

PATHOLOGIE DER DÄRME



Dr. Katalin Borka, MD, PhD

II. Institut für Pathologie

Semmelweis Universität

18. 02. 2019.

Ontogenetische Läsionen

- **1. Meckel-Divertikel**
 - **Perzistenz des Ductus omphaloentericus**
 - 2% in der allgemeinen Bevölkerung
 - Blindsackförmige Ausbuchtung des Ileum (Kinder: 30-50 cm, Erwachsenen: 60-90cm)
 - Kombination mit anderen Mißbildungen
 - Mit Ileumschleimhaut ist ausgekleidet
 - **Komplikationen (4%)**
 - **Peptische Ulzera mit Blutung, Perforation, Volvulus, Invagination, hämorrhagische Infarkte**
 - B12 Mangel (Bakt), **Heterotopes Pancreas- / Magengewebe**

- **2. Mekoniumileus**
 - Zystische Fibrose, Viskose Mekonium führt zu Ileus
- **3. Omphalocele:** Fehlbildung der abdominalen Muskulatur
 - Sackartige Ausweitung der Nabelschnur
- **4. Stenose, Atresien, Duplikationen**
- **5. Gastroschisis:** Fehlbildung der abdominalen Wände
- **6. Malrotation, Situs inversus**
- **7. Heterotopie:** gastrale, pancreas

Mechanische Krankheitsbilder

- **Volvolus, Invaginatio** (Intusssuzeption)
 - Zirkulationsstörungen, Nekrose, Peritonitis
 - Akutes Abdomen

Vaskuläre Läsionen

- **1. Mesenterialinfarkt (>50 Jahre alte Patienten)**
 - Arterielle Thrombose, Embolie, Vaskulitis, Venöse Thrombose, Blutstau (Zirrhose, Cor pulmonale chr.)
 - **Hämorrhagischer Infarkt: mukosal, mural, transmural**
 - Ileus, Peritonitis
- **2. Angina abdominalis (nicht-okklusive)**
 - **Relative Ischämie:** Herzinsuff., Shock, Spasmen, Nach Essen
 - Claudicatio intestinalis (M. Orthner)
- **3. Enterokolitis nekrotisans**
 - **Frühgeborene**, Hypoxämie, IRDS
- **4. Angiodysplasie:** Dilatation der mukosale und submukosale Gefäßen (Zökum, Kolon)

Entzündliche Läsionen

- **Mikrobiell invasive Enteritis**
- **Mikrobiell nichtinvasive Enteritis**
- **Autoimmun Enteritis (M. Crohn)**

Mikrobiell invasive Enteritis

Erreger ins Gewebe eindringen und selbst eine Gewebsstörung auslösen

- **Viren:** Rotaviren, Adenoviren, Caliciviren
- **Bakterien:** Salmonella typhi, TBC, Yersinia enterocolitica / pseudotuberculosis, Campylobacter, Tuberkulosis, Aktinomykose
- **Protozoon:** Giardia lamblia

Typhus abdominalis

Typhoides Fieber, Bauchtyphus

- En-oder epidemische Infektionskrankheit durch **Salmonella typhi: als Reisekrankheit**
- **Übertragen:** Fekal-oral Infektionsweg - Gesunde Dauerausscheiden (**Reservoir:** Gallenblase) oder durch kontaminierte Nahrung (Trinkwasser)
- **Granulomatöse Entzündung**
- Dünndarm, Splenomegalie, Fokale Leberzellnekrose

Makroskopie

- 1. Woche: Schwellung der Peyer Plaques im Dünndarm:
Typhome (Granulom)
- 2. Woche: Koagulations Nekrose der Plaques mit Ulzeration
- 3. Woche: Abstoßung der Schorfe, Reinigung der Ulzera, Perforation
- 4. Woche: Regeneration

Mikroskopie

- Salmonellen penetrieren in die Enterozyten
Peyersche Plaques, Lymphknoten
- Lymphadenitis: **Granulom (Typhom)**: Erythro- und Bakteriumphagozierte Makrophag-Hyperplasie
- Abdominale Muskelwand: **Zenker-Nekrose**

Mikrobiell nichtinvasive Enteritis

nicht die Erreger selbst, sondern deren Enterotoxin

- **Staphylokokkus aureus, Clostridium botulinum**
- **Cholera**
- **Escherichia-coli-Enteritis**
- **Salmonella**

Malassimilationssyndrome

- **Maldigestion: Aufspaltung / Digestionstörung**
 - Sekretion von Magen-Pancreas-Saft oder Galle
- **Malabsorption: Transport / Resorptionstörung**
 - **Primär:** ohne histologische Veränderungen (chemische Methoden)
 - **Disaccharid-Malabsorptionssyndrom** (Laktose, Saccharose)
 - **Sekundär:** mit histologischen Veränderungen
 - Tropische Sprue (E.coli, Klebsiella, Enterobacter)
 - **Zöliakie** (non-tropische Sprue)
 - **M. Whipple**

Morbus Whipple (Tropheryma whipplei) – PAS

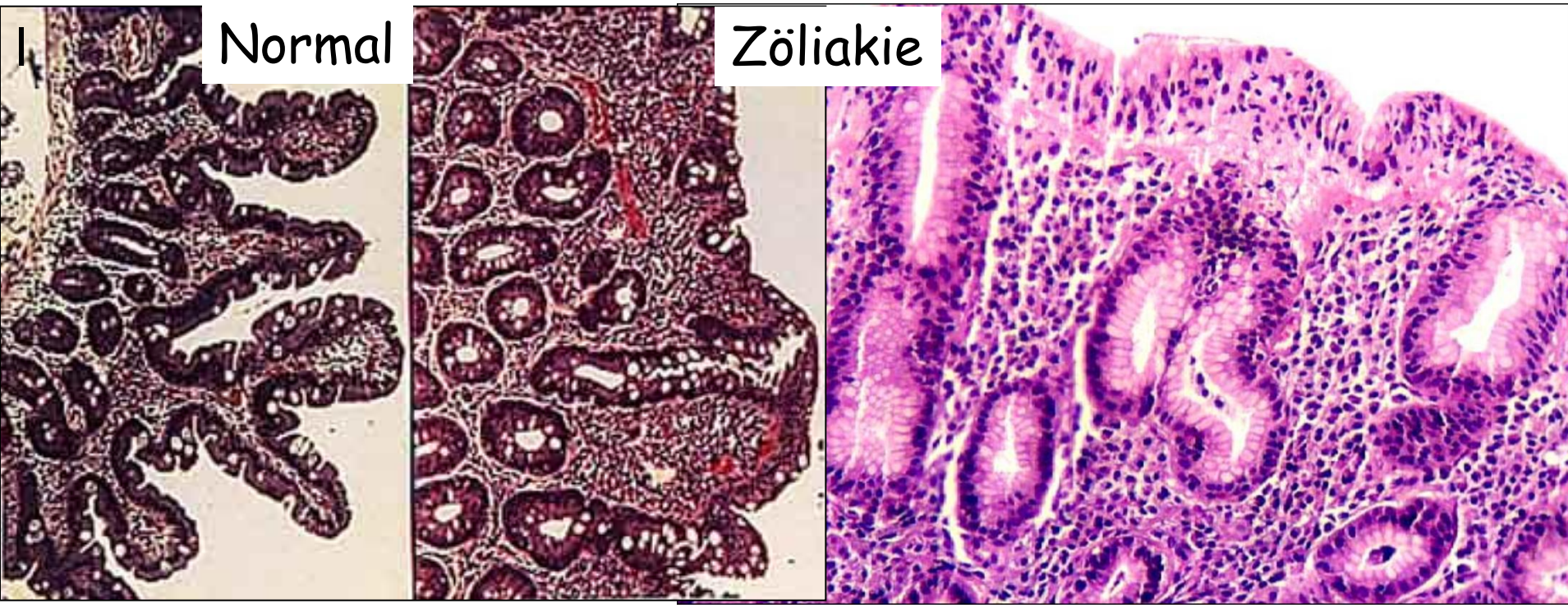
- Inzidenz: 0,4/1.000.000 Einwohner
- Bakterien in Makrophagen - Lymphgefäße - Ödem
- Bauchschmerzen, Steatorrhoe, Fieber, ZNS, Gelenken
- Antibiotiken

Glutensensitive Enteropathie - Zöliakie

- 1:100-300 Einwohner, Kinder, 20-50 J. Erwachsene, Frauen
- Weizen-Kleber-Proteins: **Weizen, Gerste, Roggen, Hafer**
- **Gluten, Gliadin**: Antigenpräsentation für CD4+ T Zellen, CD8 + T Zellen gegen die Epithelzellen, Plasmazellen:
Autoantikörper (Blut: Diagnose)
 - Anti-Gliadin-AK
 - Anti-Tissue Transglutaminase AK (TTG)
 - Anti-Endomysium-AK

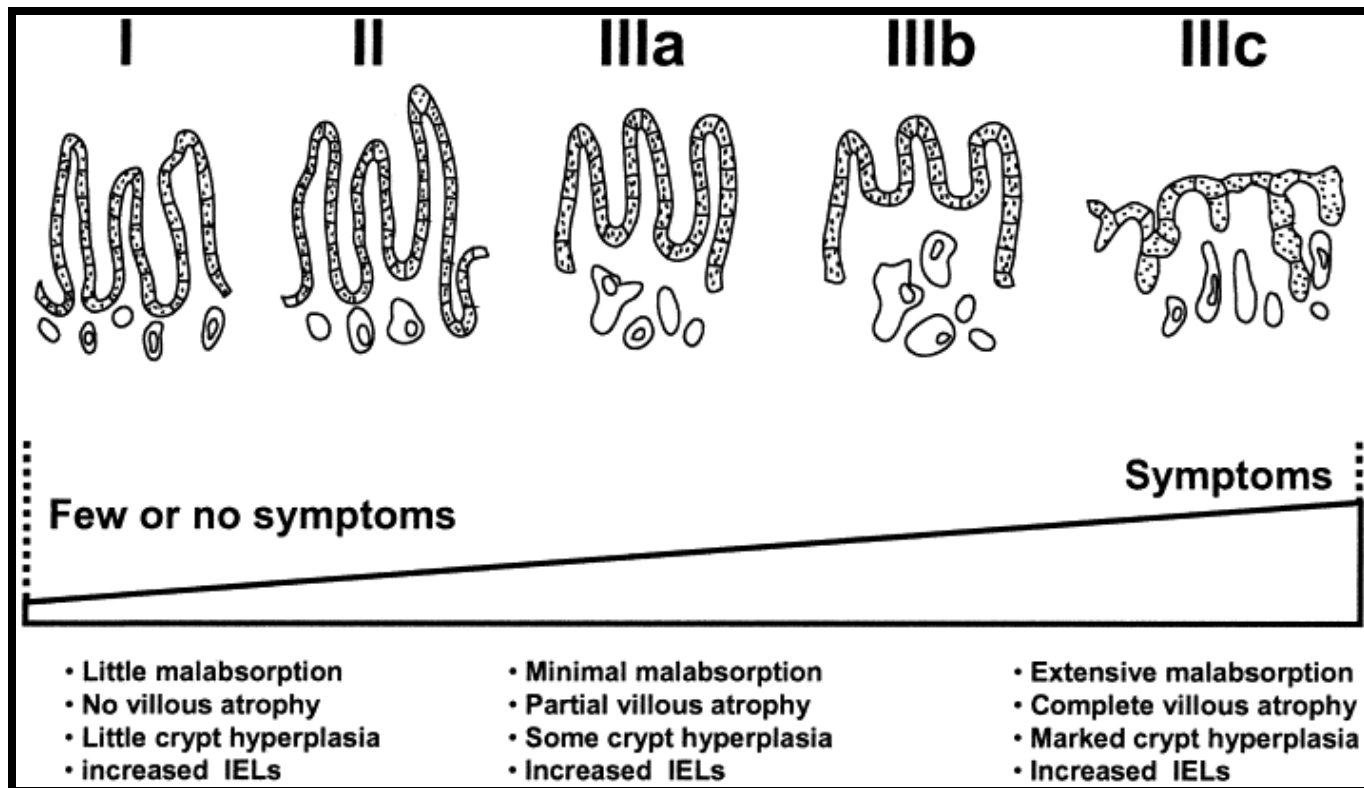
MIKROSKOPIE

- **Entzündung: Plasmazellen** in Lamina propria
- **CD3, CD8 + Lymphozyten** zwischen der Epithelzellen (IEL)
- **Zottenatrophie** (norm. Zotten:Krypten = 4:1)
- **Drüsen:** Regeneration, Hyperplasie: zweigig



Diagnose

1. Beschwerdebild
2. Serologie
3. Histologie



MARSH-OBERHUBER GRADE

Normale Zotten / Krypten >2.5.

Grade	IEL / 100 Enterozyten – jejunum	IEL / 100 Enterozyten - duodenum	Krypten Hyperplasie	Zotten- atrophie
0	<40	<30	Keine	Keine
1(infiltrative)	>40	>30	Keine	Keine
2 (hyper- plastische)	>40	>30	Ja	Keine
3a (destructive)	>40	>30	Ja	Gering/ mäßig
3b (destructive)	>40	>30	Ja	Subtotal
3c (destructive)	>40	>30	Ja	Total

Komplikationen

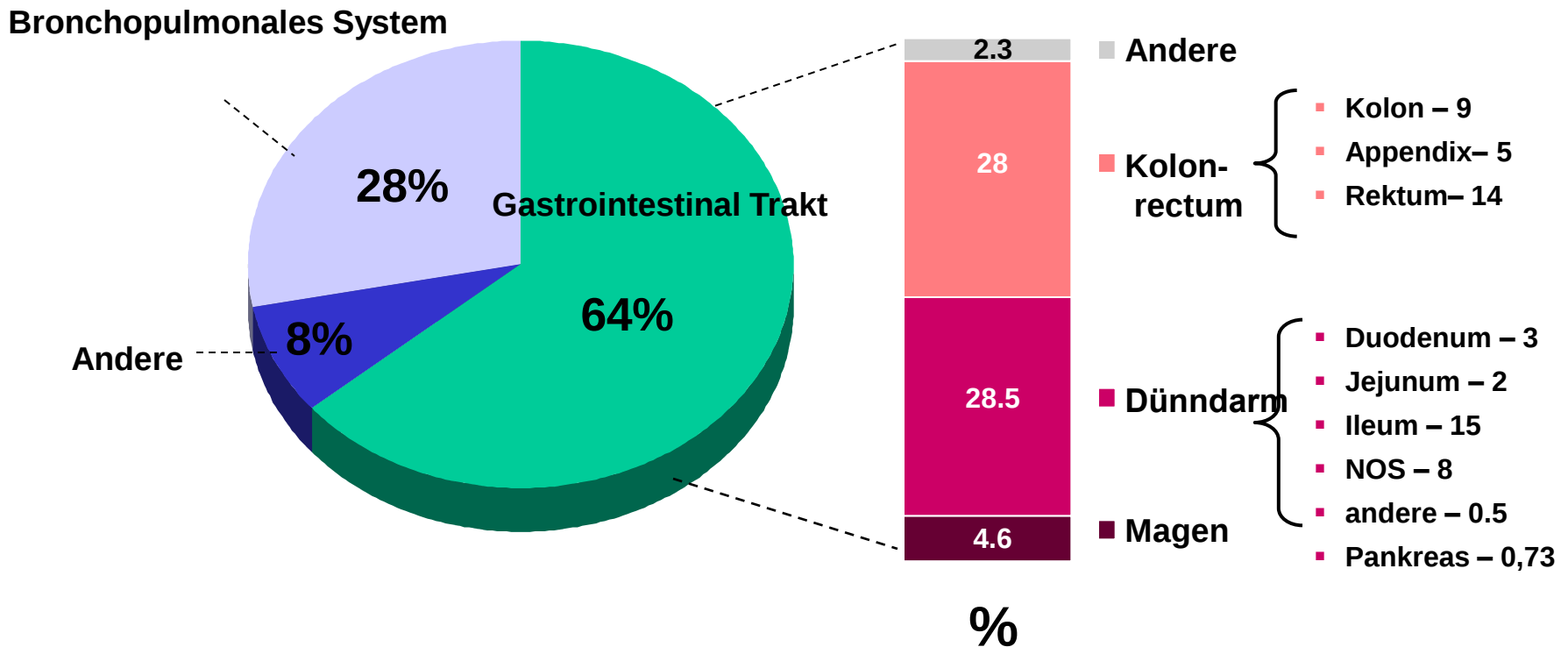
- **Malabsorption:** Diarrhö, Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen, gedundtenes Abdomen
- **Osteoporose** (sekundär Hyperparathyreoidismus)
- **MALT-Lymphom**
- **Dermatitis herpetiformis Duhring**

TUMOREN

- **Gutartige:**
 - Mesenchymale: Lipom, Leiomyom, Schwannom
 - Adenom
- **Bösartige:**
 - Adenokarzinom: sehr selten
 - **NE Tumoren**
 - Lymphomen
 - **GIST**
 - Metastatische Tumoren: Melanom, Mamma, Lymphom

Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren

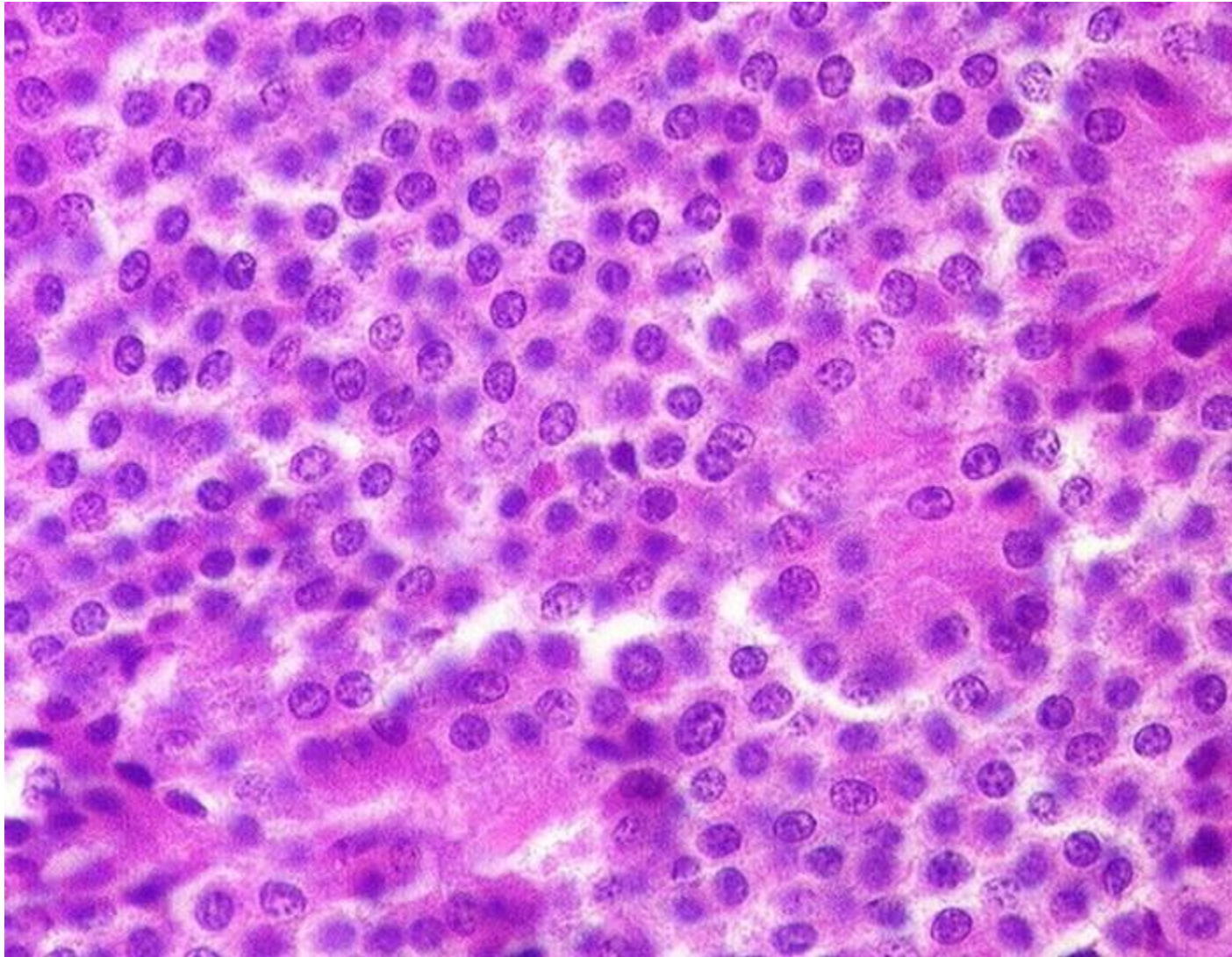
Potenziell alle sind bösartige Tumoren: *Grade, TNM*



NOS=not otherwise specified.

Modlin et al. A 5-Decade Analysis of 13, 715 Carcinoid Tumors
Cancer, February 15, 2003 (Vol 97)

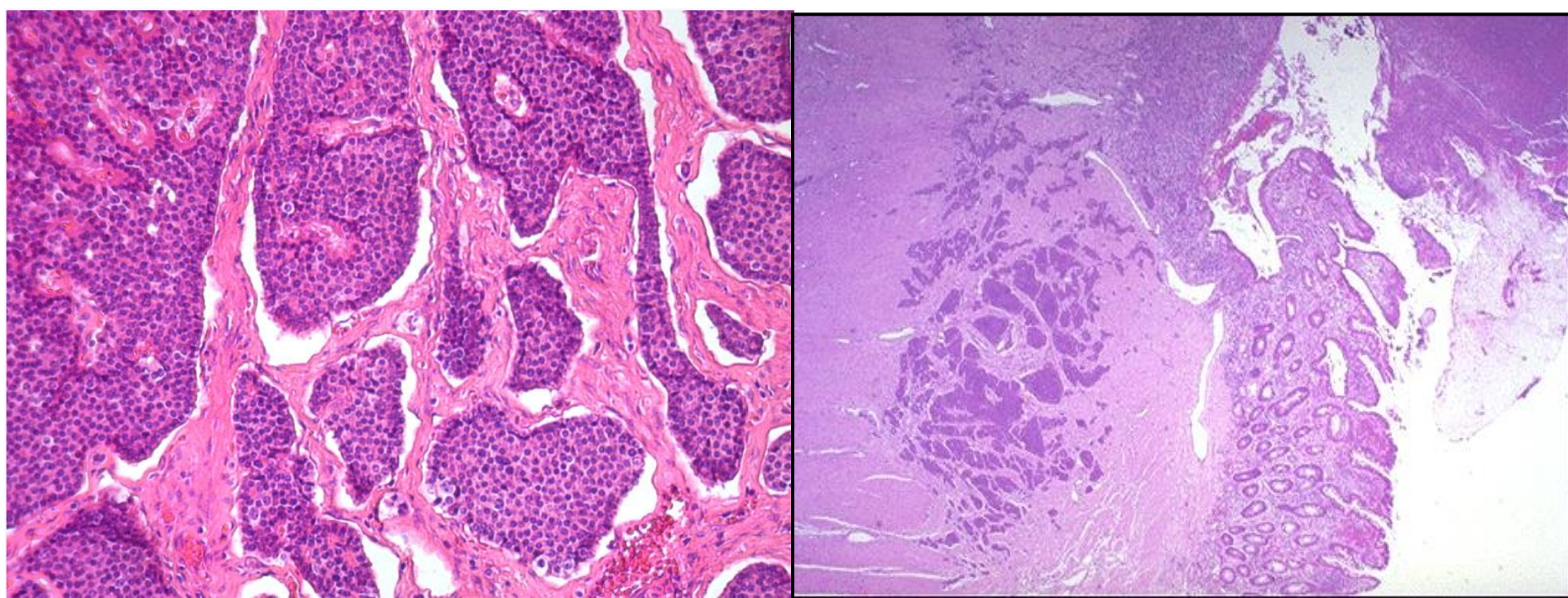
Histologie: monomorphe Tumorzellen, eosinophyl, feingranulierte Zytoplasma, Kerne: fein-dispergierte Chromatin (Butterbrot) solid, trabekuläre, pseudoglanduläre Strukturen



- **Duodenum**
 - Gastrinom: MEN1
 - Somatostatinom: Neurofibromatose (NF), Morbus Recklinghausen Typ-1
- **Jejunum, Ileum, Meckel Divertikel**
 - Enterochromaffin (EC)-zellige: Serotonin, Substanz P: Karzinoidsyndrom
- **Appendix**
 - Serotonin: Karzinoidsyndrom

Dünndarm EC (entero-chromaffin) zelliges / Karzinoidsyndrom

- Serotonin, Bradykinin, Substanz P
- in 20% **Karzinoidsyndrom (Lebermetastasen)**
- „Karzinoid Tumor“



- Abbauprotein in Harn von **Serotonin** : 5-hydroxyindoleacetic acid, HIAA (24 Stunden lang gesammelte)
- **Carcinoidsyndrom: Symptomen**
 - 1. Anfallsartige Gesichtsrötung (**Flush**), die sich manchmal auf den gesamten Oberkörper ausdehnt und zum Teil von Herzklopfen und Schweißausbrüchen begleitet wird
 - 2. Krampfartige Bauchschmerzen und **Durchfälle**
 - 3. Atembeschwerden - **asthmatische**
 - 4. Herzbeschwerden: **Endokardfibrose des rechten Herzens**

Dickdarm

Fehlbildungen

(angeborene oder erworbene)

- Atresien
- Neuronale
- Gefäß
 - **Angiodysplasie**
 - Varizen
- **Divertikel** (Ausspütlungen)

Divertikulose

Ausspütlungen der Wand

- **Echte (meist angeborene) Kolondivertikel**
Alle Darmwandschichten, Solitär: Meckel Divertikel
- **Pseudodivertikel: Multiplex (fast in 100%)**
 - **Mukosa, L. muscularis mucosae:** durch Schwachstellen
 - **Balansstoffarme Ernährung:** Spasmen, Druck, fokale Defekte (Gefäßen, Nerven)
 - **Sigma, Kolon descendens**
 - **Komplikationen: Divertikulitis, Blutung, Stenosen, Fistel, Perforation**

Morbus Hirschsprung

Kongenitaler Megakolon

- 1:5000-8000, Mann: Frau: 4:1
- 2- 40 cm – **Aganglionose** RET Gen (in 10% familiär)
- **Distale Verengung / Proximal Dilatation**
 - Pl. submucosus (Meissner)
 - Pl. myentericus (Auerbach)
- Extramuraler Plexus
 - Hyperplasie der Nervenfasern
- **Klinik:** Neugeborene, Kleinkindesalter
- Zerstörte Mekoniumpassage: Obstipation, Ileus

Entzündung

Kolitis

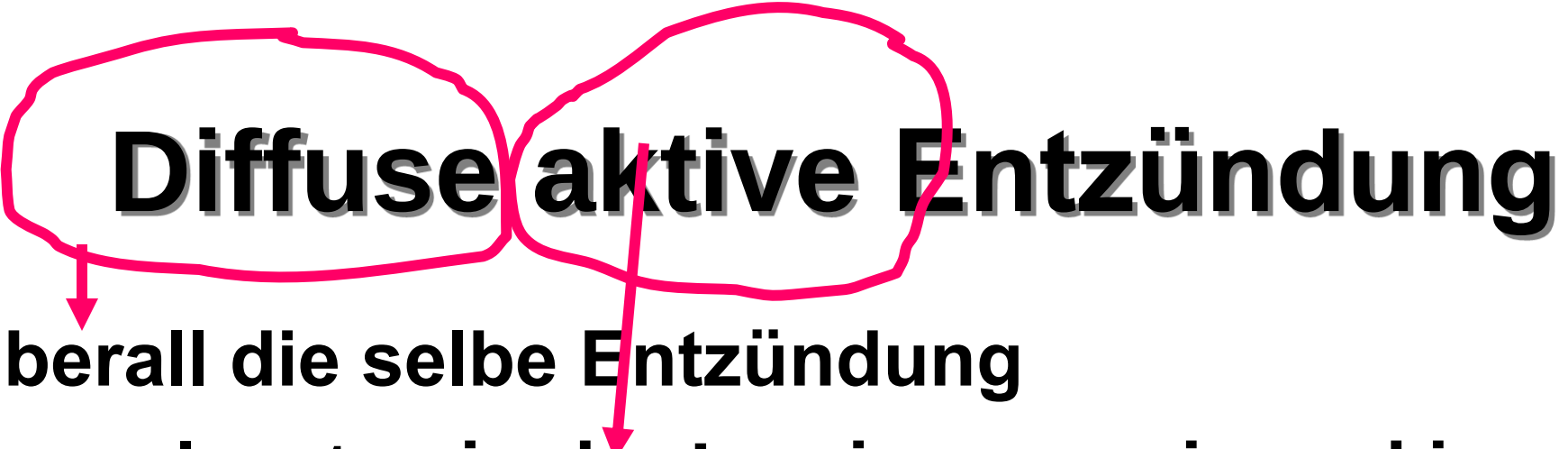
Dysenterie:

blutig-schleimige, rezivierende Diarrhoe, Tenesmus,

Krampf

Ähnliche Morphologie

Diffuse aktive Entzündung



- Überall die selbe Entzündung
- Granulozyten in der Lamina propria und in den Krypten
 - Akute Entzündungsschübe bei **Colitis ulcerosa**
 - Andere:
 - Mikrobielle Kolitis
 - Morbus Crohn
 - Divertikulitis
 - Ischämische Kolitis

Autoaggressive Kolitis

**IBD (Inflammatory bowel disease)
chronisch entzündliche Darmerkrankung**

**Colitis ulcerosa
Morbus Crohn**

Pathomechanismus

1. Genetik

1. M Crohn: HLADR7, DQ4, Colitis ulcerosa: HLADRB1

2. **Mutatio NOD2** in Paneth Zellen: **gegen Bakterien erhöhte Immunreaktion**

3. IL-23 Mutation: IL-17 Produktion

2. **Immunologie**: T4 Zellen (T_H17 Subtyp: IL17 Produktion):
Überempfindlichkeitsreaktion

3. **Bakterien**: Maus: ohne Bakterien kein IBD

Colitis Ulcerosa

- 15-25, 60-70 Lebensjahr, **von Rektum nach proximal**
- **Makroskopie:** Hyperämie, granulierte Schleimhaut, **flache Ulzerationen, Pseudopolypen**
- **Mikroskopie:** Mukosa, Submukosa: **chr. Entzündung, Kriptitis, Kriptenabszesse, Einblutung**
- Aktive / Fulminante / Remissionsphase
- **Klinik:** Aktive Phase: blutige Diarrhö, Fieber, Schmerzen, Gewichtsverlust
- Extraintestinale Begleiterkrankungen
- **Komplikationen:** **Toxische Megakolon** (fulminant), Dysplasie, Karzinom

Fokale aktive Entzündung

- Granulozyten fokal
 - Mikrobielle Kolitis
 - **Morbus Crohn**
 - Divertikulitis
 - Ischämische Kolitis

Morbus Crohn

Ileitis terminalis / regionalis

20-30, 60-70 Lebensjahre

Rezivierende, **segmentale, transmurale** Entzündung

Makroskopie: meist Ileum, Dickdarm, Erosionen, **fissurale Ulzeration, Pflastersteinaspekt**, Wandverdickungen, Stenosen (Schlau-Aspekt), Perforation, Abszesse, Fistel

Mikroskopie: transmurale Entzündung, Granulombildung - Riesenzellen (70%), Fibrose, Hyperplasie der Nerven

Klinik: unblutige/blutige Diarrhö, Schmerzen, Fieber, Analfissuren, Fistel

Extraintestinale Erkrankungen

Komplikationen: Fissuren, Stenose, Perforation, Abszesse, Dyplasie, Karzinom

	Colitis Ulcerosa	M.Crohn
Wo?	Kolon	Überall
SKIP-Läsion	-	+
Pflastersteinaspekt	-	+
Landkartenartige flache Ulkus	+	-
Fissuren	-	+
Transmurale Fibrosierung	-	+
Pseudopolypen	+	-
Karzinomrisiko	+++++	+
Granulomen	-	+
Nicht spezifische Entzündung	+++++	++
Kryptenabszess	+	-
Transmurale Entzündung	-	+

Extraintestinale Erkrankungen

- **Sakroileitis, Arthritis**
- **Erythroderma nodosum**
- **Uveitis, Keratitis**
- **Leber: PSC**
- Amyloidose
- Glomerulonephritis

Phasen

- **Akut:** Diarrhö, Ulcus, Fieber, akute Entzündungszellen
- **Remissionsphase:** chronische Entzündung, Kryptentorsion

Mikrobielle Kolitis

- Fokal aktive Entzündung
- Normal bis diffus aktive
 - **invasive**
 - Bazillenruhr (Dysenterie - pseudomembranös)
 - Shigella, E. coli
 - Amöbenruhr
 - Tuberkulose
 - **nichtinvasive Kolitis**
 - toxische, Antibiotiken – Clostridium difficile

Chronische Entzündung (nicht aktive)

- deformierte Krypten, Lymphozyten
 - **Remissionsphasen bei Colitis ulcerosa** und bei andere Formen der Kolitis

Spezielle Kolitiden

- **Mikroskopische Kolitis (Neben Symptomen Kolonoskopie neg.)**
 - Medikamenten, Neben autoimmun Erkrankungen
 - Chr. wässrige Diarrhö
 - Lymphozytäre Kolitis
 - Kollagen Kolitis: Basalmembran ist verdickt
- **Eosinophyl Kolitis (EC)**
 - Ödem, Erosionen
- **Melanos coli**
 - Laxativen
 - Braune Pigmente haltende Macrophagen

Appendizitis

Appendizitis

- Leukozytose, Appetitlosigkeit, Erbrechen, rechtseitiger Unterbauchschmerz (**Mc Burney**)
- **ätiologische Faktoren:**
 - Entleerungsbehinderung
 - Bakterielle Infektionen (Enterobius/Oxyuris vermicularis, E.coli)
 - Überempfindlichkeitsreaktionen
- **Morphologisch:**
 - Purulenta, erosiva, ulzerophlegmonosa, gangrenosa
- **Komplikationen:**
 - Peritonitis, Leberabszess, Sepsis, Stenosierung, **Mukozele (Schleimansammlung) - Pseudomyxoma peritonei**

Kolon - Polypen

**Melaena, Okkulte Blutung
(Hämokkult Test, Ungarn: Weber Test)**

- 1. Nicht neoplastische Polypen**
- 2. Neoplastische Polypen**
 - 1. Gutartige**
 - 2. Bösartige**

Tumorartige Läsionen

Nicht neoplastische Polypen

- 1. Hyperplastischer Polyp**
- 2. Lymphoider Polyp**
- 3. Hamartomatöse Polypen**
 - **Juveniler Polyp (hamartomatöse)**
 - **Peutz-Jeghers-Polyp**
- 4. Endometriose**

Hyperplastischer Polyp

- **BRAF, KRAS**
- **Häufigste Polyp in Kolon und Rektum**
- **<5mm, häufig multiplex**
- **Elongierte Schleimhautkrypten mit verbreitete Proliferationszone**
- **Keine Dysplasie**
- **Sägeblattarteige Architektur (Serratierung)**
- **Minimales Karzinomsriziko (groß, viel)**

Juveniler Polyp

- Rektosigmoid – Gestielt, Hamartomen
- Häufigste Typ eines Kolonpolypen in der ersten Lebensdekade
- Manchmal multiplex – **Cronkhite – Canada – Syndrom:**
Hautpigmentierungsstörungen, Alopezie, dystrophe Nagels,
wässrige Diarrhö
- Aufgelockerte Stroma mit zystisch erweiterten Drüsen

Peutz-Jeghers-Polyp

- Kolon, Rektum – Hamartomen: Sporadisch, Peutz-Jeghers Syndrom
- Gestielt, **Astartige Verzweigung glatter Muskelfasern, die von der Muskularis mukosae ausgehen**
- Oberfläche ist mit Enterozyten, Becherzellen bedeckt

Lymphoider Polyp

- Multiplex, findet man, wo lymphoides Gewebe physiologisch stark entwickelt ist (Anus, Ileum)
- Entstehung: reaktiv bei einer Entzündung oder bei Immunreaktionen
- Große Lymphfollikel mit Keimzentren

Endometriose

- Extragenitale Endometriose (Darm, Harnblase)
- Rektum, Sigma
- Blutung mit der Zyklus

Neoplastische Polypen - Adenom

- Gutartige Tumoren des Drüsenepithels
- Fakultative Präkanzerosen: Adenom-Karzinom-Sequenz
- **In Autopsiestudien 50-60%**
- Häufigkeitsmaximum: 6.-7. Lebensjahrzehnt

- **Tubuläres Adenom**

- **Tubulovillöses Adenom**

- **Villöses Adenom**



APC, KRAS, TP53

- **Serratierte Adenom**

- **BRAF, KRAS, MSI, CIMP (CpG-Island-Methylation-Phänotyp)**

Adenom

- **Low grade Intraepitheliale Neoplasie (IEN)**
(Mucosal low grade Neoplasie)
 - Mit gering / mittelgradiger Dysplasie
- **High Grade Intraepitheliale Neoplasie (IEN)**
(Mucosal low grade Neoplasie)
 - Mit hochgradiger Dysplasie

DIE GRÖÖE IST DER GRUND

Kleiner als 1 cm – niemals (0,4%)

Über 4 cm – 60-70% malignische Transformation

Probebiopsien ist nicht ausreichend für endgültige Diagnose!!!!

Muß komplett aufgearbeitet sein

	Makroskopie	Mikroskopie	Karzinomrisiko Dysplasie
Tubulär (60-65%)	Gestielt kleiner	Verzweigte Tubuli	+ low grade
Villöse (5-11%)	Sessil (breitbasig) größer	Finger- oder zottenartige Architektur Basophyles, pseudostratifiziertes Epithel	++++ high grade
Tubulovillös (20-26)		Tubuläre und villöse Str.	
Serratiert (SSA:3-5%) (TSA:1%)	SSA: größer Rechtskolisch TSA: kleiner überall	SSA: sägeblattartig bis untere Kryptendrittel, basal T und L förmige, dilatierete Krypten TSA: ~tubulovillöse Adenomen Stark serratiertes eosinophyles Epithel mit „ectopic crypt foci“ (ECF)	SSA: ++++ TSA: +

Tubulär – Tubulovillös - villös Adenom

Abb. 1: Unterscheidung nach histologischem Aufbau

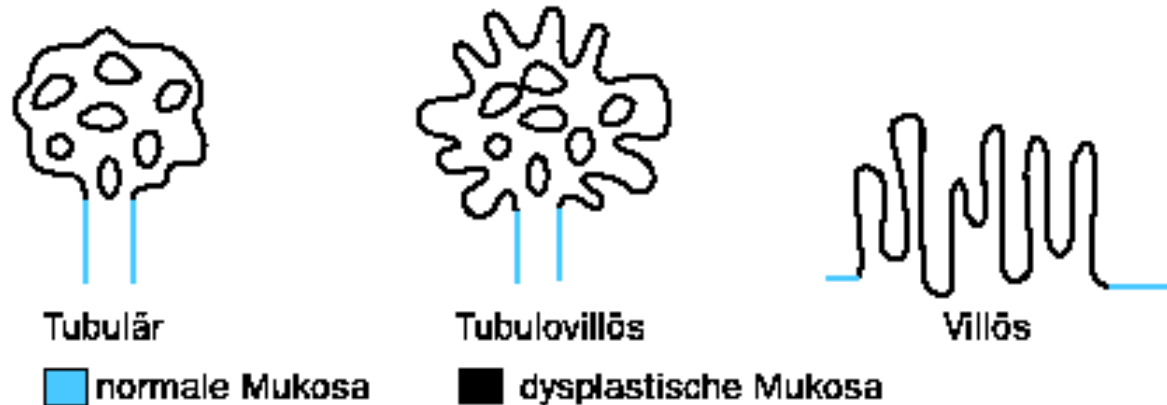
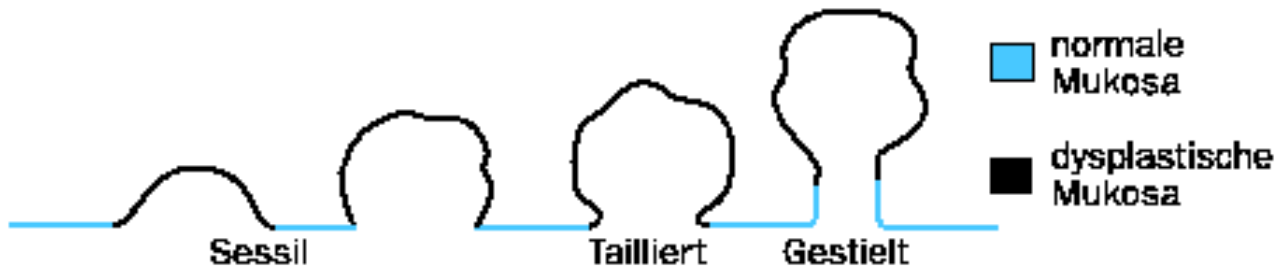


Abb. 2: Unterscheidung nach makroskopischem Erscheinungsbild



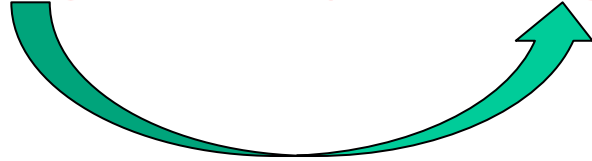
	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Villöse Anteile	$\leq 25\%$	25-75%	$\geq 75\%$

Klinik

Die meisten sind stumm; okkultes Blutung
Fakultative Präkanzerose

Adenom - Genetik

Adenom-Karzinom Sequenz



Low und high grade dysplasie

- **Adenom „klassische“: tubulär-villöse:**
APC, KRAS, TP53 Gen
- **Serratierte Adenom:**
BRAF, KRAS,
DNA Methylation **MSI** (MLH1, MSH2,
MSH6, PMS2)

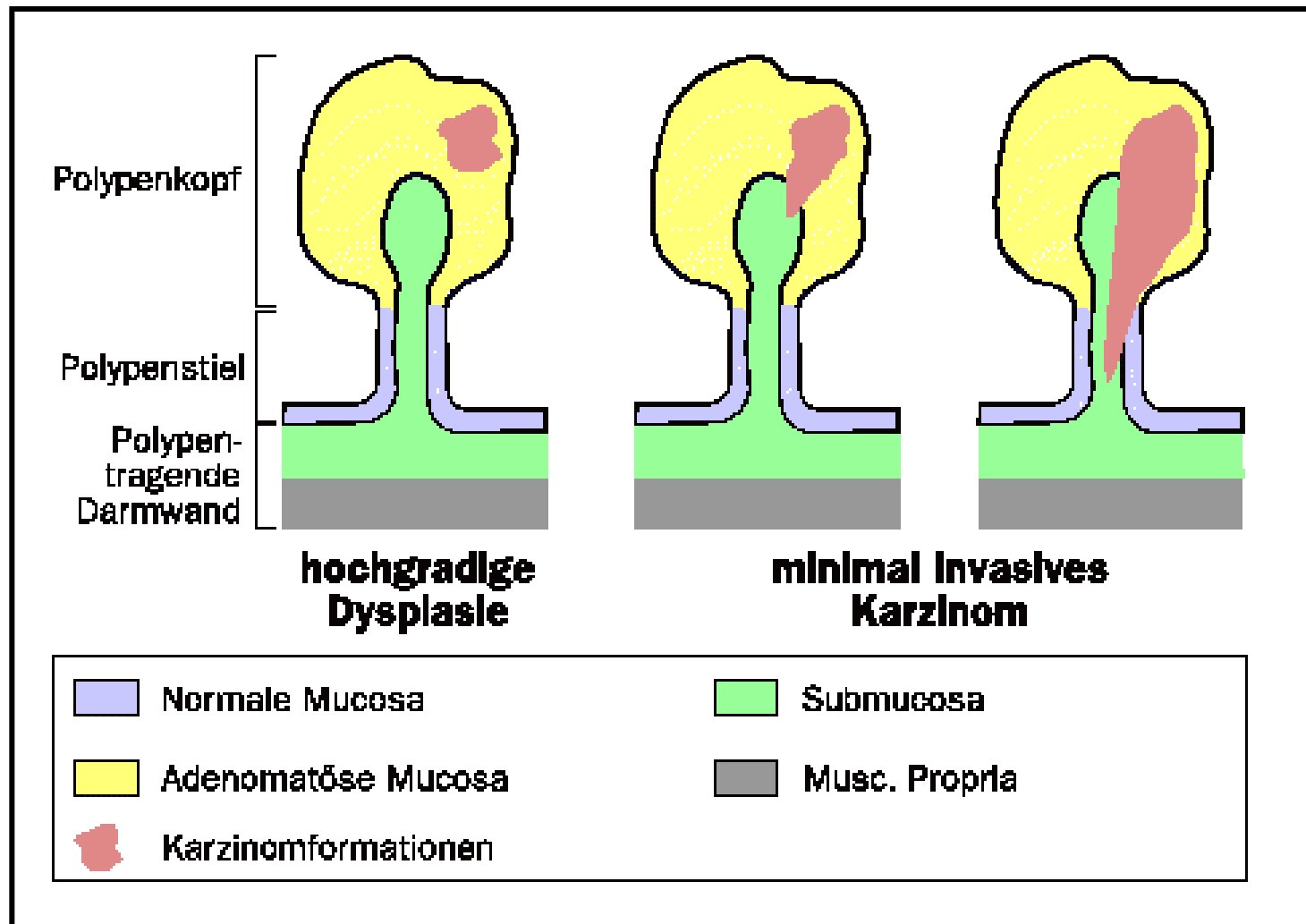
Modifizierte Wien-Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien

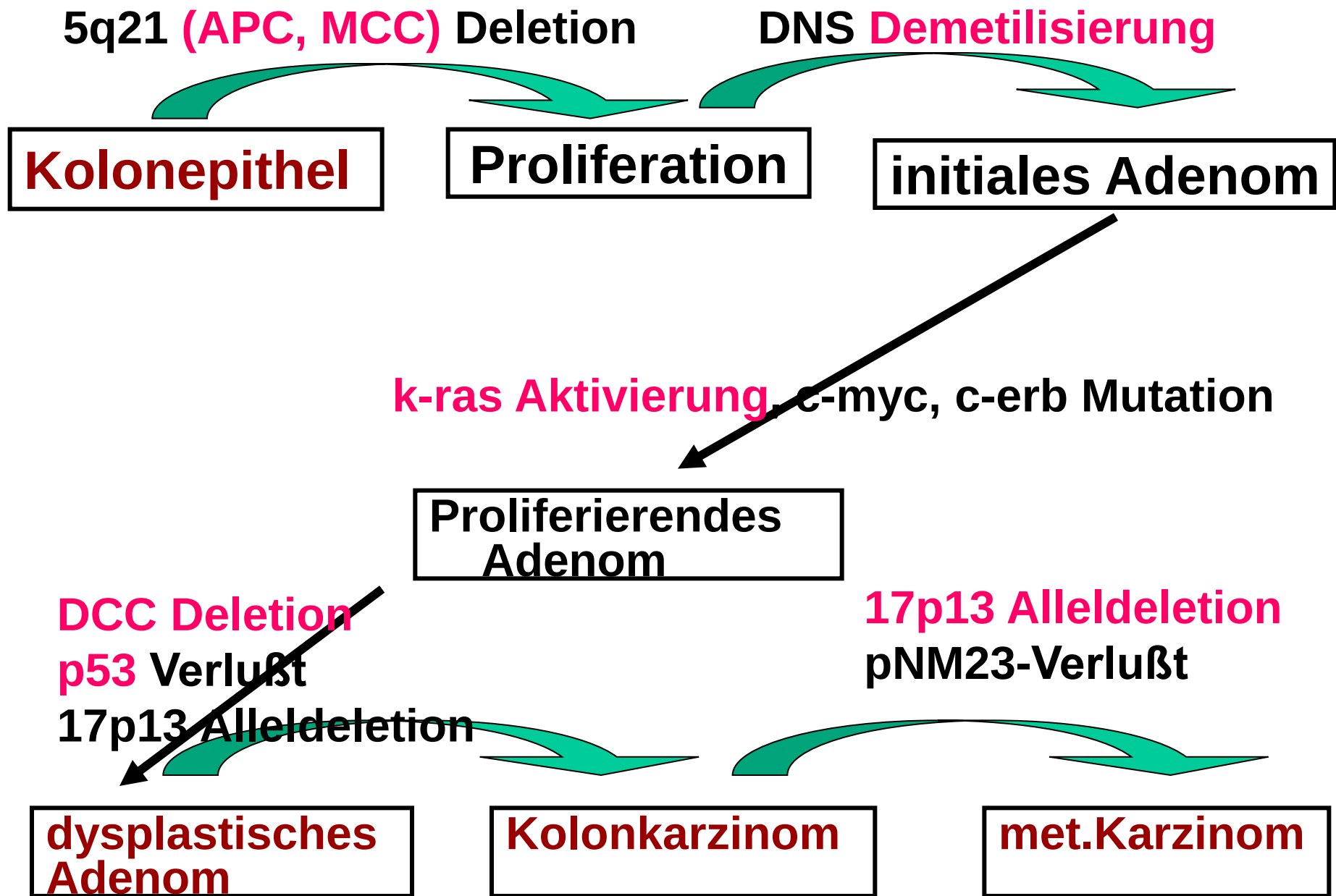
Der Pathologe 2001

- Kategorie 1 Keine Neoplasie
- Kategorie 2 „Indefinite“ für Neoplasie
- Kategorie 3 Geringgradige Neoplasie** der Schleimhaut (**Low-grade-Adenom/Dysplasie**)
- Kategorie 4 Hochgradige Neoplasie der Schleimhaut**
 - 4.1. **High-grade-Adenom/Dysplasie**
 - 4.2. **Nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)**
 - 4.3. Verdacht auf invasives Karzinom
 - 4.4. **Intramukosales Karzinom** (Invasion der Lamina Propria)
- Kategorie 5 Submukosales invasives Karzinom**
(Karzinom mit Invasion der Submukosa oder tiefer)

Adenokarzinom

dysplastische Zellen die Muscularis mucosae durchbrochen haben





DCC (deleted in colon cancer) – 18q21: Tumorsuppressor





Serratierte Adenom

Sessile serratierte Adenom (SSA)

Traditionelle serratierte Adenom (TSA)

SSA: Sägeblattaspekt: mit Dysplasie

Dickdarmkarzinomen

mit Infiltration der Submukosa oder tiefere Wandschichten

Hohe Inzidenz: Europa, Nordamerika, Australien, Japan

TUMORMARKER: CEA

- **Sporadisch**
 - De novo
 - **90%: Adenoma-Karzinoma Sequenz**
- **Genetisch determinierte Disposition**
 - HNPCC (MSI), Polyposis-Syndrom (APC), Li-Fraumeni Syndrom (p53)

Rizikofaktoren des sporadischen Karzinoms

- Positive Familienanamnese
- Ballansstoffarme, fleischreiche Ernährung
- Rauchen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Makroskopie

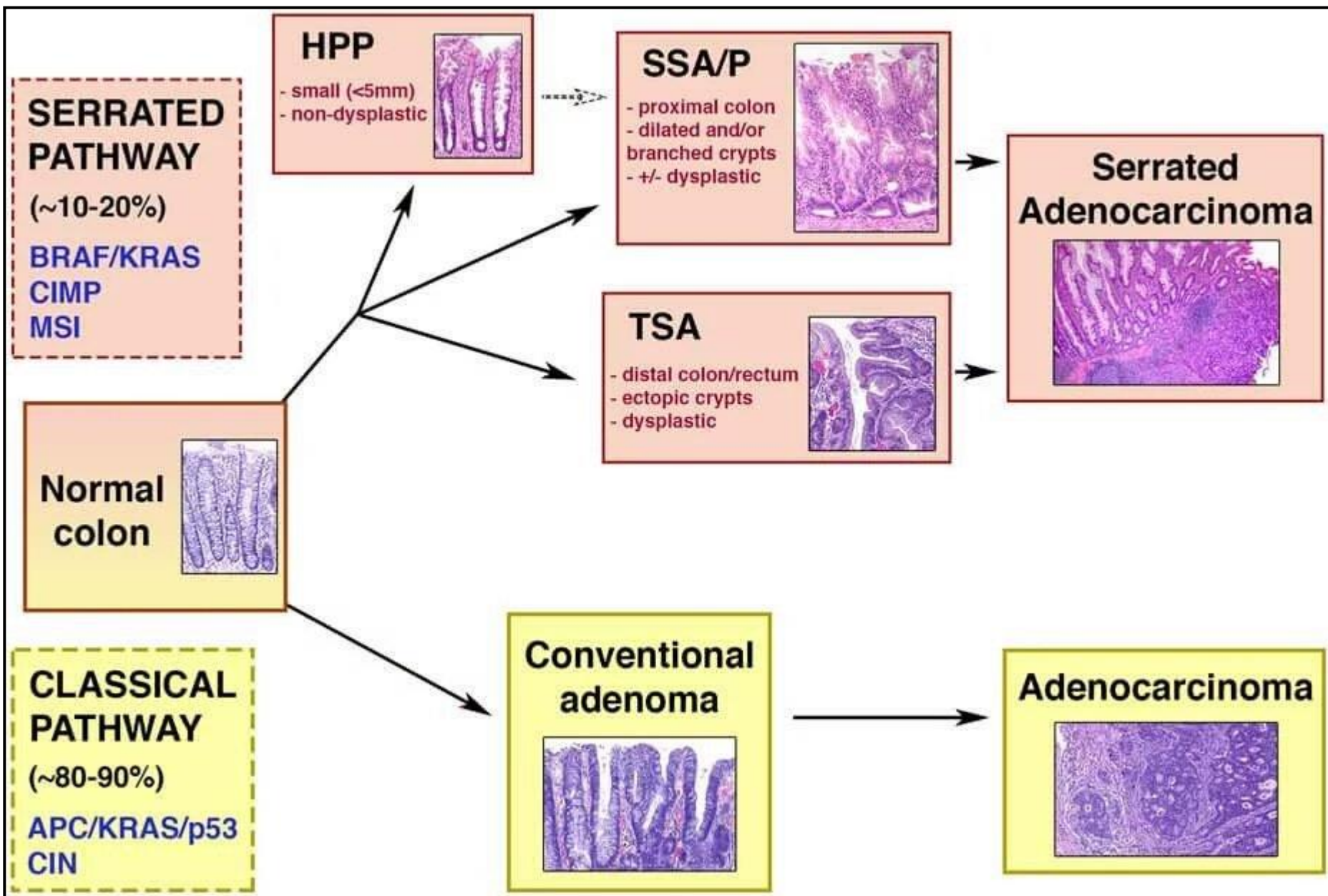
- Polypoid (exophytisch)
- Ulzerierende (endophytisch)
- Diffus-infiltrierendes Wachstum

Mikroskopie

- **Adenokarzinom**
 - Grade1: >50% Tubulusbildung, Grade2: 50-95% Tubulusbildung, Grade3: 0-49% Tubulusbildung
- **Muzinöses Karzinom:** >50% extrazelluläre Muzin
- **Siegelringzelliges Karzinom:** >50% Siegelringzellen
- **Adenosquamöses Karzinom**
- **Medulläres Karzinom:** Polymorphe Zellen, mit diffuses Wachstum, dens lymphoides Infiltrat
- **Serratiertes Karzinom**

MOLEKULARPATHOLOGIE

- **Chromosomalen Instabilität: „Klassik“** 75%
 - Adenom-Karzinom Sequenz
 - **Sporadisch:**
 - APC, KRAS, DCC/SMAD4, TP53
 - **Hereditär:** Keimbahnmutationen
- **MIN/MSI:** 10-15%
 - **Sporadisch:** der Promotorhypermethylierung (CIMP: CpG-Island-Methylation-Phänotyp) von Genen: MLH1 (DNA-Mismatch-Reperatur-Protein) Funktionsverlust
 - **Hereditär:** HNPCC, Keimbahnmutation der DNA-Mismatch-Reperatur-Gene (MSH1, MLH2, MSH6, PMS2): TGFβ, IGF2R, BAX, β-Catenin - Tumorentstehung



Molekulärgenetische Veränderungen

Karzinogenese

	Hereditär	Hereditär	Hereditär	Sporadi-sche	Sporadi-sche	Sporadi-sche
Molekular-genetik	Klinik	Histologie	Genetik	Klinik	Histologie	Genetik
Adenom-Karzinom Sequenz	FAP	Mehrere Adenomen Karzinom	APC Keimzell Mutation	Linksseitige Tumoren	Adenom Karzinom	Mehrere Gen: APC, k-ras, SMAD2,4 (TGFβ), P53
Mikrosatelliten Instabilität	HNPCC (Lynch S.)		Missmatch Repair Gen MLH1, MSH2 Inaktivierung in Keimzellen	Rechts-seitige Tumoren	De novo Serrated Adenom Muzinöse Karzinom	Missmatch Repair Gen MLH1, MSH2 Somati-sche Mutation

Hereditäre Kolonpolypose - Karzinom

- **HNPCC** – (herediter nicht-polypöse Colon Cc.) Lynch-Syndrom
 - Familiär, A.dom.
 - **Mikrosatelliteninstabilität** (Mismatch repair Gen defekt)
Keimbahnmutation: MLH1, MSH2, MSH6, hPMS1, hPMS2
 - **junge Patienten, rechtsseitige, muzinöse Tumoren**
 - Frühe Auftreten, mehrere Karzinome, Tumoren:
Endometrium, Ovar, Pancreas, Gallenwege, Dünndarm, Ureter
 - **Chemotherapie: MSI Instabilität (5-FU-Resistenz)**

Metastasen

- **Hämatogen:** Leber, Lunge (Rektum: Leber / Lunge)
- **Lymphogen:** regionale Lymphknoten
- **Lokale** Infiltration, Peritoneale Karzinose

- **Mittlere 5-Jahres-Überlebensrate:** 55-60%
 - TNM Stadium
 - Vollständigkeit des Resektion

TNM Klassifikation

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ: invasion of lamina propriaa

T1 Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades subserosa or into non-peritonealized
pericolonic or perirectal tissues

T4 Tumour directly invades other organs or structuresb,c,d and/or
perforates visceral peritoneum

T4aTumour perforates visceral peritoneum

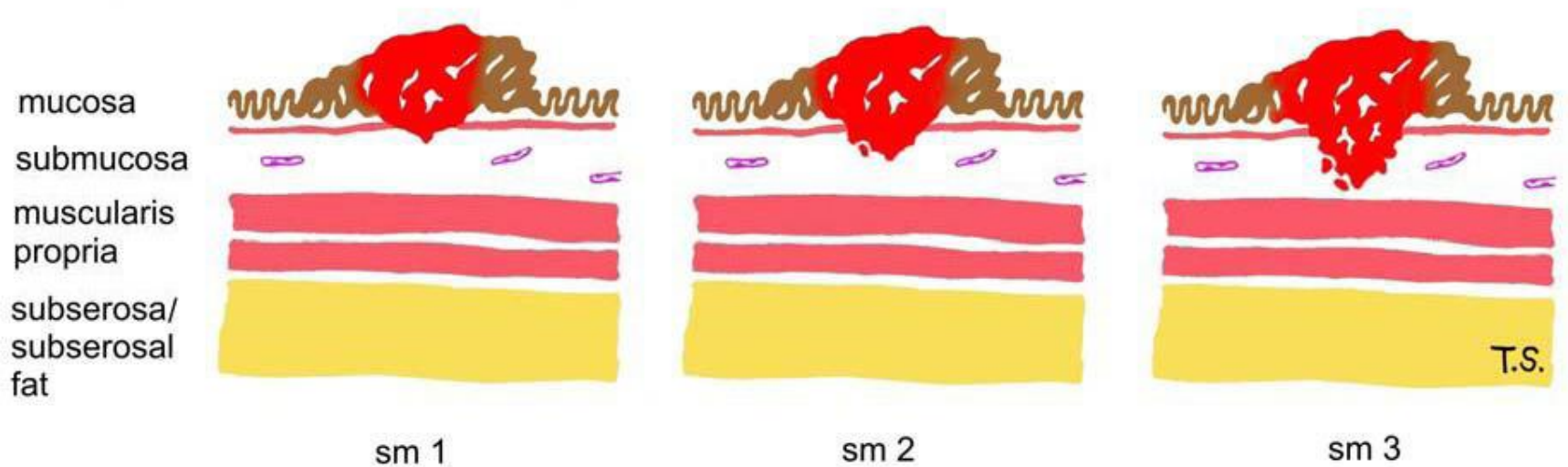
T4bTumour directly invades other organs or structures

TNM Klassifikation

- N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
 - N1a Metastasis in 1 regional lymph node
 - N1b Metastasis in 2 to 3 regional lymph nodes
 - N1c Tumour deposit(s), i.e. satellites,* in the subserosa, or in non-peritonealized pericolic or perirectal soft tissue without regional lymph node metastasis
- N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
 - N2a Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
 - N2b Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Substaging pT1: nicht polypöse Tumors

Kikuchi levels



Lymphknoten metastase

2%

8%

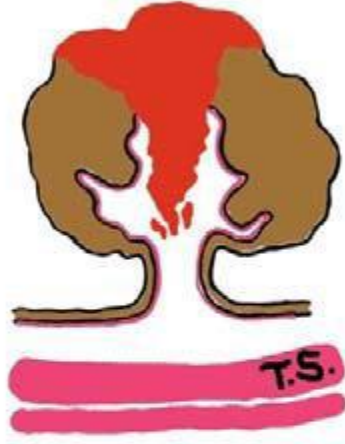
23%

Substaging pT1: Pedunculated Tumors

Haggitt levels



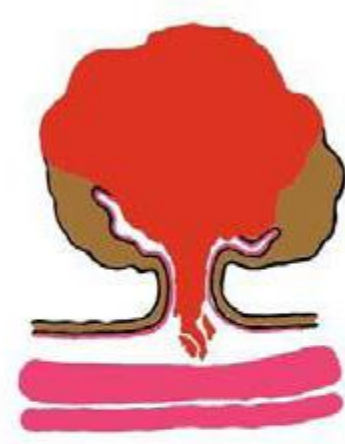
Level 1:
invasion of the
submucosa but
limited to the head
of the polyp



Level 2:
invasion extending
into the neck of
polyp



Level 3:
invasion into any
part of the stalk



Level 4:
invasion beyond the
stalk but above the
muscularis propria

Dukes Stadien

Dukes A = T1

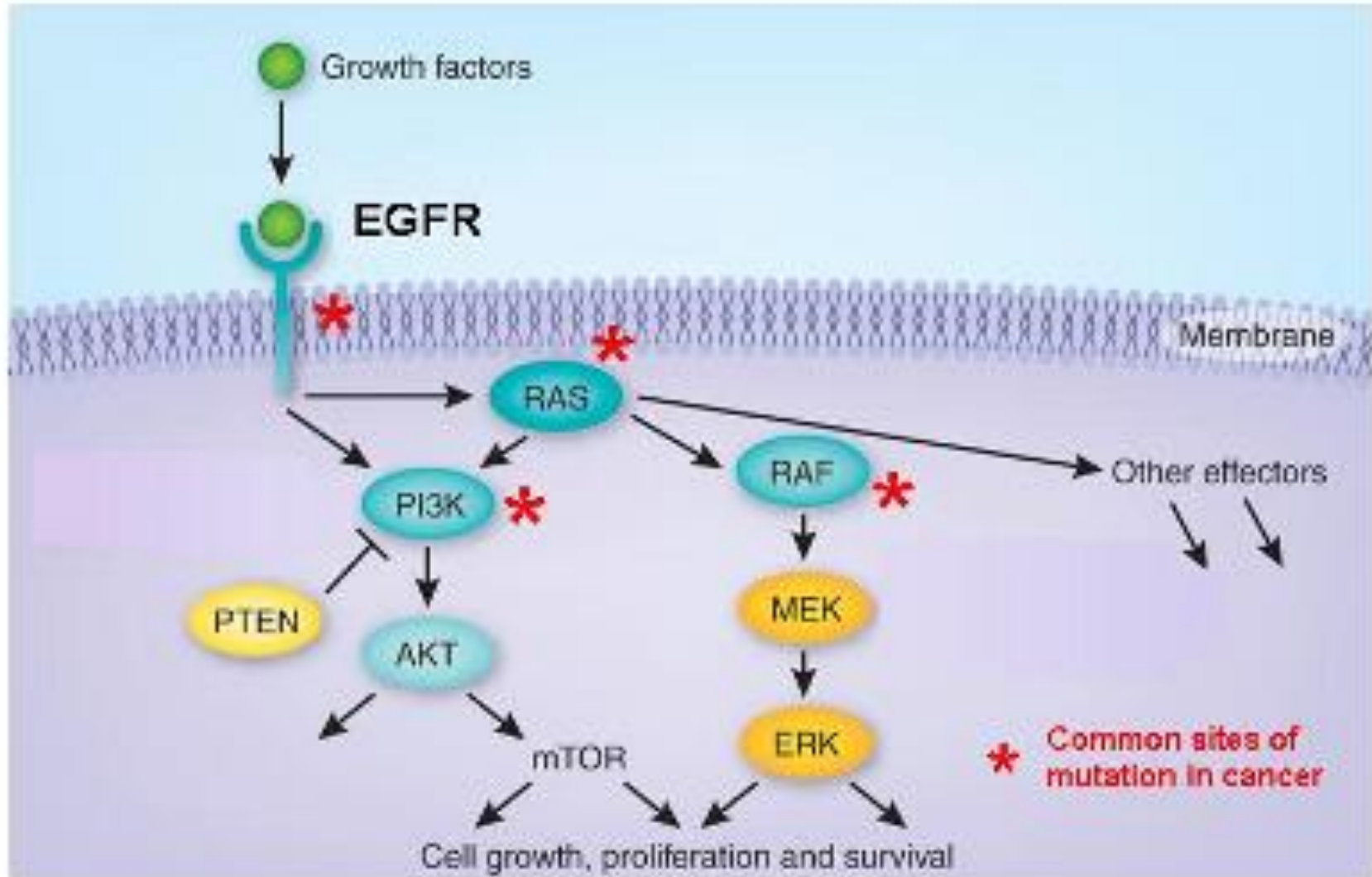
Dukes B = T2 N0

Dukes C = T3 N1

Dukes D = M1T4

Therapie

- Operation
- Chemotherapie
 - Neoadjuvant: präoperative
 - Adjuvant
- Radiotherapie: Rektum: präoperativ
- Target / gezielte Therapie
 - **Anti-EGFR – wenn k-ras nicht mutiert ist, nicht konstitutive aktiviert ist (Lungenadenokarzinom)**
 - VEGF Inhibitor
 -



Polypose - Syndrome

- Zahlreiche (mehr als 100) Polypen der gleichen Art
- **Adenomatöse**
 - Familäre adenomatöse Polypose (FAP)
 - Gardner Syndrom
 - Turcot Syndrom
 - MUTYH-assoziierte Polypose
- **Hamartomatöse**
 - Peutz-Jeghers-Syndrom
 - Juvenile Polypose
 - Cowden-Syndrom

Familiäre Adenomatöse Polyposis - FAP

- > 100 Stück, kolorectale Polypen, 20.-30. J.
- Keimbahnmutation in Chr 5q21: **APC Gen, A.dom. vererbte**
- **Tubuläre Adenomen**: Kolon, Magen, Duodenum
- In 20-25 Jahren wird zu Karzinom: **Karzinomrisiko 100%**
- Karzinomprofilaxis: Totale Proktokolektomie
- **Gardner-Sy.:** Osteome, Fibrome, Leiomyome, Epidermoidzysten, Zahnüberzahl, Haut- und Bindegewebstumoren, Pancreas, Magen, Ösophagus, Lunge, Prostata **Karzinomen**
- **Turcot-Syndrom:** Medulloblastome im Kindesalter

Peutz-Jeghers-Syndrom

- LKB1 (Suppressor Gen) Keimzell Mutation: Serin-Treonin Kinase
- **Hamartomatöse** Polypen
- ganze GI Trakt
- melanotische mukokutane Pigmentation

Cowden Syndrom

- **PTEN Gen**, A.dom. vererbt
- **Hamartomatöse Polypen**
- Mukokutan Läsionen(Fibrome, Papillome) Keratose der Hände/Füße, Mamma und Ovarienzysten, Schilddrüse, Mamma Tumoren

Neuroendokrine Tumoren

- **Potentiell bösartige Tumoren**
 - Grade: Mitozenzahl, Ki-67 Index
 - TNM
- APUD Zellen, Frühe Stadium: Submukosal
- MEN-1-Gen-Mutationen
- Kolon: selten
- Rektum: häufig (13% aller GI NE Tumoren)

Analkanal

1. **Entzündungen:** Analfissur, Aszessen, Fistel (M.Crohn), Hämorrhoiden, venerische Infektionen, Hauterkrankungen
2. Condyloma acuminatum (HPV 6,11)
3. **Bowenoide Papulose** (HPV11) – hochgradige Dysplasie
4. **Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN, Morbus Bowen)**
 - HPV 16/18, Präkanzerose (siehe: Zervix)
 - Leuko- oder Erythroplakia
5. **Tumoren**
 - **Verruköses Karzinom (Riesenkondylom: Buschke-Loevenstein)**
HPV 6/11, spezielle Plattenepithelk.
 - Analkarzinom: Plattenepithel-, oder Adenokarzinom
 - Maligne Melanome

ILEUS: Darmverschluß

- **Mechanischer Ileus**
 - Strangulationsverschlüsse: Volvulus, Invagination
 - Obturationsverschlüsse: Tumor, Verwachsungen, Gallensteine
- **Paralytischer / Funktioneller Ileus**
 - Toxisch: Urämie, Hypokalaemie
 - Reflektorisch: Pankreatitis
- **Vaskulärer**
 - Infarkt: Nerven

PERITONEUM 1.

- **Ascites**: chylosus, haemorrhagicus,
- Haemascos: Trauma, Leber/Milz Ruptur, Extrauterin Gravidität
- Pneumascos: Perforation
- **Peritonitis**
 - circumscripta
 - diffuse
 - fibrinosa, purulenta, ichorosa
 - Sepsis, Ileus

PERITONEUM 2.

Tumorartige Läsionen - Tumoren

- **Mesothel: Zysten, Mesotheliom**
- **Peritoneale Karzinose**
- **Peritonitis karzinomatosa**
- **Pseudomyxoma peritonei: mucinöse
Ovarium Tumoren - Implantation**
- **Retroperitoneale Tumoren**

Akutes Abdomen

- **Entzündungen:** Appendizitis, Cholezystitis, Divertikulitis
Pankreatitis, Adnexitis
- **Extrauterin Gravidität**
- **Perforation**
- **Vaskuläre:** Herniatio, Invagination, Volvolus, Ovariale Zysten, Mesenterial Thrombose, Aorta Aneurysmen
- **Steine:** Gallensteine / Urolithiase
- **Extraabdominale:** Urämie, Herzinfarkt, Hypo/Hyperglykaemie, Intoxication: Kalium, Nikotin, Blei
- **Tetanie, Hämolitische Anaemie**