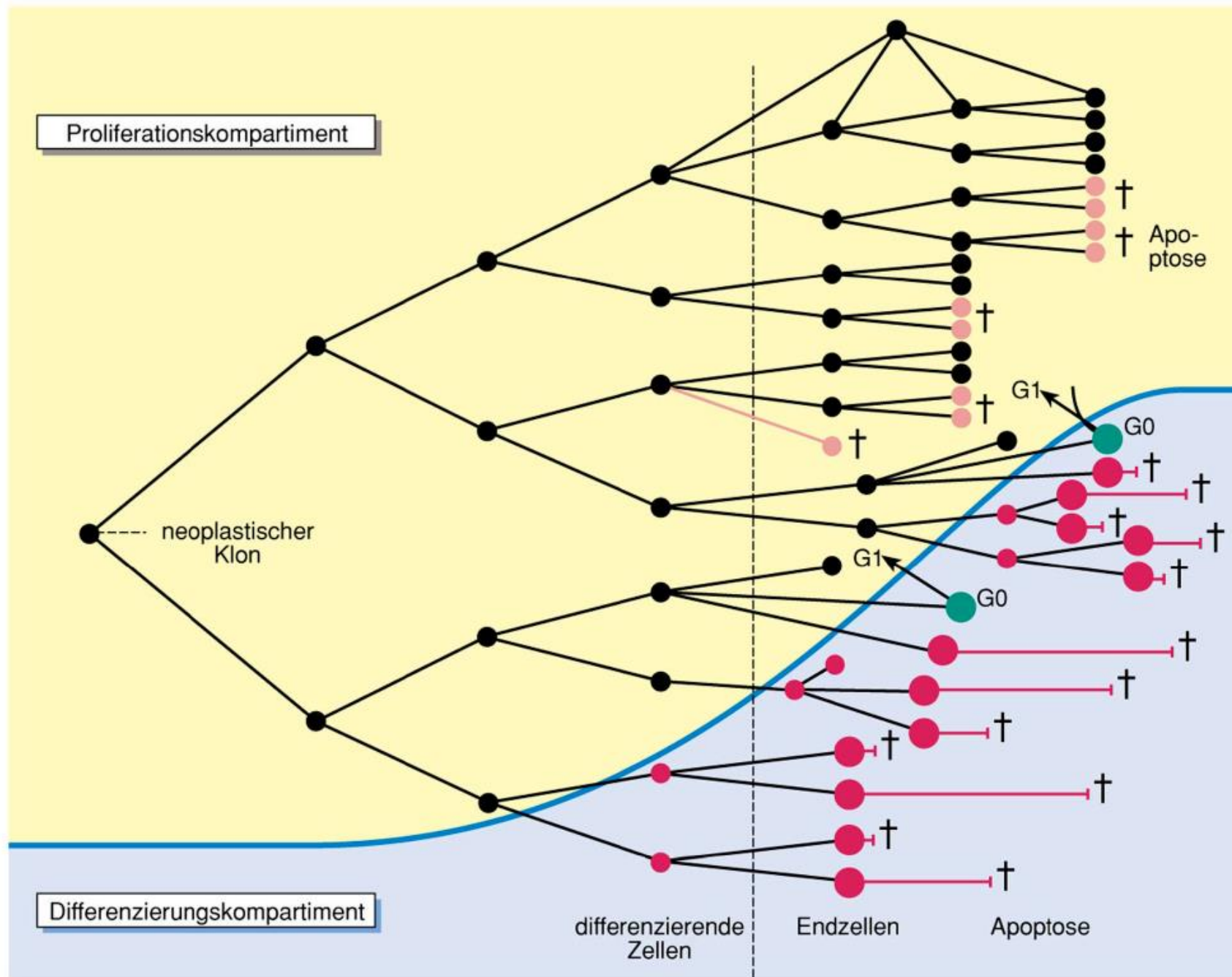
Morphologie

										Normal
										Normal
										Dysplasie
										Dysplasie
										Karzinom

Tumorheterogenität

Ursache:

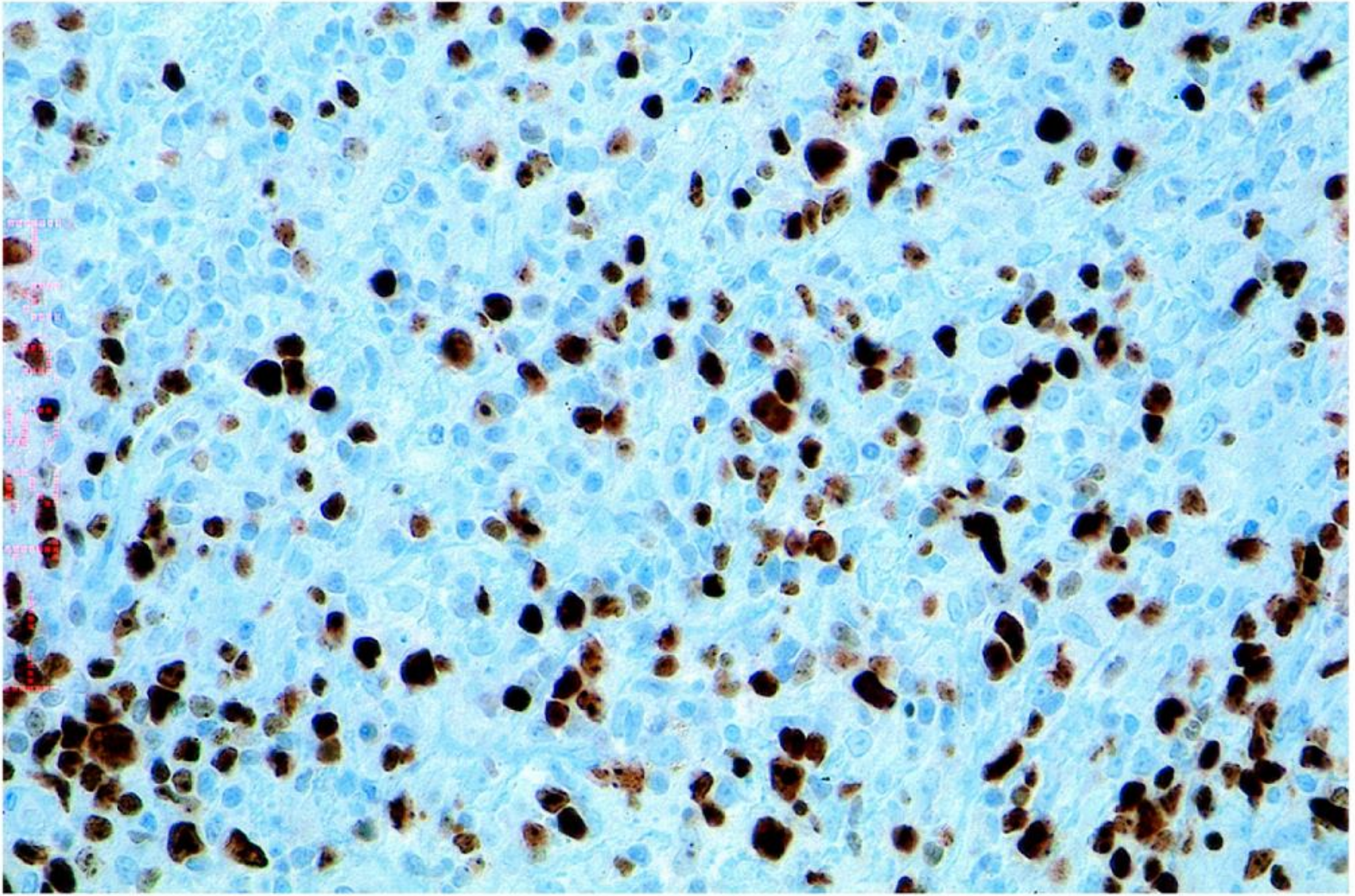
- genetische Instabilität
- Selektionsdruck

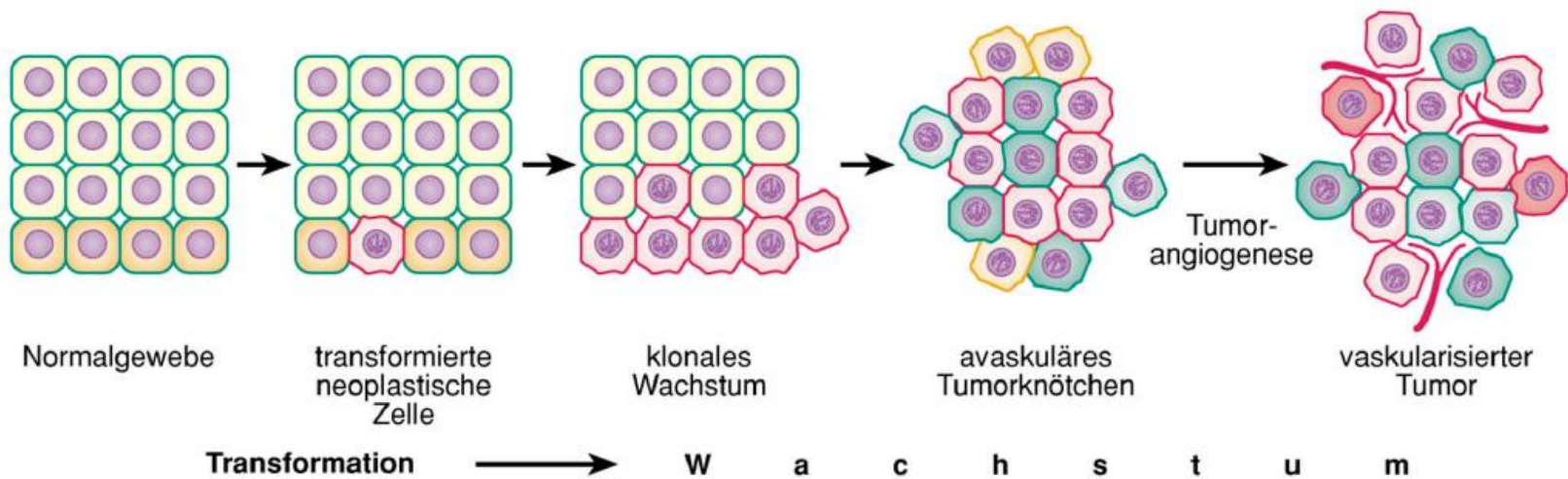
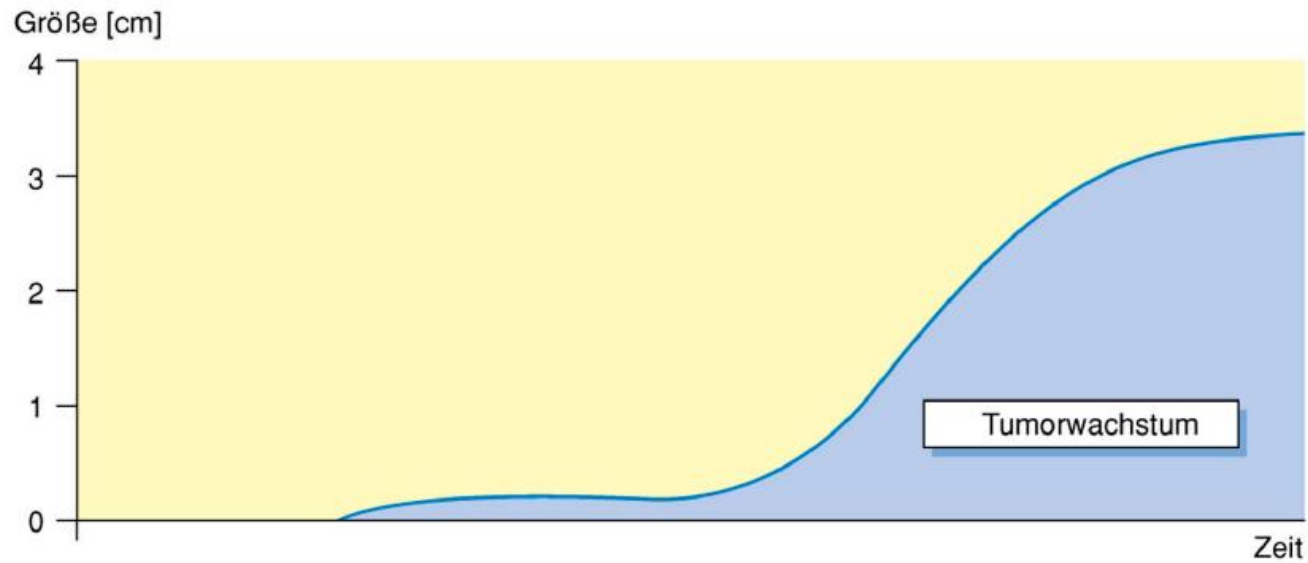


Zellzuwachs und -verlust

- Proliferationsrate
- Tumorzellverlustrate: Apoptose, Nekrose
- 1 transformierte Tumorzelle: 1 μm
- 10^9 Tumorzellen = 1 g = 1 cm
- Zellzyklusdauer 3 Tage: 30 Verdopplungszyklen
- 3 Monate
- In praxi: unpredictable (1 Monat-1 Jahr)

Ki67- Proliferation





The angiogenic switch in tumour development

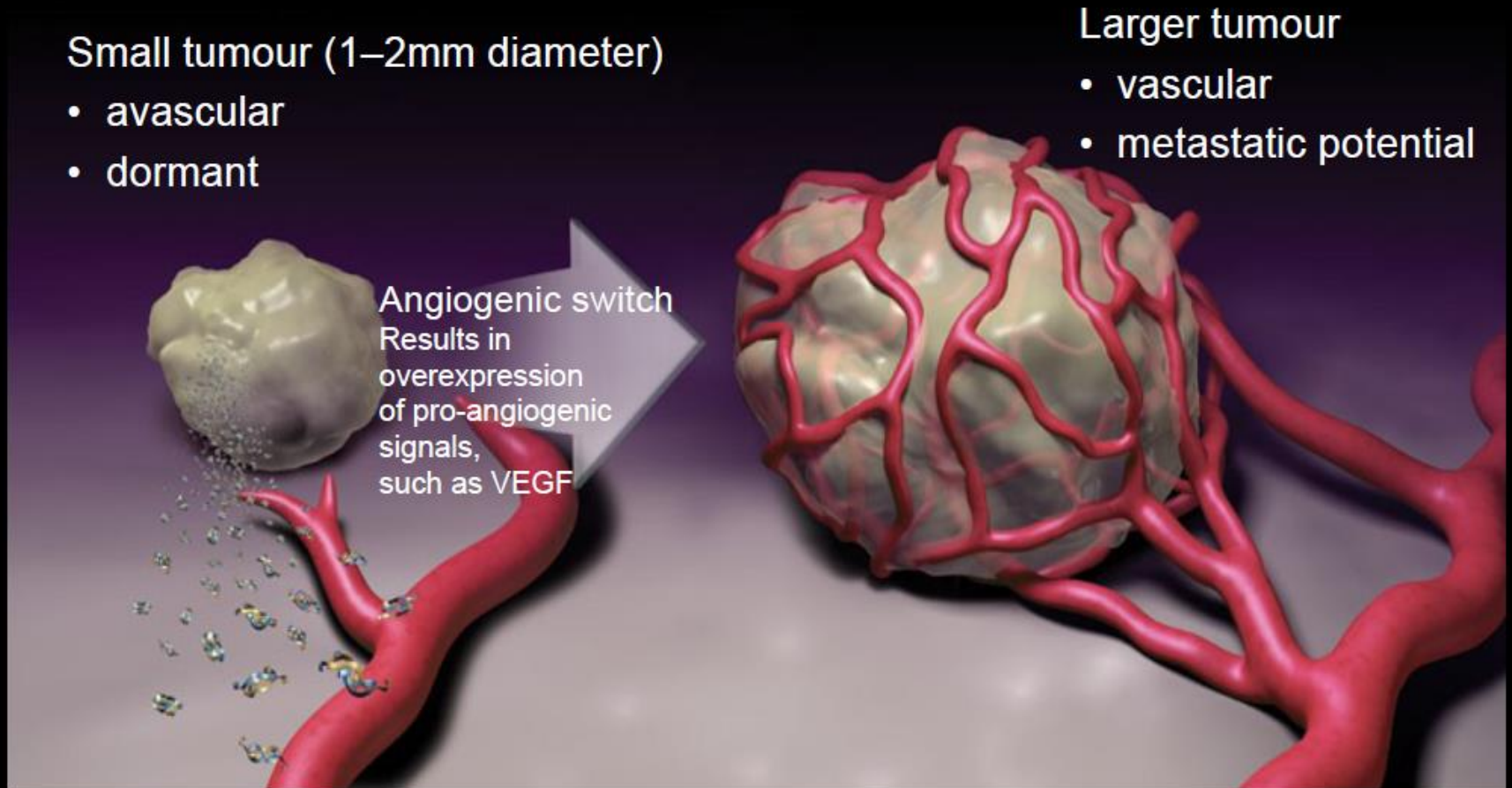
Small tumour (1–2mm diameter)

- avascular
- dormant

Angiogenic switch
Results in
overexpression
of pro-angiogenic
signals,
such as VEGF

Larger tumour

- vascular
- metastatic potential



Tumorangiogenese

- Angiogenese-Stimulatoren:
 - VEGF, FGF, TGF, TNF
- Angiogenese-Inhibitoren
 - Angiostatin, IFN-alpha, TIMP-2, Heparanase

Invasion und Metastasierung

Invasion - Auflösung Zell/Zell-Kontakten

- Enzymatische Degradation extrazellulärer Matrix
- Aktive Lokomotion der Tumorzellen mit Invasion des Gewebes

Metastasierung

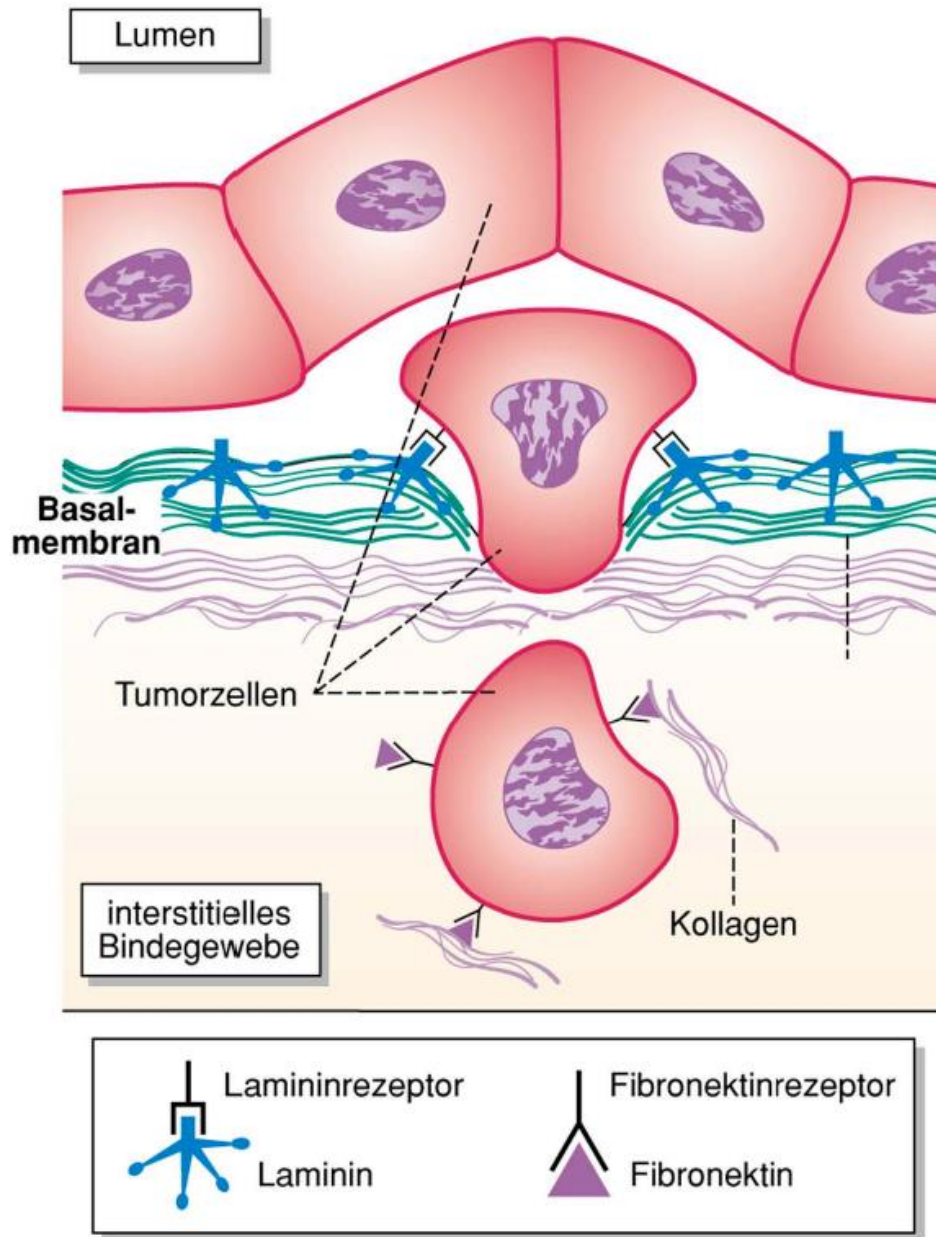
- Metastasierungskaskade

Invasion

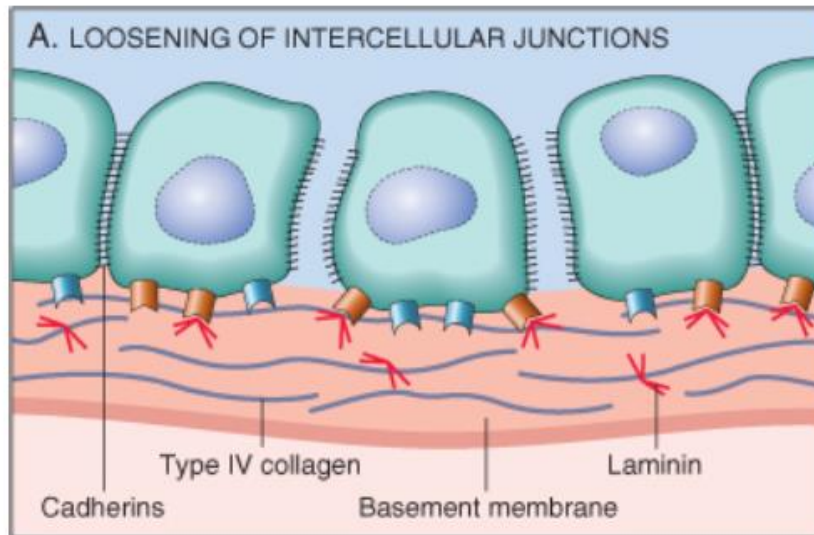
- Auflösung von Zell-Zell-Kontakten
 - Cadherine
 - Veränderung der Glykosylierung von Polysialinsäuren
- Enzymatische Degradation extrazellulärer Matrix
 - Metalloproteinasen, Kollagenasen, Gelatinasen, Hyaluronidasen

Invasion

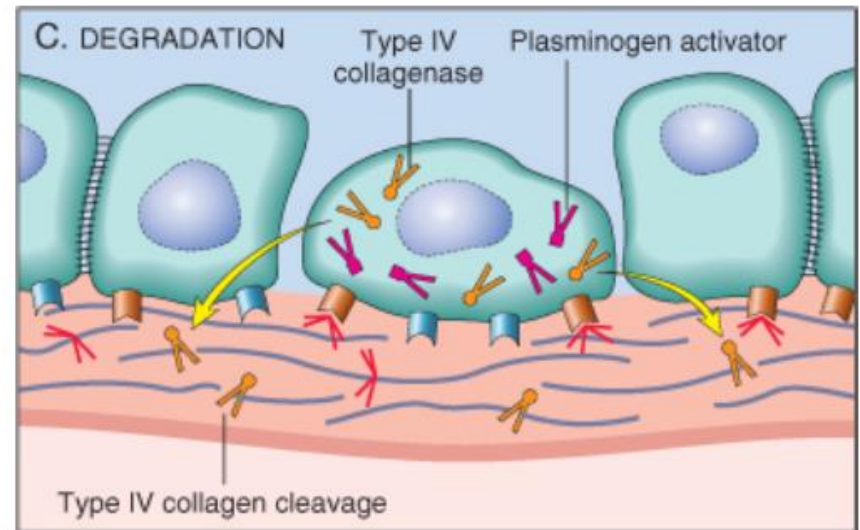
- Lokomotion der Tumorzellen (Zell-Matrix-Adhäsion)
 - Extrazelluläre Matrixrezeptoren der Tumorzellen
 - Integrine (Fibronektinrezeptor),
 - Hyaluronsäurerezeptor (CD44)
 - Lamininrezeptor



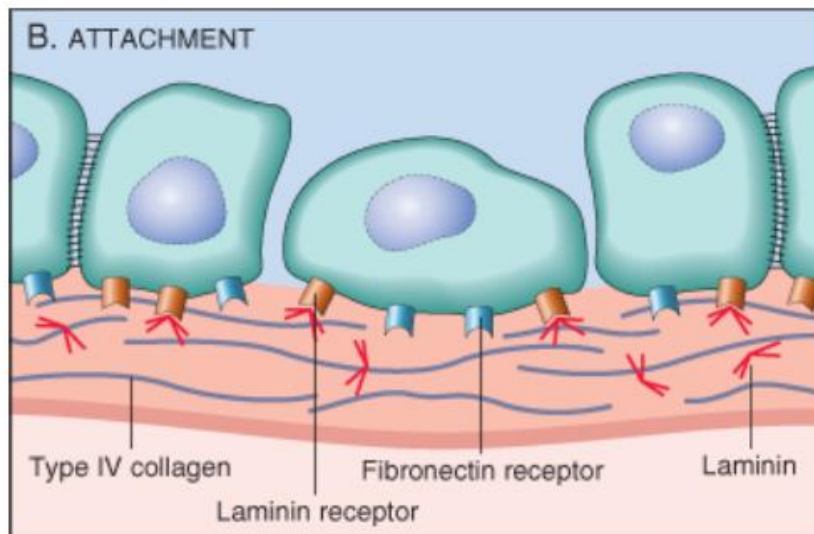
Aus Böcker,
Pathologie, 5.
Auflage, Urban
& Fischer



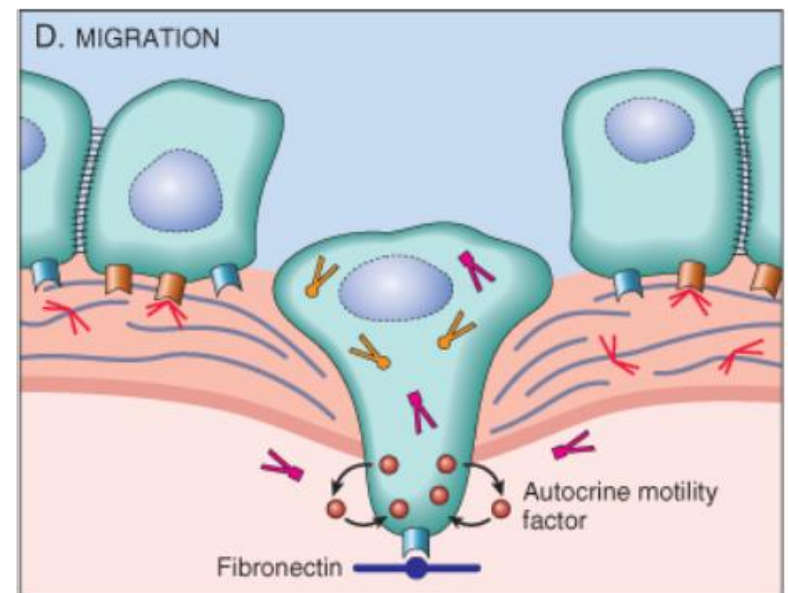
© Elsevier 2005



© Elsevier 2005

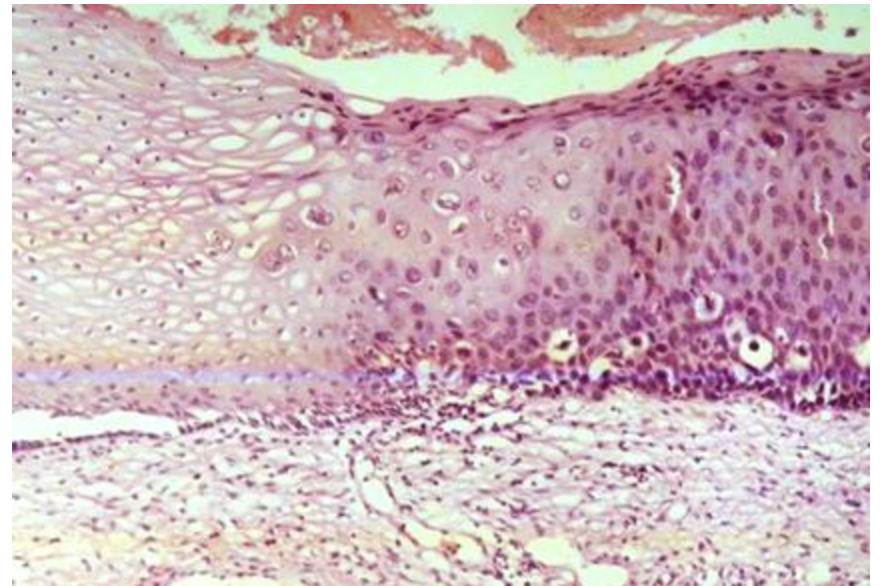
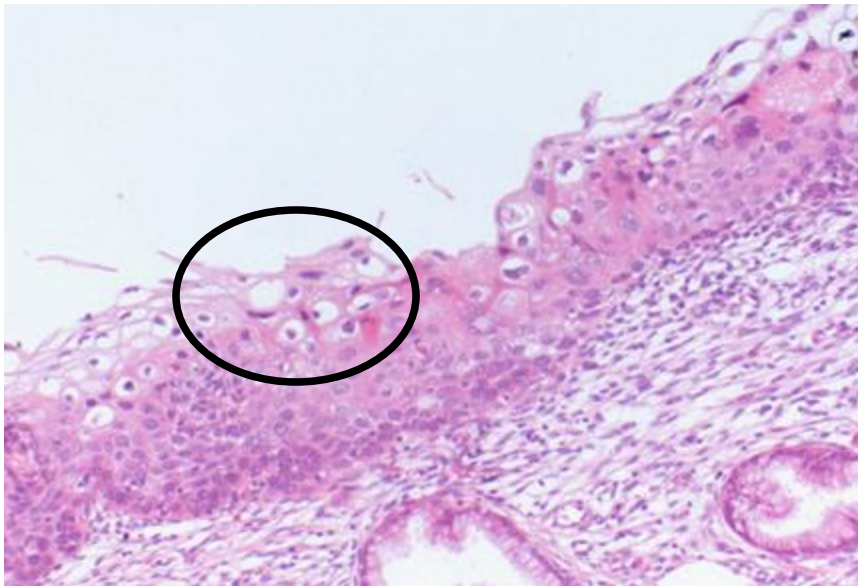
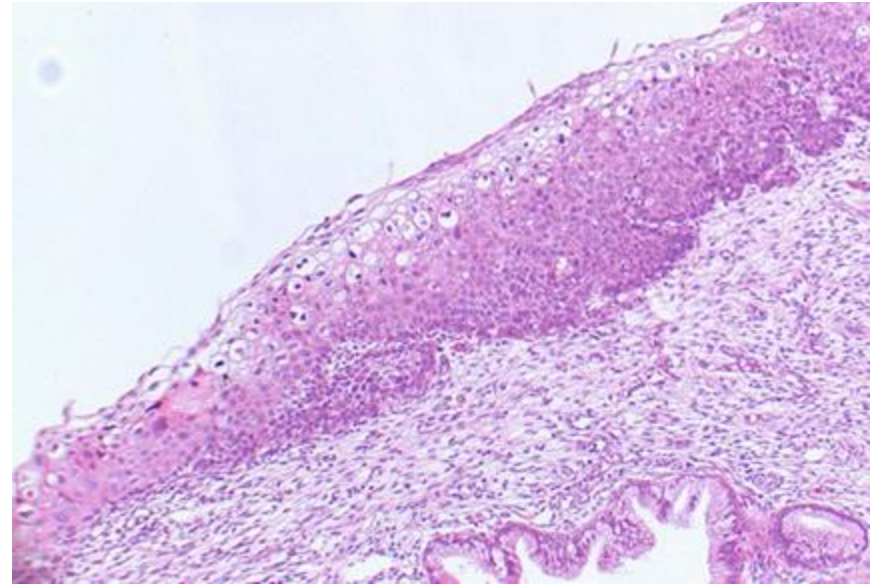
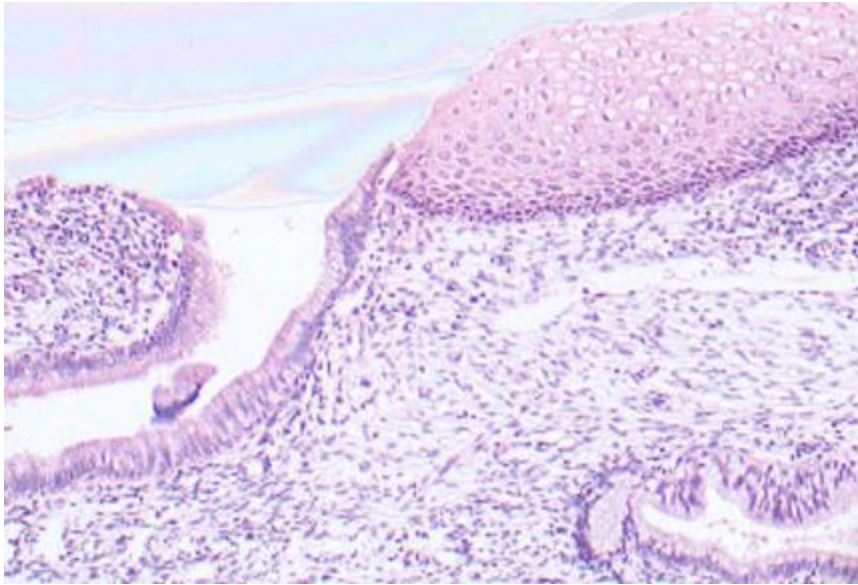


© Elsevier 2005

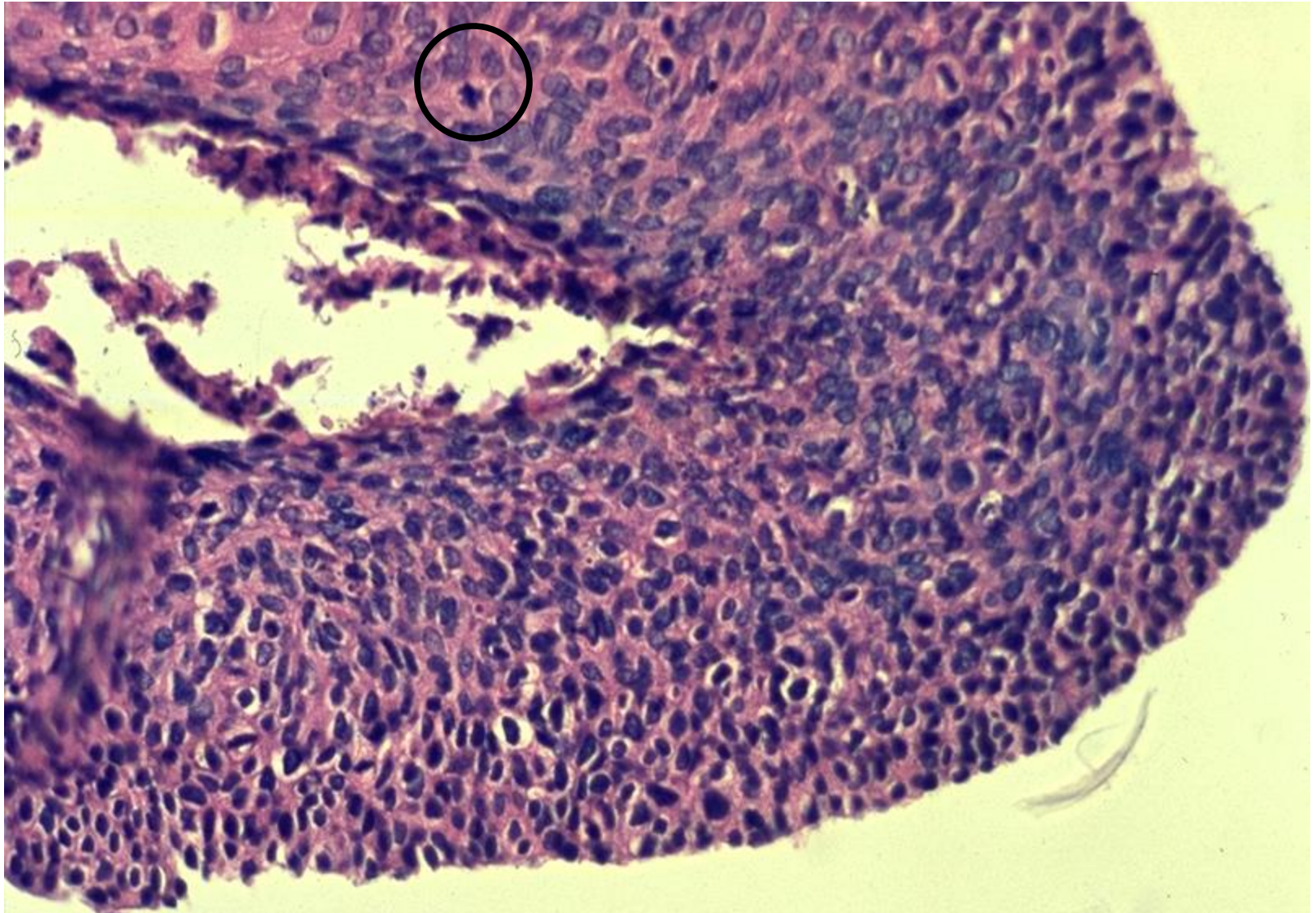


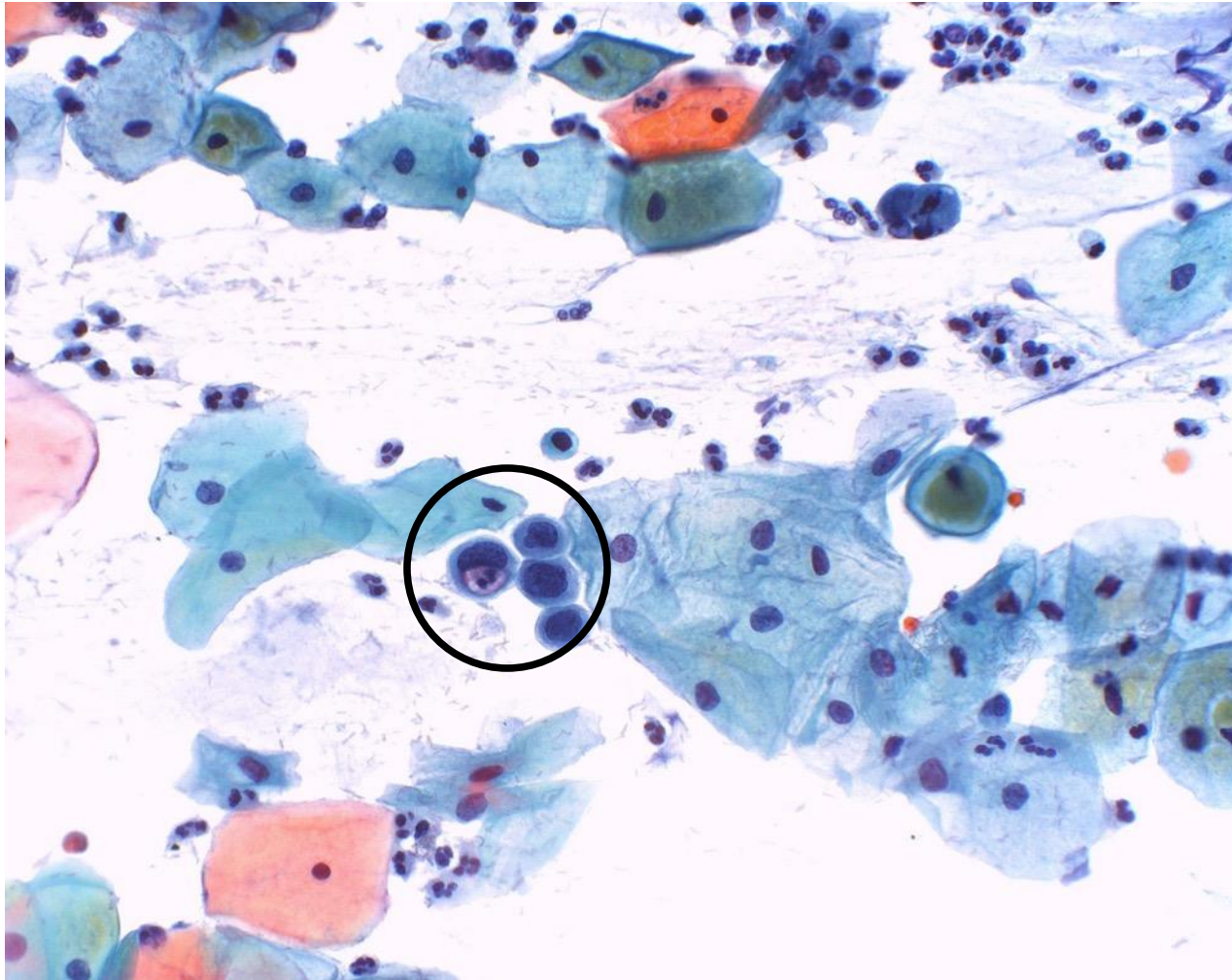
© Elsevier 2005

Dysplasie Cervix

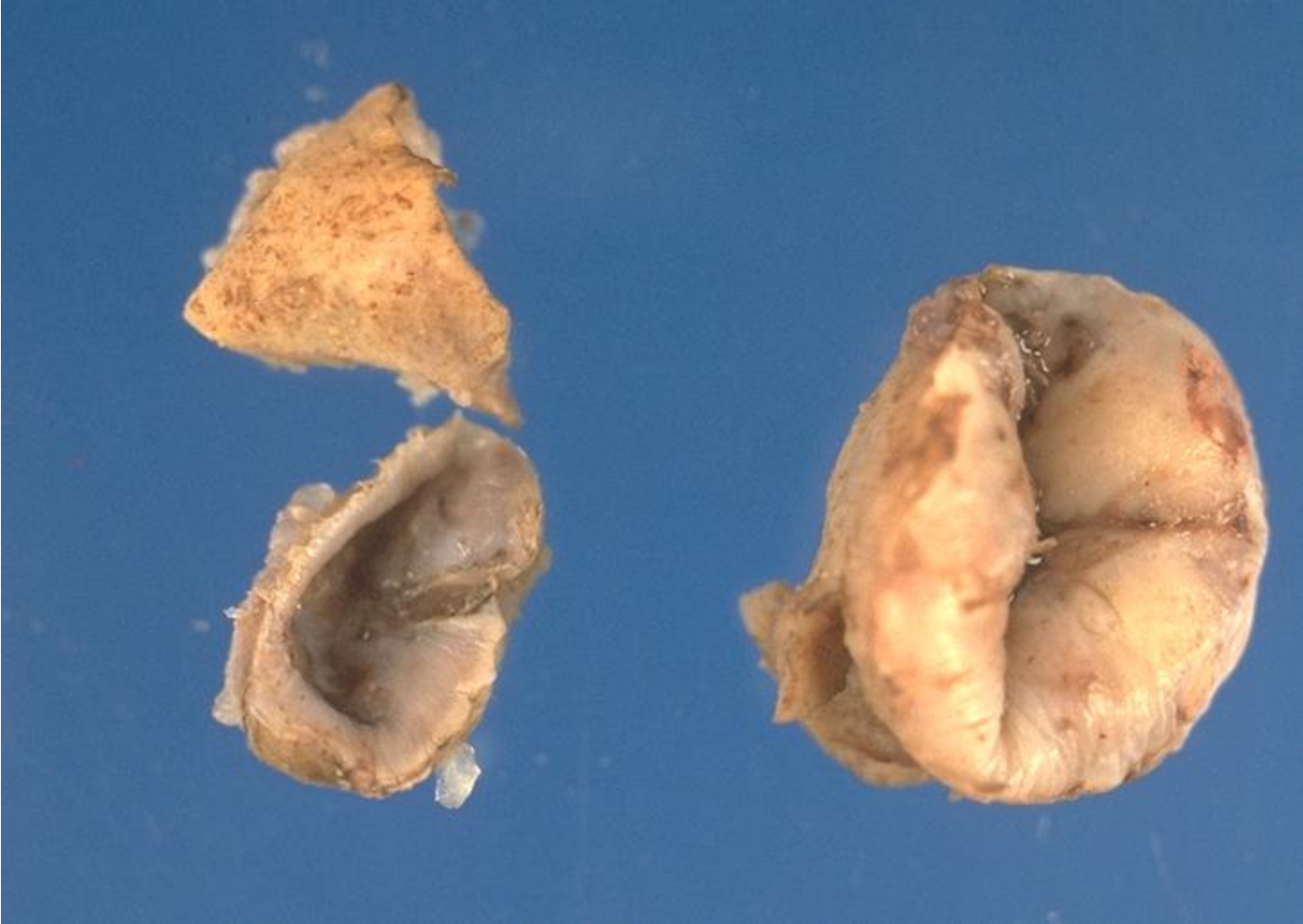


Hochgradige intraepitheliale Neoplasie der Zervix(CIN3/HSIL)

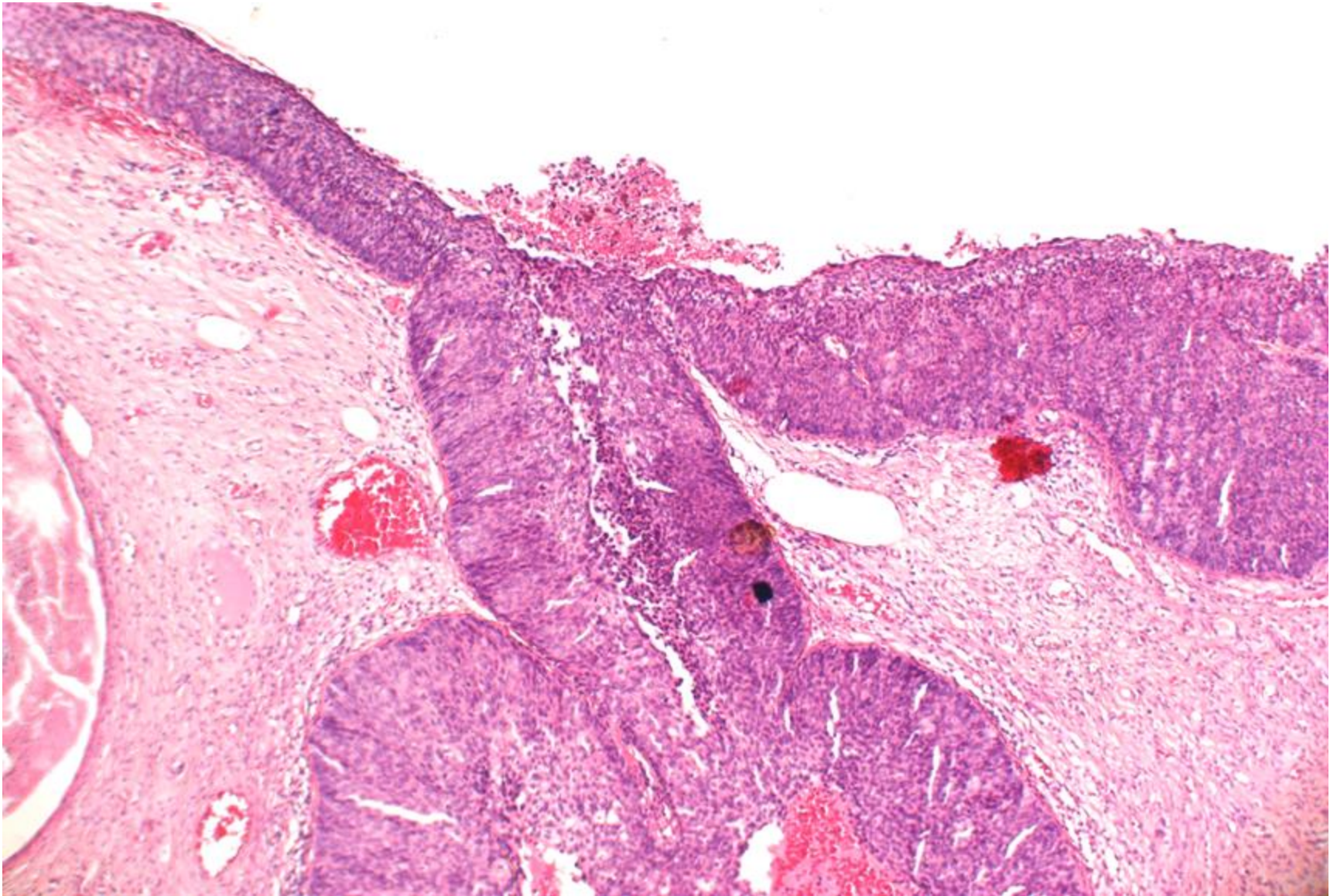




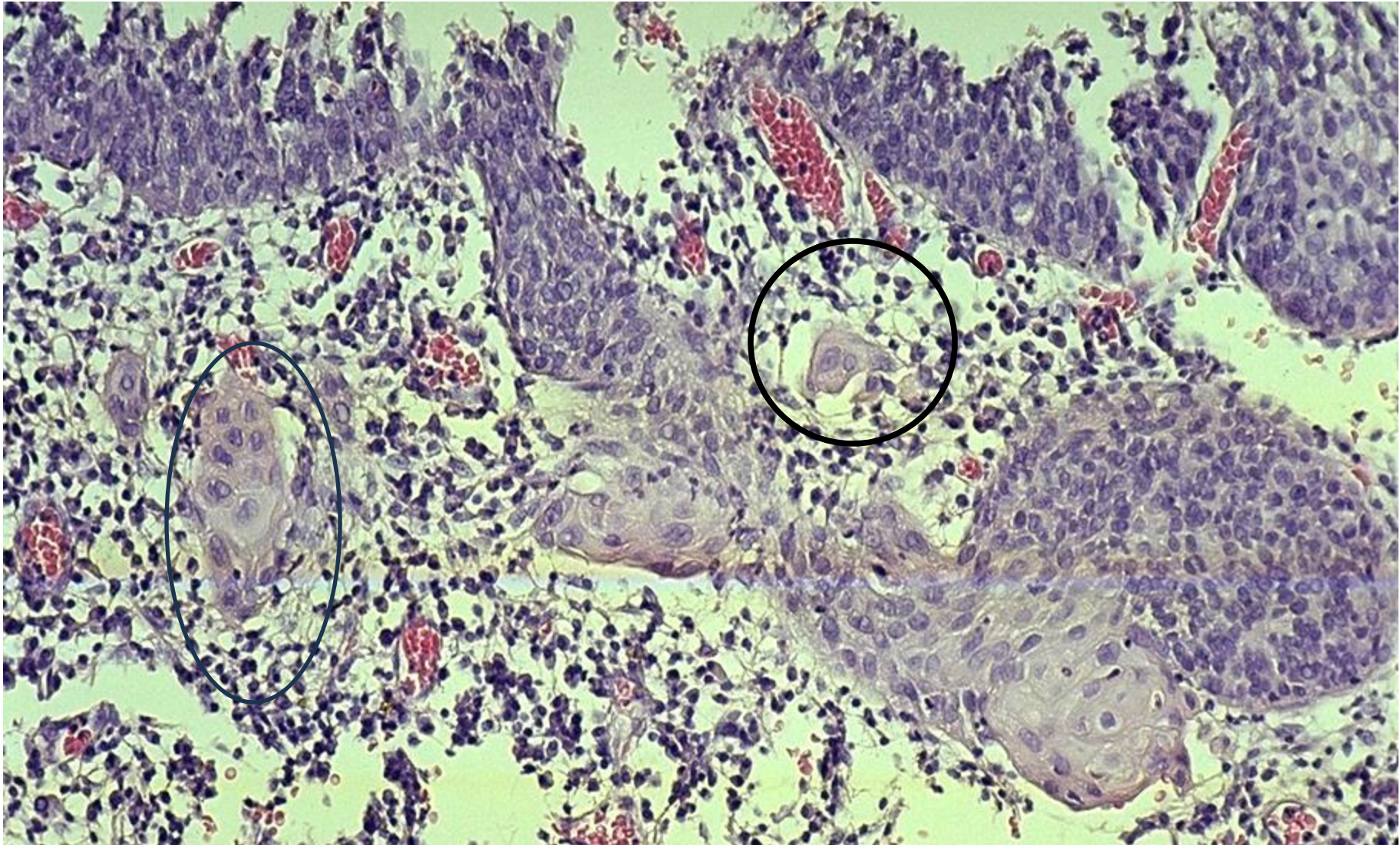
***Cervixabstrich schwere Dysplasie/Cis PAP IVa
(in Histologie CIN3/HSIL)***

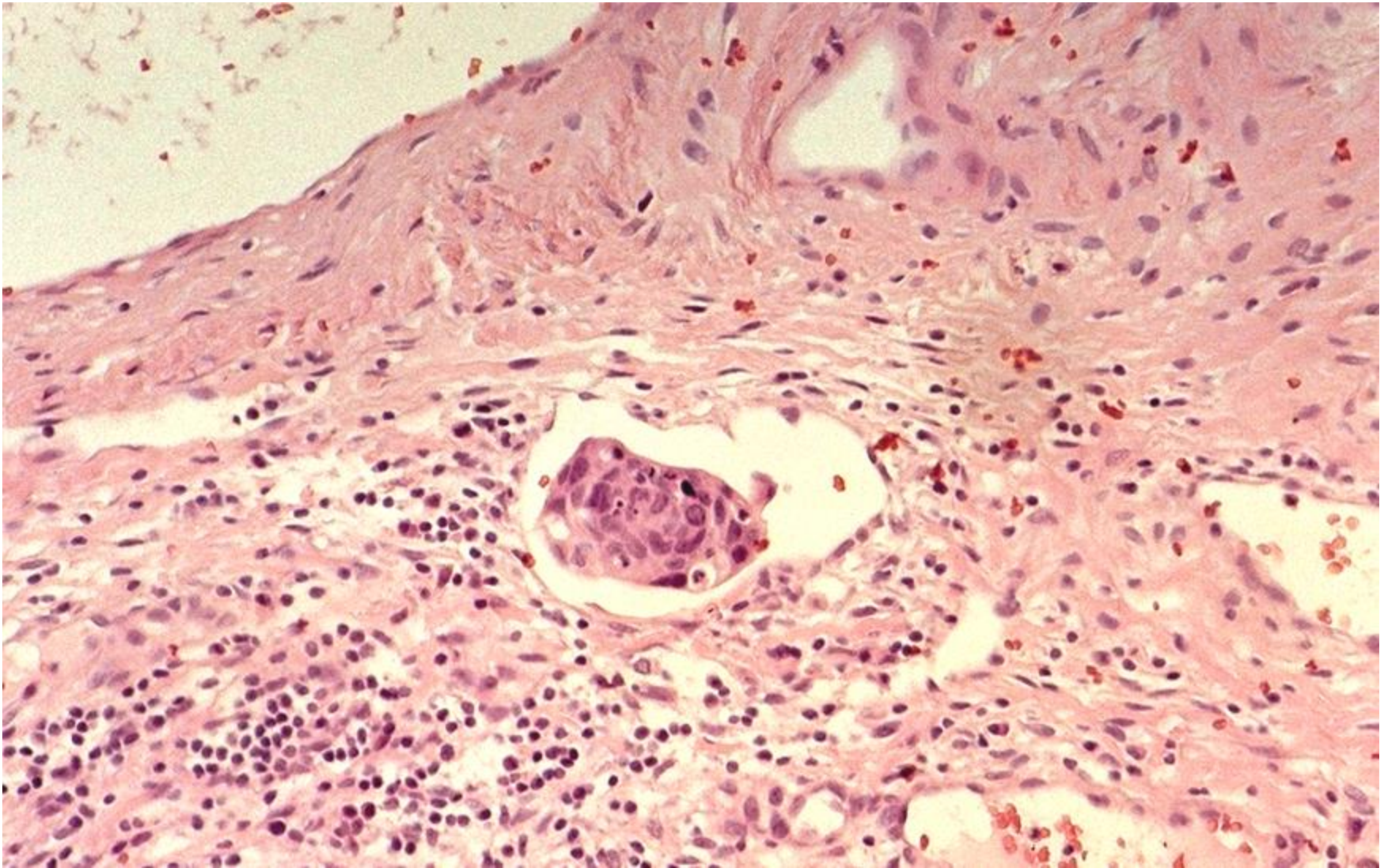


Hochgradige intraepitheliale Neoplasie der Zervix (CIN3/HSIL)



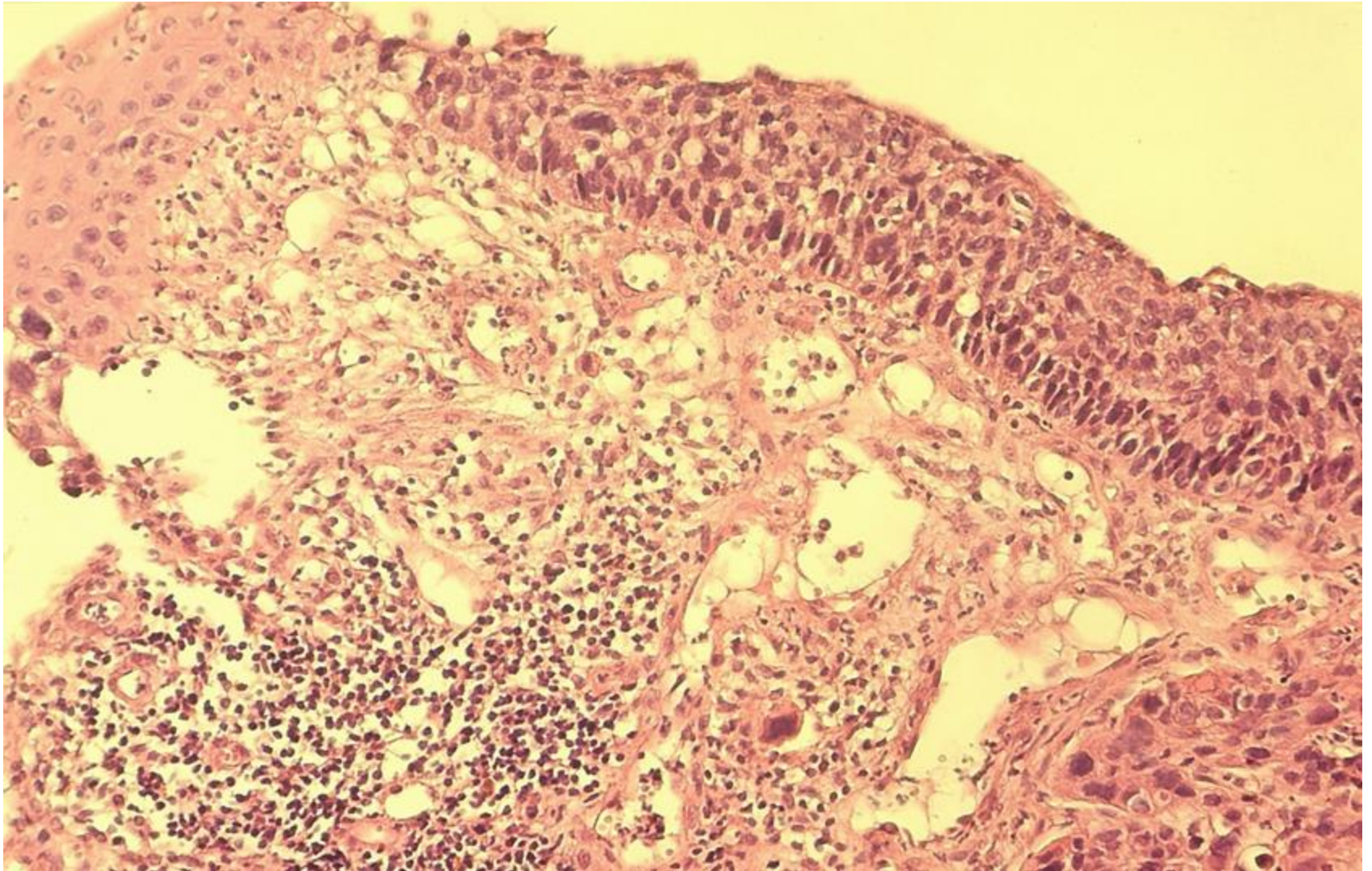
CIN3/HSIL und microinvasives Karzinom Cervix





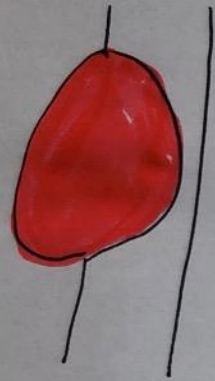
Lymphangiosis carcinomatosa Cervix

Dysplasie und invasives Karzinom Bronchus

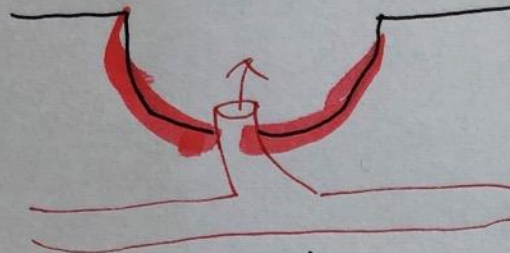


Komplikationen von Tumorerkrankungen

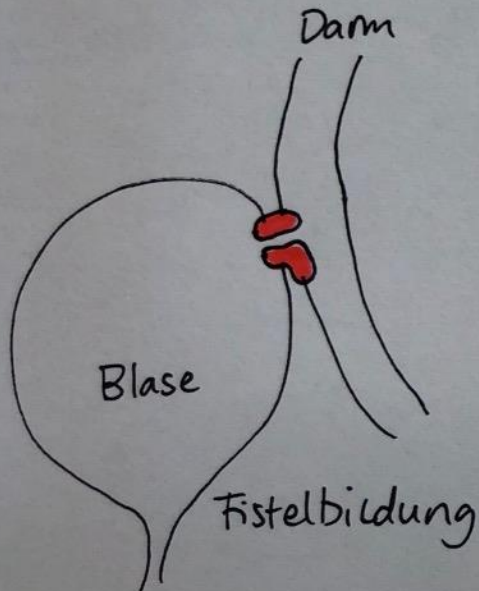
- Lokale Komplikationen
- Komplikationen durch Metastasen
- „Humorale“ Komplikationen



Kompression



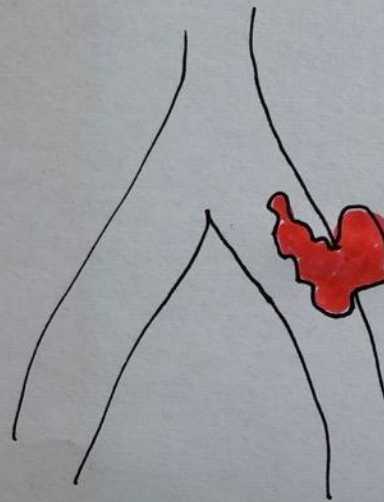
Gefäßarrosion



Darm

Blase

Fistelbildung



Tumor-
thrombus

Pathologische
Fraktur



Source: S. Hartmann

Lokale Tumor-Komplikationen I

- Stenosen von Hohlorganen
 - Bronchus
 - Darm
 - Gallenwege
 - Andere
- Einwachsen in Nachbarorgane
 - Gefäße (Blutung)
 - Stenosen
 - Ulkus
 - etc

Direkte Infiltration

Definition:

direktes Einwachsen in
Nachbarorgan (pT4)

Beispiele:

Gallenblasen-Ca --> Leber

Rektum-Ca --> Harnblase

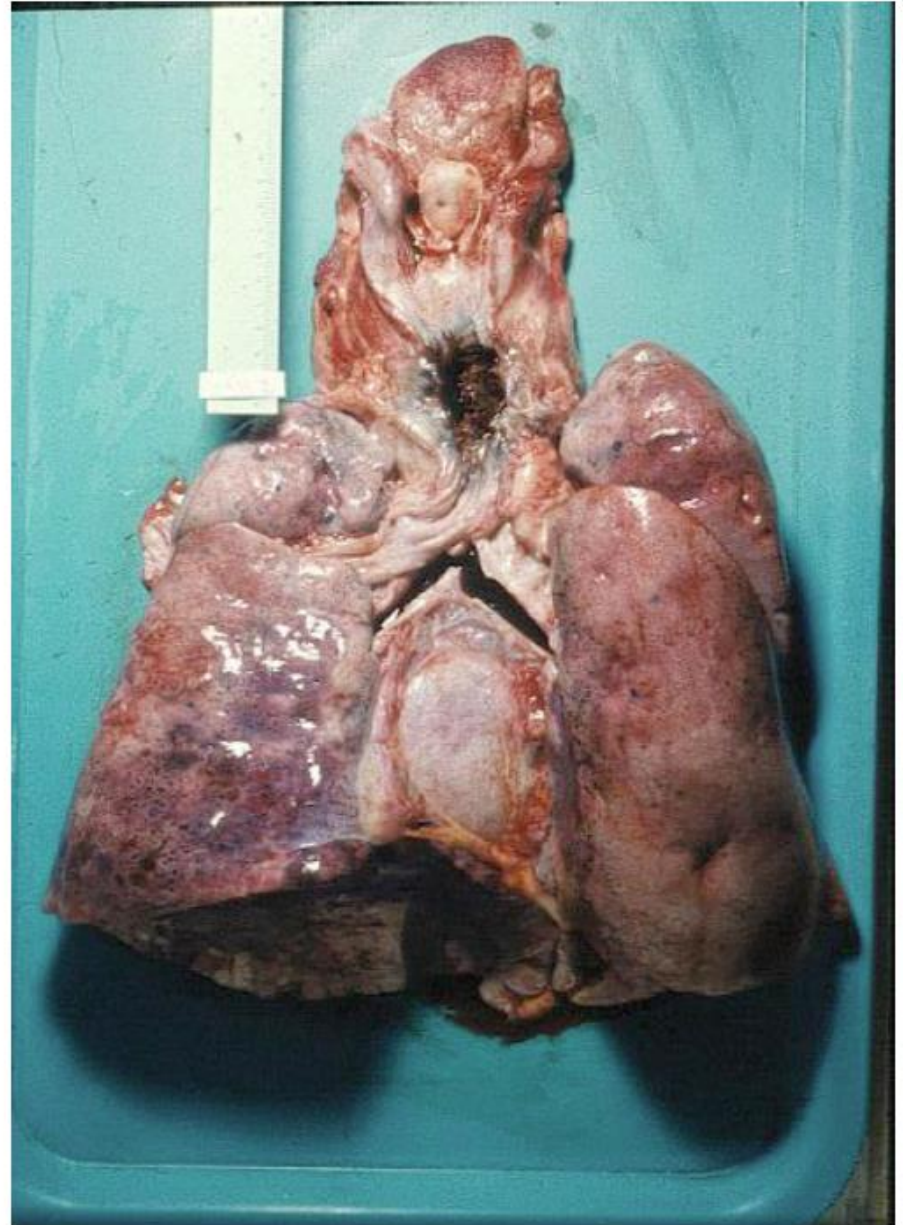
Prostata-Ca --> Rektum

Pankreas-Ca -->

Duodenum

Bronchus-Ca -->

Oesophagus



Direkte Infiltration

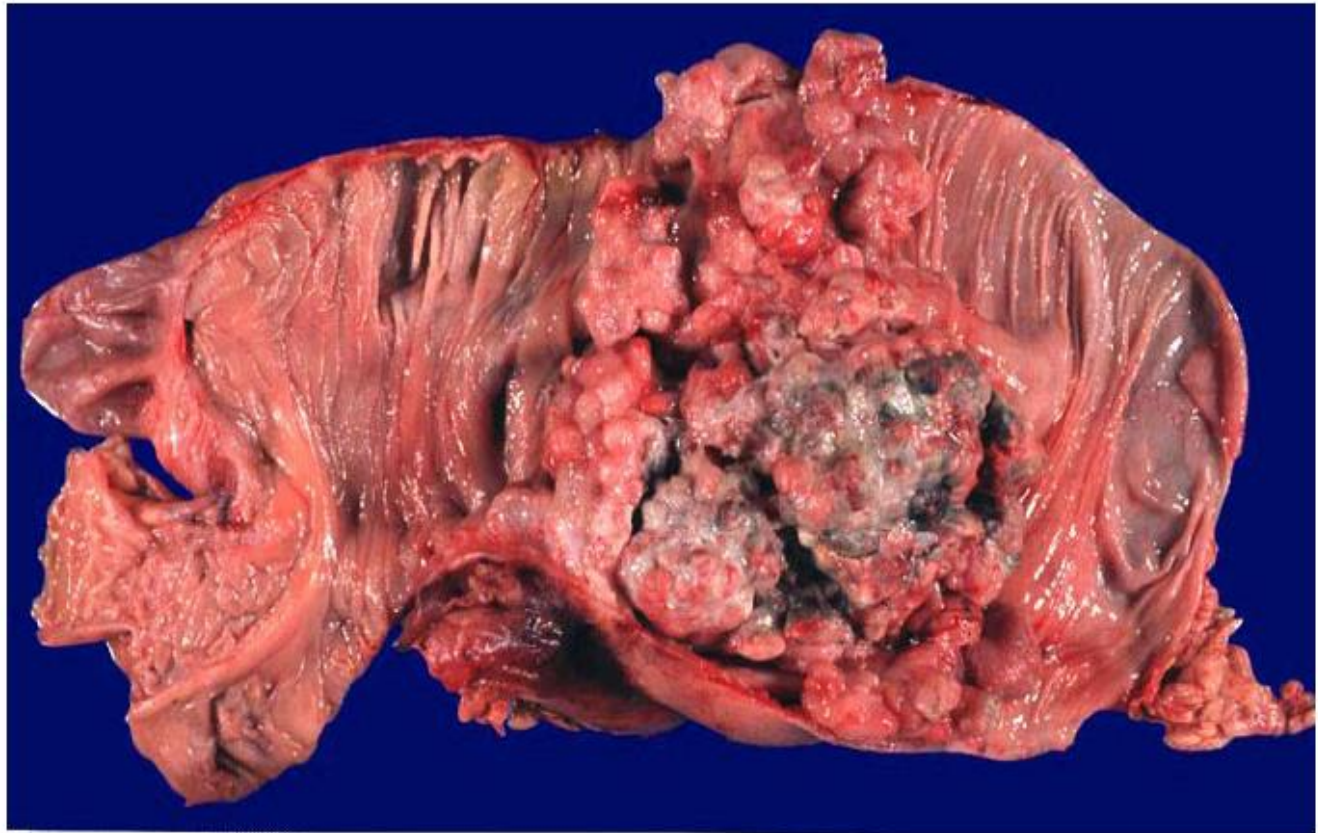


Mammakarzinom

Lokale Tumor-Komplikationen II

- Organinsuffizienz
 - Respiratorische Insuffizienz bei fortgeschrittenem Bronchuskarzinom
 - Tumorinfiltration
 - Periphere Pneumonie
 - Pleuraerguss
 - Nicht tolerierbarer Hirndruck bei Hirntumoren
 - Tumorinfiltration
 - Perifokales Oedem
 - Blutungen

Stenosierendes Kolonkarzinom



Lokale Komplikationen von Hirntumoren



„Humorale“ Komplikationen von Tumorkrankheiten I

- Kachexie
- Anämie
- Paraneoplastische Syndrome
 - Kleinzellige Karzinome
 - andere

„Humorale“ Komplikationen von Tumorkrankheiten I

- Kachexie
 - TNF (Kachexin); IL-1, andere
- Anämie (häufig)
 - Blutverlust
 - Mangel an Aminosäuren, Vitaminen
 - Hämolyse
 - Verdrängung der Myelopoese
- paraneoplastisch

„Humorale“ Komplikationen von Tumorkrankheiten II

- Paraneoplastische Syndrome:
Funktionsstörungen, die nicht durch lokales oder metastatisches Tumorwachstum zu erklären sind.

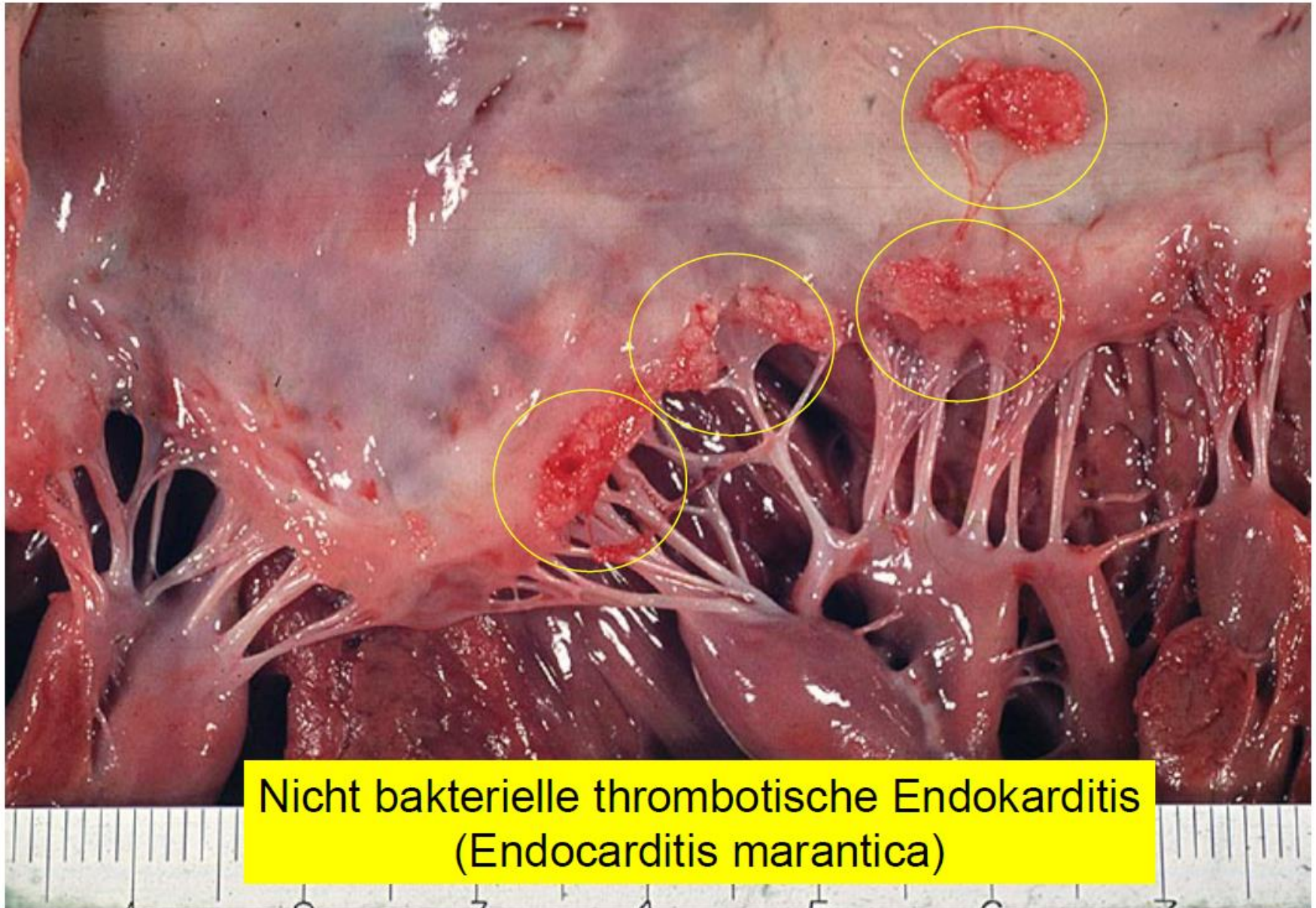
Häu: ca. 10% der Malignome

Paraneoplastische Syndrome

- Arten:
 - Endokrinopathie
 - Neurologische und muskuläre Syndrome
 - Dermatologische Störungen
 - Vaskuläre Veränderungen
 - Hämatologische Veränderungen

Paraneoplastische Syndrome - Endokrinopathien

- Cushing Syndrom (ACTH und analoge Substanzen)
- Hyperparathyreoidismus (Parathormon)
- Karzinoidsyndrom (Serotonin, Histamin)
- Polyzythämie (Erythropoetin)
- Hyponatriämie (ADH)
- Hypoglycämie (Insulin und analoge Substanzen)



Nicht bakterielle thrombotische Endokarditis
(Endocarditis marantica)

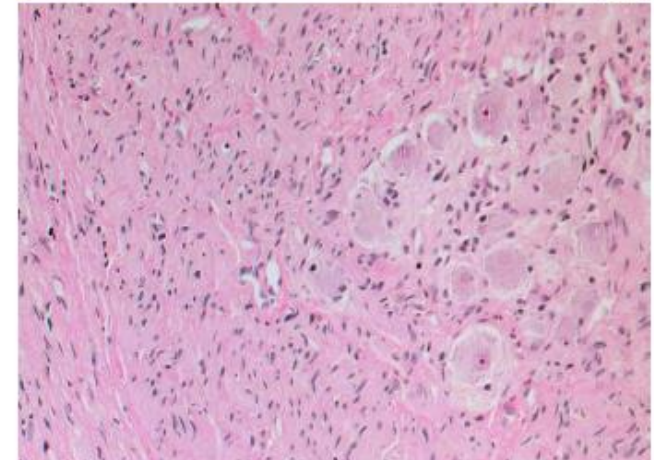
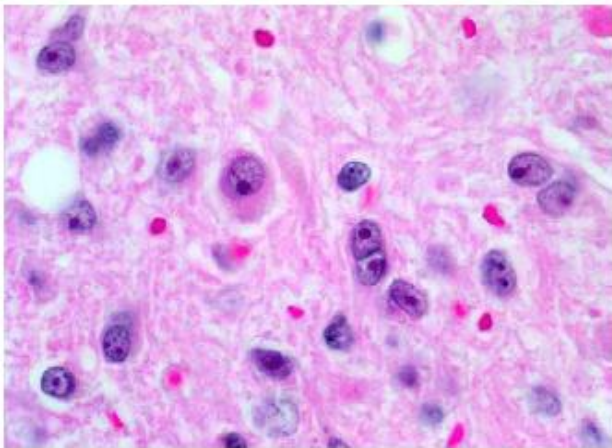
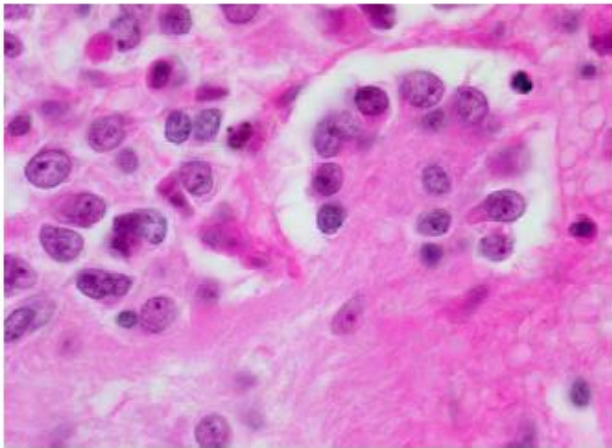
Tumorregression

Rückbildung oder Verkleinerung eines Tumors
(ev. spontan; durch Missverhältnis zwischen
Tumorwachstum und Gefäßversorgung)

- Therapeutisch induzierter Regressionsgrad
nach Chemotherapie

Tumorrückbildung (Regression)

- Beispiel:
 - Neuroblastom - Ganglioneuroblastom - Ganglioneurom



Zusammenfassung

- Invasivität und Metastasierung bei malignen Tumoren
- Komplikationen lokal, durch Metastasen oder humoral