

Gastrointestinale Pathologie

Teil 2

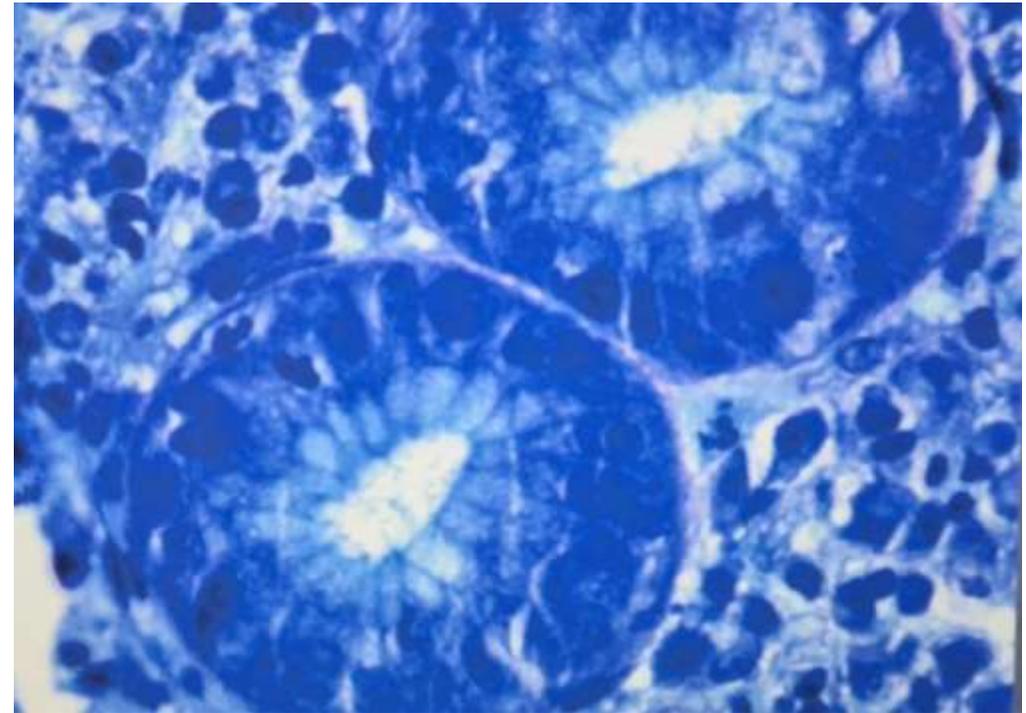
Dr. Barbara Walczak

Heutige Themen

- Magen:
 - Magenkarzinom
- Darm:
 - Präkanzerosen
 - Tumore

Ein 38-jähriger Patient leidet an Oberbauchschmerzen und Flatulenz. Eine Gastroskopie zeigt eine Rötung des Magens, die Antrum betont ist. Bioptisch findet sich der auf der Abbildung gezeigte histologische Befund (Giemsa-Färbung). Welche der genannten Gastritisformen liegt hier am wahrscheinlichsten vor?

- A. Autoimmungastritis
- B. Chemische Gastritis
- C. Helicobacter-pylori Gastritis
- D. alkoholische Gastritis
- E. Medikamentenassoziierte Gastritis



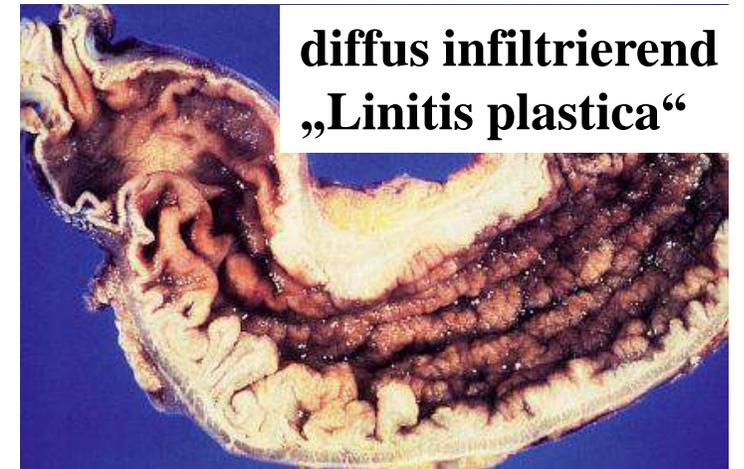
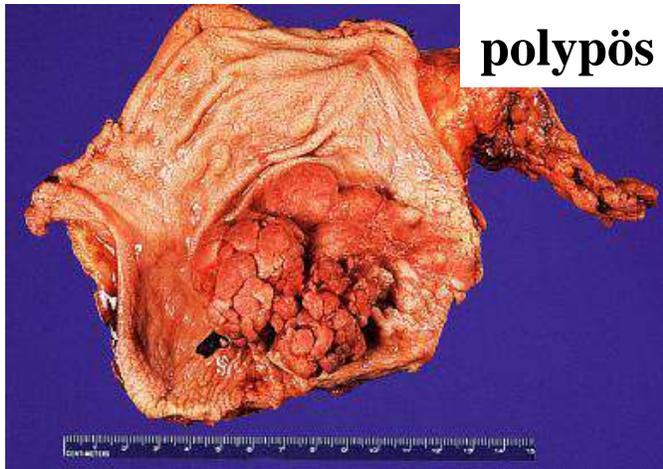
Magenkarzinom

- In Deutschland 12-16/ 100.000 Einwohner
- > 95% Adenokarzinome
- Risikofaktoren: H.p., Typ-A-Gastritis, chronische Typ-C-Gastritis nach Magenteilresektion (im Anastomosenbereich), Keimbahnmutationen des E-Cadherin/*CDH1*-Gens (diffuses Karzinom)

Magenkarzinom

Endoskopische Klassifikation:

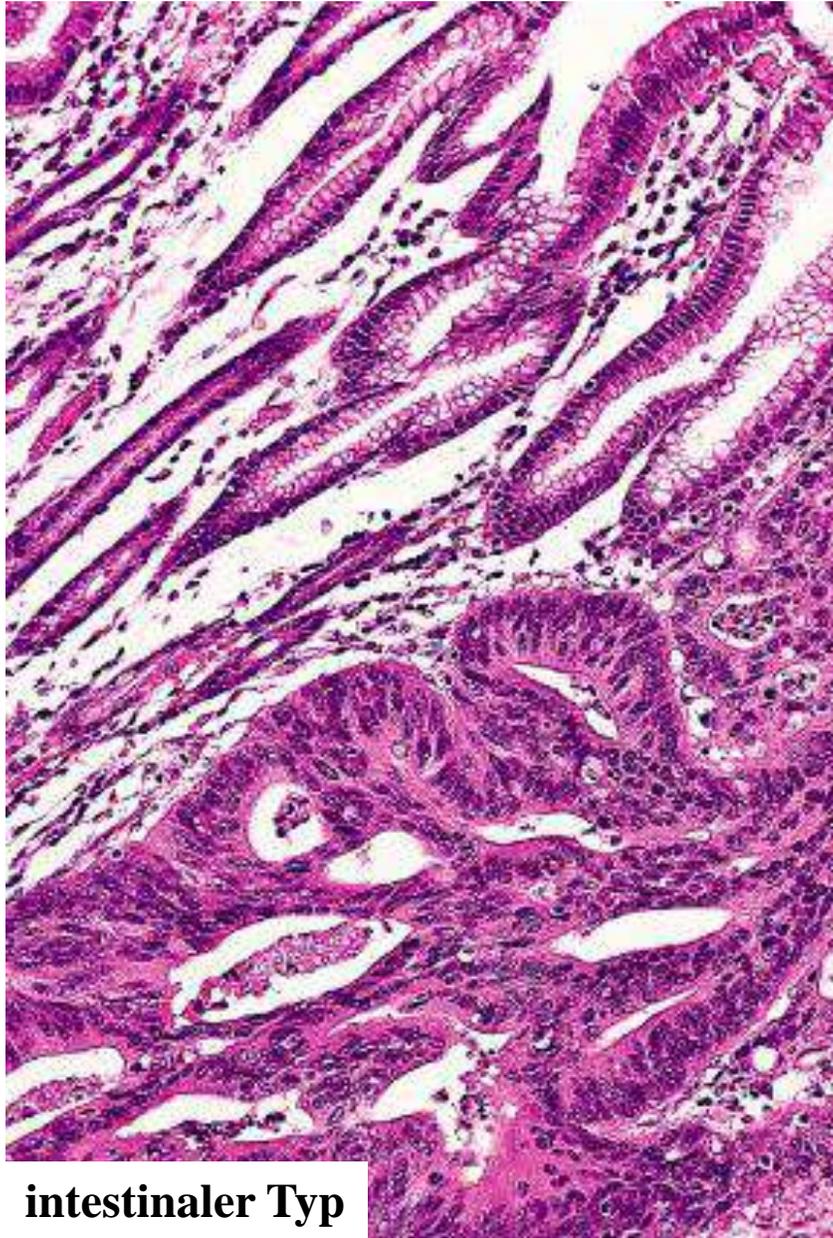
- Frühkarzinome
- Fortgeschrittene Karzinome (Borrmann-Klassifikation)



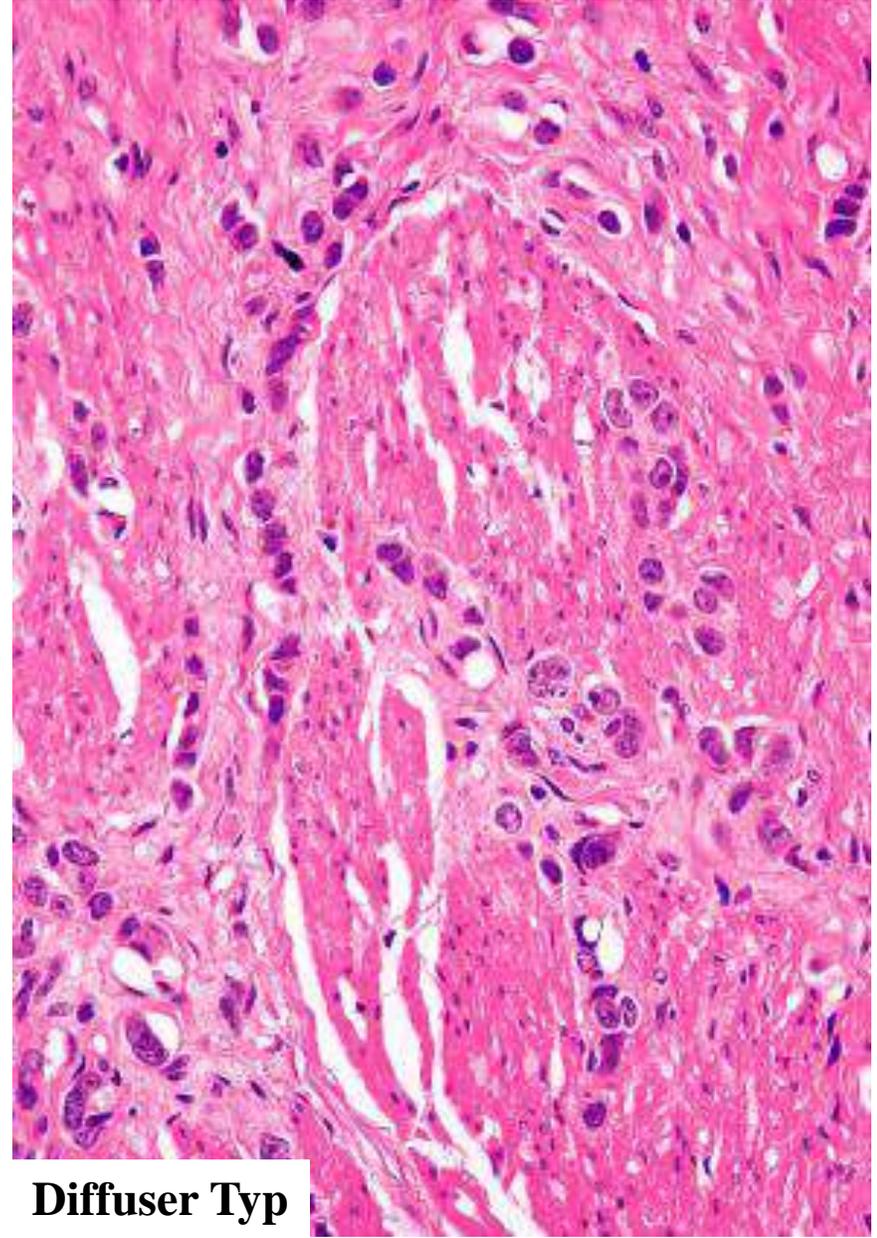
Magenkarzinom

Histologische Klassifikation

- Nach **WHO**: nach dem Wachstumsmuster; papillär/tubulär/muzinös/wenig kohäsiv
 - **Siegelringzellen**: zytoplasmatische Schleimvakuole mit Verlagerung des Kerns an den Rand
- Nach **Lauren**: nach dem Adhäsionsverhalten
 - **Intestinaler Typ**: drüsenbildend
 - **Diffuser Typ**: völliger Verlust der Drüsenbildung (oft diffus-siegelringzellig)
 - Mischtyp



intestinaler Typ



Diffuser Typ

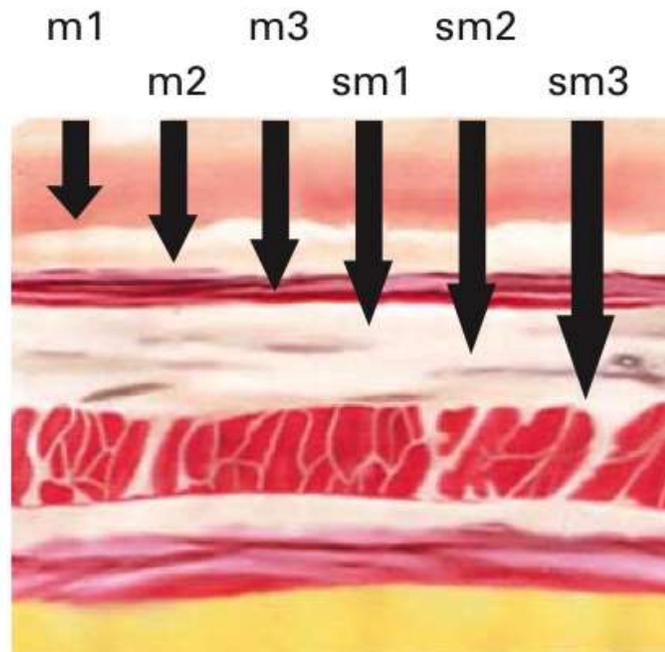
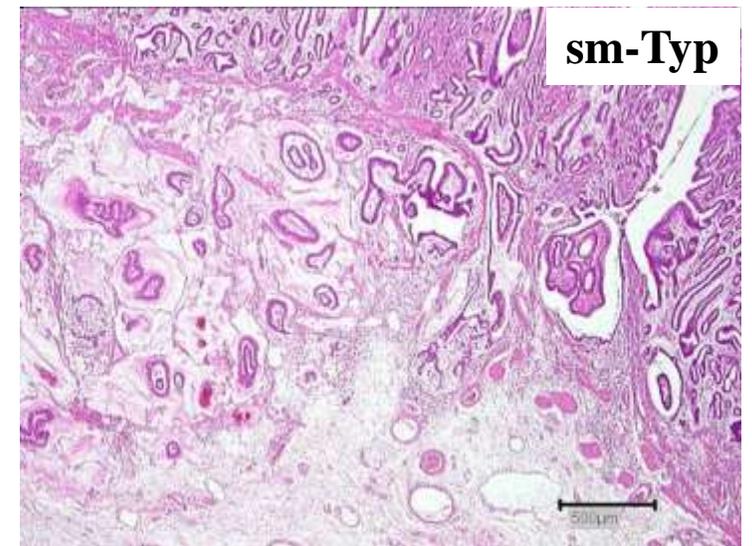
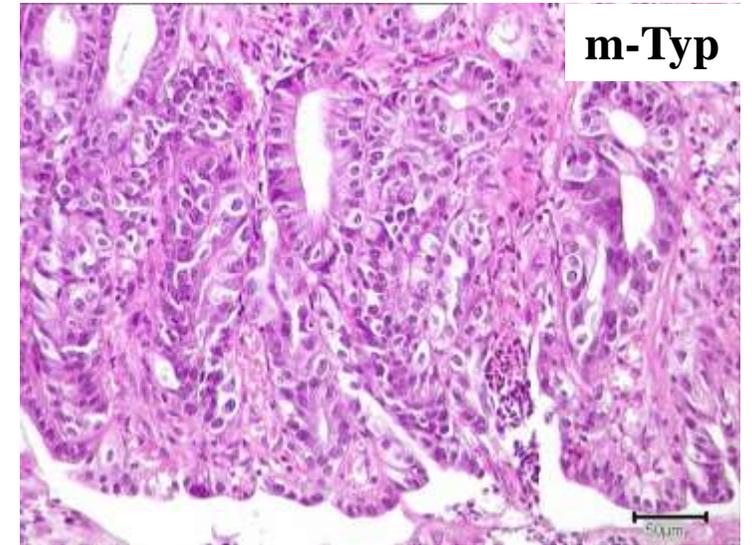
Magenkarzinom

Metastasierung:

- Lymphogen: Risiko abhängig von der Infiltrationstiefe
 - Regionäre Lymphknoten: kleine und große Kurvatur
- Intestinaler Typ: Lebermetastasen
- Diffuser Typ: Peritonealkarzinose, “Abtropfmetastasen“ in den Ovarien (**Krukenberg-Tumor**), Knochenmetastasen

Magenfrühkarzinom

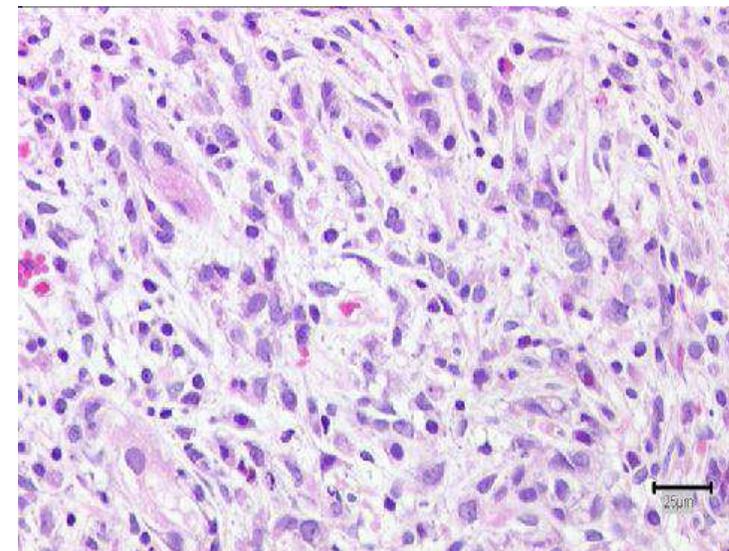
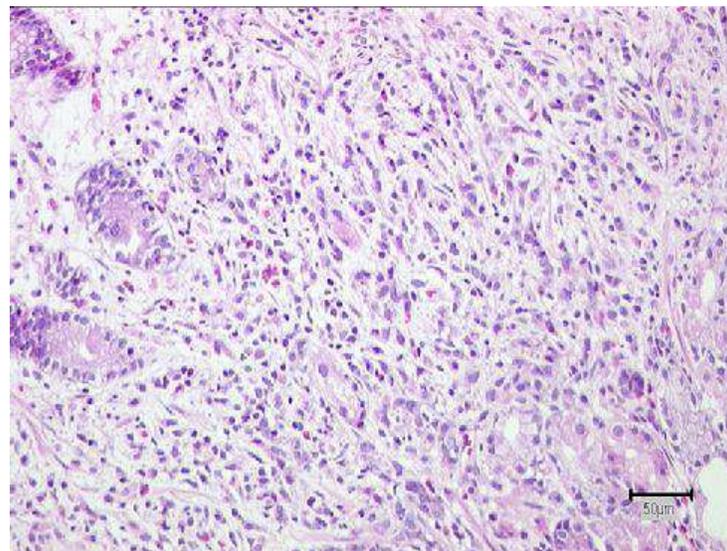
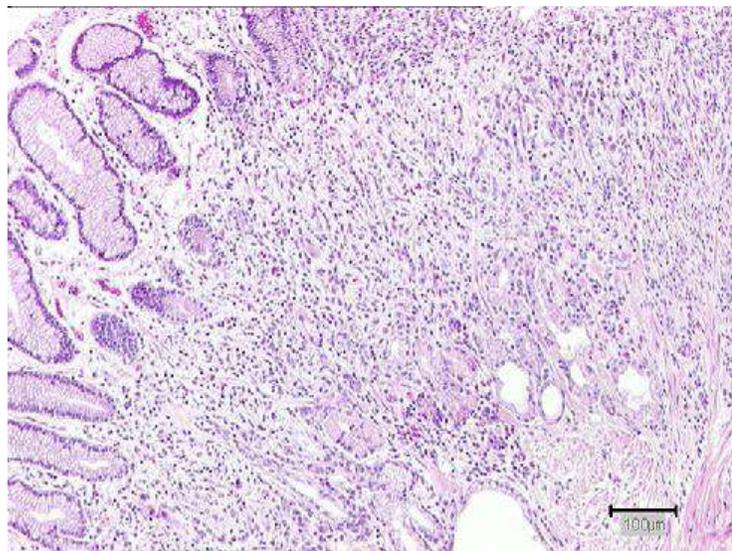
- In Deutschland selten
- Therapie: Endoskopische Mucosaresektion



Soetikno R, Gotoda T et al., *J Clin Oncol* 2005

Magenfrühkarzinom

Diffuser Typ, m-Typ



Kolorektale Polypen

- Neoplastisch:
 - Adenome (tubulär/villös/tubulovillös)
 - Neuroendokrine Tumoren (NETs)
 - Nicht-epitheliale Tumoren: Leiomyom, Lipom, Neurofibrom, Lymphom
- Nicht-neoplastisch:
 - Hyperplastische Polypen
 - Hamartomatöse Polypen (Peutz-Jeghers, juvenile Polypen)
 - Entzündliche Polypen
 - Lymphoider Polyp

Hyperplastischer Polyp

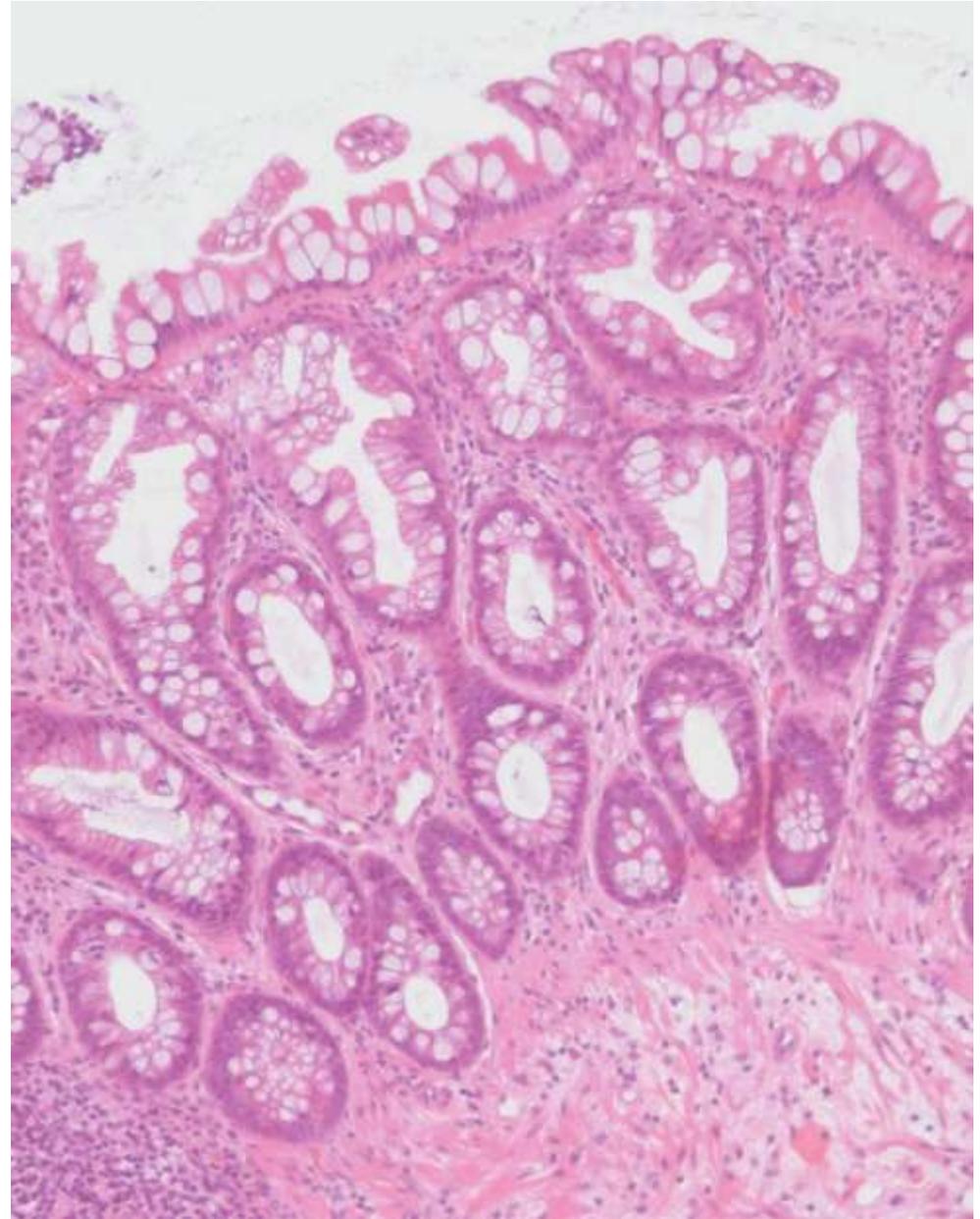
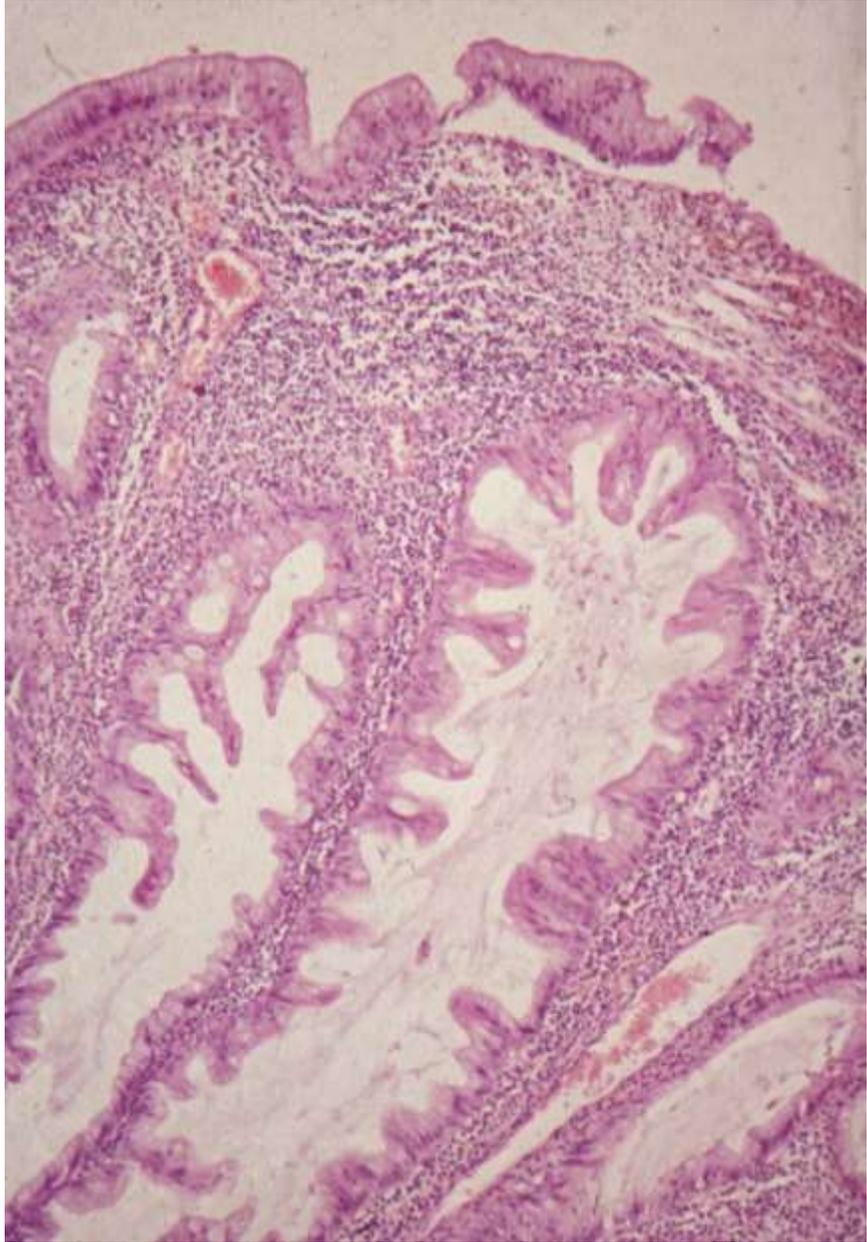
- Häufigste Polypenart im Colon und Rektum
- Häufiger im linksseitigen Colon
- Endoskopie: < 5 mm, häufig multipel
- Minimales Entartungsrisiko
 - Gesteigertes Risiko bei hyperplastischen Polypose

Hyperplastischer Polyp

Histologischer Befund:

- Elongierte, schmale Schleimhautkrypten
- Sägezahnartige Auffaltungen des Epithels
- Differenziertes Epithel OHNE Atypien





Hamartomatöse Polypen

- Im Rahmen der entsprechenden Polypose-Syndrome
 - Juvenile- und Peutz-Jeghers-Polypen können auch sporadisch auftreten
- **Juveniler Polyp:**
 - häufigste Polypen in der ersten Lebensdekade
 - Asymptomatisch/schmerzlose rektale Blutungen
 - V.a. Rektosigmoid
 - i.d.R. gestielt, zystisch erweiterte Drüsen, mit regelhaft differenziertem Epithel, entzündlich aufgelockertes Stroma, Oberfläche häufig erodiert und entzündlich verändert
 - KEIN erhöhtes Karzinomrisiko

Hamartomatöse Polypen

- **Peutz-Jeghers-Polyp:**

- Im gesamten Kolon/Rektum
- Astartige Verzweigungen glatter Muskelfasern (von der Muscularis mucosae ausgehend), regelhaft differenziertes Epithel
- Selten Dysplasie oder Progression in Adenokarzinom

- **Lymphoider Polyp:**

- Dort wo lymphatisches Gewebe bereits stark physiologisch entwickelt ist (Rektum, terminales Ileum)
- Lymphofollikuläre Hyperplasie: Lymphfollikel (mit aktivierten Keimzentren) in der Lamina propria und Submucosa

Polypose-Syndrome

Adenomatös: **Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)**:

- Autosomal-dominant (APC)
- > 100 kolorektale Adenome/Karzinome (Adenome und Karzinome im Dünndarm und Magen)
- (Andere Organmanifestationen: kongenitale hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, Demoidtumoren, selten Schilddrüsenkarzinome und Hepatoblastome)
- Allelische Varianten der FAP: **Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom, MUTYH-assoz. Polypose**

Polypose-Syndrome

Hamartomatös:

- **Peutz-Jeghers-Syndrom:**

- Autosomal dominant (STK11/LKB1)
- Peutz-Jeghers-Polypen im Dünndarm und Magen, seltener im Kolon
- Erhöhtes Risiko für Karzinome in Magen, Dün- und Dickdarm
- (andere Organmanifestationen: Hyperpigmentierung der Lippen- und Mundschleimhaut, benigne endokrine Ovarial- und Hodentumoren, erhöhtes Risiko für Mamma-, Zervix- und Pankreaskarzinome)

- **Juvenile Polypose:**

- Autosomal dominant (familiäre Form), SMAD4, BMPR1A
- Juvenile Polypen (v.a. im Kolon und Rektum)
- Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Karzinome (auch Gallenwege und Pankreas)

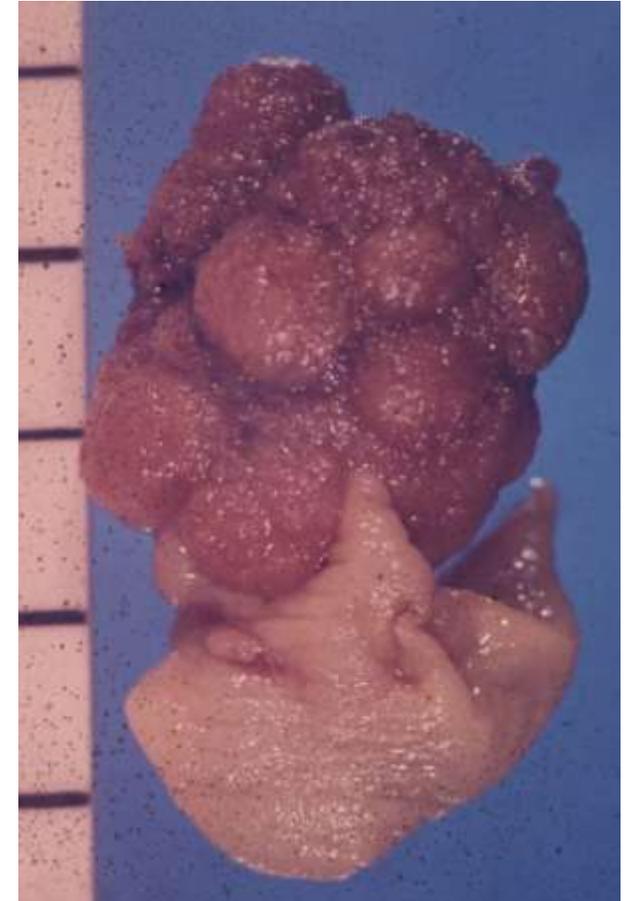
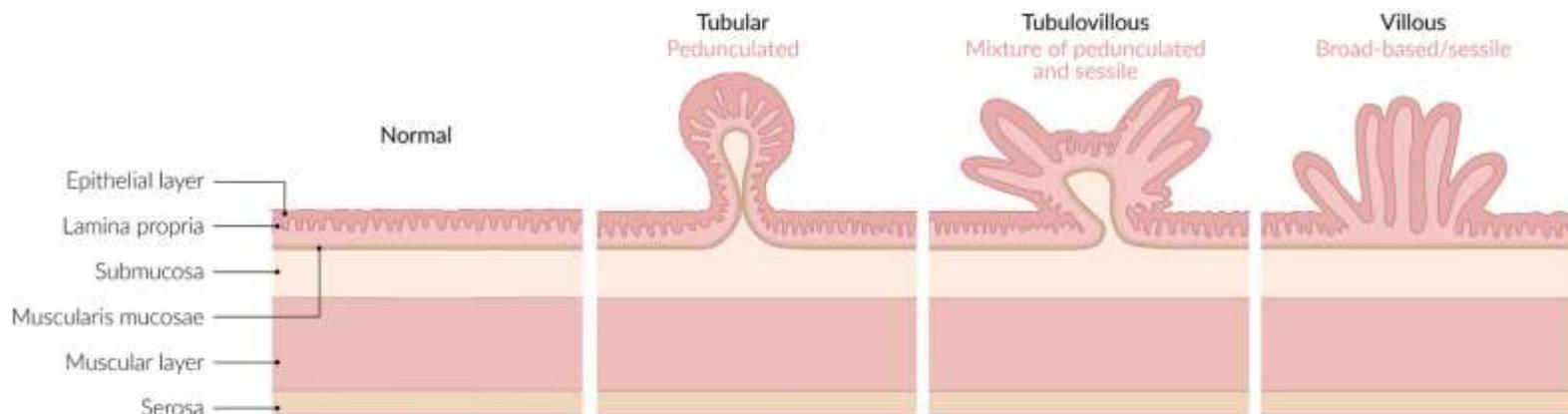
- **Cowden-Syndrom:**

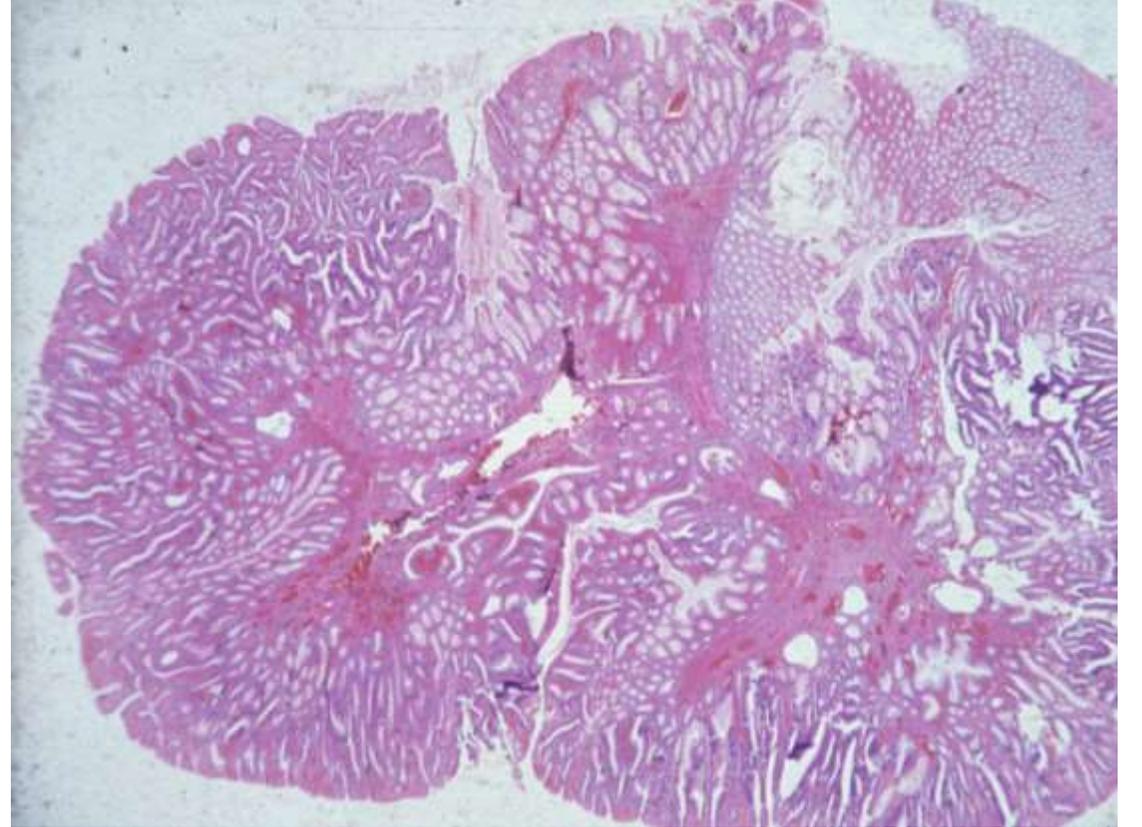
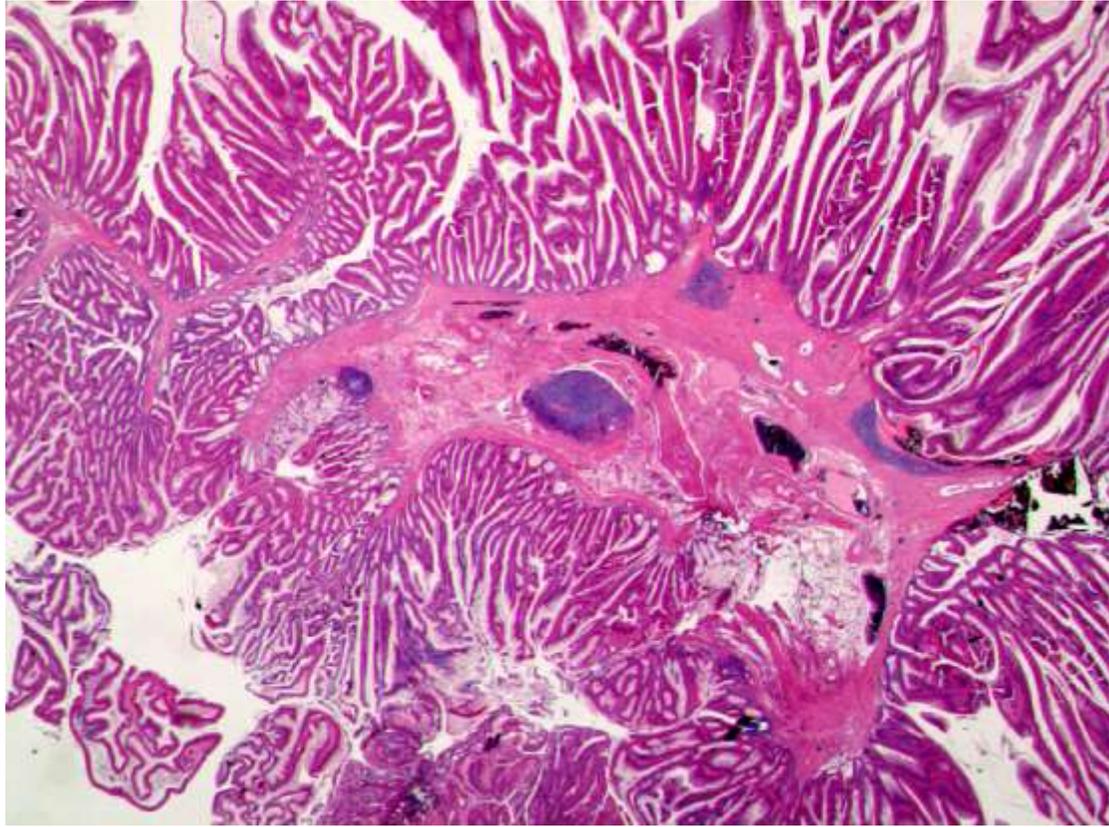
- Autosomal dominant (PTEN)
- Hamartomatöse Polypen (v.a. juvenile Polypen)

Adenom

Intraepitheliale Neoplasien

- Fakultative Präkanzerosen (Adenom-Karzinom-Sequenz)
- Sporadisch, seltener im Rahmen familiärer Polypose-Syndrome
- Makroskopisch: gestielt/breitbasig, häufig multipel
- Histologische Architektur: tubulär/villös/tubulovillös/serratiert

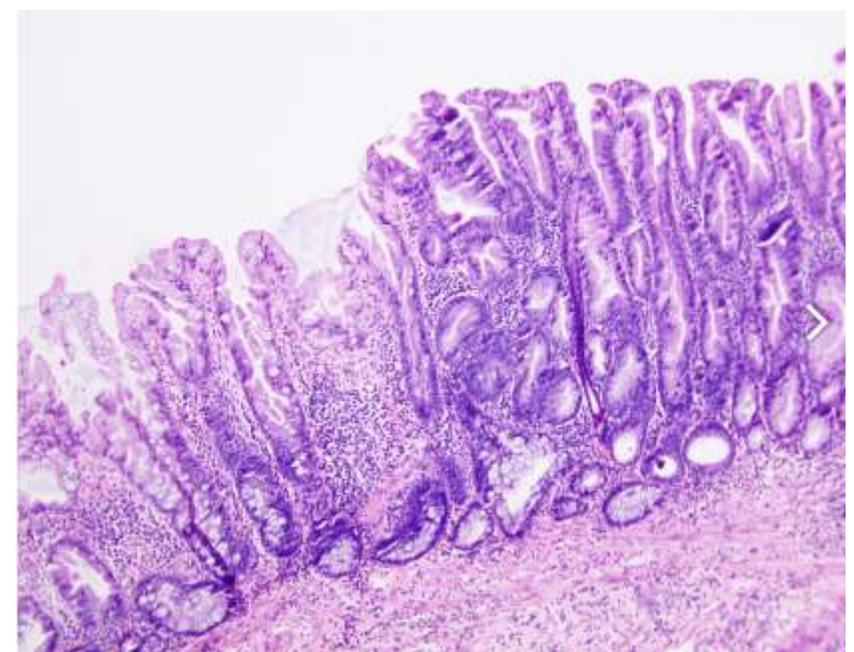




Adenom

Sessile serratierte Läsion (SSL):

- Häufiger im rechtsseitigen Colon
- Ähneln den hyperplastischen Polypen
- Sägeblattartige Architektur bis in das untere Kryptendrittel mit basal T- oder L-förmig verzweigten und dilatierten Krypten



Adenom-Karzinom-Sequenz

- Chromosomale Instabilität – Chromosomenaberrationen:
 - allelische Verluste, Amplifikationen, Translokationen
- Mutationen

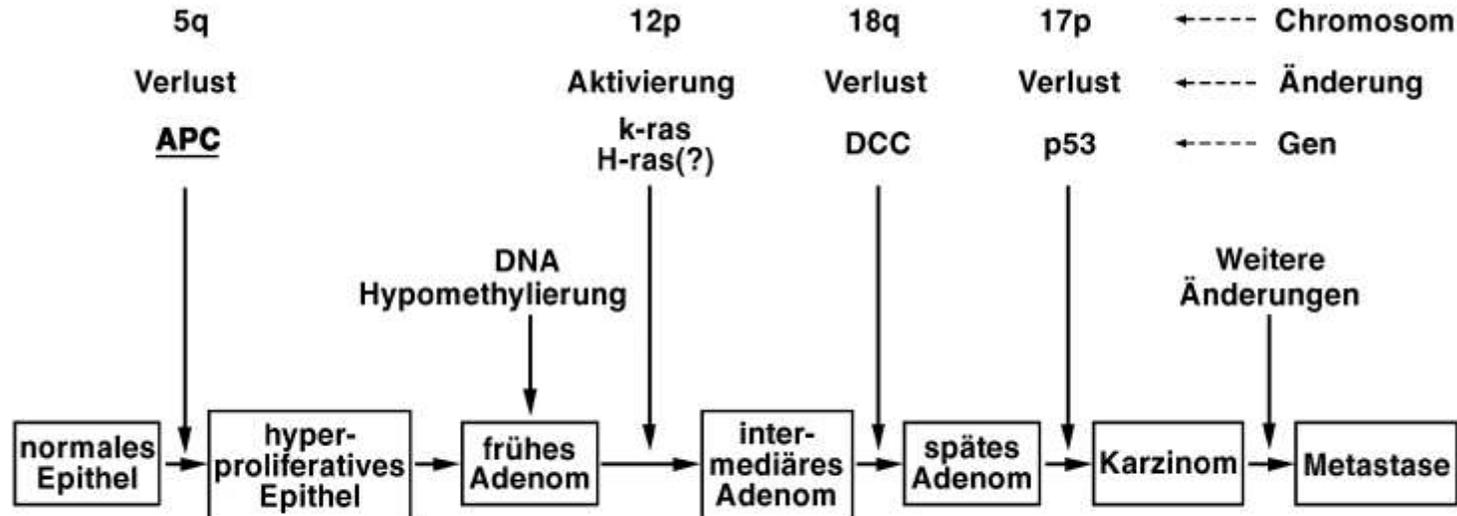
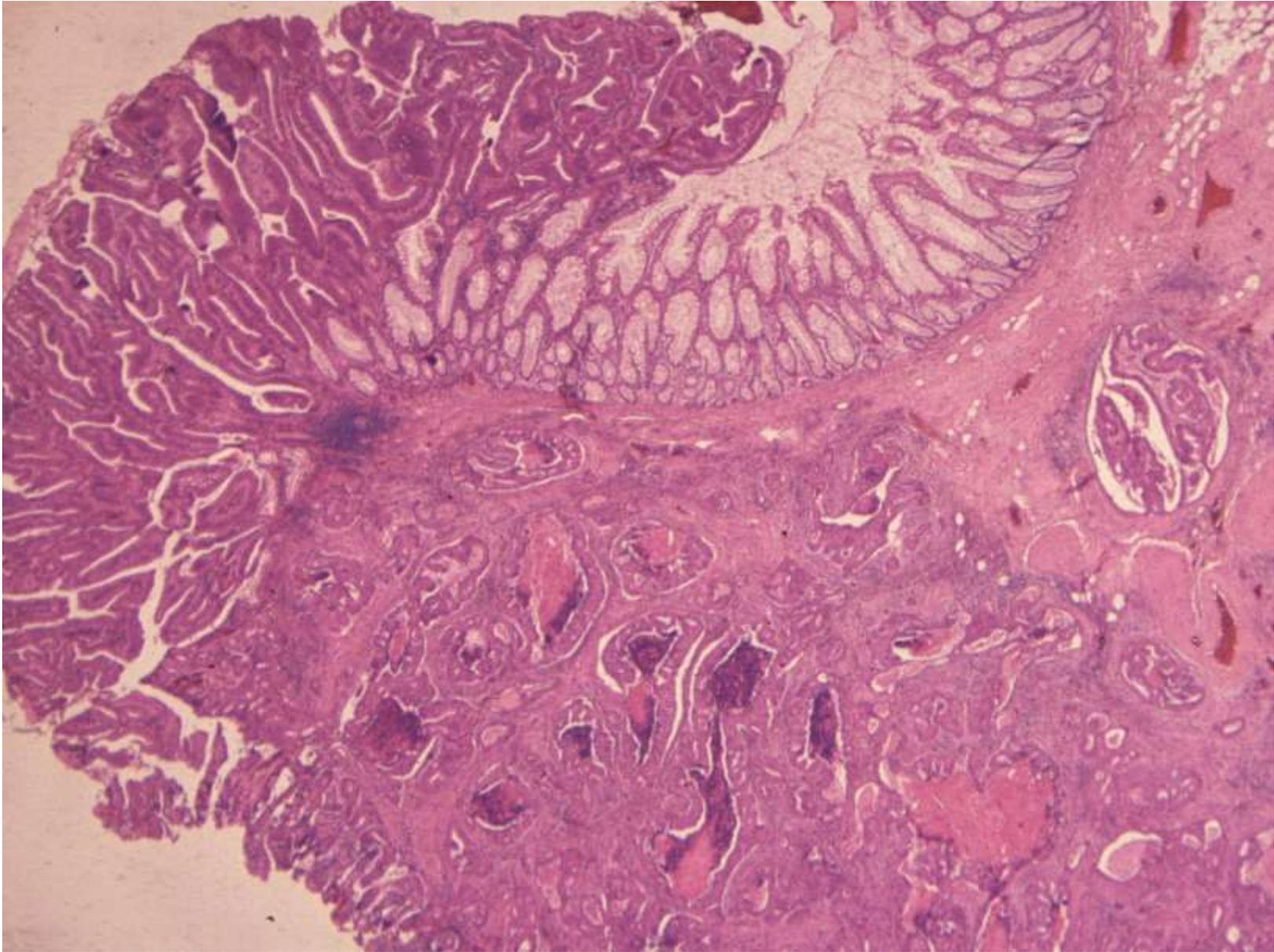


Abb. 1 ▲ Molekulargenetische Kolorektalkarzinogenese nach Vogelstein

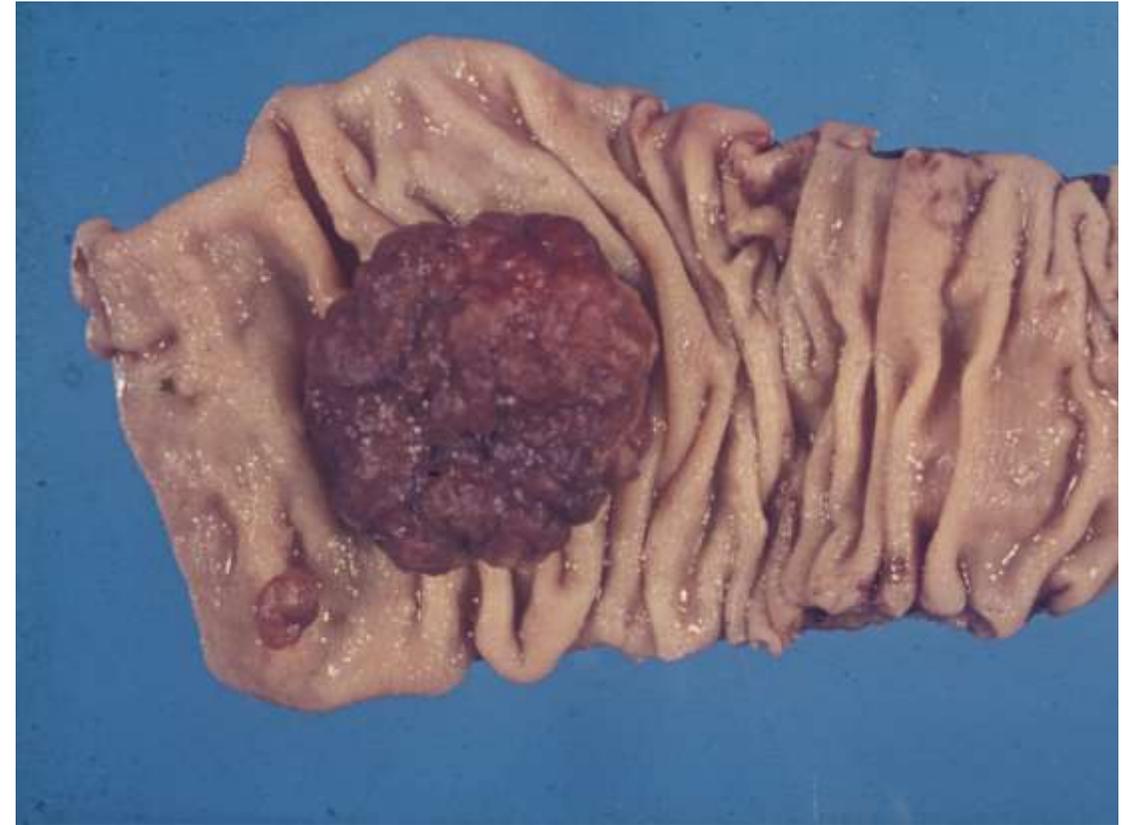
Mikrosatelliteninstabilität

- Defekt der zellulären DNA-Mismatch-Reparatur
- Bei sporadischen Karzinomen: meistens Promotormethylierung von zahlreichen Genen
- Expressions- und somit Funktionsverlust der entsprechenden Proteine, u.a. des DANN-Mismatch-Reparatur-Proteins MLH1
- Begünstigt die Entstehung von Mutationen (hohe Mutationslast)
- **Lynch-Syndrom:** Keimbahnmutation in einem der DANN-Mismatch-Reparatur-Gene



Kolonkarzinom

- Meistens sporadisch; seltener genetische Disposition
 - Risikofaktoren: positive Familienanamnese, ballaststoffarme und fettreiche Ernährung, Rauchen, CEDs, genetische Disposition (Lynch-Syndrom, Polypose-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom)
- > 90% entstehen aus einem Adenom
- Makroskopie: endo-/exophytisch/diffus infiltrativ

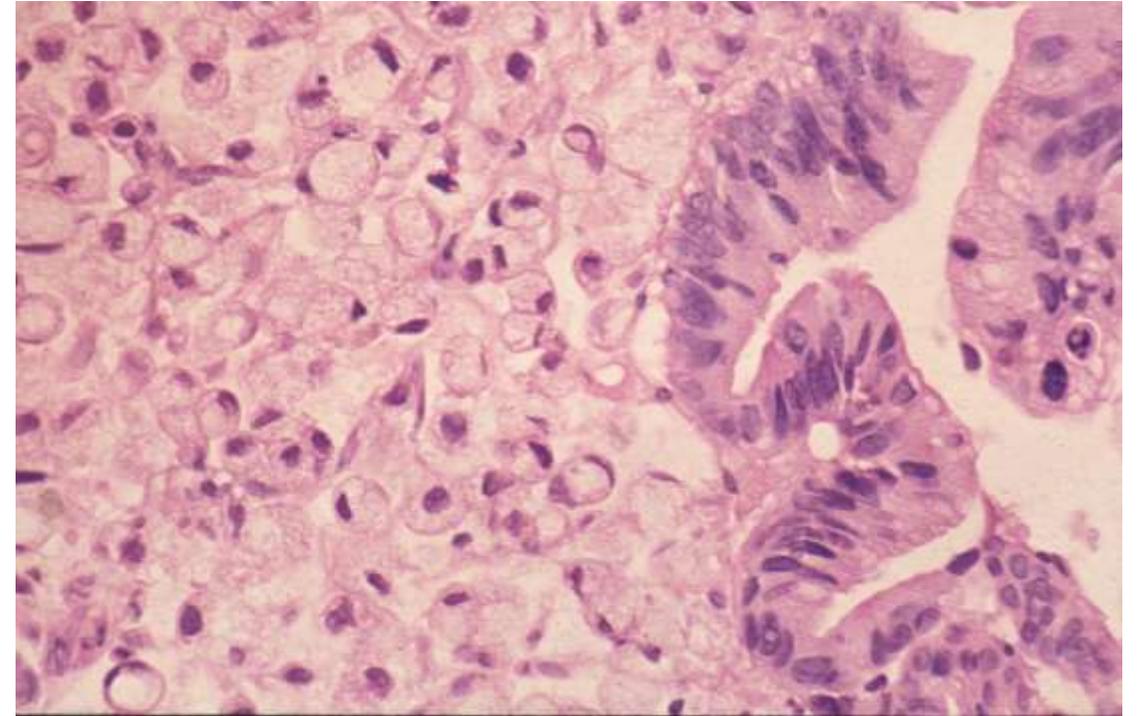
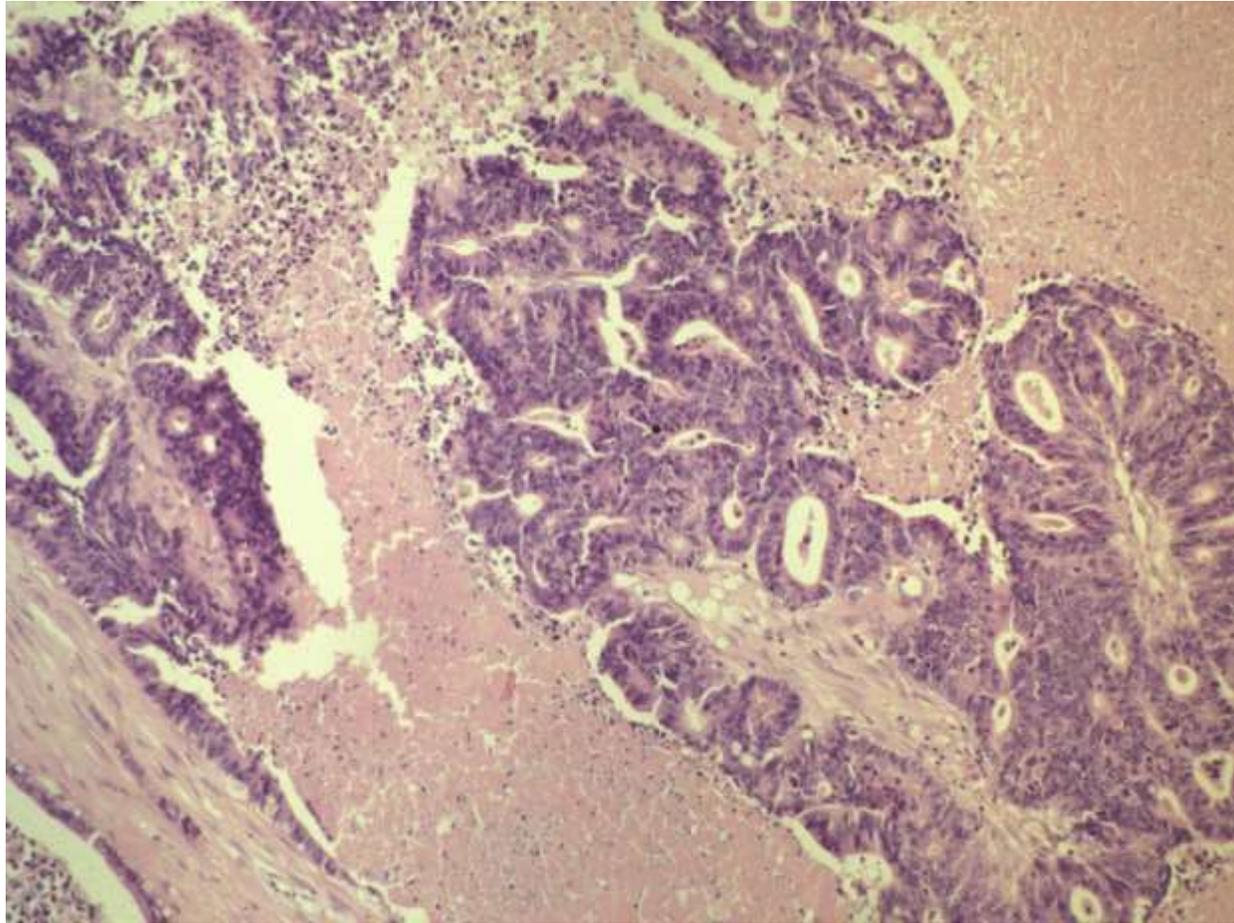


Kolonkarzinom

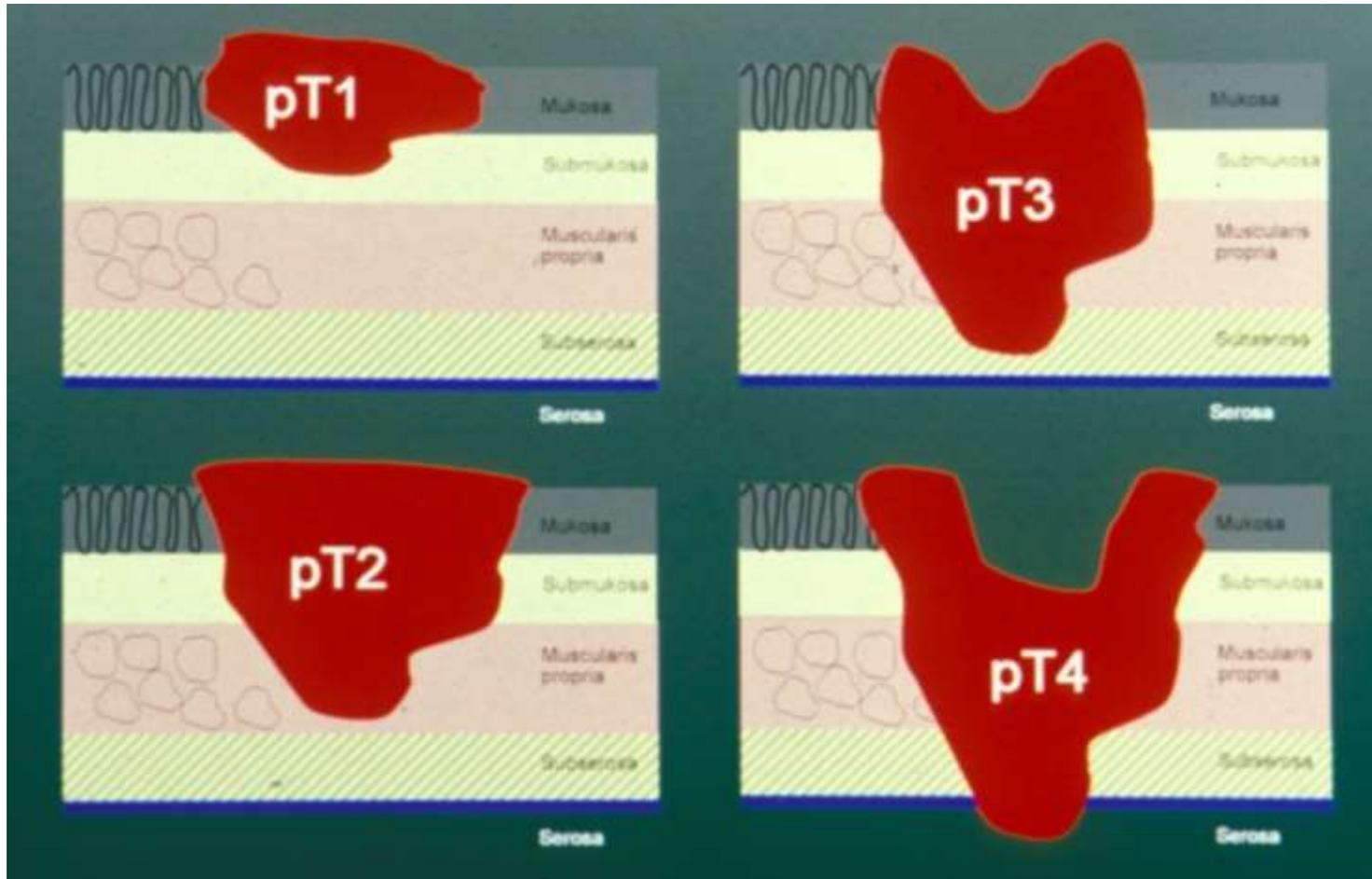
Histologische Subtypen:

- Adenokarzinome:
 - Wachstum: Kribriform, tubulär, papillär, azinär
 - Muzinös (extrazellulärer Schleim), siegelringzellig (intrazellulärer Schleim)
- Adenosquamöse Karzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Undifferenzierte Karzinome

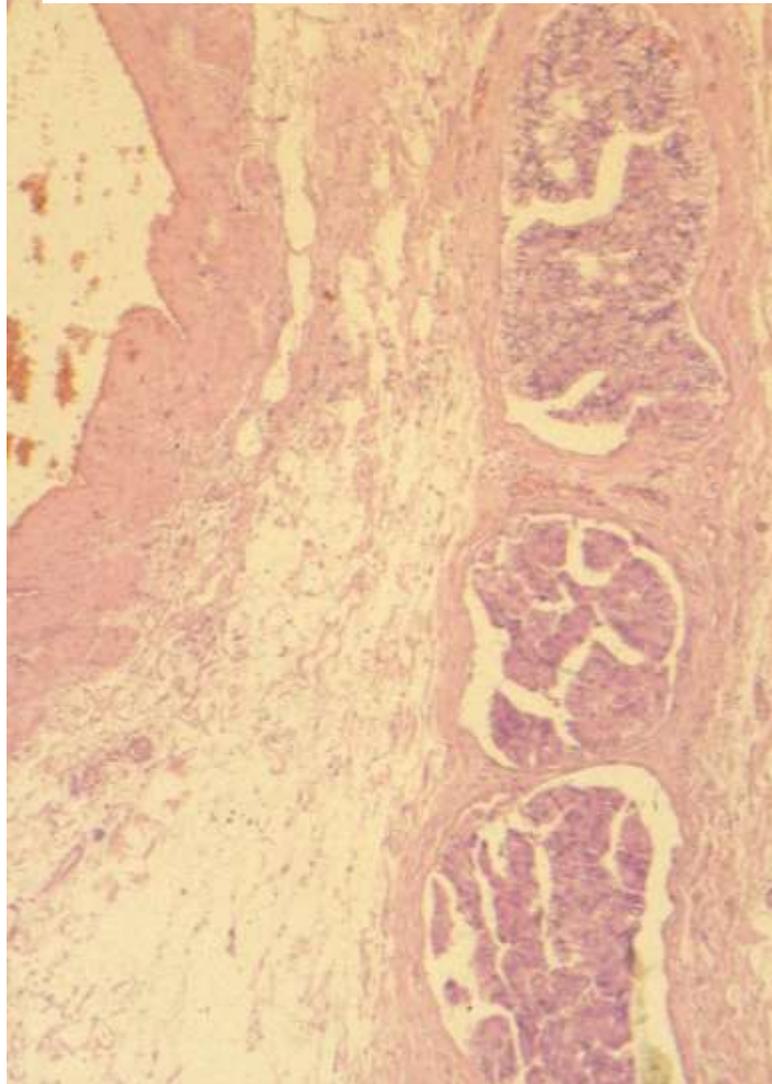
Metastasierung: lymphogen/hämatogen (Leber)



Kolonkarzinom: TNM-Klassifikation



Lympangiomas carcinomatosa (L1)



Perineuralscheideninfiltration (Pn1)

