

Vorlesung Grundlagen der Pathologie: Tumorphathologie III

Dr. med. Elise Gradhand, FRCPath



Beurteilung der Tumorbilogie

- **Prognosefaktoren**
- **Prädiktive Faktoren**

Prognosefaktoren

- **Tumorstadium**

- Lokal T-Stadium
- Lymphknoten N-Stadium
- Fernmetastasen M-Stadium

- **Differenzierungsgrad** G

- (Histologischer Tumortyp)

- **Molekular**

- Tumorproliferation, Expression von Proteinen, Aneuploidie, etc

Prognostisch relevante histologische Tumortypen

- Bronchuskarzinom
 - Kleinzelliges Karzinom: schnelle Metastasierung, ungünstige Prognose
- Mammakarzinom
 - Mehrere seltene Subtypen mit bes. guter Prognose:
Bsp: medulläre, muzinöse, tubuläre Karzinome
- Kolon-, Prostata-, Harnblasenkarzinome: keine häufigen Subtypen mit prognostischer Bedeutung

Differenzierungsgrad I

Bedeutung:

Parameter für die morphologische Ähnlichkeit eines Tumors zu seinem Ausgangsgewebe

Klassen (in der Regel 3 Stufen)

- Grad 1 hoch differenziert
- Grad 2 mässig differenziert
- Grad 3 wenig differenziert

Problem:
zu viele Fälle
sind Grad 2

Deswegen Tendenz zu 2 Stufen:
-hoch differenziert (low grade)
-wenig differenziert (high grade)

Differenzierungsgrad II

Parameter:

Zytologie

Architektur

Problem

Viele verschiedene Gradierungssysteme für jeden einzelnen Tumortyp

Subjektivität

Differenzierungsgrad III

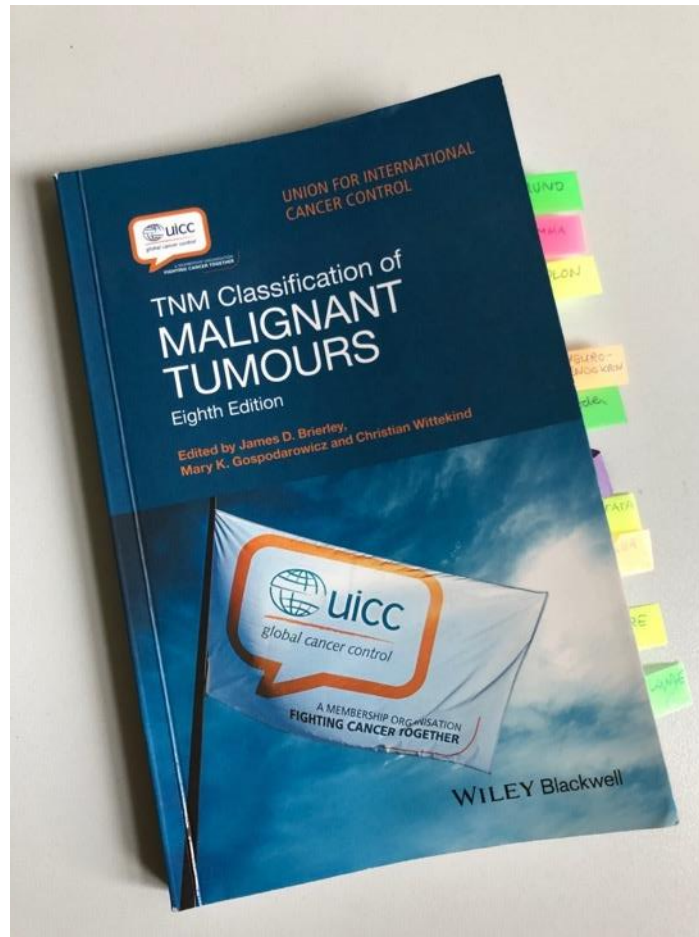
Prinzipiell mögliche Gradierungen:

Nur Zytologie

Nur Architektur

Zytologie UND Architektur

Tumorstadium



Tumorstadium

- **Zweck:**
Möglichst genaue Erfassung des Ist-Zustandes zum Zeitpunkt einer Tumordiagnose
- **Anwendungen:**
 - Prognosebeurteilung
 - Therapieplanung
 - Beurteilung von Therapieerfolgen
 - Bessere Kommunikation zwischen Behandlungszentren
 - Erfolgskontrolle von Früherkennungsprogrammen

TNM-Stadium

- **Lokales Tumorstadium (Primärtumor)**
 - T: klinisch
 - pT: pathologisch (postoperativ)
- **Nodalstatus**
 - N: klinisch
 - pN: pathologisch (postoperativ)
- **Fernmetastasierung**
 - M: klinisch (M0, M1)
 - pM: pathologisch (postoperativ; pM0, pM1)

Resektionsstatus

- R0: Resektionsrand tumorfrei
- R1: Resektionsrand mikroskopisch von Tumor befallen
- R2: Resektionsrand makroskopisch von Tumor befallen

Gefäßstatus

- Lymphgefäßstatus
 - L 0- tumorfreie Lymphgefäße
 - L 1- Tumornachweis in Lymphgefäßen
- Blutgefäßstatus(venös und arteriell)
 - V 0- tumorfreie Blutgefäße
 - V 1-Tumornachweis in Blutgefäßen

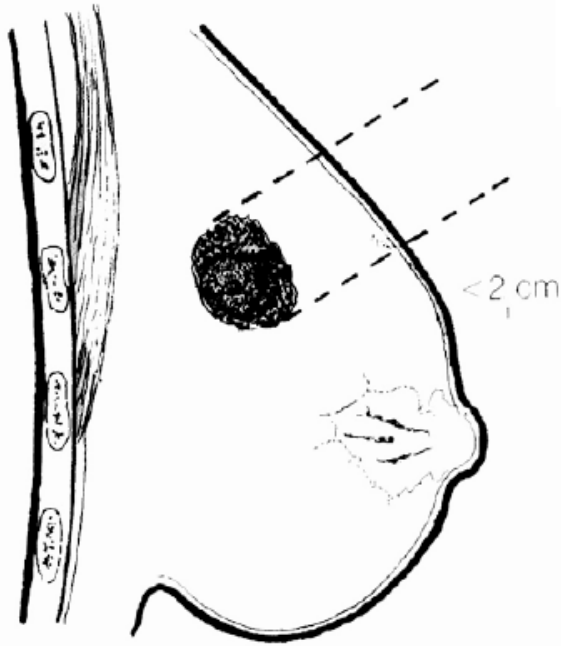
TNM-Klassifikationen

(Eine kleine Übung)

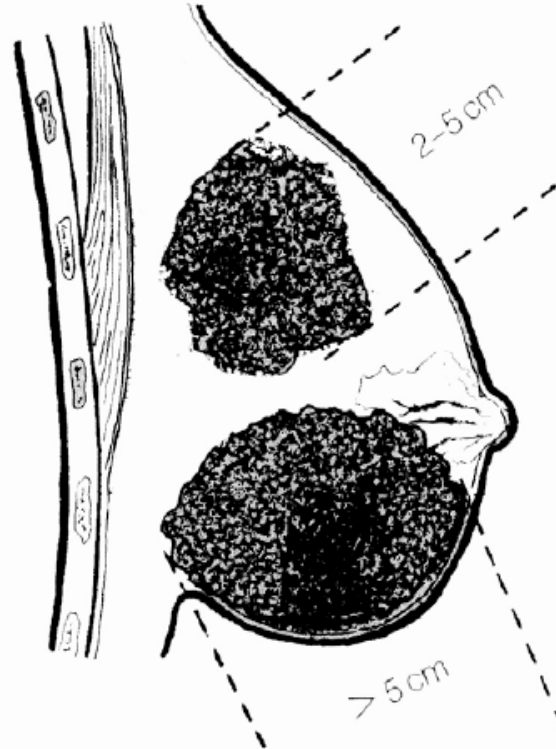
- G2, pT1, pN0 (0/15), M0, L0, V0, Pn0, lokal R0.
- G1, pT3, pN1(mi)(1/12), M1(HEP), L1, V1, Pn0, lokal R0.
- ypT0, ypN0 (0/14), ypM0, L0, V0, Pn0, lokal R0.

Mammakarzinom: pT-Stadien

T1a/pT1a

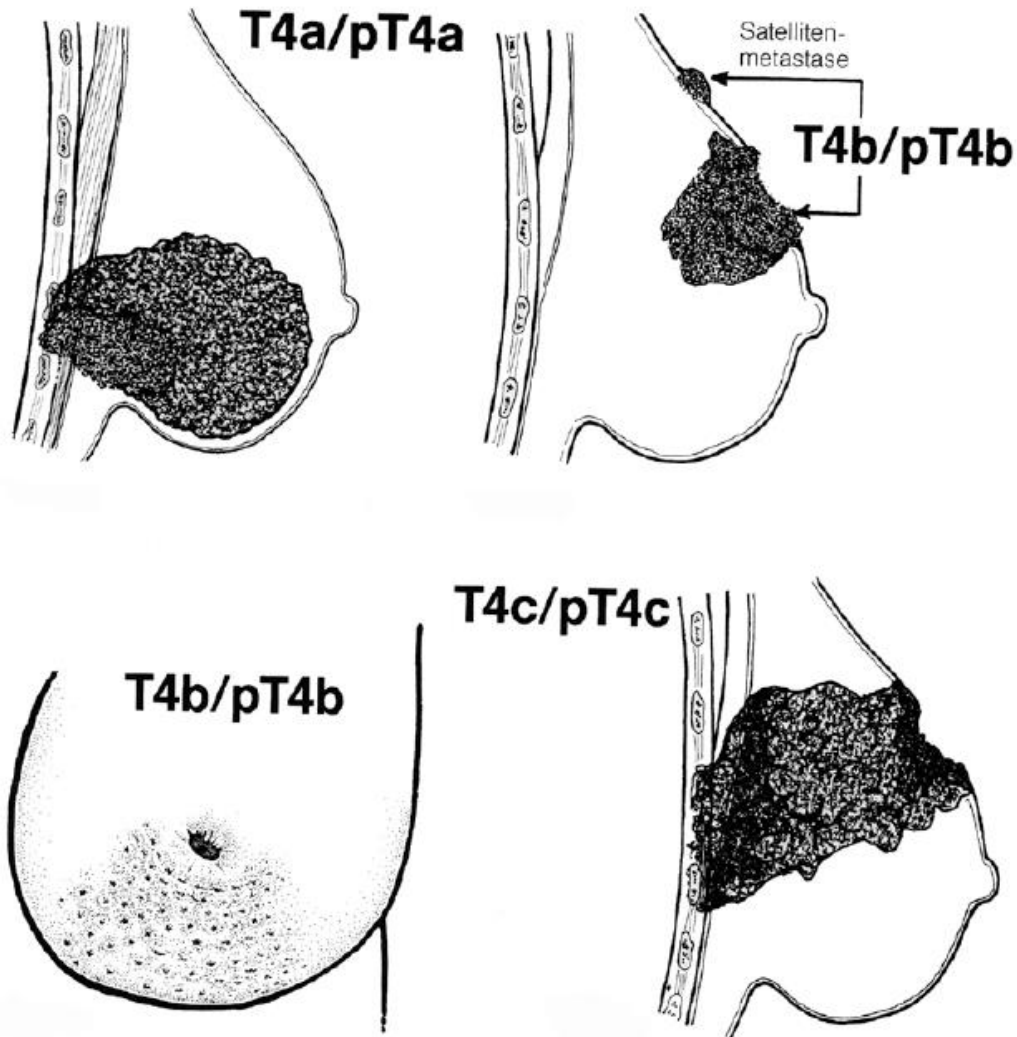


T2a/pT2a

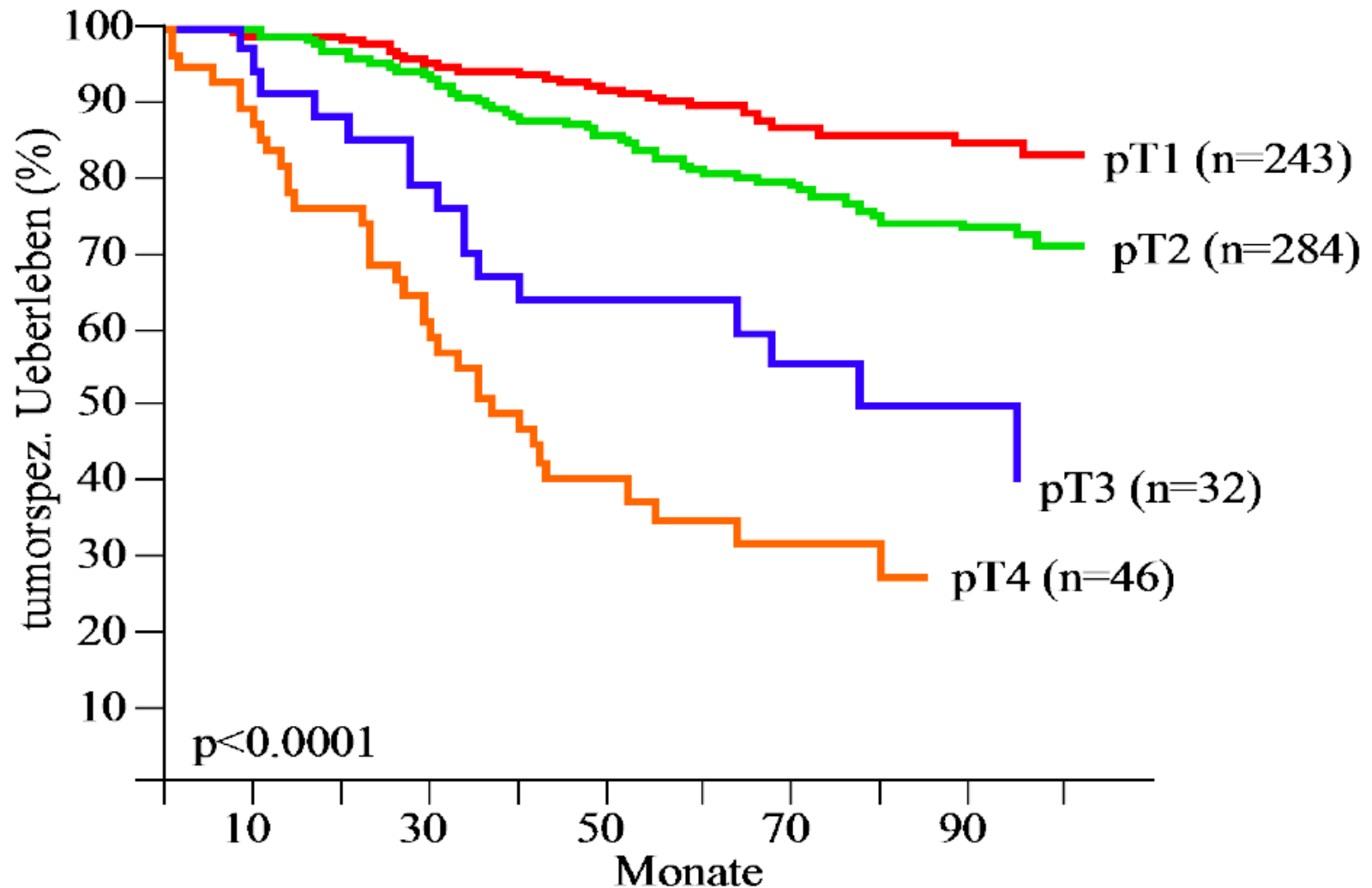


T3a/pT3a

Mammakarzinom: pT-Stadien



Mammakarzinom: pT-Stadien



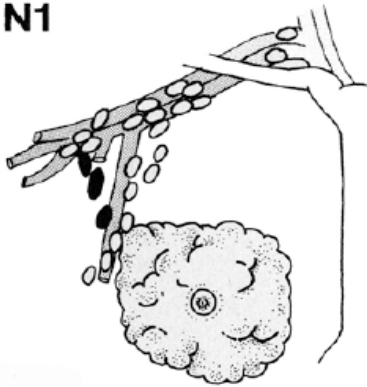
Zusammenfassung pT-Stadium

- pT1: sehr kleiner Tumor
- pT2: dazwischen, eher klein
- pT3: dazwischen, eher gross
- pT4: Infiltration in Nachbarorgan

**Organspezifisch
definiert**

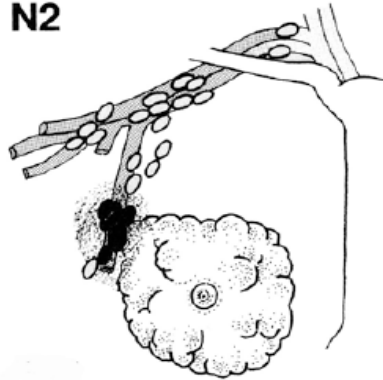
**Prognostisch
relevant**

N1

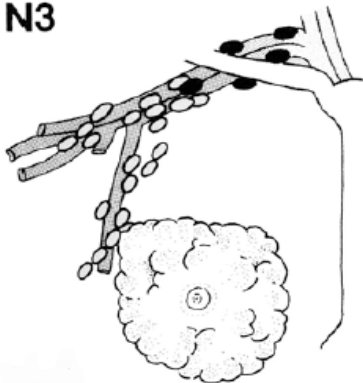


Mammakarzinom: pN-Stadien

N2

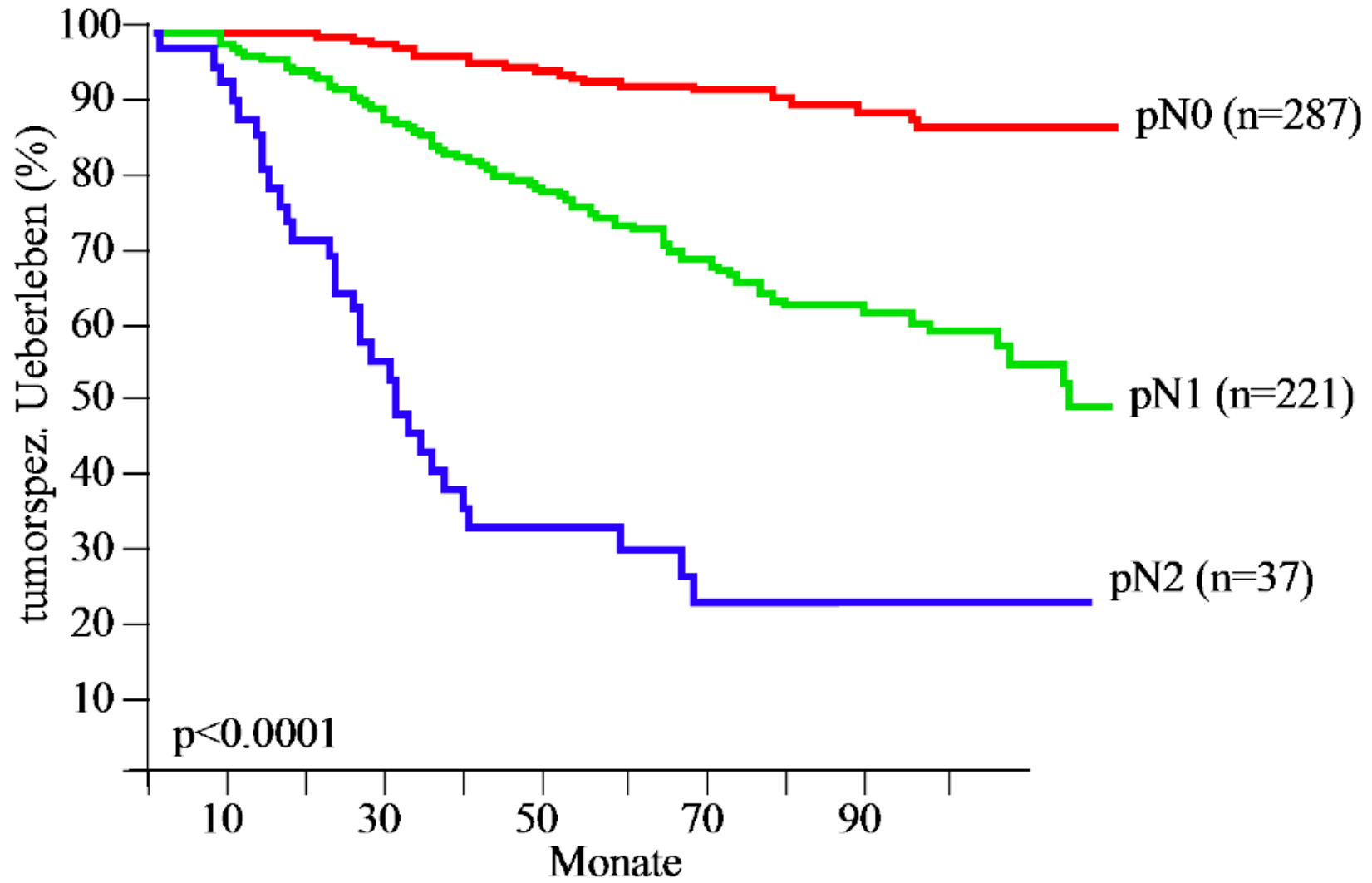


N3



**A. mammaria
interna**

Mammakarzinom : prognostische Bedeutung des pN-Stadiums



Onkogene

Proliferation ohne externe Stimuli
(Onkogenaktivierung)

= molekulares „Gaspedal“

Mutationen in BRAF, GNA11, GNAQ, KIT, und NRAS in etwa 70% aller Melanome



In Haut ohne
chronischem
solaren
Schaden

50% BRAF
20% NRAS



In Haut mit
chronischem
solaren
Schaden

10% BRAF
10% NRAS
2% KIT



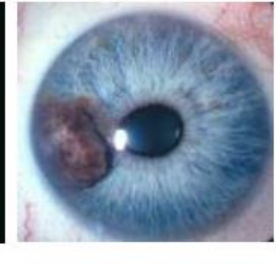
In
Schleimhäuten

20% KIT
15% NRAS
5% BRAF



In Fusssohle,
Handfläche

15% BRAF
15% NRAS
15% KIT



Uveale
Melanome

50% GNAQ
30%
GNA11
<1% BRAF

Targeted small molecule inhibitors für spezifische Genmutationen (BRAF and KIT)

Mechanismen der Onkogenaktivierung

- Amplifikation (HER2, MYC, Cyclin-D, CDK4)
- Translokation (ABL, MYC, Cyclin-D, BCL2)
- Punktmutation (Kit, RET, KRAS, CDK4)

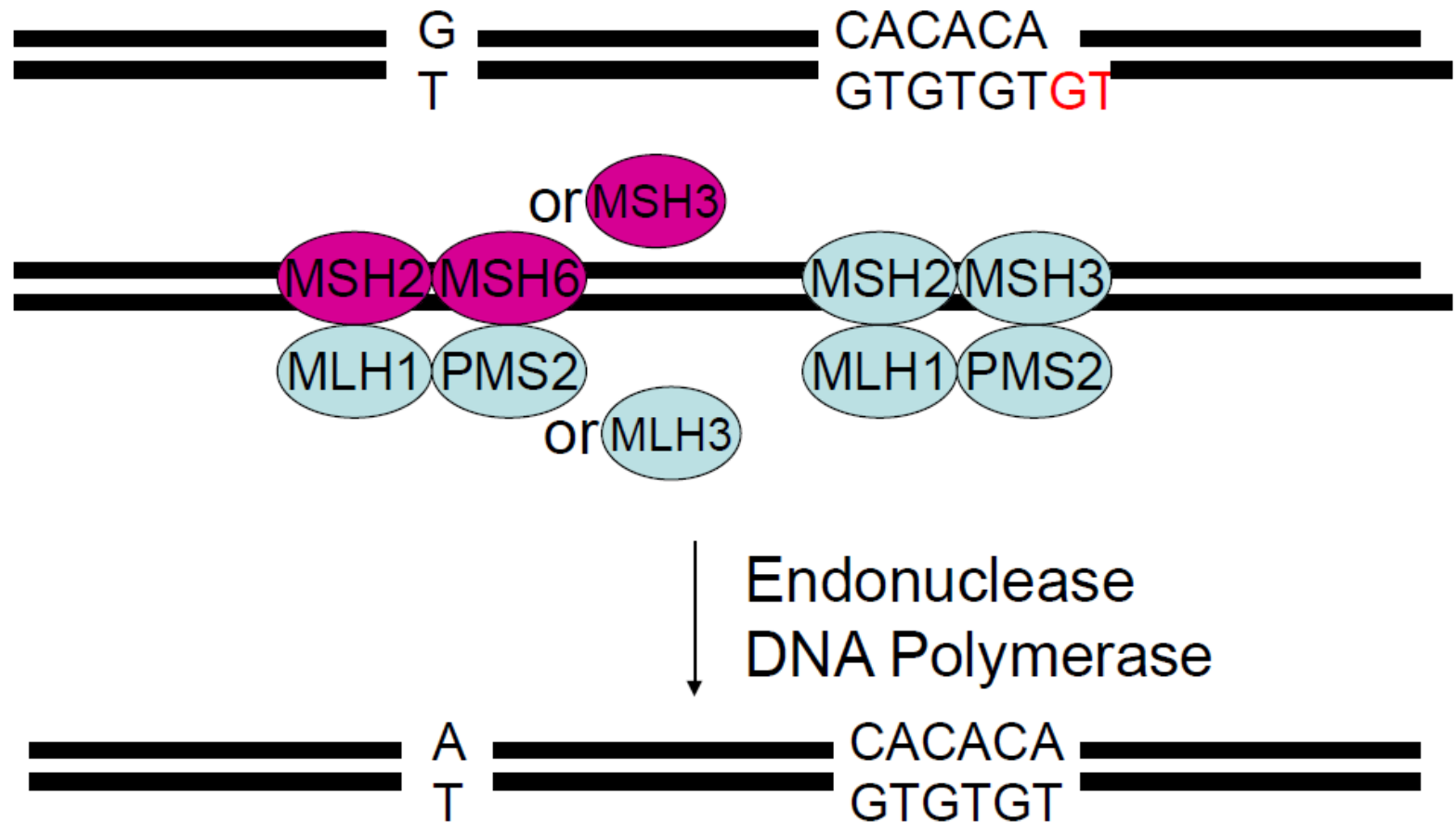
Tumorsuppressorgene

= molekulare „Bremse“

Tumorsuppressorgene

- Rb1 Retinoblastom, Osteosarkom
- **p53** Mamma-, Kolonkarzinom.....
- WT1 Wilms-Tumor
- DCC Kolonkarzinom
- APC FAP, Kolonkarzinom
- VHL Nierenkarzinom
- BRCA1/2 Mamma-, Ovarialkarzinom
- E-Cadherin Magenkarzinom

Reparaturproteine



Familiäre Krebsleiden

- Familiäre polyposis coli
- Hereditäres nicht-Polyposis Kolonkarzinom (HNPCC)
- Mammakarzinom
 - BRCA1
 - BRCA2
 - Andere
- Familiäres Retinoblastom
- Li Fraumeni Syndrom
- Neurofibromatose
- Multiple endokrine Neoplasie
- Andere Karzinome

Junge Patienten

Multifokal
-bilateral
-mehrere Organe

Fallbeispiel

28 jährige Medizinstudentin. Blut im Stuhl. Koloskopie:

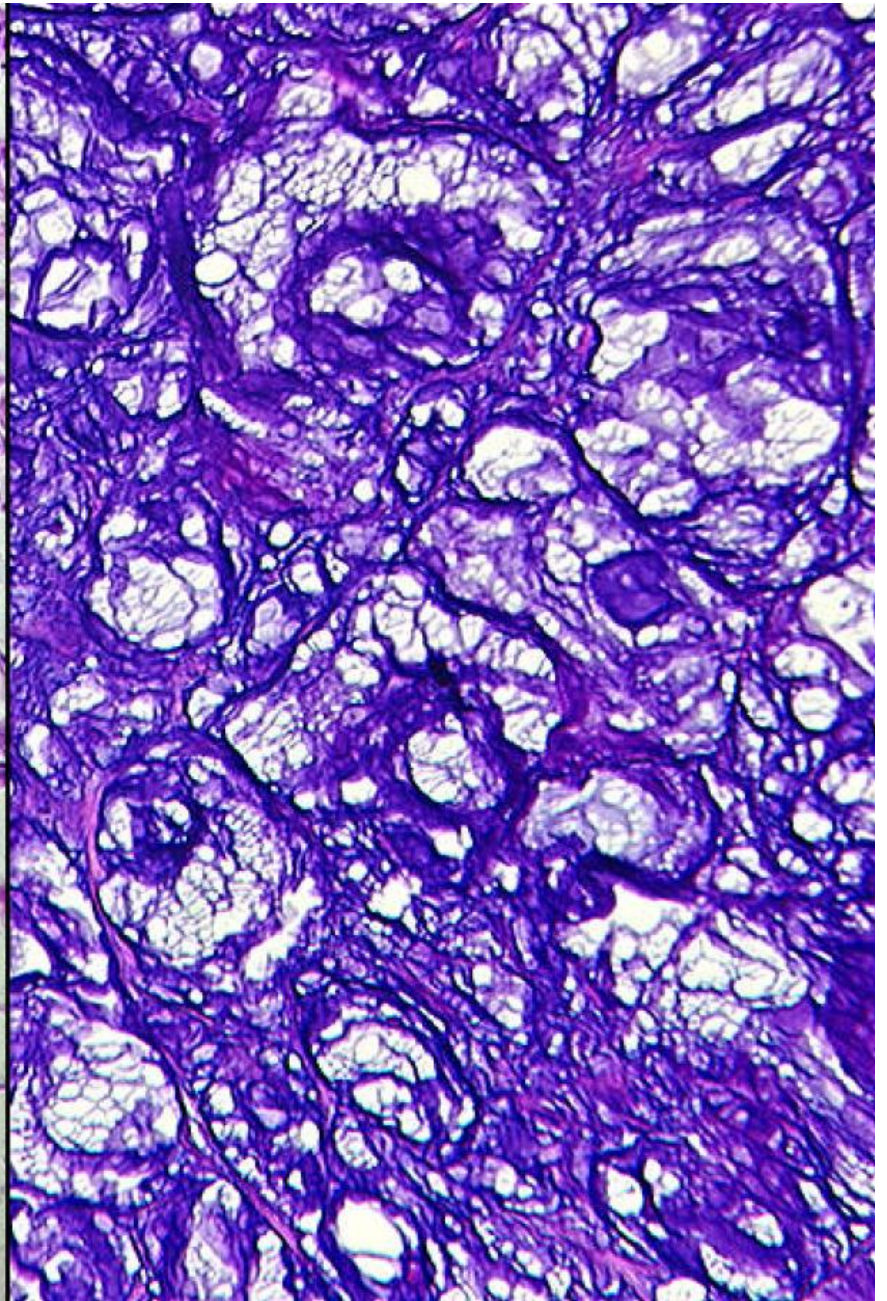
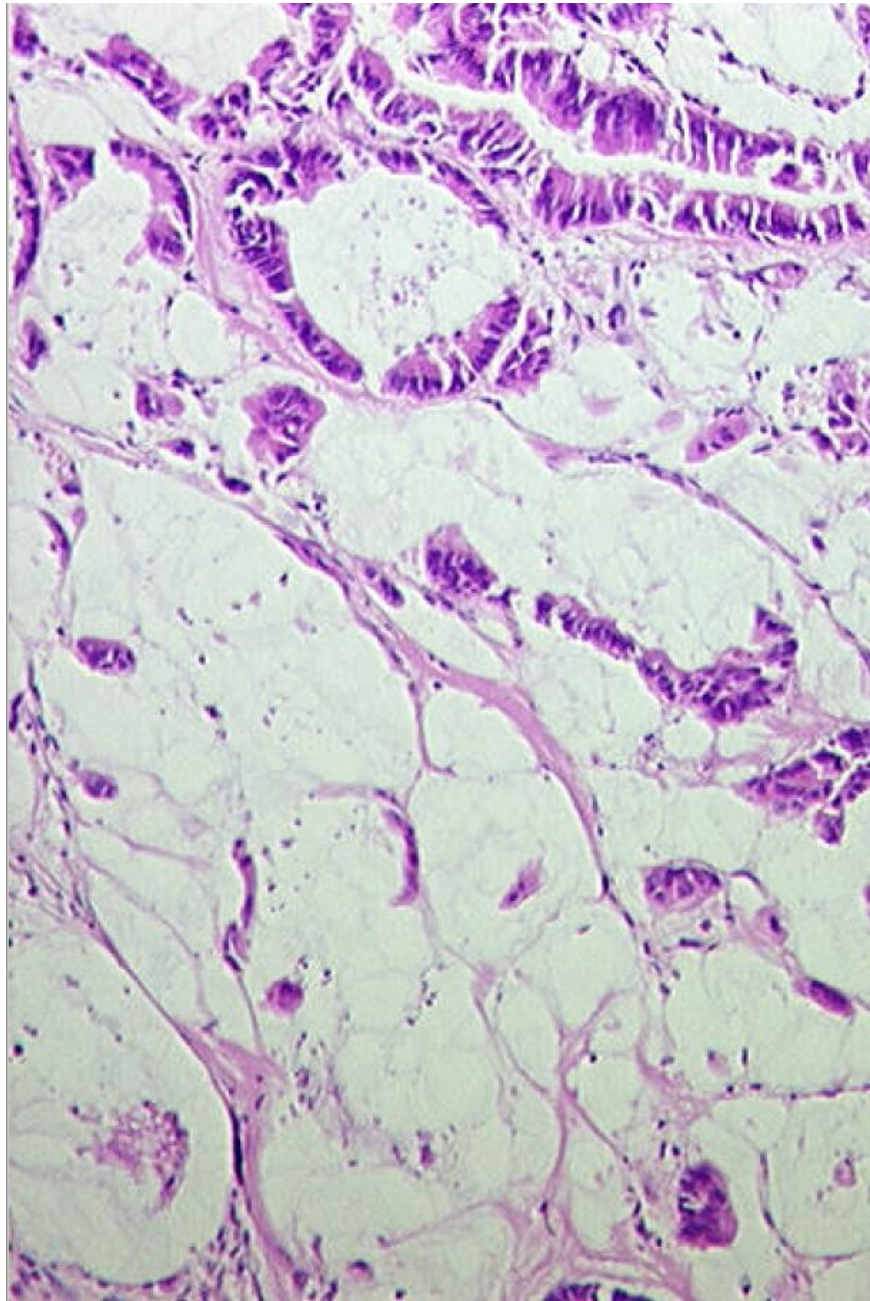
Abtragung eines Kolonadenoms. 2 Jahre später erneut ein Kolonadenom rechtsseitig. Wieder 1 Jahr später ein Endometriumkarzinom. Woran denken Sie?

Kolonkarzinome bei HNPCC

- autosomal dominant vererbt
- frühes Alter (Durchschnitt 45 Jahre)
- rechtsseitig
- multiple Tumoren
- muzinös (ca. 20%)
- diploid, wenig chromosomale Veränderungen
- dichtes lymphozytäres Infiltrat (Crohn-artig)
- oft Zweitkarzinome (Endometrium, Ovar, Magen)



6551



Vererbte Krebs syndrome

Gen	vererbte Prädisposition
RB	Retinoblastom
p53	Li-Fraumeni Syndrom
APC	Familiäre adenomatosis coli
MSH2, MLH1 MSH6	Hereditäres non-polyposis Kolonkarzinom (HNPCC)
BRCA1,2	Mamma- und Ovarialkarzinome
MEN1, RET	Mutiple endokrine Neoplasie

Tumordiagnostik

- Verschiedene Methoden für:
 - Diagnose
 - Vorhersage von
 - Prognose (prognostischer Marker)
 - Therapieansprechen (prädiktiver Marker)

Wichtigste Fragen bei neuentdeckten Tumoren

Dignität

Benigne (gutartig)

Maligne (bösartig)

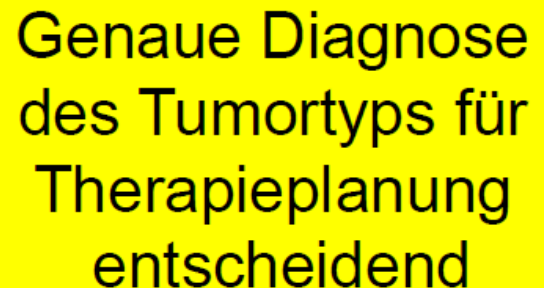
Heilbarkeit

ist abhängig von:

- Art/Biologie des Tumors
- Verfügbare

Therapiemöglichkeiten

- (Lokalisation des Tumors)



Genaue Diagnose
des Tumortyps für
Therapieplanung
entscheidend

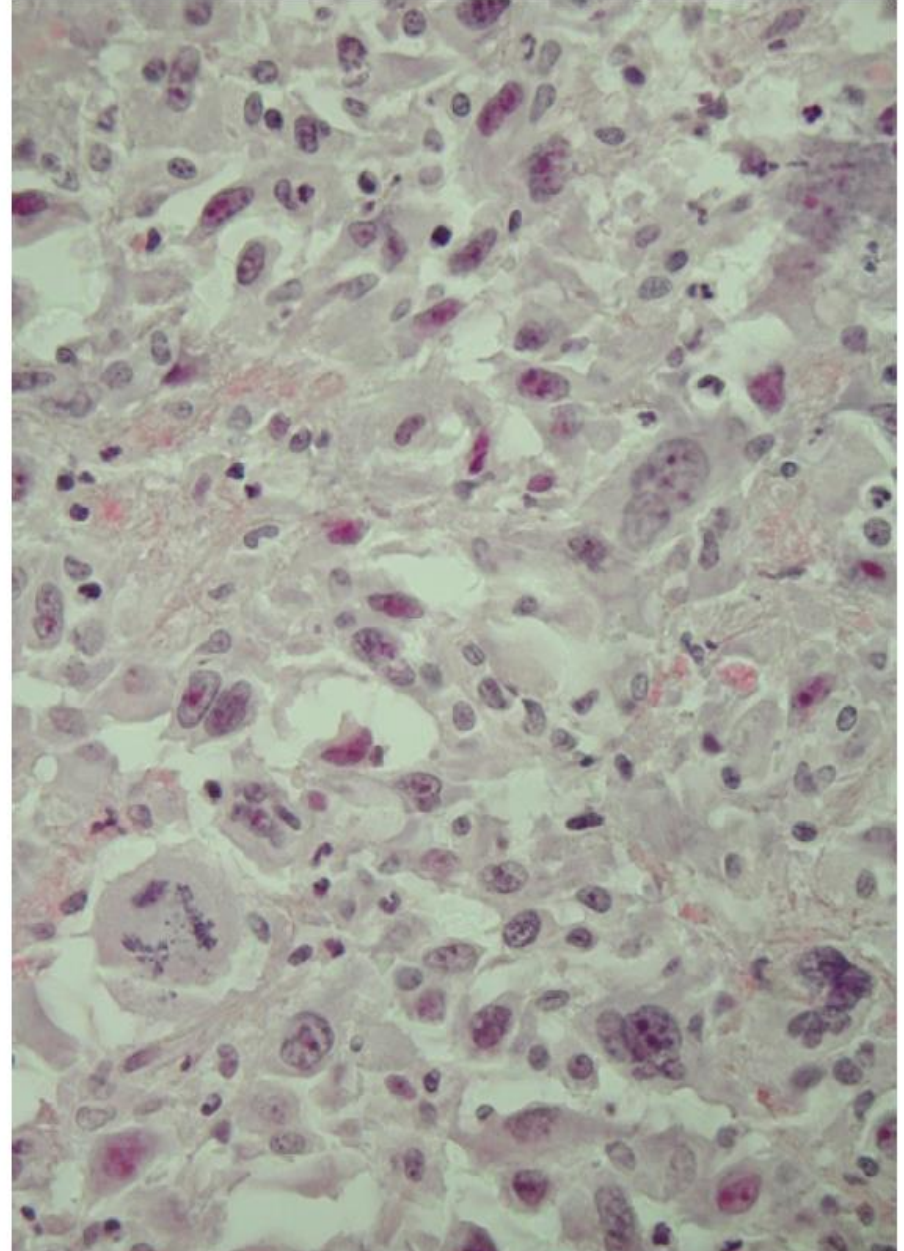
„Undifferenzierte“ Tumoren

Nomenklatur

- undifferenziert
- undifferenziert grosszellig
- anaplastisch
- sarkomatoid

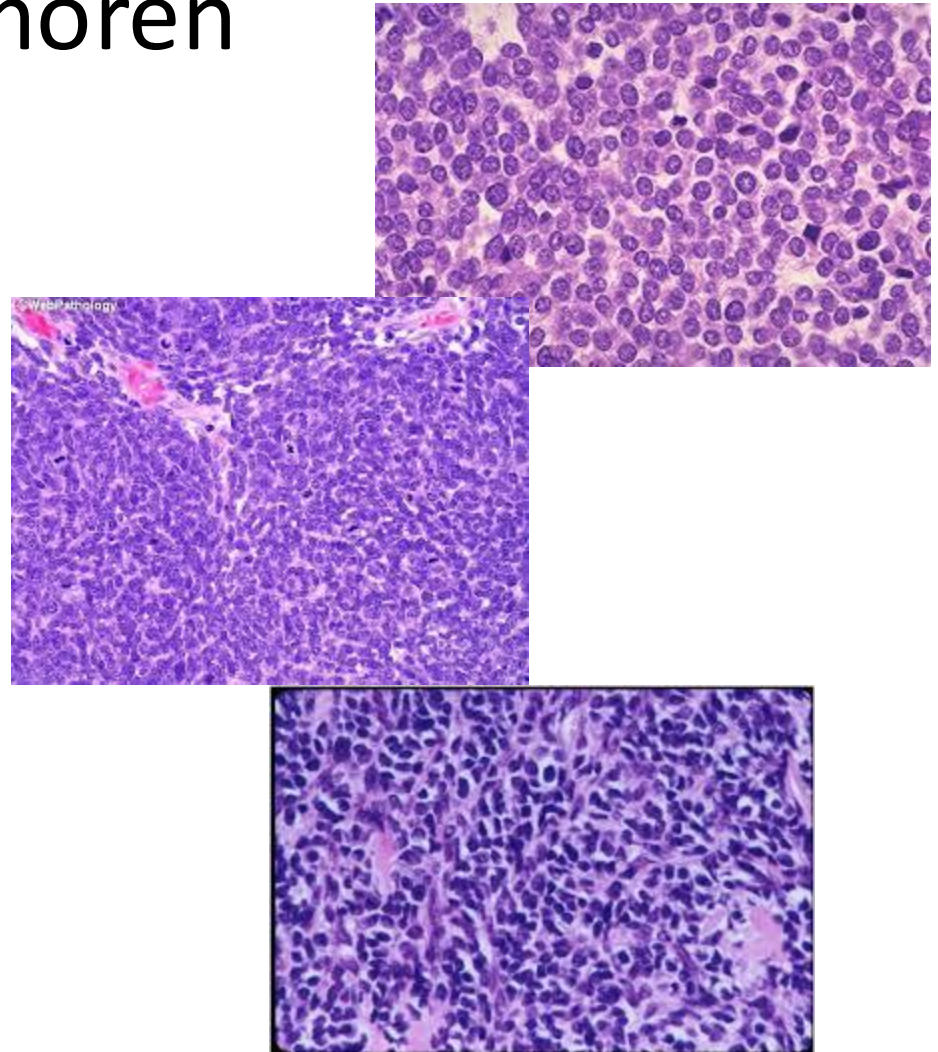
Herkunft von Epithelzellen:

Karzinome-Expression von
Zytokeratinen



Undifferenzierte blau-rundezellige Tumoren

- Jeder Tumor mit kleinem blauen Zellkern + ohne spezifischen zytoplasmatischen Merkmale
- mit oder ohne „etwas“ Hintergrundarchitektur
- Verschiedene Arten von kleinen blauen Rundzelltumoren in verschiedenen Altersgruppen





Immunhistochemie: Diagnose

CD: Cluster of Differentiation

Immunphänotypische Oberflächenmerkmale von Zellen (meistens Glykoproteine der Zellmembran)

Nomenklatur monoklonaler Antikörper (CD1 - >CD300)

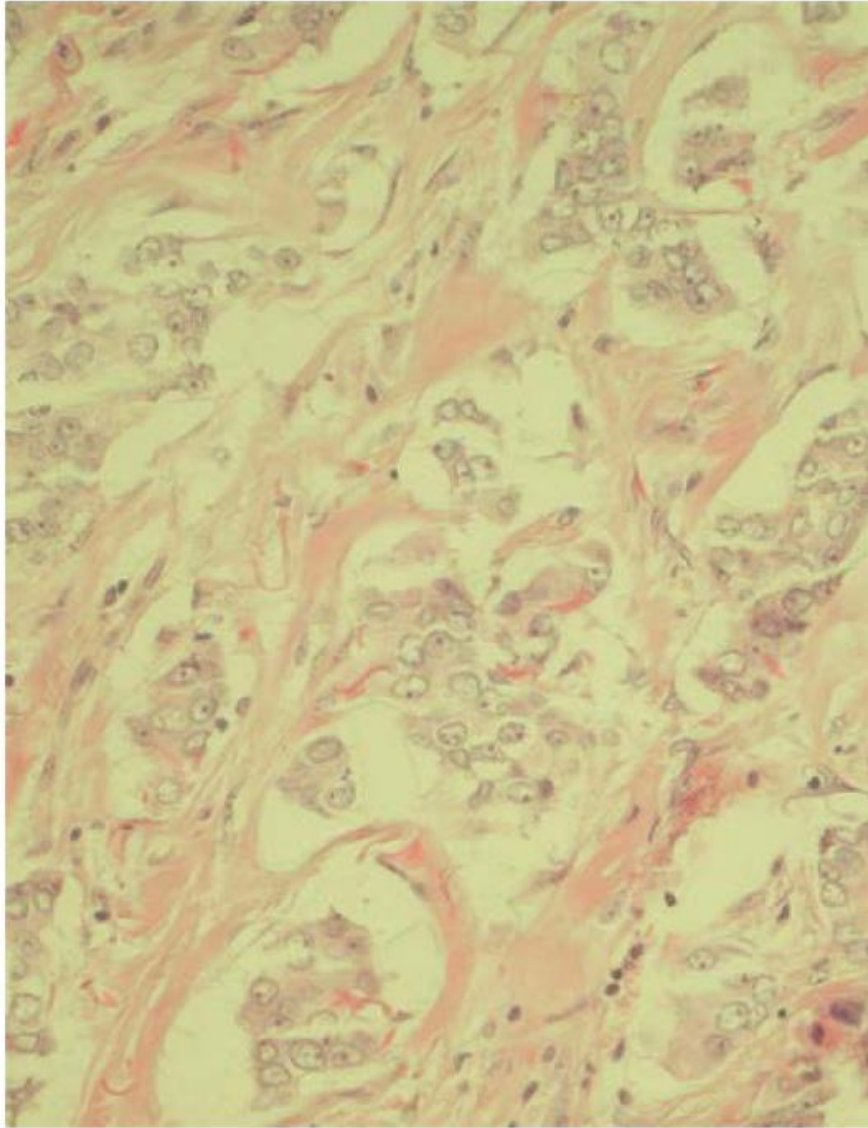
Immunphänotypisierung von Leukämie-, Lymphomzellen

CD20: B-Ly

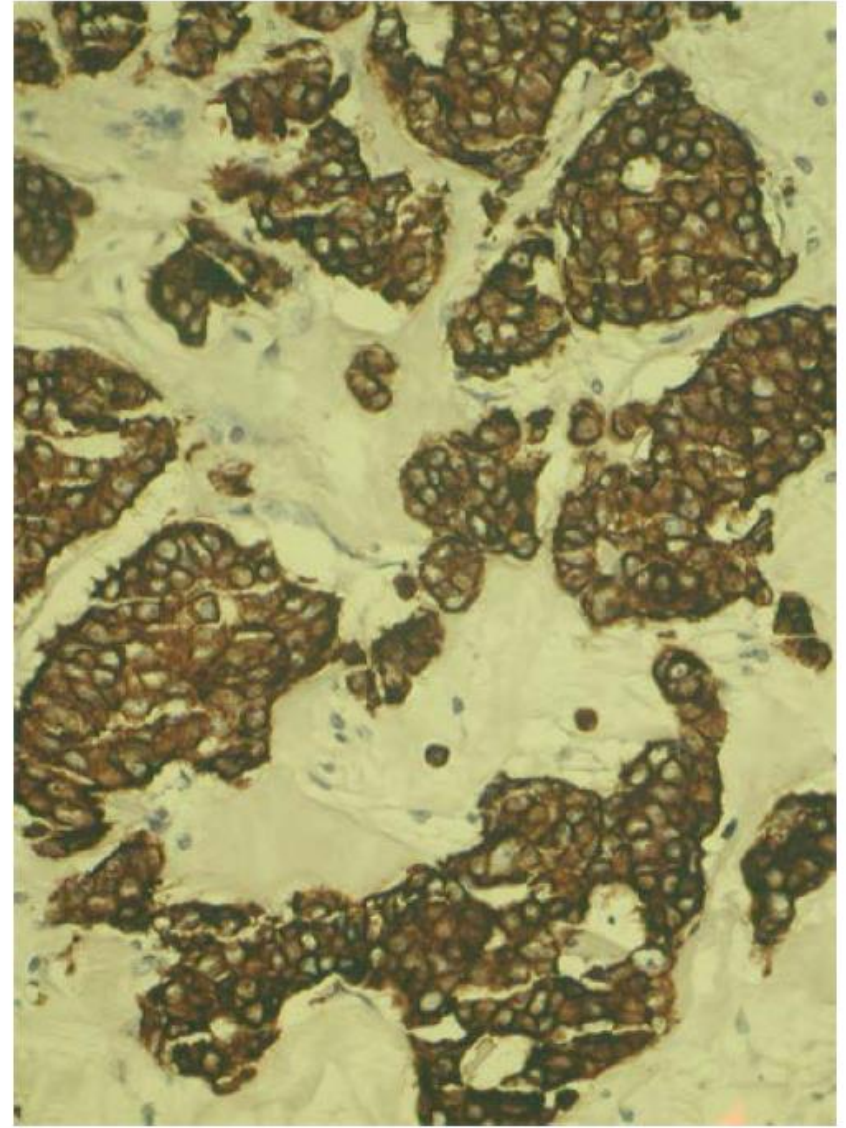
CD3, CD4, CD5: T-Ly

Therapeutische Bedeutung: CD20 (Rituxim^{ab} bei CD20 positiven NHL)

Diagnose undifferenzierter Tumoren



HE-Färbung



Immunhistochemischer
Zytokeratin-Nachweis

Metastase bei unbekanntem Primärtumor

- häufige Aufgabe für Pathologen
- erhebliche klinische Relevanz
- i.R. Immunhistochemie (erspart aufwendige klinische Untersuchungen)



Immunhistochemie: Diagnose

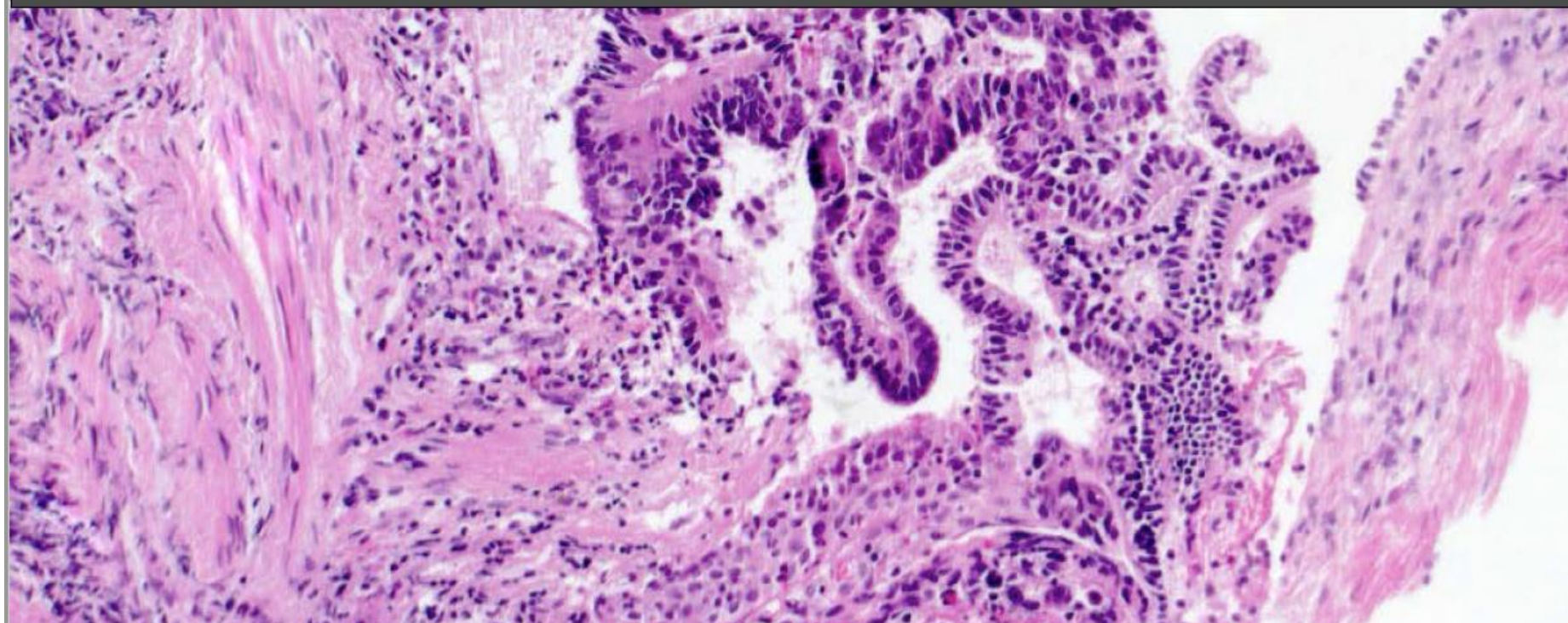
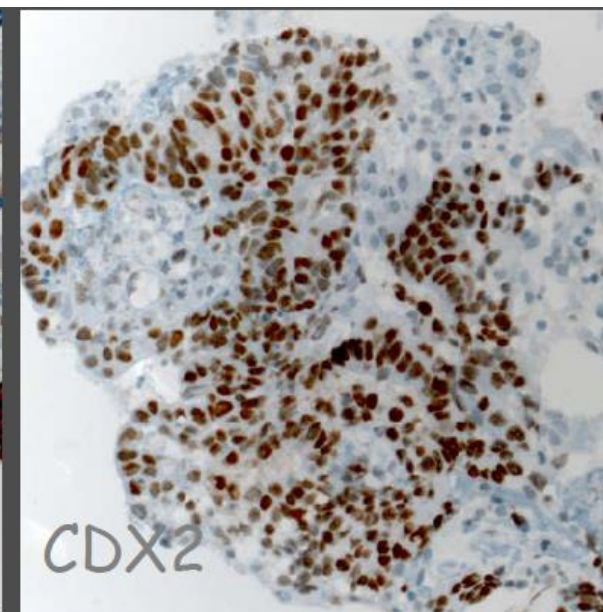
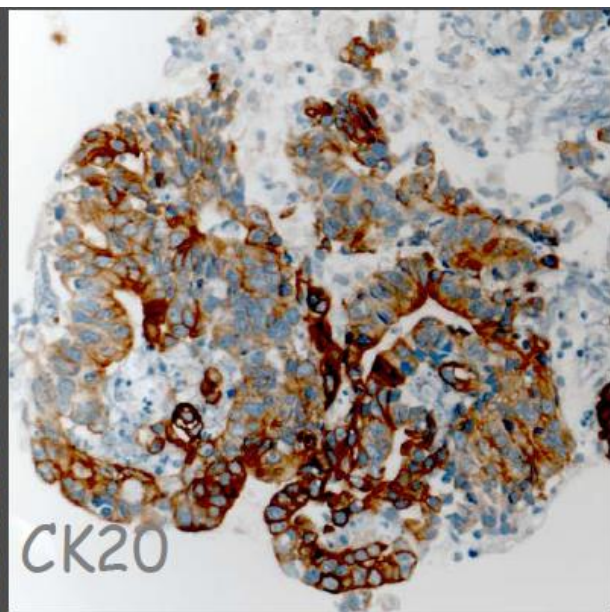
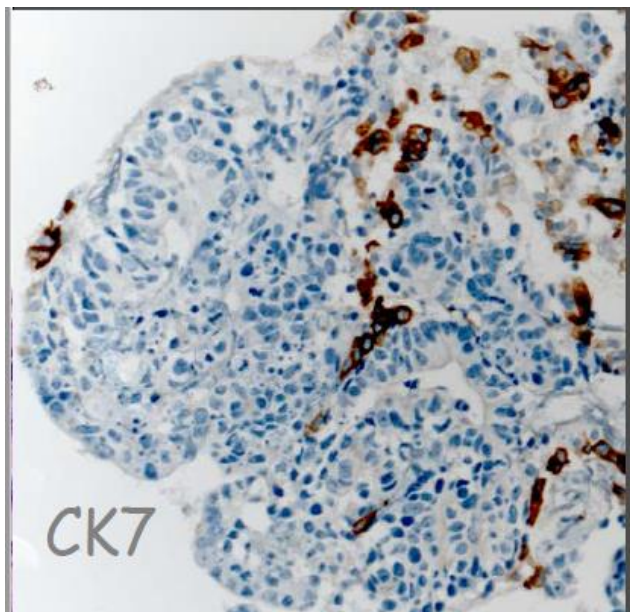
Gewebetyp-spezifische Marker

- | | |
|--|---|
| – Zytokeratine | Epithelzellen, Karzinome |
| – Melanomantigene
(S-100, HMB45) | Melanozytäre Tumoren |
| – Gliafilamente (GFAP) | Gliazellen, Gliome |
| – Vimentin | Bindegeewebe, Sarkome |
| – Prostata-spez.Ag (PSA) | Prostata; Prostata-Ca. |
| – Endothelmarker
(Faktor VIII-Ag, CD31) | Endothel; Gefäßtumoren |
| – Actin, Desmin | Muskelzellen, Rhabdo- /
Leiomyosarkome |

Metastase eines unbekannten Primärtumors

Kenntnis der

- Metastasierungswege
- Morphologie
- spezifischen Antikörper und ihrer Sensitivität



Zusammenfassung

- Bei jungen Krebspatienten und mehreren Tumoren -> an familiäres Tumorsyndrom denken
- Die meisten CUP können pathologisch geklärt werden
- Staging T,N,M Klassifikation
- Grading