



*250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung*

Pathologie des Verdauungstraktes II.

PATHOLOGIE DER DÄRME

Dr. Katalin Borka MD, PhD

II. INSTITUTES FÜR PATHOLOGIE

Semmelweis Universität

21.02.2020.

Dünndarm



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 von Ileozökalklappe)
- ↳ 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** (Intussuszeption)
 - Zirkulationsstörungen, Nekrose, Peritonitis
 - ↳ Akutes Abdomen



Vaskuläre Läsionen

- ↪ **1. Mesenterialinfarkt (>50 Jahre alte Patienten)**
 - ↪ Arterielle Thrombose, Embolie, Vasculitis, 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 / pseudotuberculotica, 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 Dauerausscheidern (**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** (Laktoseintoleranz - Milchzuckerunverträglichkeit)
 - ↳ **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



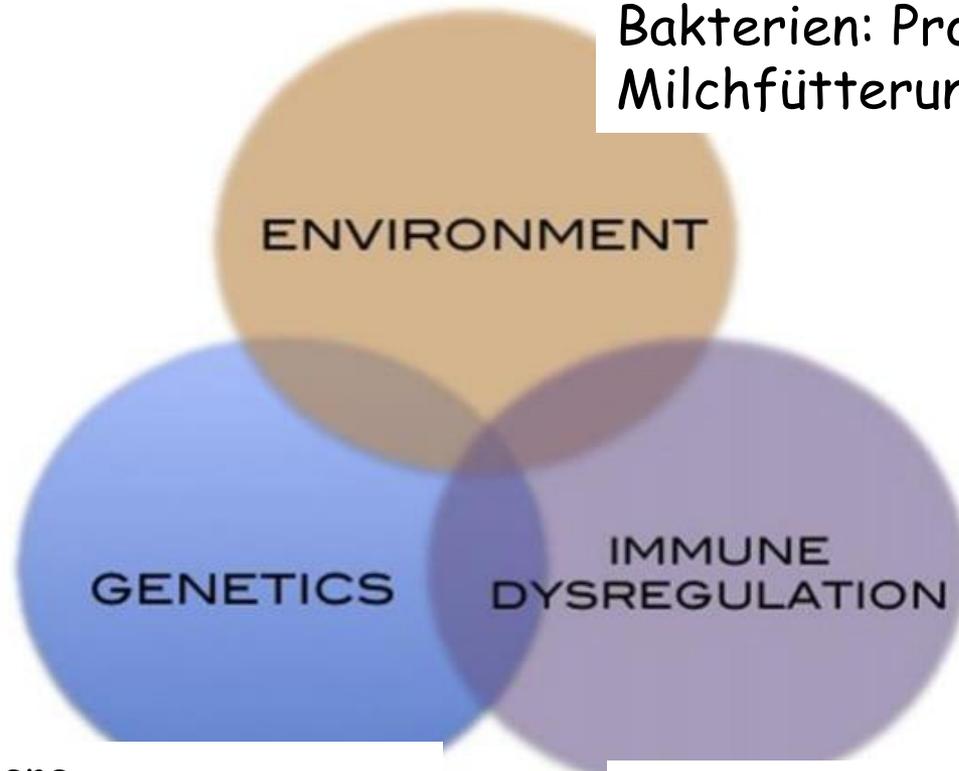
Glutensensitive Enteropathie - Zöliakie

- ↪ 1:100-300 Einwohner, Kinder, 20-50 J. Erwachsene, Frauen
- ↪ Weizen-Kleber-Proteins: **Weizen, Gerste, Roggen, Hafer**
- ↪ **Immunologisch vermittelte Unverträglichkeits gegen Gluten, Gliadin**



Pathomechanismus

Viren: Adeno-, Rotavirus, HCV
Bakterien: Proteobakterien
Milchfütterung



Autoimmunitätsgene
Genetische Veränderungen der Gene,
die das Immunsystem regulieren

Störung des
Immunantwortes



Pathomechanismus

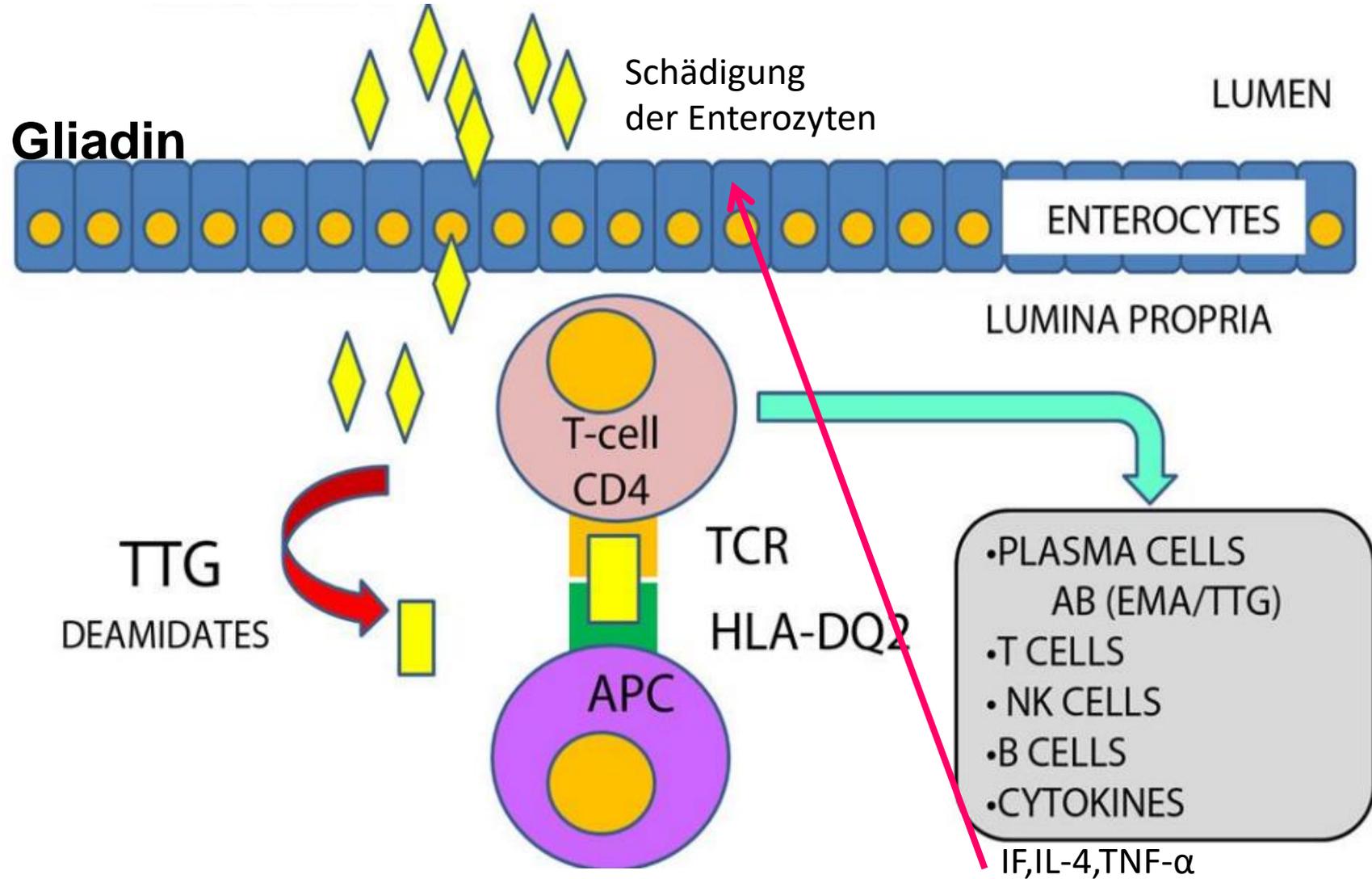
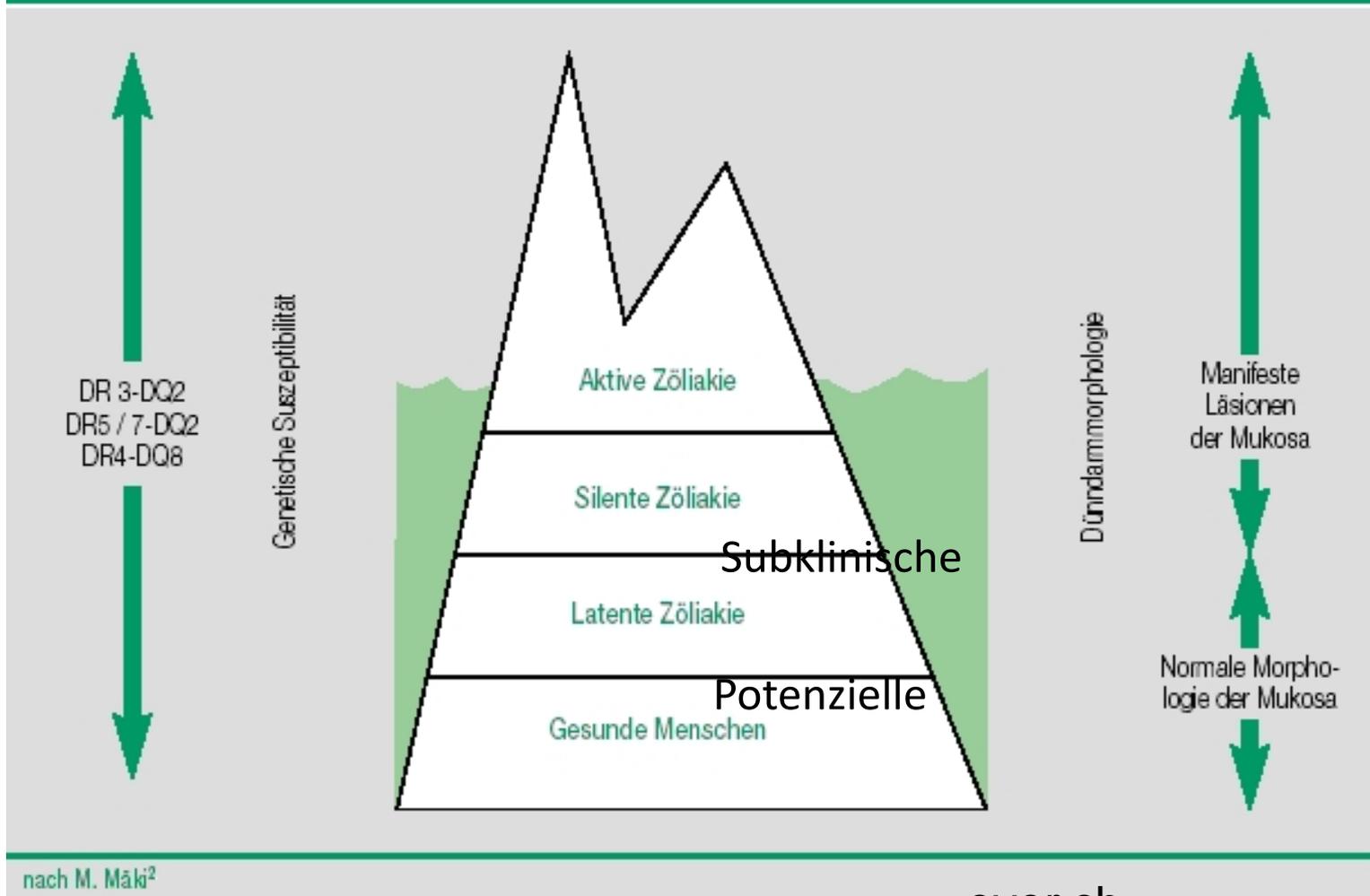


Abbildung 1: Das „Eisbergphänomen“ der Zöliakie und das Spektrum der Glutensensitivität



Diagnose

Symptomen: Diarrhö, Wachstumsstörungen, Gewichtsverlust, geblähtes Abdomen

2. Serologie

Anti-Gliadin-AK

Anti-Tissue Transglutaminase AK (TTG)

Anti-Endomysium-AK

3. Endoskopie: flache Schleimhaut, abgeflachte Zotten

3. Histologie

Gastroenterology, 2006, Pages 1981–2002



MIKROSKOPIE

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

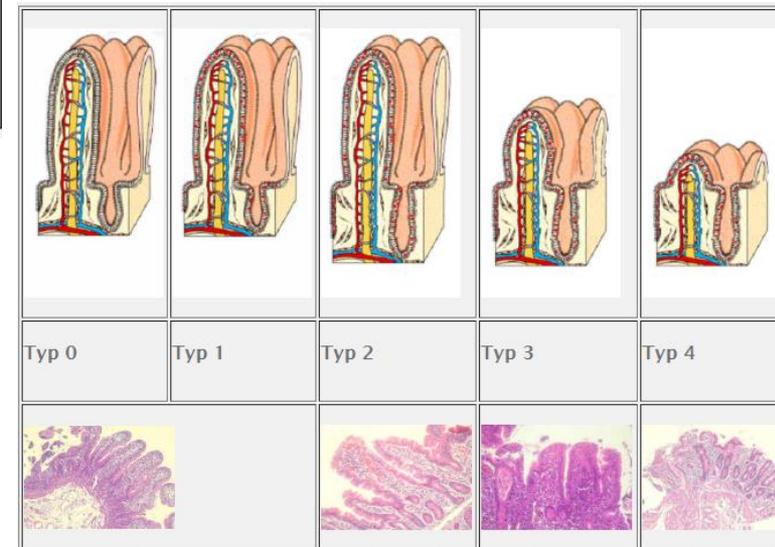


	Typ 0	Typ 1	Typ 2
IEL	<40/100	>40/100	>40/100
Krypten	normal	normal	hypertroph
Zotten	normal	normal	normal
Diagnose/ Bem.:	<ul style="list-style-type: none"> • nur bei bekannter Zöliakie und histologischer Vollremission • vollkommen normale Schleimhaut 	<ul style="list-style-type: none"> • infiltrativer Typ • potentielle Zöliakie • muss weiter abgeklärt werden, d.h. Serologie, evtl. Histo nach Glutenbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> • hyperplastischer Typ • meist "patchy lesions" bei der Endoskopie in Stufen auch Typ 1 oder Typ 3 Läsionen

MARSH-OBERHUBER GRADE

Normale Zotten / Krypten
>2.5

Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c	Typ 4
>40/100	>40/100	>40/100	<40/100
hyperplastisch	hyperplastisch	hyperplastisch	normal
leichte Atrophie	subtotale Atrophie	totale Atrophie	totale Atrophie
<ul style="list-style-type: none"> • destruktiver Typ • 3b - hochgradige Zottenverplumpung (nur kleine Zottenreste erkennbar) • 3c - flache Schleimhaut • für Zöliaki diagnostisches Stadium !! 			<ul style="list-style-type: none"> • hypo- plastischer Typ • extrem selten • keine nennenswerte Infiltration der L. propria



<http://www.patho-trier.de/klassifikationen/sprue-marsh-klassifikation.html>

MARSH-OBERHUBER GRADE

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
4 (hypoplastische)	<40	<30	Keine	Total



Komplikationen

- ↪ **Wachstumsstörungen (Kinder)**
- ↪ **Resorption von Ca und Vit. D : sekundär
Hyperparathyreoidismus)**
- Malabsorption: Diarrhö, Gewichtsverlust, MALT-Lymphom,
Karzinom**
- ↪ **Dermatitis herpetiformis Duhring**



TUMOREN

↪ Gutartige:

- ↪ Mesenchymale: Lipom, Leiomyom, Schwannom
- ↪ Adenom

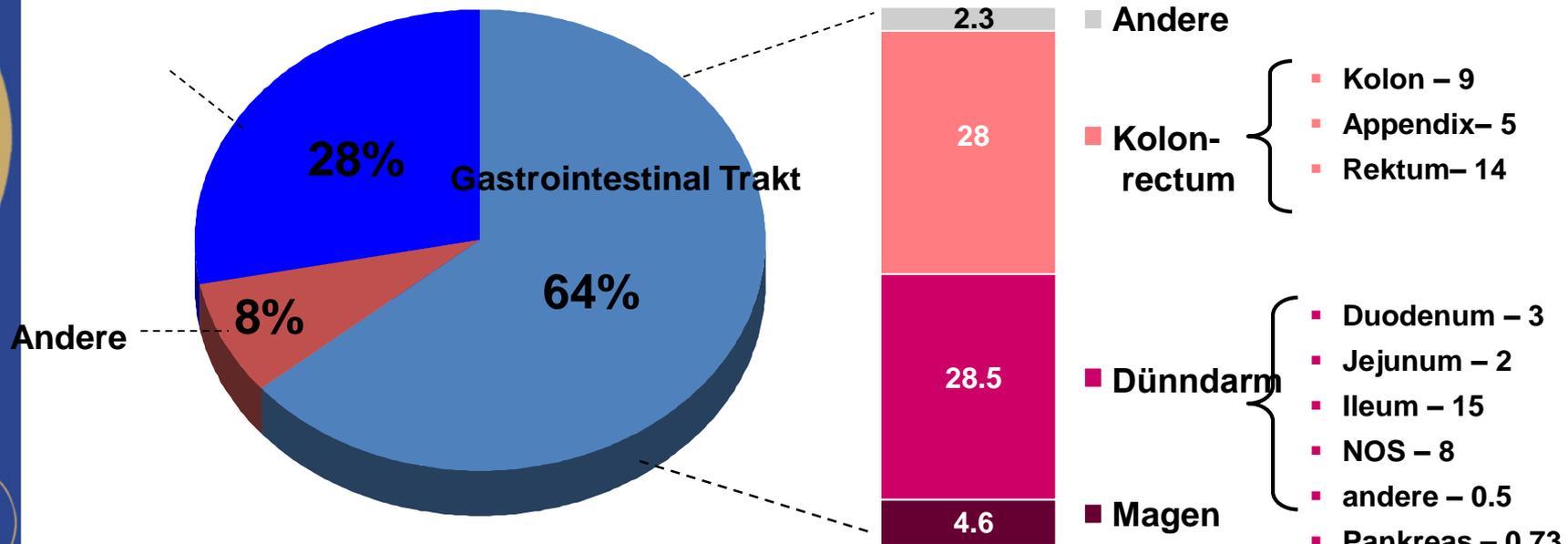
↪ Bösartige:

- ↪ Adenokarzinom: sehr selten
- ↪ NE Tumoren
- ↪ Lymphomen
- ↪ GIST
- ↪ Metastatische Tumoren: Melanom, Mamma, Lymphom

Lokalisation der neuroendokrine Tumoren

Potenziell alle sind bösartige Tumoren: Grade, TNM

Bronchopulmonales System



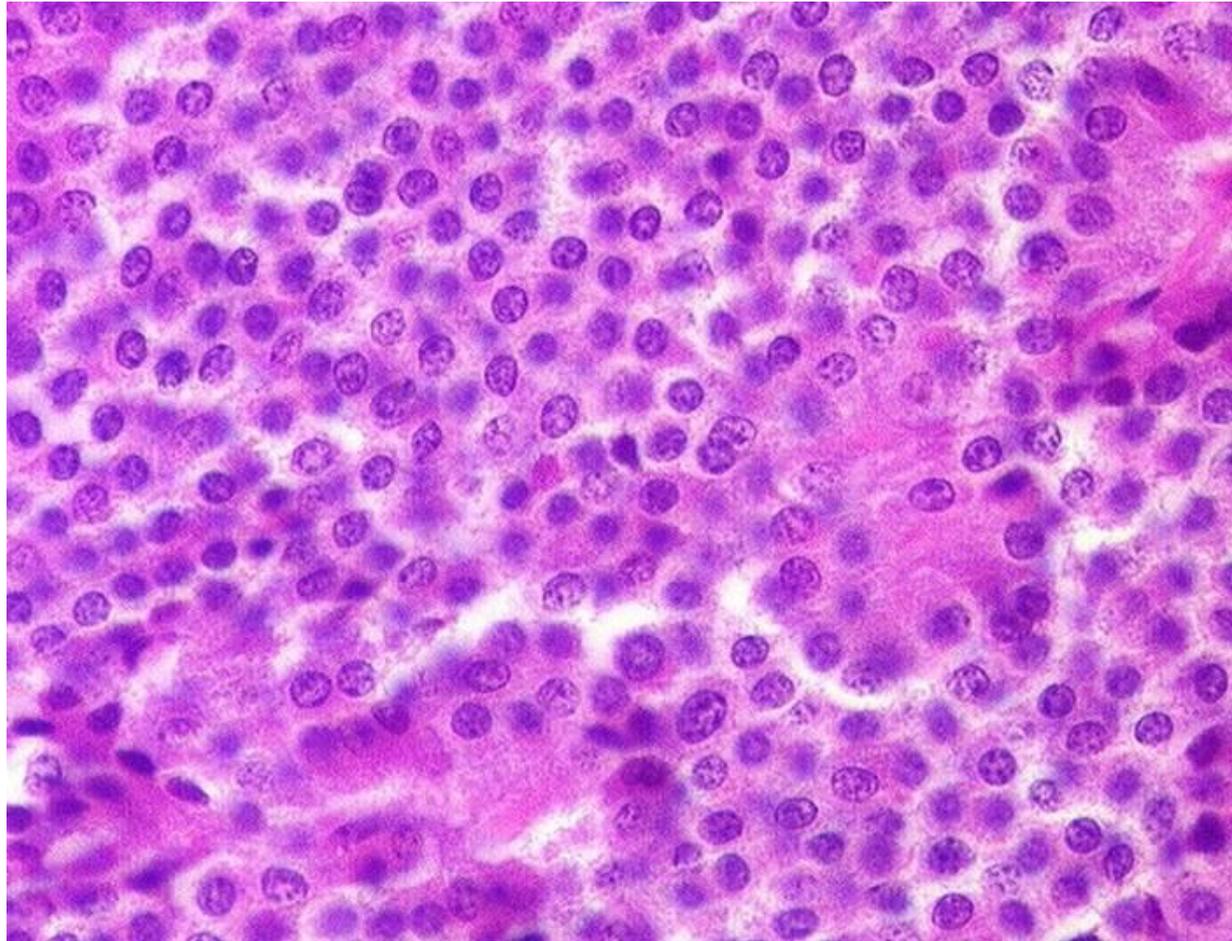
NOS=not otherwise specified.

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

%



Histologie: monomorphe Tumorzellen, eosinophyl, fein-granulierte 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



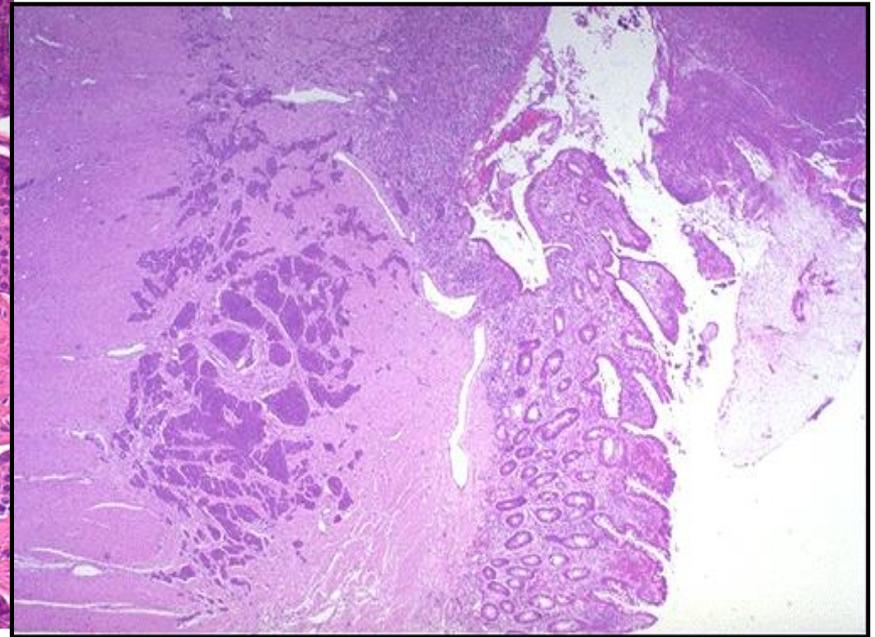
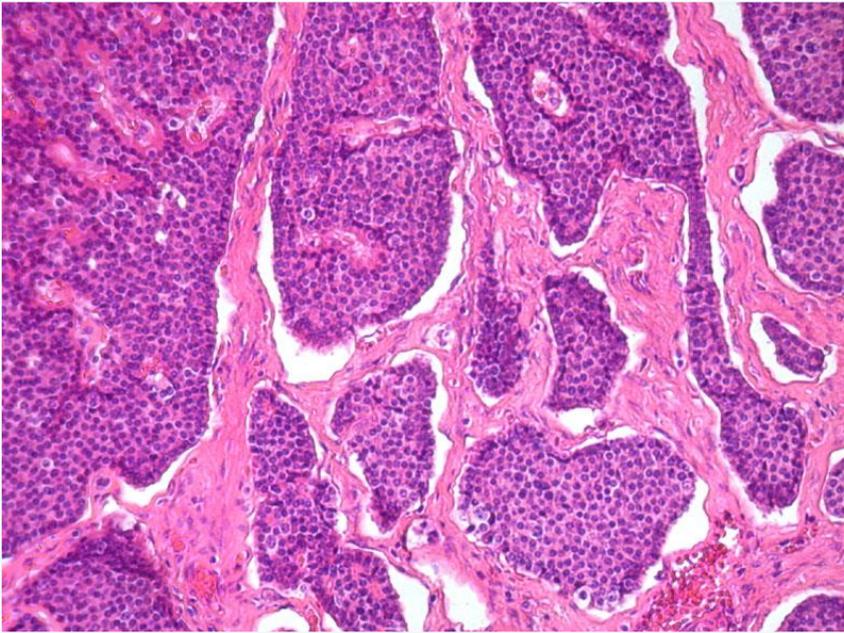
Appendix

↳ 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





Divertikulitis



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



Morbus Hirschsprung

Klinik

Neugeborene, Kleinkindesalter

Zerstörte Mekoniumpassage: Obstipation, Ileus



Entzündung

Kolitis

Dysenterie:

blutig-schleimige, rezivierende Diarrhoe,

Tenesmus, Krampf
Ähnliche Morphologie



Kolitis

Histologisch

deformierte Krypten

Lymphozyten



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. M. Crohn: Mutatio NOD2 : 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, F:M=1:1, **von Rektum nach proximal, kontinuierliche Entzündung**
- ↪ **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:** Retrograde/backwash Ileitis, **Toxische Megakolon (fulminant), Dysplasie, Karzinom**



Kriptitis / Kriptenabszesse



Fokale aktive Entzündung

↪ Granulozyten fokal

- » Mikrobielle Kolitis
- » **Morbus Crohn**
- » Divertikulitis
- » Ischämische Kolitis



Morbus Crohn

Ileitis terminalis / regionalis

20-30, 60-70 Lebensjahre, F:M=1:1

Rezivierende, **segmentale, transmurale** Entzündung

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

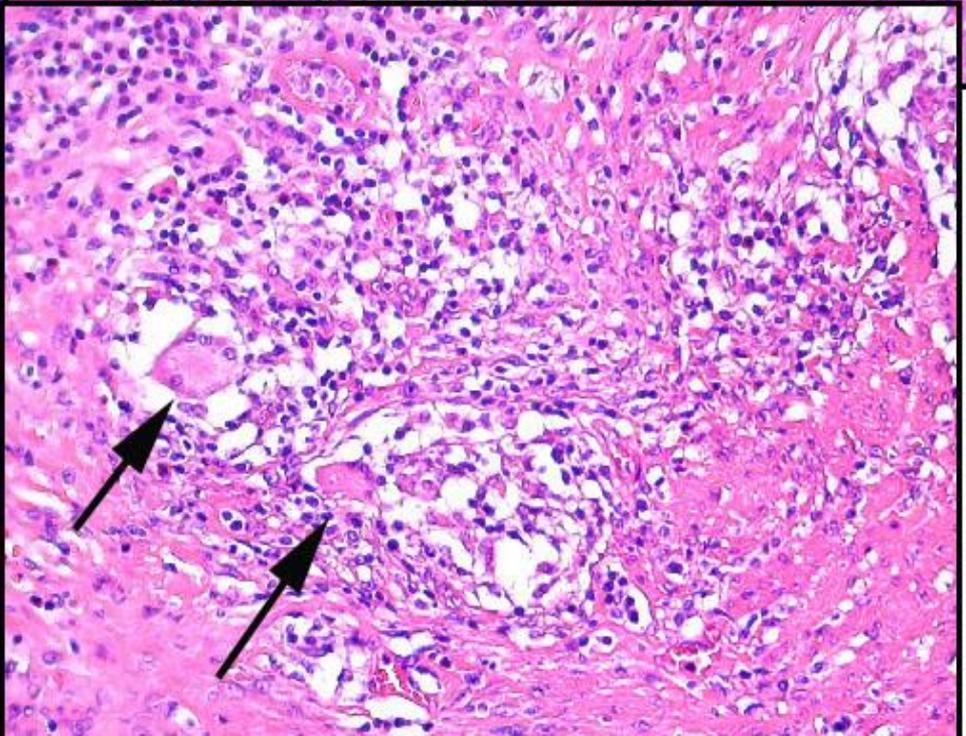
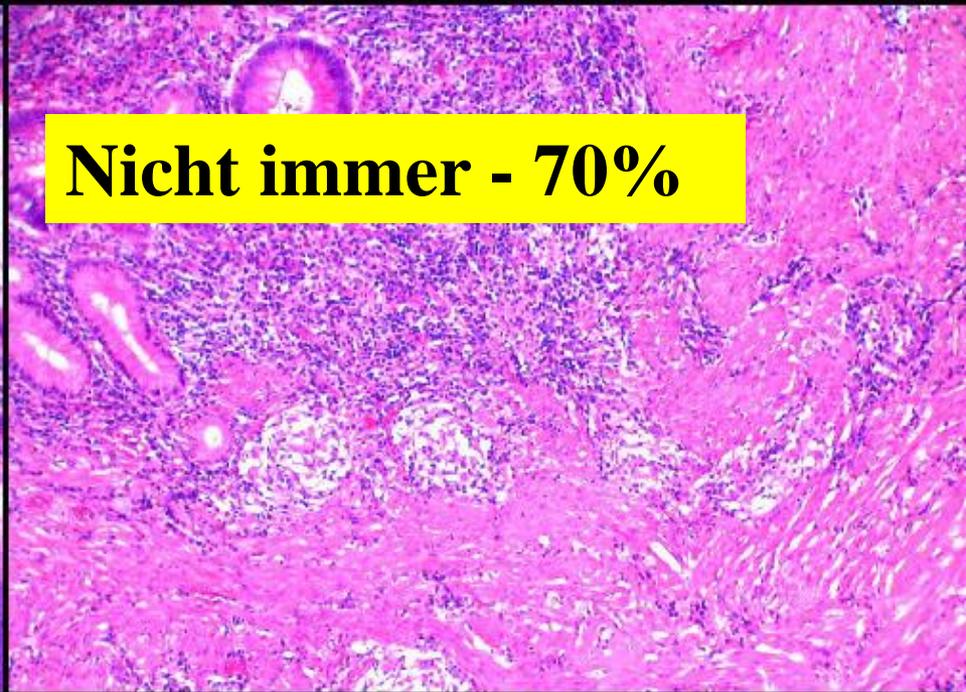
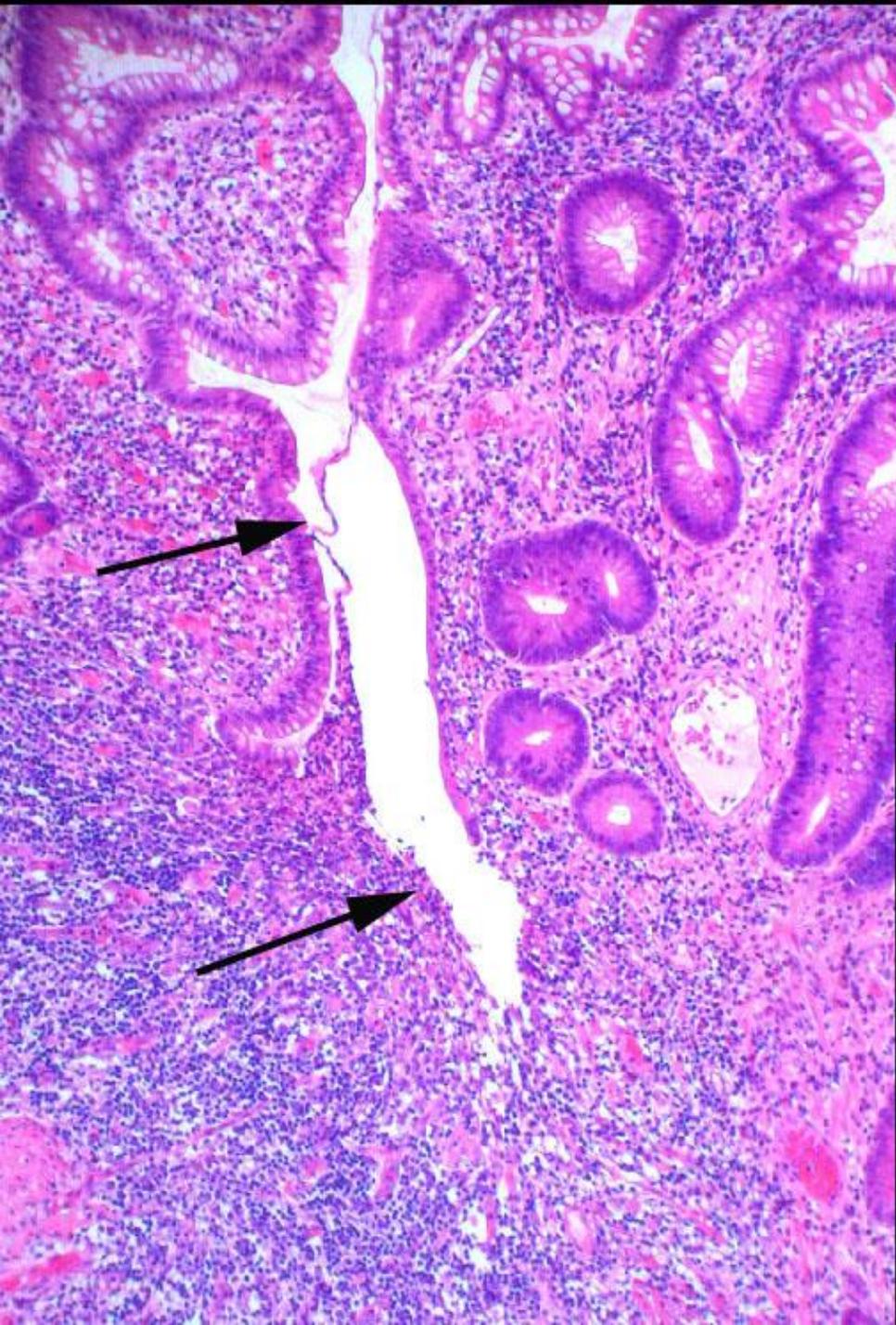
Mikroskopie: transmurale Entzündung, Granulombildung - Riesenzellen (70%), Fibrose, Hyperplasie der Nerven

Klinik: unblutige Diarrhö, Schmerzen, Fieber, Analfissuren, Fistel
Extraintestinale Erkrankungen

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



Nicht immer - 70%



	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



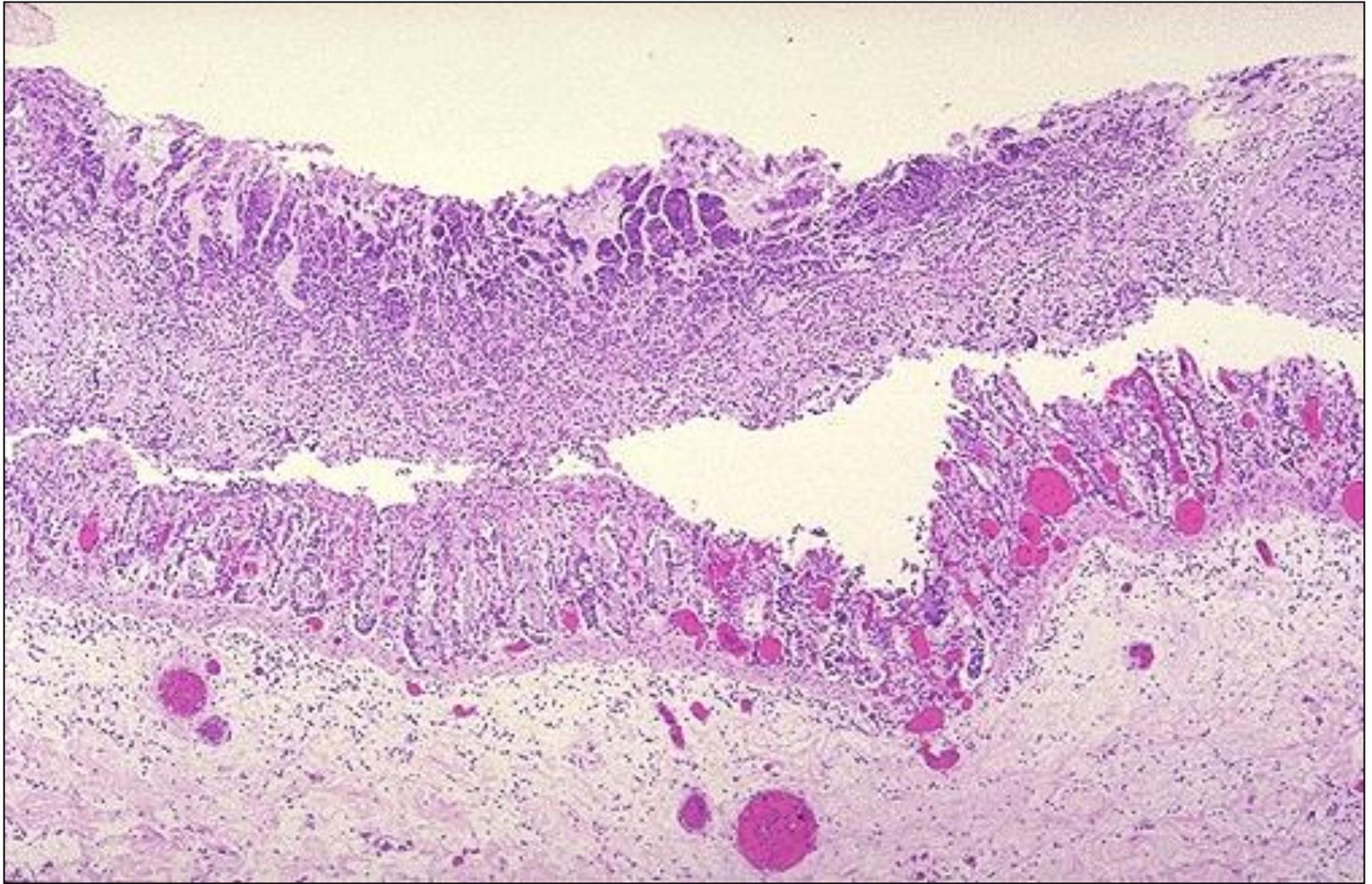
Pseudomembranöse Kolitis

Nach Antibiotische Therapie

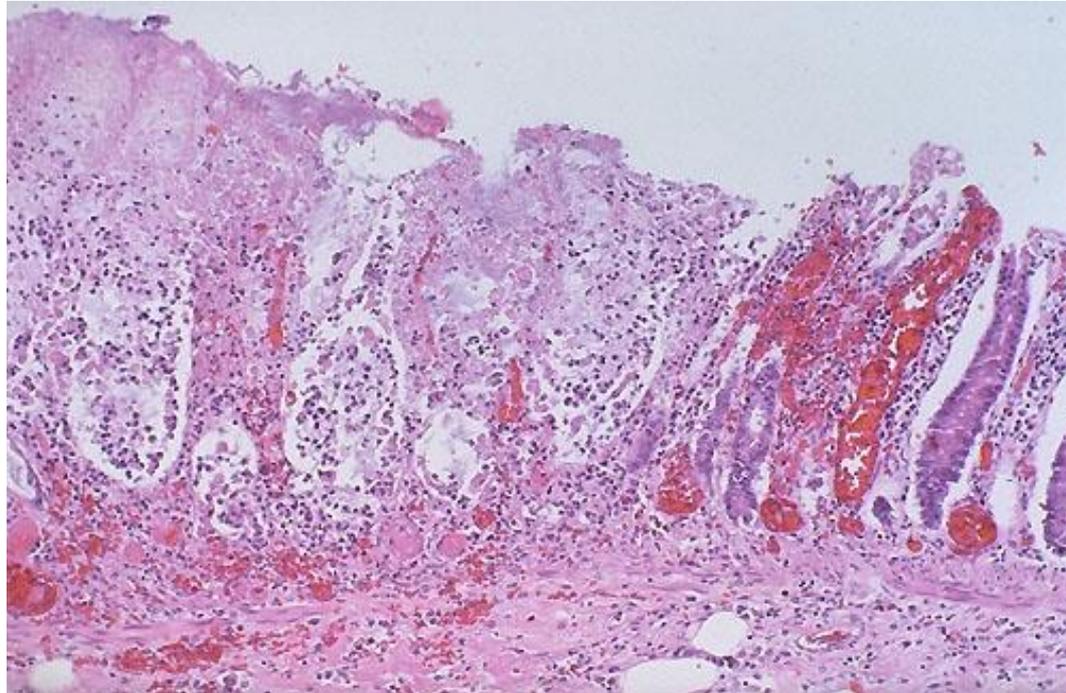
Clostridium difficile

Probiotiken!!!!





Akute ischämische Kolitis



Chronische Entzündung (nicht aktive)

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



Spezielle Kolitiden

- ↪ **NSAR-assoziierte / Strahleninduzierte Kolitis**
- ↪ **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
 - **Melanosis coli**
 - Laxativen
 - Braune Pigmente haltende Macrophagen
 - Kupfer, Eisen

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 (hamartomatöse)

4. Endometriose



Hyperplastischer Polyp

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



Juveniler Polyp

- Rektosigmoid – Gestielt, Hamartomen
- Häufigste Typ eines Kolonpolypen in der ersten Lebensdekade, aber auch im Erwachsenenalter
- Manchmal multiplex – **Cronkhite – Canada – Syndrom:**
Hautpigmentierungsstörungen, Alopezie, dystrophe Nagels, wässrige Diarrhö
- Entzündlich 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 gutartige 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

↪ Serratierte Adenom



APC, KRAS, TP53

↪ **BRAF, KRAS, MSI (Mikrosatelliten Instabilität)**



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



Tubulär – Tubulovillös - villös Adenom

Abb. 1: Unterscheidung nach histologischem Aufbau

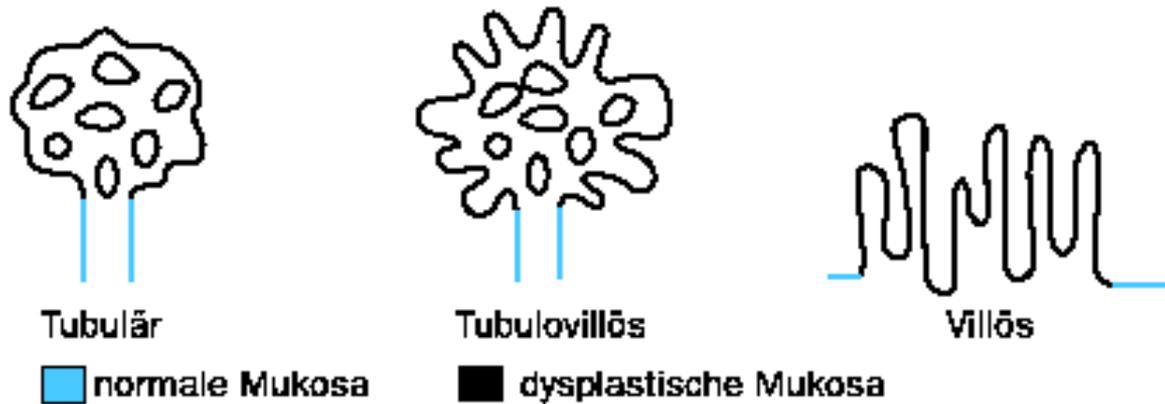


Abb. 2: Unterscheidung nach makroskopischem Erscheinungsbild



<https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-kolorektalkarzinom>

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

Klinik

Die meiste sind stumm; okkultes Blutung
Fakultative Präkanzerose



Serratierte Adenom

Sessile serratierte Adenom (SSA)

Traditionelle serratierte Adenom (TSA)

mit Dysplasie



	Makroskopie	Mikroskopie	Karzinomrisiko Dysplasie
Tubulär (60-65%)	Gestielt kleiner	Verzweigte Tubuli	+ low grade
Villöse (5-10%)	Sessil (breitbasig) größer	Finger- oder zottenartige Architektur Basophyles, pseudostratifiziertes Epithel	++++ high grade
Tubulovillös (20-25)		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, dilatierte Krypten TSA: erinnern an tubulovillöse Adenomen Stark serratiertes eosinophyles Epithel mit „ectopic crypt foci” (ECF)	SSA: +++++ TSA: +



Adenom - Genetik

Adenom-Karzinom Sequenz



Low und high grade dysplasie

↪ **Chromosomalen Instabilität (CIN) Adenom „klassische“: tubulär-tubulovillös-villöse Adenom - Karzinom:**

Sporadisch: Mutation von APC, KRAS, DCC/SMAD4, TP53

Hereditär: Keimbahnmutationen von APC, KRAS, DCC/SMAD4, TP53

↪ **Mikrosatelliteninstabilität (MIN): Serratierte Adenom - Karzinom**

MSI (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2): DNA-Mismatch-Reparatur Gene

Sporadisch: DNA Hypermethylation (CpG-Island-Methylation Phänotyp – CIMP)

Familiär: Lynch-Syndrom: Keimbahnmutation



Modifizierte Wien-Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien

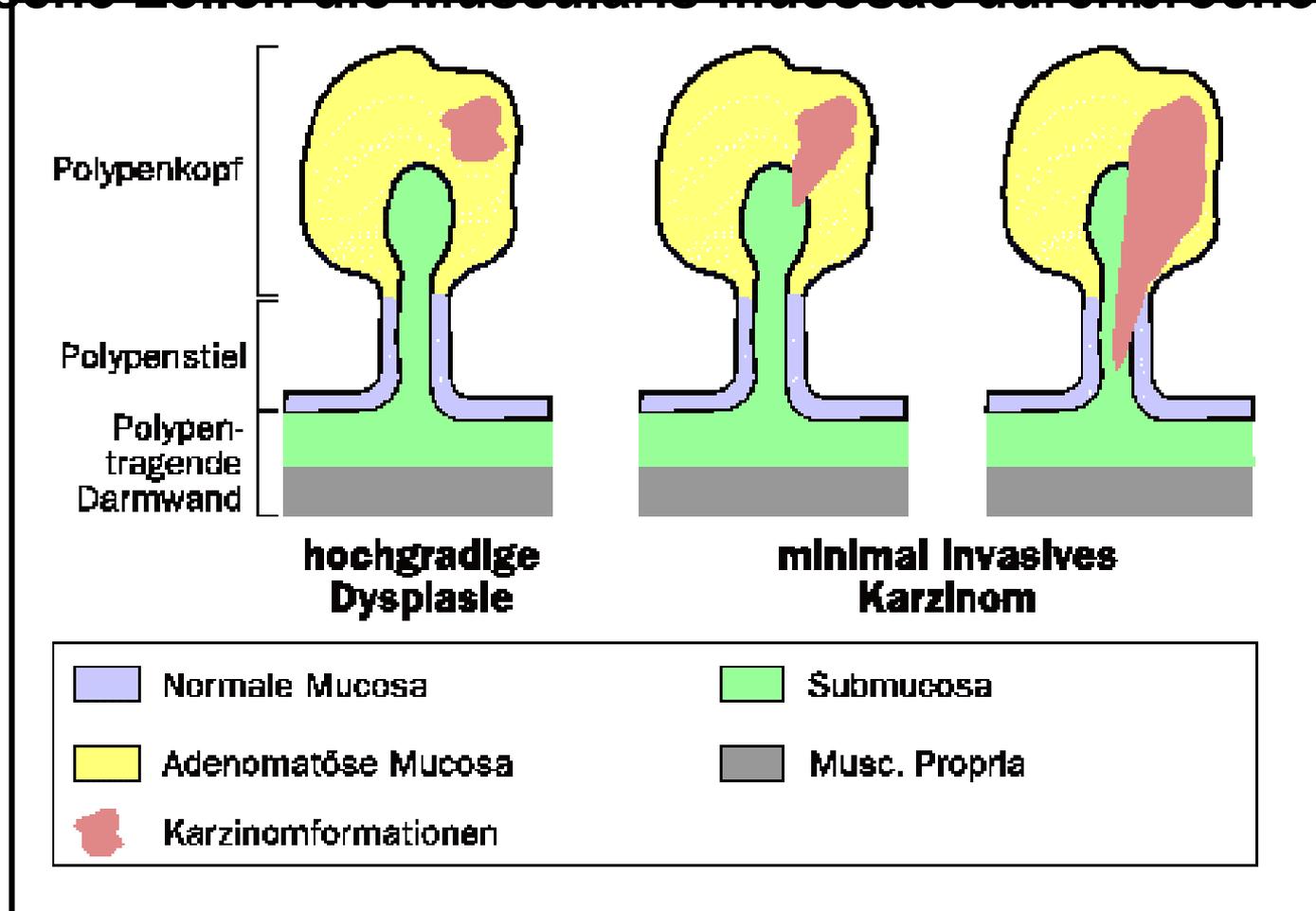
Der Pathologe 2001

- ↪ 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



<https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-kolorektalkarzinom>

Dickdarmkarzinomen

mit Infiltration der Submukosa oder tiefere Wandschichten

Hohe Inzidenz: Europa, Nordamerika, Australien, Japan

TUMORMARKER: CEA

↳ **Sporadisch**

↳ De novo

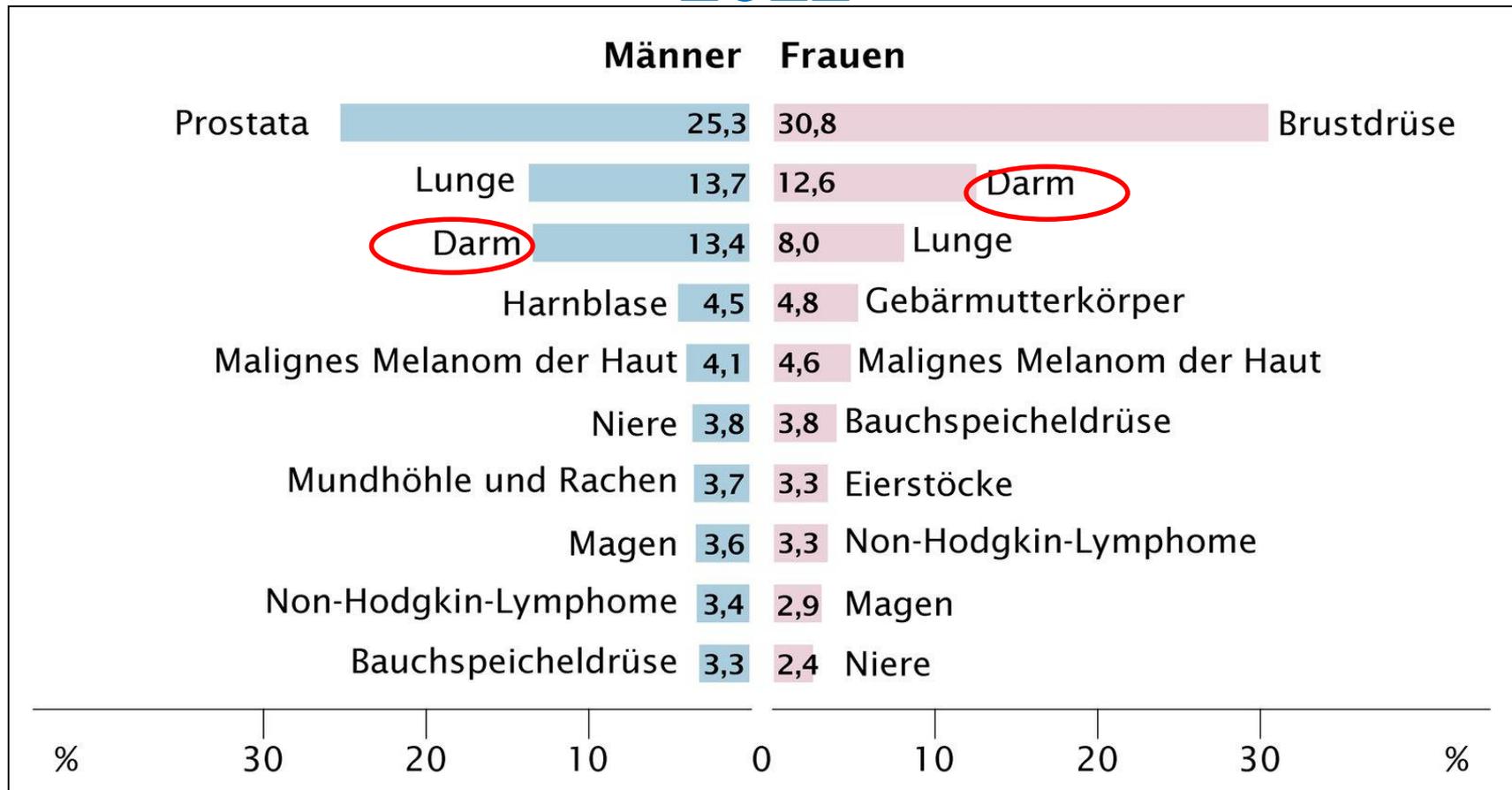
↳ **90%: Adenoma-Karzinoma Sequenz**

↳ **Genetisch determinierete Disposition**

↳ HNPCC (MSI), Polypose-Syndrom (APC), Li-Fraumeni Syndrom (p53)



Relative Krebshäufigkeit in Deutschland 2012



<https://amboss.miamed.de/wissen/Magenkarzinom>



Rizikofaktoren des sporadischen Karzinoms

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



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

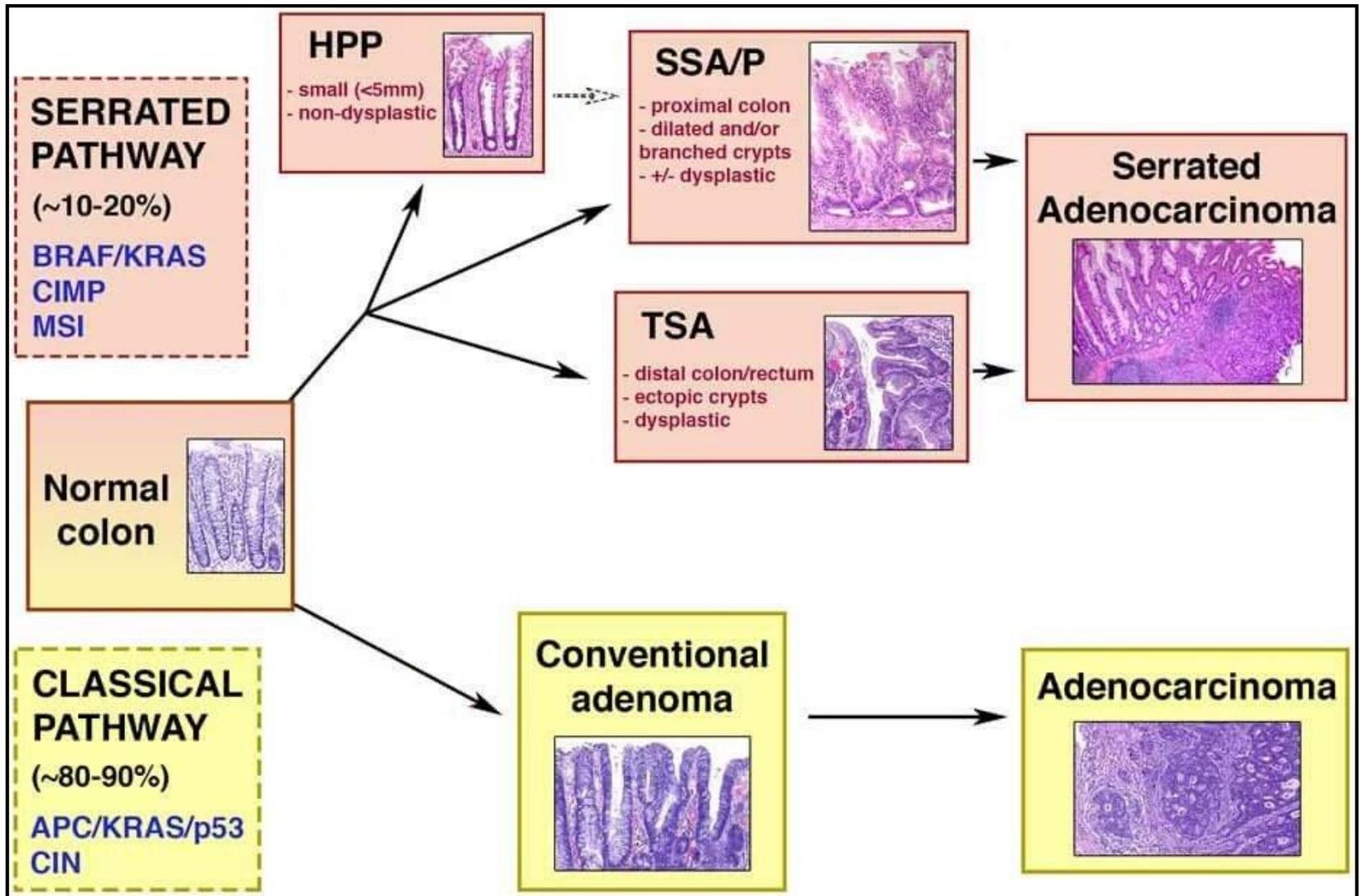
↪ Siegelringzelliges Karzinom: >50% Siegelringzellen

↪ Adenosquamöses Karzinom

↪ Medulläres Karzinom: Polymorphe Zellen, mit diffuses Wachstum, dens lymphoides Infiltrat

↪ Serratiertes Karzinom





Molekulärgenetische Veränderungen Karzinogenese

	Hereditär	Hereditär	Hereditär	Sporadische	Sporadische	Sporadische
Molekulargenetik	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, DCC/SMAD4 P53
Mikrosatelliten Instabilität	HNPCC (Lynch S.)		Missmatch Repair Gen Inaktivierung in Keimzellen	Rechtsseitige Tumoren	De novo Serrated Adenom Muzinöse Karzinom	Missmatch Repair Gen Hypermethylierung

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-Rezistenz)**



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 propria

T1 Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

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

T4 Tumour directly invades other organs or structures^{b,c,d} and/or perforates visceral peritoneum

T4a Tumour perforates visceral peritoneum

T4b Tumour directly invades other organs or structures



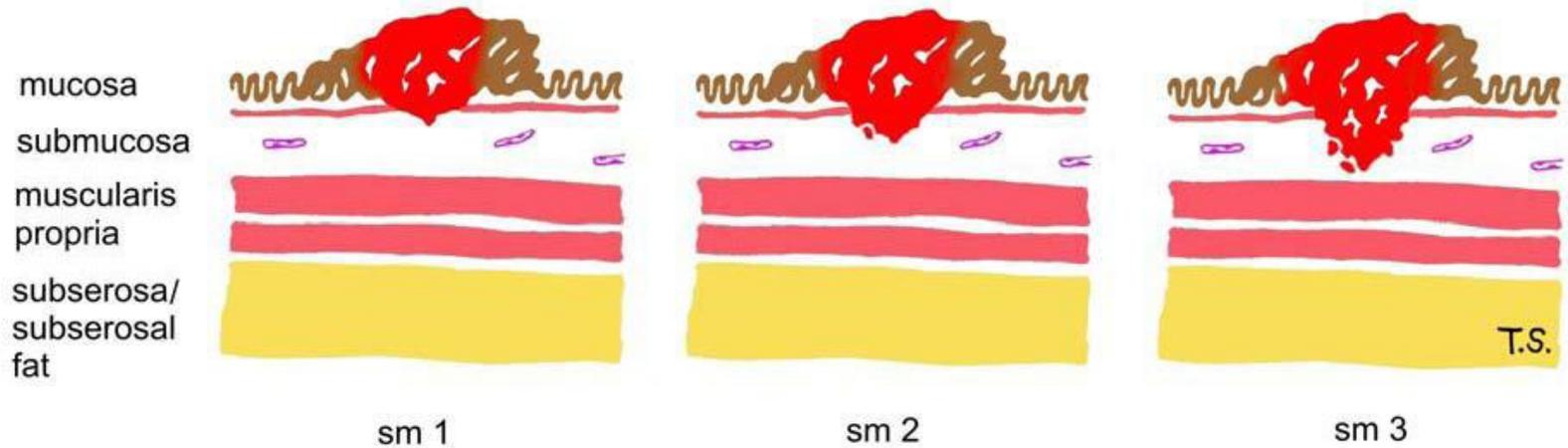
TNM Klassifikation

- ↪ 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%

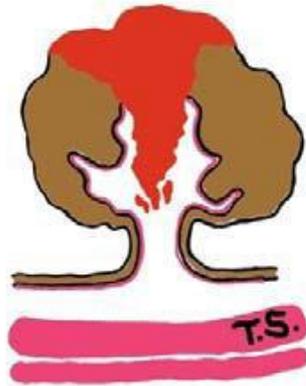
23%

Substaging pT1: Pedunculated Tumors

Haggitt levels



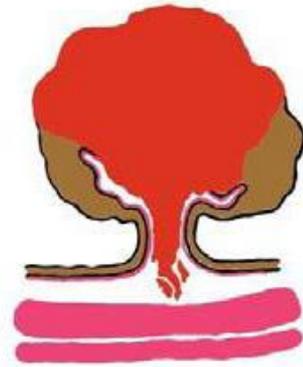
Level 1:
invasion of the
submucosa but
limited to the head
of the polyp



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 = M1 T4



Prognose

↪ Subtyp

↪ Grade

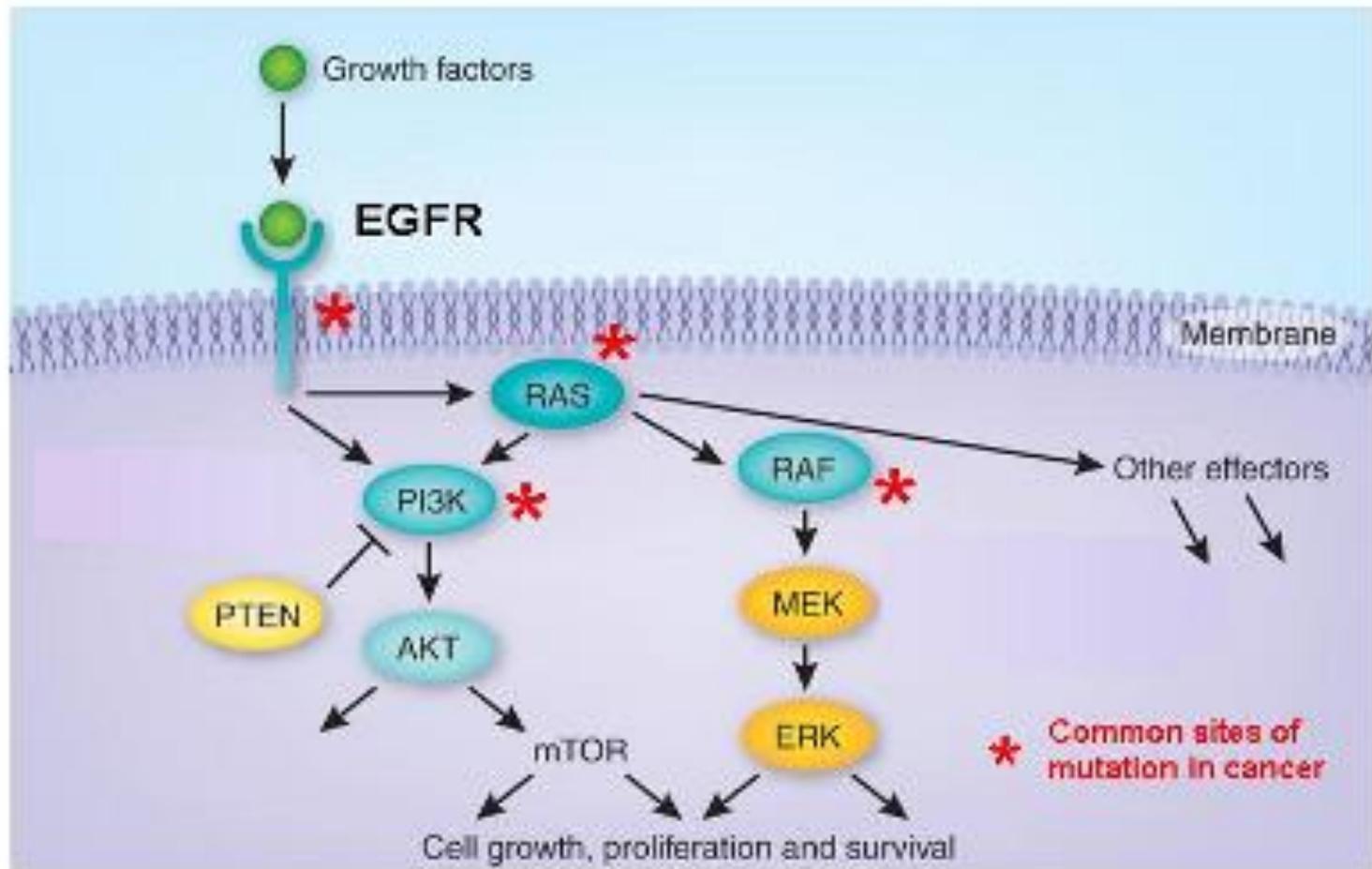
↪ TNM

↪ Tumor budding / Knospung: Anwesenheit von einzelnen Zellen und kleinen Clustern von Tumorzellen an der invasiven Front



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
 - ↳



pharma.sourcebioscience.com



Polypose - Syndrome

↪ Zahlreiche (mehr als 100) Polypen der gleichen Art

↪ Adenomatöse

- ↪ Familiäre 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:** Medulloblastom 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, Abszessen, 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 Plattenepithelkarzinom
 - 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,
- ↪ Hämascos: 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: muzinöse 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

