

# **HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER TUMOREN**

Prof. T. Kerényi

25. November 2016

# Merkmale gutartiger und bösartiger Tumore

allgemeine und histologische Merkmale

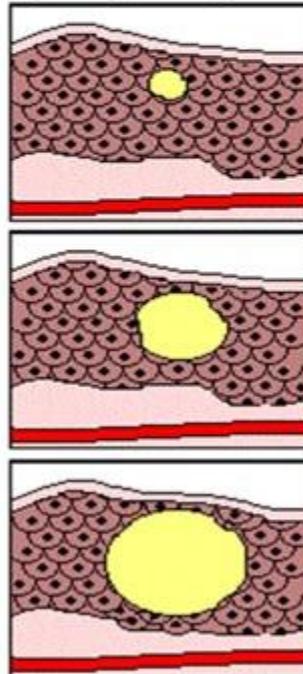
## Benigne Tumoren

scharf abgrenzbar (abgekapselt)  
expansives Wachstum (Kompr.)  
gegen Umgebung gut verschieblich

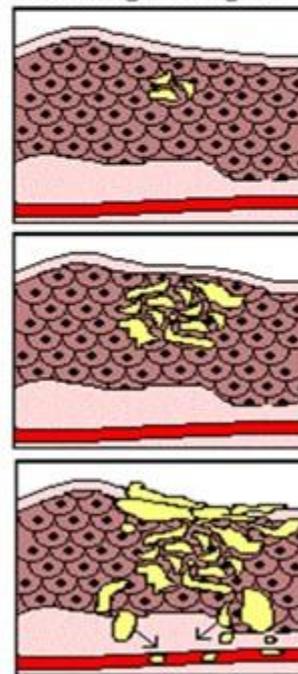
## Maligne Tumoren

nicht abgrenzbar  
infiltrierendes Wachstum (Destruction)  
an Nachbargeweben fixiert

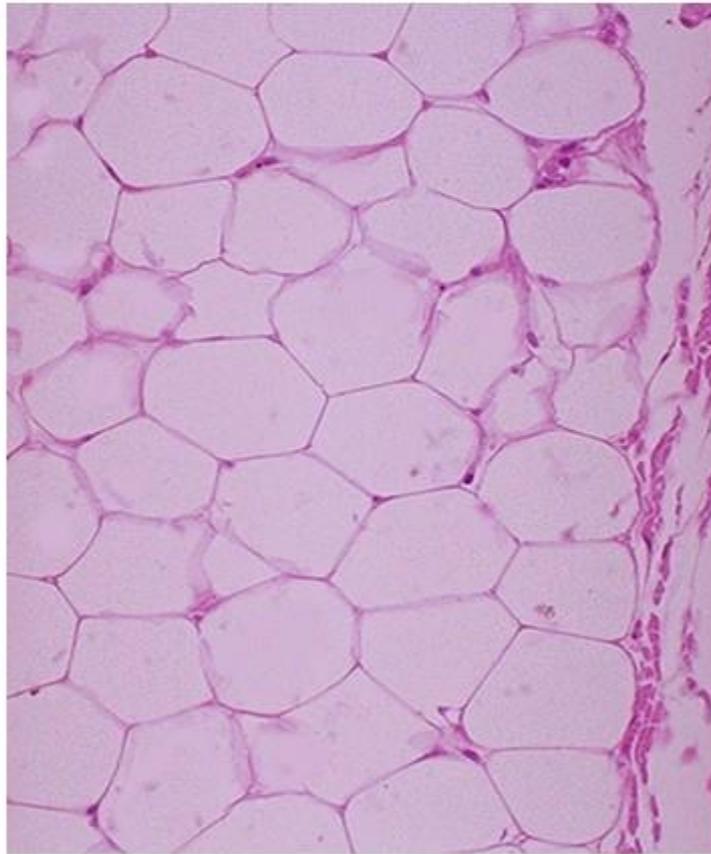
gutartig / benigne



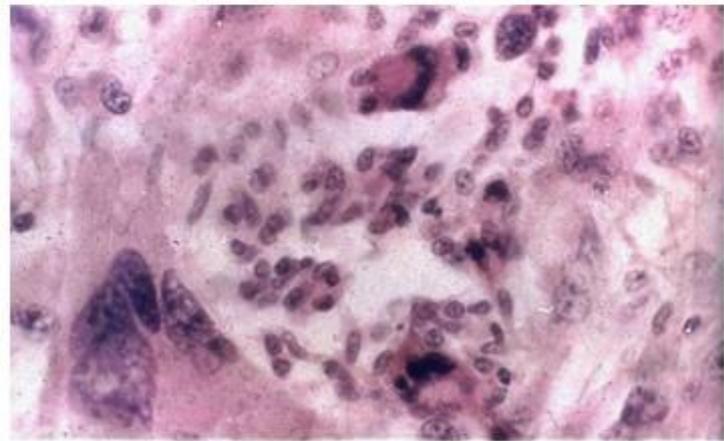
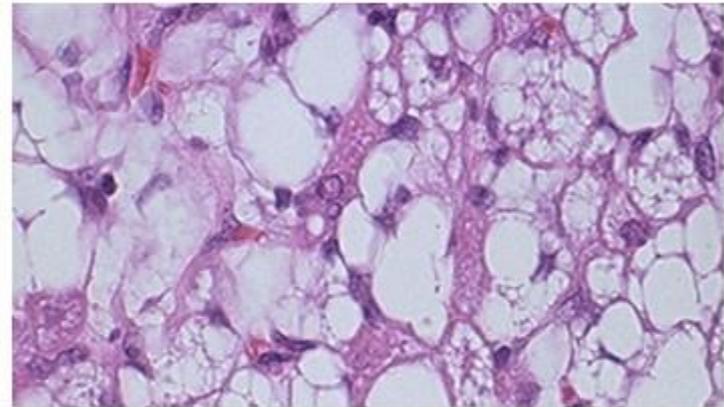
bösartig / maligne



reif und differenziert  
Gewebstyp homolog, ausgereift  
Zellgehalt niedrig



undifferenziert, Anaplasie  
heterolog, unreif  
Zellgehalt hoch



Konsistenz unterschiedlich

langsame Größenzunahme

wenige und typische Mitosen

funktionelle Leistungen möglich

**dringt nicht in Blutgefäße ein**

keine Metastasen

geringe Auswirkungen

keine Lebensgefahr für den Wirt

Rezidiven selten

oft weich, markig

rasche Größenzunahme

zahlreiche und pathologische Mitosen

funktionelle Leistungen seltener

**dringt in Blutgefäße ein**

Metastasen

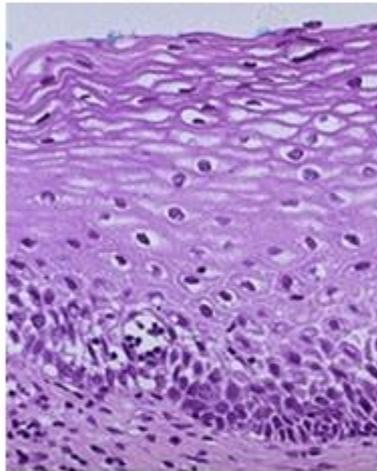
starke Auswirkungen

fast immer tödlich

Rezidiven häufig

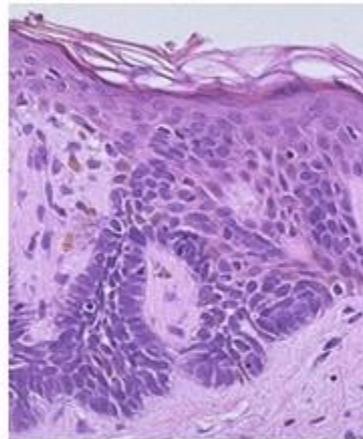
## gesundes Gewebe

Plattenepithel  
Basalzellen  
Urothel  
Drüsen



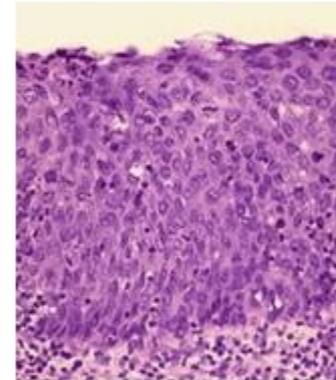
## gutartige Tumoren

Plattenepithelpapillom  
Baszellpapillom  
Urothelpapillom  
Adenom, Papillom  
Zystadenom



## bösartige Tumoren

Plattenepithelkarzinom  
Basaliom  
papilläres Karzinom  
Adenokarzinom,  
Zystadenokarzinom  
Siegelringkarzinom



## Nomenklatur der mesenchymalen Tumoren

Gewebsart	Mutterzelle	Gutartig	Bösartig
Mesenchymal	Fibroblast	Fibrom	Fibrosarkom
	Fettzelle	Lipom	Liposarkom
	Fibrohistiozyt	Histiozytom	Malignes Fibrohistiozytom
	Glatte Muskelzelle	Leiomyom	Leiomyosarkom
	Quergestreifte Muskelzelle	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
	Endothelzelle	Angiom	Angiosarkom
	Knorpelzelle	Chondrom	Chondrosarkom
	Knochenzelle	Osteom	Osteosarkom



## Osteochondrom -

Tumor-ähnliche Läsion(en)  
Auswuchs des Knochens mit einer  
"Kappe" von Knorpel überzogen  
im Alter von 10 bis 25 Jahren in  
der langen Röhrenknochenfast

die Hälfte der gutartigen Knochen-  
tumoren sind Osteochondromen  
. "kartilaginäre Exostosen" einzelne  
oder multipel

Osteochondrome  
können vererbt werden und treten  
bereits im Kindesalter auf.

Männer sind häufiger betroffen als  
Frauen.

## Neuroendokrine Tumoren

Endokrine zellen in  
Verschiedenen Organen

Nebennierenmark  
Nebennierenrinde  
endokrines Pankreas  
Adenohypophyse  
Paraganglion  
C-Zellen

Pheochromozytom  
NN-rindenadenom  
Insulinom  
Prolaktinom  
Paragangliom

Karzinoide

malignes Pheochromozytom  
NN-rindenkarzinom  
malignes Insulinom

Medulläres Karzinom

### Tumors of Nerve Tissue

Tissue of Origin	Benign Tumor	Malignant Tumor
Glial tissue		Glioma
Meninges	Meningioma	Meningeal sarcoma
Peripheral nerve cells	Neuroma Ganglioneuroma	Neuroblastoma
Retina		Retinoblastoma
Adrenal medulla	Pheochromocytoma	Pheochromocytoma
Nerve sheath	Neurilemoma (schwannoma) Neurofibroma	Anaplastic neurilemoma (schwannoma) Anaplastic neurofibroma (neurogenic sarcoma)

# Präkanzerose

**morphologisch und klinisch definierte Zustände**

mit einer erhöhten Inzidenz maligner Tumoren z.B. Magenresektion  
sec. Billroth II

**Gewebsveränderungen** mit einem erhöhten Entartungsrisiko

nach dem Ausmaß des Entartungsrisikos unterscheidet man

***obligate* und *fakultative* Präkanzerose**



**leukoplakia dysplastica  
intestinale Metaplasie**

**kolorektale Präkanzerose**

das Gardner Syndrom, die familiäre Dickdarmpolypose

**melanotische Präkanzerose**

lentigo maligna - melanosis circumscripta paeblastomatosa

**senile Präkanzerose**

keratosis senilis



## **Lentigo maligna**

### **Dubreuilh- Hutchinson Krankheit**

verdächtige  
Symptome:

Jucken, roter Hof

rasches Wachstum

knotige  
Umwandlung

leichte  
Verletzbarkeit

## **Barrett-Syndrom - Syn.: *Barrett.-Ösophagus***

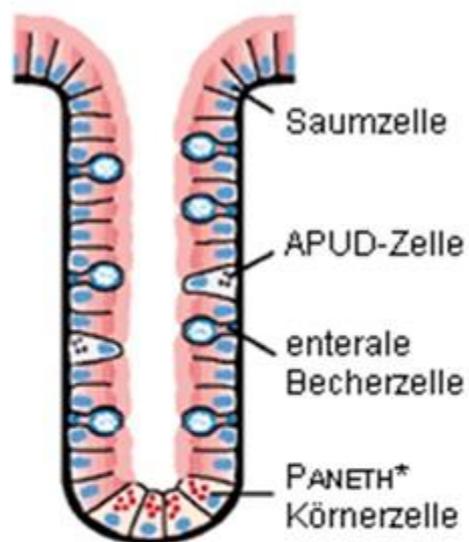
erworbener, meist refluxbedingter Ersatz des Plattenepithels des Ösophagus  
durch Zylinderepithel

zirkulär in einer Breite von mindestens 2–3 cm (weniger = Mini-Barrett)

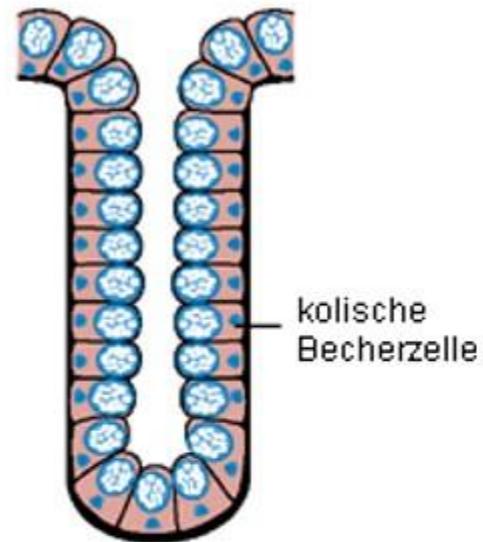
Aufbau der Areale kann der Schleimhaut von Cardia, Corpus oder Antrum  
des Magens oder des Darms ähnlich sein

auf diesem Boden entsteht das Barrett-Ulkus

gilt als Präkanzerose mit Ausbildung von Adenokarzinomen



intestinale Metaplasie vom enteralen Typ (Dünndarmtyp)



intestinale Metaplasie vom kolischen Typ

### Typen der intestinalen Metaplasie

## **carcinoma in situ - CIS**

Ca. praeinvasivum, präinvasives Karzinom, intraepitheliale Neoplasie,  
Ca. endoepidermale, Oberflächenkarzinom

histologisch nachweisbare Proliferation atypischer Zellen, die im  
Epithelverband (intraepithelial) bzw. im ursprünglichen  
Gewebskompartiment (in situ) liegen

zeigt die zytologischen Merkmale der Malignität

z.B. Zellpolymorphie, verschobene Kern-Plasma-Relation

Zunahme der Kerndichte

gewebliche Differenzierungsstörungen

ist aber noch durch eine Basalmembran vom gefäßführenden Stroma abgegrenzt  
(und daher nicht zur Metastasierung befähigt)

Übergang in ein invasives Karzinom kann Jahre bis Jahrzehnte dauern

CIS kommt vor z.B. an Portio CIN, Kollumkarzinom

Kehlkopf, Glans penis, Bronchien, Mundschleimhaut

als duktales bzw. lobuläres Ca. in situ der Mamma

als intratubuläre Neoplasie des Hodens

als vulväre intraepitheliale Neoplasie

als typische Plattenepithel-Dysplasien z.B.

die Bowen-Krankheit und die Erythroplasie Queyrat

## **Semimaligne Tumoren**

niedriger Malignität  
invasives Wachstum  
ausgeprägte Rezidivneigung  
Metastasen spät und selten

**Epithelial:** Basaliom der äußeren Haut ⇒ Ulcus rodens

(nagendes Geschwür)

Karzinoide des Darms – Bronchusadenome  
mukoepidermoid Tumore und Azinuszelltumore  
in den Speicheldrüsen

**Mesenchymal:** Desmoid an Faszien der Bauchdecken

die histogenetische  
Klassifikation der Tumoren

Basis der immunhistochemischen  
Differentialdiagnostik

## **Nomenklatur maligner Tumoren I.**

<b><u>Bezeichnung</u></b>	<b><u>Muttergewebe</u></b>
<b>Karzinom (90%) aller malignen Tumoren</b>	<b>Epithelgewebe</b>
<b>Sarkom</b>	<b>mesenchymales Gewebe</b>
<b>Leukämie, Leukose</b>	<b>blutbildendes Knochenmark</b>
<b>Lymphom</b>	<b>lymphoretikuläres Gewebe</b>
<b>Karzinosarkom</b>	<b>Mischtumor mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen</b>
<b>Teratom, Teratokarzinom</b>	<b>Tumoren mit Anteilen der drei primitiven Keimblätter</b>
<b>Blastome</b>	<b>Tumoren mit Struktur der Blastemen (Organanlagen) Hepato-, Nephro-, Neuro-Blastomen</b>

## Markers für immunhistochemische Reaktionen

Ztokeratin	Epithelium
(verschiedene CK-s)	Verschiedene Tumoren)
Vimentin	Mesenchymale Geweben
Leukocyte Common Antigen (LCA)	Lymphoid Geweben Lymphoma
Desmin	Quergestreifte Muskel
Smooth Muscle Actin	Glatte Muskelzellen
Neuron Specific Enolase	Neuroendocrine Zelle
S100	Melanoma, Schwann Zelle
HMB45	Melanoma
TTF1	Lunge, Schilddrüse

.....und viele Andere Zytokeratin

## Wichtige Tumoren mit Eigennamen

Name	Definition des Tumors
Brenner-Tumor	Epithelialer Ovarialtumor
Burkitt-Tumor	Malignes Lymphom
Erdheim-Tumor	Kraniopharyngiom
Ewing-Sarkom	Sarkom des Knochenmarks
Grawitz-Tumor	Nierenkarzinom
Kaposi-Sarkom	Hämangiosarkom
Krukenberg-Tumor	Beidseitiger metastatischer Ovarialtumor
Pancoast-Tumor	Peripheres Bronchialkarzinom mit Infiltration der Brustwand
Wilms-Tumor	Nephroblastom

## Neoplasmen im Kindesalter

zweithäufigste Todesursache

Hämoblastosen	29%
Gliomatöse Tumoren des ZNS	17%
Tumoren der Binde- und Stützgewebe	12%
Maligne Lymphome	9%
Tumoren des sympathischen Nervensystems	8%
Nephroblastome	5% (-10%)
Teratome, Retinoblastome, Ewing-Sarkome	1–5%

### charakteristische Unterschiede zu den Tumoren im Erwachsenenalter

1. Epitheliale Tumoren sehr selten (Ausnahmen: endokrine Drüsen, Leber, Speicheldrüsen).
2. Meist rascher Verlauf – hohe Mortalität (ca. 70%).
3. Nur geringe Korrelation zwischen morphologischem Bild und klinischem Verlauf.
4. Entstehung vor allem in rasch wachsenden Organen und Geweben (blutbildende Gewebe, Knochen, unreife neurale und mesenchymale Gewebe).

# Preoperative Diagnose

- **Symptome**
- **Labor:** We, Hb-Htcr, Weber, Leberfunktion Test, CEA, PSA, andere Tumormarkers
- **Bildgebende Verf.:** rtg, isotope, SG, CT, MRI, PET....
- **Endoskopie:** laryngo-, gastro-, colono-, irrigo-, recto-, cysto-, mediastino-, pleuro-....
- **Zytologie:**  
Körperhöhle- Flüssigkeit  
*Exfoliative* (cervix, bronchus)  
*Aspiration* (solid organs)  
Zytologie
- **Stanz Biopsie:** Mamma, Leber, Prostata
- **Endoscopische Biopsie**

## **Besonderheiten maligne Tumorzellen**

**Zellkern:** Variation in der Größe: Anisokariose

in der Form: Pleomorphie, Polymorphie

Kernchromatin: vergrößert mit Verklumpungen

atypische Verteilung

Vermehrung der DNS: Polyploidie, Aneuploidie

Mitotisch aktiv

Chromosomen: Deletionen und abnorme Formen (marker Chromosomen)

Nukleolen: vermehrt, vergrößert

Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben

**Zytoplasma:**

Verminderung der Haftung der Zellen

Verlust der Wachstumkontrolle durch Verlust der Kontaktinhibition

gesteigerte Lektin-Agglutinierbarkeit

Verminderung der Zellverbindungen (Desmosomen, gap-junctionen)

Störung der Zellkommunikation

Zellorganellen: Onkozytom (Mitochondrien)

**Tumor-Marker:** Diagnosis, Tumorsuche (screening), Therapiekontrollen

**Tumor-assoziierte Antigene** - Glykoproteine der Zellmembran  
Prostata-spezifisches Antigen PSA

Reexpression fetaler Antigene:

onkofetale Antigene

Alpha-Fetoprotein : Hepatome

Gonadale Tumoren

Carcinoembrionales Antigen:

Dickdarmkarzinomen

Brustkrebs

**Hormone als Tumor-Marker:**

Serotonin: Carcinoid

Calcitonin: medulläres Schilddrüsenkarzinom

HCG: Chorionepitheliom

ACTH, Gukagon, Gastrin, Parathormon u.s.w.

paraneoplastische Syndrome

**Enzyme als Tumor-Marker:**

alkalische Phosphatase: monozytäre Leukämien

sauere Phosphatase: metastatisierende Prostata Ca

## Tumorzell Marker

### Marker

### Tumor

Hormonelle Marker (ektopische Hormone):

HCG (Human chorionic gonadotropin)

Parathormon

ACTH (Adrenokortikotropes Hormon)

Antidiuretisches Hormon

Melanin-stimulierendes Hormon

TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon)

Insulin

Verschiedene Tumoren

Nierenkarzinom, Bronchuskarzinom

Bronchuskarzinom

Bronchuskarzinom

Bronchuskarzinom

Choriokarzinom

Bronchuskarzinom



- seminoma, choriocarcinoma, germ cell tumors, hydatidiform mole, teratoma with elements of choriocarcinoma, and islet cell tumor

Isoenzyme:

Saure Phosphatase

Laktat-Dehydrogenase

Lysozym (Muramidase)

Metastasierendes Prostatakarzinom

Viele Tumoren

Leukämie

Vermehrte orthotope Produktion von Substanzen:

Immunglobulin

Insulin

Serotonin

Parathormon

Prolaktin

Gastrin

HCG

Calcitonin

Plasmazelluläres Myelom

Insulinom

Karzinoid

Parathreoidea-Tumoren

Hypophysentumoren

Inselzelltumor

Choriokarzinom

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Blood flow deficiency (ischemia), Heart attack, Hemolytic anemia

**Leukemia or lymphoma**    **New abnormal tissue formation (usually cancer)**

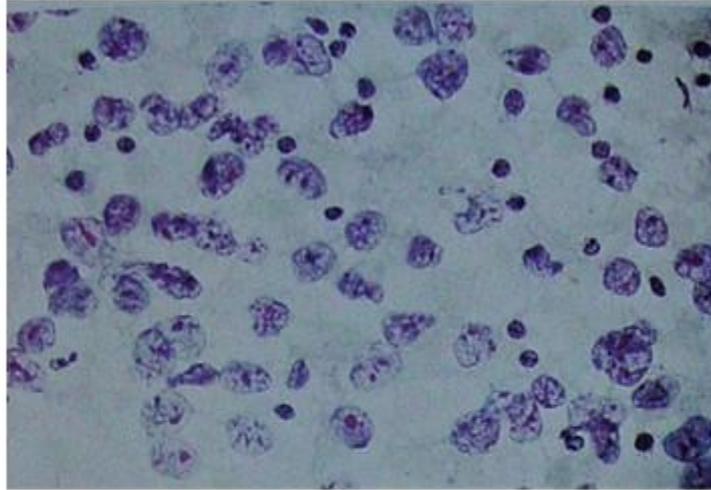
Liver disease (for example, hepatitis)    Low blood pressure    Muscle injury

Muscle weakness and loss of muscle tissue (muscular dystrophy)

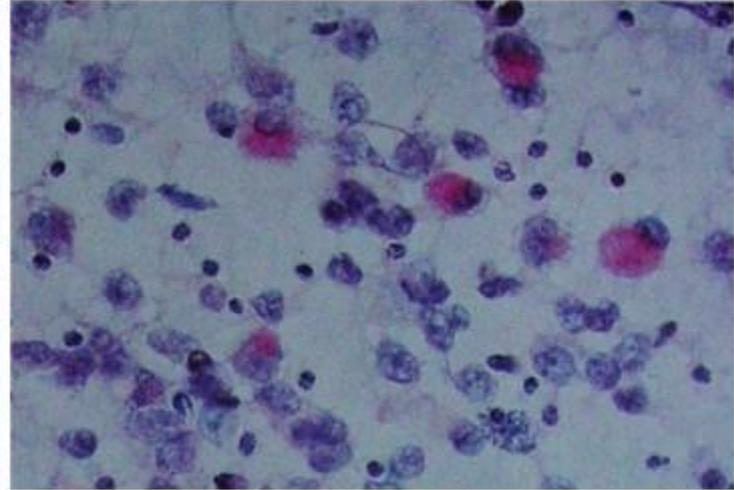
Infectious mononucleosis    Pancreatitis    Tissue death    Stroke

# Tumor markers

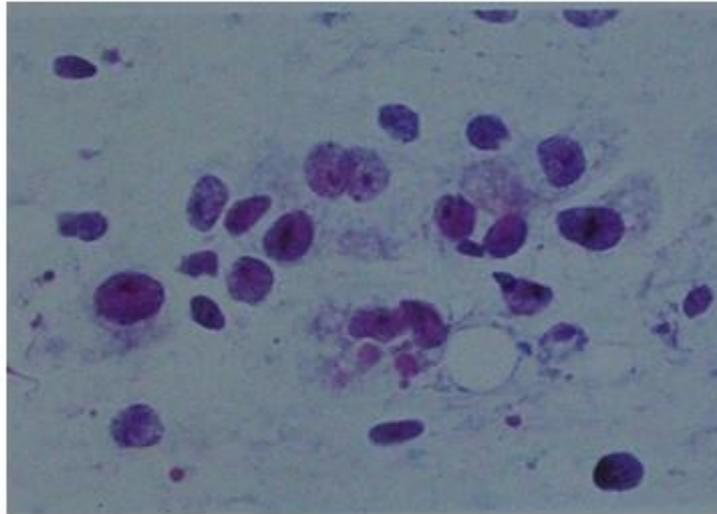
- CA125 Ovarium, Uterus
- CA15-3 Mamma, Ovarium, Pankreas
- CA19-9 Pankreas, GI
- CA549 Mamma
- CA50 Pankreas, GI, Ovarium, Mamma
- CA195 GI
- AFP Leber, Keimzell Prostata
- $\beta$ -HCG Choriokarcinom
- ACTH kleinzelliges Lungenkarzinom



Subclaviculare **Lymphknotenmetastase eines Kolonkarzinoms**. Die zerstreuten Tumorzelle sind ähnlich der Zelle eines grosszelligen Lymphoms HE-Färbung

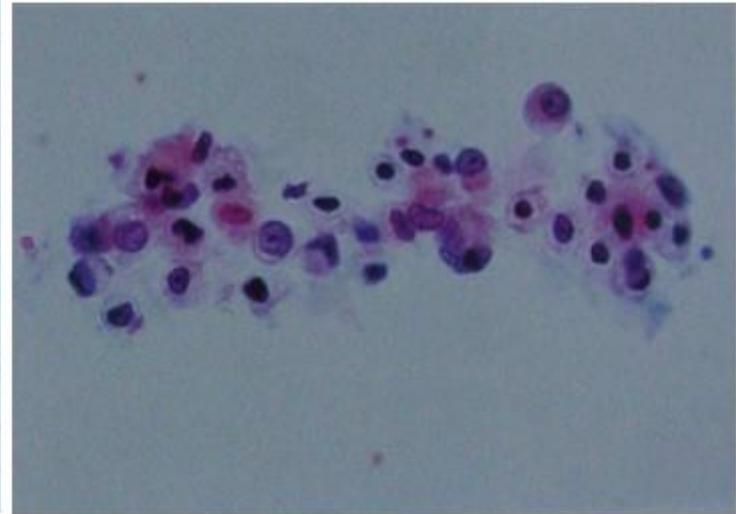


In einem farbextrahierten Austrich sind die Zelle Mayer's-**Muzikarmin-positiv**



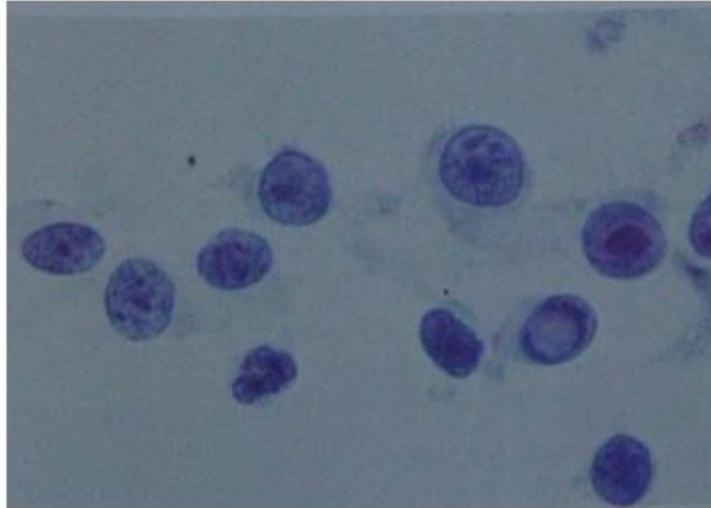
Metastatisches **hell-zelliges Karzinom der Vagina** in der inguinalen Lymphknote. 28 J. Frau, tochter von einer Diethylstilböstrol-behandelten Mutter. Grosse maligne Tumorzelle mit vakuolisiertem Zytoplasma

Papanikolau-Färbung



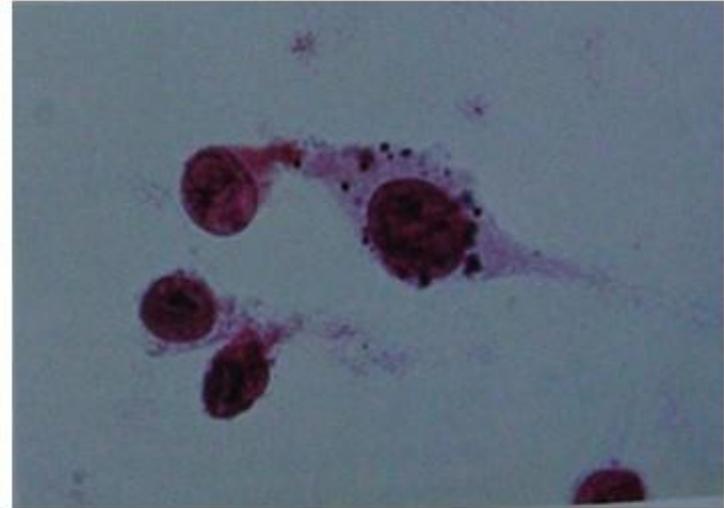
Metastatisches **Plattenepithelkarzinom der Naseneingang** in einer zervikalen Lymphknote. Keratinisation und piknotische Nuklei

Papanikolau-Färbung



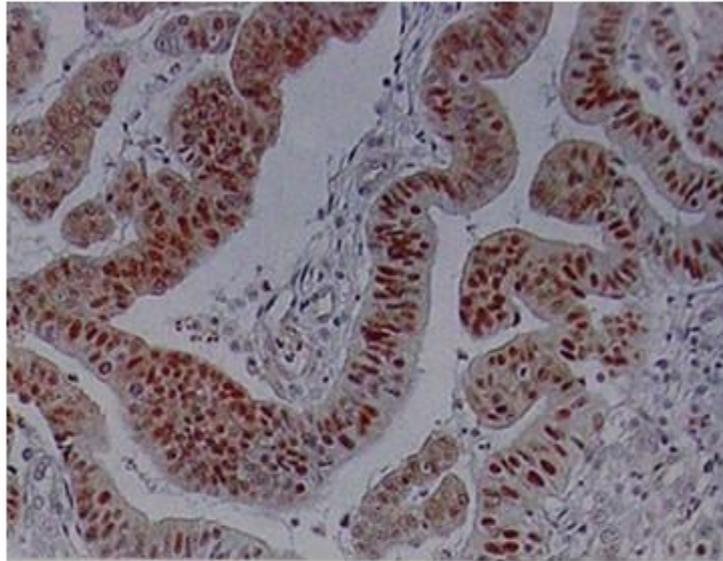
**Metastatisches Melanoma malignum** des Auges in der Leber. Kein Melanin in der epithelial aussehenden Zellen

Papanikolau Färbung



Nach Dekolorisation des Ausstriches Refärbung mit **Fontana- Masson Silber**

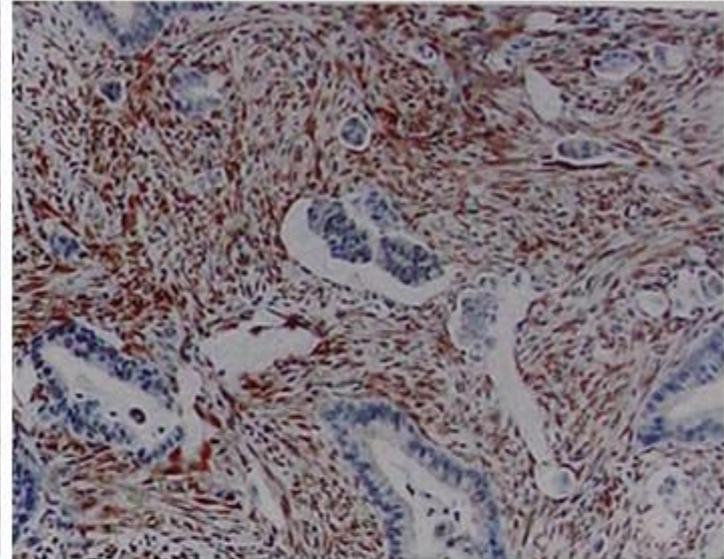
In einer Zelle Melanin Granules



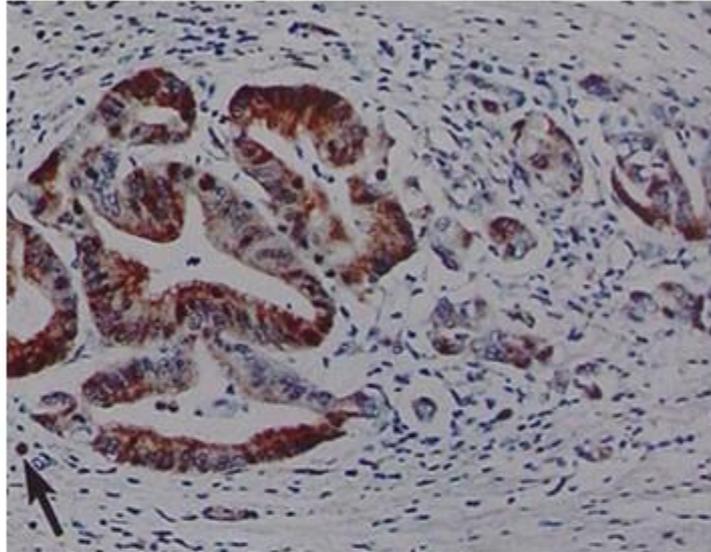
Autosomal-dominant **erbliches Kolonkarzinom** Lych-Syndr. – HNPCC (**h**ereditary **n**on-**p**lypo-sis **c**olorectal **c**ancer) – der Patient hat eine TGFBR2 Mutation.

IHC mit anti Dpc-Antiserum

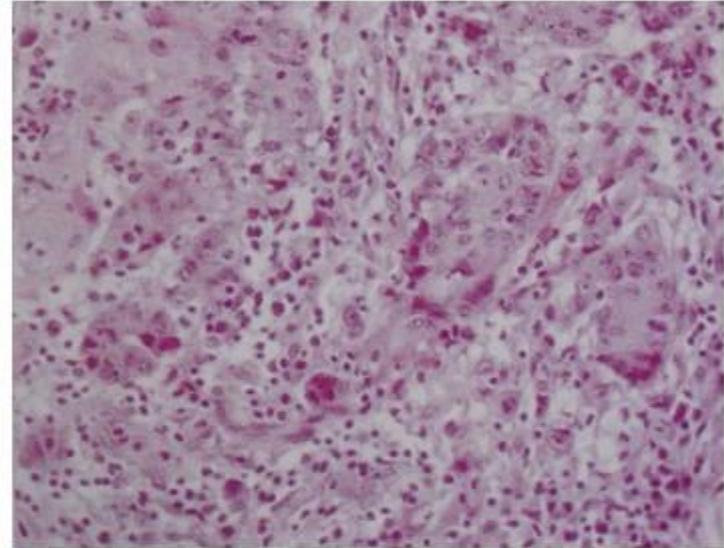
**Dpc**=ein tumorsuppressiver Protein - **d**eleted in **p**ancreatic **c**arcinoma



**Sporadisches kolorektales Karzinom**, keine Dpc4-Expression. Desmoplatisches entzündetes Stroma zeigt Dpc4-Positivität



Sporadisches kolorektales Karzinom mit starker Expression von Dpc4 im Kern und Cytoplasm. Die lymphoide Zellen der lamina propria (→) sind auch markiert



Medullares Karzinom des Rektums – MSH hereditäres nonpolyposes Kanzer-Syndrom  
15% der kolorektalen Karzinome mit besseren Prognose

## Tumorantigene

### **onkofetale:**

– Alpha-1-Fetoprotein (AFP)

– carcinoembryonales Antigen (CEA)

### **organspezifische:**

– prostataspezifisches Antigen (PSA)

## Erkrankung

- gutartige Lebererkrankungen
- Leberzellkarzinom
- Keimdrüsentumoren
- neutrale Dysrhapie

- Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom
- Ovarialkarzinom (muzinös)
- gutartige gastrointestinale Erkrankungen
- gastrointestinale Tumoren

- gut- und bösartige Prostataerkrankungen

**blutgruppenassoziierte:**

– CA 19-9

- Magenkarzinom
- Pankreaskarzinom
- Gallengangskarzinom
- kolorektale Tumoren
- gutartige Erkrankungen von Leber u. Pankreas

– CA 50

- wie CA 19-9

**sonstige:**

– CA 125

- Adenokarzinome (Ovar, Mamma)
- gutartige Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes u. des weiblichen Genitales

– CA 15-3

- wie CA 125

**CA** für **carbohydrate antigen**; **cancer antigen** Tumorantigene; Tumor- oder Karzinom-assoziierte, durch monoklonale Antikörper nachweisbare Tumormarker - es gibt noch zahlreiche, mit Ziffern bezeichnete Carbohydrat-Antigene, mit diagnostischem Aussagekraft

## **beim Menschen bekannte genetisch bedingte Tumor-Syndrome**

Familiäre multiple endokrine Adenomatose Typ I.

Testikuläre Feminisierung – Keimstrangtumoren

Retinoblastom

Neurofibromatose Recklinghausen

Down-Syndrom – Leukämien

Xeroderma pigmentosum – Hautkarzinome

Familiäre polypose des Dickdarms ⇒ Dickdarmkarzinom

Fanconi-Syndrom