

K - Allgemeine Onkologie

127. Was ist die Definition der Metaplasie und der Dysplasie, wie ist deren Verhältnis zueinander und welche klinische Beispiele gibt es?

- Unter Metaplasie versteht man eine Umwandlung einer differenzierten Gewebeart oder Zellart in eine andere ebenfalls differenzierte. Es ist das Ergebnis einer reprogramierung auf der Ebene der Reservzelle. Es ist eine reaktive, nicht präkanzeröse Veränderung.
- Dysplasie bezeichnet verschiedene noch reversible Veränderungen von Zellen, Geweben und Organen durch atypische Wachstumsvorgänge und Verlust der Differenzierung, welche mit oder ohne Metaplasie auftreten kann. Es ist eine präkanzeröse Veränderung mit erkennbaren pathomorphologischen Zeichen.
- Die klinischen Beispiele der Metaplasie, ohne Dysplasie:
 - Plattenepithelmetaplasie – in den Duktuli und Drüsen, die sonst mit Zylinderzellen ausgekleidet sind, entsteht nichtverhornendes Plattenepithel.
 - ❖ In Speicheldrüsen-, Pankreas- und Gallengängen oder Prostata- und Endozervikalendrüsen; in den Atemwegen bei Vitamin A-Mangel.
 - ❖ Verhornete Plattenepithelmetaplasie – Leukoplakie; Lippenrot, Mundhöhle, äußere Genitalien, ABER ca. 10-15% ist mit Dysplasie vergesellschaftet.
 - Andere epitheliale Metaplasien:
 - ❖ Apokrine Metaplasie in den Duktuli der Mammæ bei fibrozystischer Mastopathie,
 - ❖ Hürthle–Askenazy–Zell-Metaplasie (oxyphile, onkozytäre Metaplasie) in den Schilddrüsenfollikeln bei Hashimoto-Thyreoiditis,
 - ❖ Intestinale Metaplasie im Magen, Becherzellen vom Dünndarmtyp in den Magendrüsen (PAS+, Alcianblau-, neutraler Muzin)
 - Mesenchymale Metaplasie
 - ❖ Myositis ossificans – durch Trauma der großen Muskeln/Weichteile (reidivierende Mikrotraumata – Reiten, Schießen) hervorgerufener reparativer/reaktiver Prozess.
Folgen:
 - ◆ Zentrale Nekrose – Hämorrhagie,
 - ◆ Proliferation von Fibroblasten/unreifen mesenchymalen Zellen,
 - ◆ Chondroblastäre/chondroide Metaplasie – Entstehung von hyalinen Knorpel,
 - ◆ Osteoblastäre/ossäre Metaplasie – enchondrale Ossifizierung > trabekulärer Knochen >kompakter / lamelärer Knochen,
 - Charakteristischer zonaler Aufbau.
 - ◆ Bei jungen, physikalisch aktiven, erwachsenen Männern im Bereich des Oberschenkels, gluteal, im Bereich der Schultermuskulatur. Differentialdiagnose: extraossäres Chondro- oder osteosarkom.
 - ◆ Kann auch in der Subkutis, in den Faszien oder Sehnen vorkommen (Pannikulitis bzw. Faszitis ossificans).

- Klinischen Beispiele für die Metaplasien mit Dysplasien (erworbene Präkanzerosen):
 - Leukoplakie - in 10 – 15 % mit Dysplasie,
 - ❖ Mundhöhle, Lippenrot, äußere Genitalien, Vorläuferläsion des Plattenepithelkarzinoms (Cc. planocellulare),
 - Barrett-Ösophagus / Ösophagitis,
 - ❖ Das mehrschichtige Plattenepithel wird im Bereich des unteren Ösophagussphinkters durch glanduläre Epithelien mit intestinaler Metaplasie in unterschiedlicher Höhe/Ausdehnung ersetzt. Der gastro-ösophagealer Reflux ist ein notwendiger, doch nicht ausreichender Faktor. Gilt als Präkanzerose für das Adenokarzinom des Ösophagus (10% aller Ösophagealer Tumore).
 - Intestinale Metaplasie vom Dickdarm-Typ
 - ❖ PAS-, Alcianblau+, becherzellen mit sauren Muzinen, oft bei der chronisch atrophischen Gastritis. Präkanzerose für das Adenokarzinom/Siegelringzelligeskarzinom des Magens.
 - Mehrschichtige (verhornende) Plattenepithelmetaplasie der Bronchien.
 - ❖ Bei chronischer Irritation, beim Rauchen > Präkanzerose für das bronchiale Plattenepithelkarzinom.
 - Solare (aktinische) Keratose
 - ❖ An den dem Sonnenlicht/UV-B exponierten Areale der Haut entsteht ein *in situ* Plattenepithelkarzinom. Das Korrelat an den Hautarealen ohne Sonnenexposition ist das Morbus Bowen/Bowenoide papulose, welche an den Genitalien/in der Mundhöhle als rötlicher Fleck entsteht (Erythroplakia Queyrat) ; HPV-16 assoziiert (CDKI-p-16+).
 - Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN).

128. Was ist die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), wie ist ihre Epidemiologie, ihre Pathogenese und ihre klinikopathologische Bedeutung?

- Die zervikale intraepitheliale Neoplasie ist eine Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms. Charakteristisch ist die Entwicklung von Dysplasien im Plattenepithel der Cervix uteri in der squamo-kolumnären Junctionszone (SCJ), in der Übergangszone zwischen dem Platten- zum Zylinderepithel. In der Entstehung spielen Humane Papillomaviren (HPV) eine ursächliche Rolle.
- Die gynäkologische Vorsorgezytologie spielt eine wichtige Rolle in der Vorbeugung des invasiven Karzinoms, denn mit gut organisiertem Screening, die mehrzzahl der Karzinome vermeidbar ist (auf ca. 1 Million CIN kommen 10 000 invasive Karzinome).
- Eine HPV Infektion spielt eine ursächliche Rolle in der Entstehung des Zervixkarzinoms. Infiziert werden die Basalzellen des Epithels, aber erst in den höheren Epithelschichten kommt es zur Virusreplikation. Das morphologische Korrelat einer produktiven Virusinfektion ist die Koilozytose. (durch die Interaktion des Virusproteins E4 mit dem Zytoskelett: muschelartige, vakuolisierte zelle mit verdrängtem Zellkern. Das Virus gelangt nicht in den Körper, aber andere Epithelien (äußere Genitalien, oropharyngeale Schleimhaut) können infiziert werden. Es gibt HPV viren mit hohem Risiko für entstehung eines Karzinoms, sog. high-risk Viren

(Prototypen HPV 16 und 18) und Viren mit niedrigem Risiko sog. low-risk Viren (prototypen HPV6 und 11). 50% aller HPV Infektionen heilt innerhalb des 1 Jahres, 90% im Laufe der ersten 2 Jahre (wenn eine Reinfektion ausgeschlossen wird). Eine persistierende Infektion mit einem high-risk Virustypen (sowie Immunsuppression) bedeuten ein hohes Risiko für die Karzinomentstehung.

- Die Onkogene Wirkung des HPV beruht an der Expressiion der Virusproteine E6 und E7. Der virale E6 (v-E6) bindet an den humanen p53-Tumorsuppressorgen, während v-E7 auf den humanen pRB-Tumorsuppressorgen bindet. Hierdurch wird zum Einen über die bax/bcl-2 Gene die Apoptose gehemmt und zum Anderen durch eine Cylin-E Überproduktion die Proliferation induziert. Drch die Ausbildung des v-E7<>h-Rb Komplexes wird der Feedbackmechanismus zwischen Rb und den zyklinabhängigen Kinase-Inhibitoren (CDKI) getriggert und es kommt zur intrazellulären Anhäufung von p16 (ein Mitglied der CDKI-Familie), dieser kann immunhistochemisch nachgewiesen werden und ist pathognomisch für eine high-risk Virus verursachte Dysplasie. Die onkogene Wirkung von v-E6 / v-E7 kann nur eintreten, wenn die sonst supprimierende Wirkung der vE1/E2-Gene ausbleibt. Dies passiert wenn die sonst zirkuläre virale DNA bricht und in linearem Zusatnd in die menschliche DNA integriert wird. Die Bruchstelle ist meist in der Region vE1/E2, warum diese gene nicht mehr exprimiert werden können. Das onkogene Potential der HP-Viren hängt damit von ihrer Fähigkeit ab, ob sie in die menschliche DNA integriert werden oder ob sie als zirkuläres Episom im Zytoplasma bleiben (intranukläere vs zytoplasmatische Signale in FISH). Werden sie in das manchliche Genom integriert drohen progressive CIN und invasives Zervixkarzinom, bleibt die virale DNA episomal entstehen Warzen, Papillome oder Kondylome). In einigen Virustypen kann die Affinität von vE6 / vE7 zu den TSG unterschiedlich sein, was auch ihr onkogenes Potential beeinflussen kann.
- Das klinikopathologische Monitoring der HPV-assoziierten Läsionen der Zervix:
 - Gynäkologie: jährliches zytologisches Screening der SCJ. Die zytologischen Befunde werden in der Welt nach den Bethesda-Kriterien (in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur III) eingeteilt:
 - ❖ ASCUS – 'atypical squamous cells of unknown significance – Wiederholung des Abstriches (MN III: PAP II-p/g).
 - ❖ L-SIL 'low squamous intraepithelial lesion' (spiegelt histologisch CIN-I) (MN III: PAP IIID1). Obwohl 80 % durch high risk HPV / HPV16 verursacht wird, nur etwa 10 % der Läsionen werden progredient.
 - ❖ H-SIL 'high squamous intraepithelial lesion' (spiegelt CIN-II/III / Ca *in situ*)(MN III: PAP IIID-2/PAP IVa-p/g). In nahezu 100 % durch high risk HPV verursacht, 70% persistiert oder wird progredient, zählt als Präkanzerose, erweiterte Diagnostik wird benötigt: Kolposkopie, Histologie.
 - Kolposkopie: Beurteilung der Zervix in 2 – 10 x Vergrößerung, Lokalisierung der Läsion: Mosaik, Leukoplakie, Lugol - / Schiller+ Areale (Jodprobe), Essigprobe.
 - Biopsieentnahme aus dem suspektem Areal:
 - ❖ Histologie: dysplastische Zellen im unteren Epitheldrittel (1/3): CIN I; dysplastische Zellen bis 2/3 des Epithels: CIN II, dysplastische Zellen in der

gesamten Epithelbreite (3/3): CIN III. Die CIN-III (mit intakter Basalmembran entspricht dem *in situ* Karzinom.

- Konisation (LEEP/LEETZ): bei CIN-III wird eine Konisation durchgeführt. Dabei entfernt man ein konusförmiges Gewebestück aus dem unteren Drittel der Zervix mit Erfassung der SCJ. Es ist in einem eine diagnostische und bei nicht-invasiven Läsionen auch eine therapeutische Maßnahme (Entfernung *in toto*). Zunehmend verlässt man die Messerkonisation zugunsten der Konisation mit einer Elektroschlinge (LEEP: Loop Electrical Excision Procedure; LLETZ: 'large loop excision of the transitional zone) die die schonendere Gewebentnahme darstellt.
 - ❖ In zahlreichen Instituten wird eine Biopsieentnahme nicht durchgeführt; eine Konisation erfolgt nach wiederholten positiven PAP-Abstrichen/HSIL und dem Nachweis einer high-risk HPV-Infektion. In Deutschland führt man zunehmend sog. Dysplasie-Sprechstunden ein, um eine differenzierte Behandlung der Patientin zu ermöglichen.
- HPV-Impfung: Eine Impfung gegen die HPV-Typen 6/11 (Verrucae, Kondylome) bzw. HPV 16/18 (Zervixkarzinom) steht bereit (Gardasil u. Cervarix). Es wird die Inzidenz der Läsionen durch die o.g. Typen gesenkt und insbesondere die HSIL-Rate durch HPV16/18 vermindert, aber die Impfung bietet keinen Schutz gegenüber den anderen HPV-Typen.

129. Was sind die allgemeinen Tumorbegriffe-Definitionen, wie ist die Einteilung der Tumore, ihre Nomenklatur und die Epidemiologie?

- Eine Geschwulst ein Gebilde, das sich in einem Organ durch krankhaftes Zellwachstum gebildet hat. Es entsteht durch einen unterschiedlich ausgeprägten Verlust über die Kontrolle des Zellwachstums und führt zu neu gebildetem Gewebe (Neoplasie=*gr. neoplasia*). Eine Neoplasie kann gut und bösartig sein. Man verwendet auch die Begriffe Tumor (=Geschwulst) oder auch aus dem griechischen 'oncos' das Wort für die Onkologie, das Fachgebiet der Medizin, die sich mit tumorösen Erkrankungen beschäftigt.
- Die Tumore werden in zwei große Gruppen, nämlich in benigne(gutartige) und maligne (bösartige) eingeteilt. Hauptmerkmale:

Benigne Tumoren	Maligne Tumoren
1.a. zytologisch-histologisch ähnelt er dem Ursprungsgewebe	1.b. zytologisch-histologisch ähnelt er wenig dem Ursprungsgewebe
2.a. umschriebenes Wachstum, häufig gekapselt	2.b. infiltratives - invasives Wachstum
3.a. nach vollständiger chir. Esekktion bildet keine Rezidive	3.b. Lokalrezidive sind auch nach Exzision häufig
4.a. bildet keine Metastasen	4.b. bildet metastasen (diskontinuierliche Streuung)

Die oben genannten Kriterien sind typisch, aber nicht ausschließlic:

- Das Pleomorphe Adenom der Speicheldrüsen ist zwar gekapselt, bildet trotzdem wegen der Psudopodien häufig Rezidive.
- Es gibt Semimaligne Tumore, die langsam wachsen und bei inkompletter Entfernung rezidivieren können ohne, dass sie (oder sehr spät) Metastasen bilden (z.B. Karzinoidtumore).
- Das sicherste Zeichen der Malignität ist die Metastasierung.
- Die Tumore bestehen aus tumorösem Parenchym und nicht tumorösem bindegewebigem Stroma.
 - Die Namen der benignen Tumore bestehen in der Regel im ersten Teil aus dem Wort für das Ursprungsgewebe und dem Zusatz '-om'. Es gibt allerdings auch viele Ausnahmen wie z.B. Lymphom, Mesotheliom, Melanom, die maligne Tumoren der lymphatischen, der mesothelialen und der melanozytären Zellen bezeichnen.
 - Auch in der Nomenklatur der malignen Tumore nimmt man Bezug auf das Ursprungsgewebe bzw auf den epithelialen (Karzinom) oder mesenchymalen (Sarkom) Ursprung. Hier gibt es auch viele Ausnahmen (s.o.). Mit dem umgangssprachlich benutzte Begriff 'Krebs' 'Karzinom' (leitet sich vom lat. cancer/ gr. karkinos = Krebs ab) sind medizinisch strenggenommen nur die malignen epithelialen Tumore gemeint.
 - In beiden Gruppen kann die Nomenklatur auf die mikroskopische Erscheinung (Syringozystadenoma papilliferum; Sieglingzellkarzinom; muzinöses Karzinom) oder auf die makroskopische Besonderheit (Rhabdomyosarcoma botryoides) hinweisen, oder alte und neue Nomenklatur werden parallel benutzt (z.B. Zylindrom vs. Adenoid-zystisches Karzinom; Lymphoepitheliom vs. Transitionalzelliges Karzinom).
 - In seltenen Fällen sind Tumore nicht nach dem Ursprungsgewebe sondern nach der Besonderheit des umgebenden Stromas benannt. Das Stroma, das die Tumore umgibt ist in der Regel reich an Kollagen. Man nennt dies Desmoplasie/desmoplastisches Stroma. Tumore, die im Stroma ein besonders hohen Gehalt an Kollagen beinhalten und dadurch ein charakteristisches Aussehen (z.B. Orangenhaut bei Mammakarzinom, Liniitis plastica beim Magenkarzinom) bekommen nennt man szirrhöse Karzinome (Carcinoma scirrhosum).

2. Tabelle. Nomenklatur der Tumore

	Benigne	Maligne
I. Tumore, die aus einer Zellart, aus einem Keimblatt ausgehen		
A. Mesenchymale Tumoren		Sarkome
1. Bindegewebige Tumore	Fibrom	Fibrosarkom
	Lipom	Liposarkom
	Chondrom	Chondrosarkom
	Osteom	Osteosarkom
2. Endothel und seröse Häute		

Blutgefäße	Hämangiom	Angiosarkom
Lymphgefäße	Lymphangioma	Lymphangiosarkom
Synovia		Synoviales Sarkom
Mesothel		Mesotheliom
Hirnhäute	Meningeom	
3. Blutzellen		
Hämatopoetische und lymphoide Zellen		Leukämien Lymphome
4. Muskelgewebe		

Glatter Muskel	Leiomyom	Leiomyosarkom
Quergestreifter Muskel	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
B. Epitheliale Tumore		
1. mehrschicht. Plattenepithel	Plattenepitheliales Papillom	Plattenepithelkarzinom
2. Basalzellen		Basalzellkarzinom
3. Drüsenepithel	Adenom	Adenokarzinom Muzinöses Karzinom
	Papillom	Papilläres Karzinom
	Zystadenom	Zystadenokarzinom

4. Neuroektoderm	Naevus	Melanom / Melanokarzinom
5. renale Tubulusepithelien	tubuläres Adenom	Hypernephrom o.. Hellzelliges Nierenzellkarzinom
6. Leberzellen	Leberzelladenom	Hepatozelluläres Karzinom.
7. Urothel	Transitionalzelliges Papillom	Transitionalzelliges Karzinom
8. Trophoblast / Plazenta	Blasenmole	Choriokarzinom
9. Keimzellen		Seminom / Dysgerminom embryonales Karzinom
II. Mehr als ein Zelltyp- ein Keimblatt		
1. Speicheldrüse	Pleomorphes Adenom	

2. Nierenanlage		Wilms-Tumor Adenomyosarcoma renis
III. mehr als ein Zelltyp, mehrere Keimblätter		
1. Totipotente Keimzellen o. embryonales Geweberest	Reifes Teratom / Dermoidzyste	Unreifes teratom (teratoma embryonale)

- Es sind keine richtigen Tumore, aber sie benehmen sich als solche:
 - Choristom. Ektopes Gewebe (z.B. Pankreasgewebe im Meckelschen Divertikel; Aprikosow-Tumor/myoblastisches Myom in der Mundhöhle)
 - Hamartom. Desorganisiertes Gewebe bestehend aus den Zellen der gegebenen anatomischen Lokalisation. (z.B. fokale noduläre Hyperplasie /FNH/ - Leber).

- Globale Daten bezüglich der Morbidität und Mortalität der malignen Tumore (WHO-2012) – geographische und Rassenunterschiede:
 - Ca.14 Millionen Neuerkrankungen, 8,2 Millionen Tote.
 - 60 % der Neuerkrankungen und 70 % der Krebsstreblichkeit bezieht sich auf Asien, Afrika, mittel- und Südamerika
 - Nach der tendens und der bevölkerungsstatistik wird in den kommenden 2 jahrzehnten die Zahl der neuerkrankungen um 70% steigen.
 - Für 1/3 der tumorbedingten Mortalität sind 5 Umwelt-/Ernährungsfaktoren verantwortlich:
 - ❖ Hohes Körpergewicht,
 - ❖ Geringer Verzehr von Obst und Gemüse
 - ❖ Geringe körperliche Aktivität
 - ❖ Rauchen
 - ❖ Alkohol
 - Organbezogene Morbidität bei Frauen und Männern:
 - ❖ Frauen: Brust – 26 %, Lunge – 14 %, kolorektales Karzinom (CRC) – 10 % = 50 %.
 - ❖ Männer: Prostata – 25 %, Lunge – 15 %, CRC- 10 % = 50 %
 - ❖ An der 4. und 5. Stelle sind bei Männern das Magen- und Leberkarzinom; bei Frauen das Zervix- und Magenkarzinom.
 - Allgemeine Mortalitätsdaten (Million-M/év), organbezogen, beide Geschlechter:
 - ❖ Lunge (1.59 M), Leber (0.75 M), Magen (0.73 M), CRC (0.69 M), Brust (0.52 M)
 - Die meisten malignen Erkrankungen entstehen nach dem 55 Lebensjahr. Sie sind die führende Todesursache bei Frauen zw. 40 – 80 Jahre, bei Männer zw. 60 – 80 Jahre.
 - In USA sterben 2x so viele an Lungenkrebs wie in Japan, dafür streben in Japan 7x mehr an Magenkrebs. In Neuseeland beträgt die Morbidität für das Melanom das 6x der Morbidität in Island. In USA beträgt die Inzidenz des Prostatakarzinoms in der schwarzen doppelt so viel wie in der weißen Bevölkerung.
 - Tumore des Kindesalters (mit sinkender Häufigkeit): akute Leukämien, Hirntumore, PNET / Ewingsarkom, Osteosarkom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, Retinoblastom, Rhabdomyosarcom, Hepatoblastom.

130. Biologische Merkmale der Tumoren –I. Differenzierung vs. Anaplasie. Was sind die zytologischen Zeichen der Anaplasie?

- Die Grundlage der mikroskopischen Diagnostik der benignen, der präkanzerösen und der malignen Veränderungen beruht darauf, dass die gestörte/verminderte Zelldifferenzierung, sprich die Dysplasie (ungeordnetes Wachstum) lichmikroskopisch erkennbare charakteristische Merkmale hat. Die Dysplasie bietet ein breites Spektrum der Dedeiffernzierung, wobei an einem Ende die normale Differenzierung und am anderen Ende die Anaplsie (Durcheianender, Verlust der Differenzierung) steht. Die pathomorphologische Diagnostik ist in der regel in der Lage den genauen Dysplasiegrad und die eindeutige Malignität zu bestimmen, wobei sie nicht nur die

zytologischen sondern auch die histologischen Merkmale untersucht. Morphologische Zeichen der Dysplasie- Anaplasie:

- Kernmorphologie
 - ❖ Kernvergrößerung, unregelmäßige Form, Kerneinkerbungen, Chromatinanhängsel/-appendizes.
 - ❖ Das Verhältnis Euchromatin vs Heterochromatin kann steigen (Euchromatinisierung, in diploiden Kernen).
 - ❖ Hyperchromasie: hyperdiploide /aneuploide Tumorzellen mit erhöhtem DNA-Gehalt, sie binden mehr Hämatoxylin und die Kerne erscheinen dunkler, mit vergrößerter Struktur.
 - ❖ Häufige z.T. atypische Mitosen (tripolare - multipolare).
 - ❖ Riesenzellen: große, polymorph-mehrkernige Zellen, (z.B., Sternberg-Reed Zellen im Hodgkin-Lymphom). Mehrkernige Riesenzellen ohne Kernpolymorphie können auch in benignen Veränderungen entstehen (z.B.. Langhans-Zellen, Touton-Zellen).
- Nucleolusmorphologie
 - ❖ große, multiple Nukleoli. Ursache: durch vermehrtes Wachstum und erhöhter Proteinsynthese werden die rDNA-Abschnitte aktiviert (NOR; Chr. 13, 14, 15, 21, 22).
- Kern-Zytoplasma-Relation ist vermindert ($1/4-6 > 1/1$)
- Zytoplasmatische Basophilie (erhöhter rRNA-Gehalt, erhöhte basische (Hämatoxylin)-Bindung).
- Zellpolymorphismus. Große Variabilität in Zellgrößen und -Formen.
- Histologische Unordnung z.B. fehlende Ausreifung in mehrschichtigen Epithelien, Verlust der Polarisation.
- Die morphologischen Zeichen der Dysplasie/Anaplasie können bei der Diagnostik durch immunzytologische/immunhistologische Untersuchungen ergänzt werden (Wachstumsfaktoren, Hormonrezeptoren, Proteine spezifisch für eine genetische Abberation oder aberrante phenotypische Expression).

131. Biologische Merkmale der Tumore –II. Tumorwachstum – Proliferation. Was sind die Kriterien der Tumorzellklonalität und wie kann man sie untersuchen?

- Eine polyklonale Proliferation bedeutet, wenn multiple basale/ruhende Zellen eines Gewebes aufgrund eines erhöhten Bedarfs/Stimulus gleichzeitig in den Zellzyklus eintreten. So entsteht eine Zellpopulation, die aus multiplen einzigartigen Zellen (mehreren Klonen) besteht. Eine solche polyklonale Proliferation ist z.B. die glandulär-zystische Endometriumhyperplasie, die benigne Prostatahyperplasie, die folliculäre Hyperplasie des Lymphknotens (humorale Immunantwort), die parakortikale Hyperplasie. Die polyklonale Proliferation ist für die Tumore nicht charakteristisch.
- Eine monoklonale Proliferation geht von einer Zelle (einem Klon) aus. Diese Zelle erlangt durch Mutation/genetische Abberation einen Proliferationsvorteil, sie wird immortalisiert und sie teilt sich permanent. Dies führt zu einer monoklonalen Zellpopulation, welche für die Tumore (benigne und maligne) pathognomisch ist. Die

erste immortalisierte Zelle nennt man Tumorstammzelle (cancer stem cell /CSC/; tumor initiating cell T-IC); diese Zellen kann man in Nacktmäuse übertragen, wo sie zum ungehemmten Tumorwachstum auf unbestimmte Zeit führt. Die CSC / T-IC sollte man nicht mit dem Tumovorläuferzelle (T-PrC) verwechseln, welche zwar die monoallelische Tumorsppersorgen (TSG)-Abberation in sich trägt, aber alleine zum Tumorwachstum nicht ausreicht. Dies wird bei den Tumovorläuferzellen durch Verlust der Heterogenität/Heterozygotie (LOH, bi-allelische Schädigung) erreicht, wodurch die CSC / T-IC entsteht. Diese Beobachtung beruht auf den Untersuchungen der Tumoren des Kindesalters, die viele Erkenntnisse und Beweise für diese theorie lieferten.

- Die Untersuchung der Klonalität eines Gewebes kann auf unterschiedliche Weise erfolgen:
 - X-Chromosom gebundene polymorphe Marker.
 - ❖ Keine Zell- oder Gewebsspezifische Untersuchung, kann aber nur in Frauen (bzw. bei der seltenen XXY - Klinefelter Konstellation) durchgeführt werden (theoretische Grundlage: Lyonisierung).
 - ❖ Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase- und Restriktionsfragment-Polymorphismus (RFLP), variable number tandem repeat (VNTR) Analyse – humanes Androgenrezeptor-(CGC)_n-Assay / HUMARA –Tests.
 - Zelllinien- / gewebsspezifische Untersuchungen.
 - ❖ Umlagerung der Immunglobulin-Schwerkette (IgH-R) – molekularer Test
 - ❖ T-Zell-Rezeptor gamma Genrearrangement (TCR γ -R) – molekularer Test.
 - ❖ κ / λ Leichtkettenexpression – Immunhisztochemie
- Obwohl der monoklonale Ursprung der Tumoren als Dogma gilt, das heißt nicht, dass im Laufe der Zeit die Tumore keine weiteren Klone ausbilden. Sie entstehen durch neue Mutationen, was wiederum zu einer klonalen Evolution/Selektion in den (malignen) Tumoren führt. Als Ergebnis dessen können wir zum gegebenen Zeitpunkt immer nur den erfolgreichsten Klon (den Tumorklon, der sich am besten an die Mikroumgebung angepasst hat), der auch in größter Anzahl im Tumorgewebe vorliegt nachweisen. Multitarget iFISH, LOH, SNP und WGS Methoden können heutzutage auch Subklone des Tumors identifizieren und führen zu intensiven wissenschaftlichen Diskussionen, da sie die Erfolge der zielgerichteten Therapien/targeted therapy in Frage stellen. .

132. Biologische Merkmale der Tumore –II. Tumorwachstum- Proliferation -B. Wie ist die Tumorkinetik und wie kann man sie messen?

- Die klinisch / radiologisch detektierbare TumorgroÙe liegt bei 10^9 Zellen, was ca 1g Tumorgewicht entspricht Wenn man im Schnitt 3 Tage für die Vollendung des Zellzyklus berechnet (+ G₀ Stand), dann 10^9 (= 2^{30}) Zellen entstehen nach 30 Zellteilungen, sprich in 90 Tagen. Nach weiterem exponentiellen Wachstum entstünde nach 90 Tagen 1kg, nach weiteren 90 Tagen 1000 kg (1 Tonne) Tumorgewebes. Da dieses mathematische Modell in der Realität nicht standhält, ist es offensichtlich, dass die Tumoren nicht exponentiell wachsen. Klinikopathologische / epidemiologische

beobachtungen beweisen, dass die Entstehung symptomatischer Tumore (in nicht immunsupprimierten Personen) lange Jahre in Anspruch nimmt. (z.B., von der high-risk HPV Infektion bis zur Entstehung einer CIN-III / CiS und eines invasiven Zervixkarzinoms vergehen 10 – 15 Jahre). Gründe für das nicht-exponentielle Tumorwachstum:

- Die Zellen verbleiben unterschiedlich lange in der G₀ Phase.
- Die Tumorzellen sind in der Lage sich auszdifferenzieren (z.B., Hypernephrom, Neuroblastom, Metastase eines Melanoms).
- Anti-Tumor Immunreaktion des Betroffenen.
- Es ist bekannt, dass es Tumore gibt (z.B. kleinzelliges Lungenkarzinom, Burkitt-Lymphom) deren Proliferationsfraktionen (Zellen, die sich im Zellzyklus befinden) sehr hoch (über 80%) sein kann, und auch Tumore (z.B. Prostatakarzinom, CRC) mit wesentlich geringer Proliferationsfraktion, wobei das Tumolvolumenwachstum sich in beiden Fällen wenig unterscheidet. Dies unterstützt auch die biologische Theorie das das netto-Zellwachstum nicht nur durch hohe Proliferation/normale Sterberate, sondern auch durch geringe Proliferation/verminderte Sterberate erreicht werden kann.
- Da die klassischen onkotherapeutischen Behandlungen nur auf die proliferierenden Zellen wirken, ist es sinnvoll die Proliferationsfraktion (PR) oder die Apoptoserate (APO). Hierzu kann man flow zytometrische (FC), immunhistochemische (IHC) und in situ molekulare (ISM) Methoden anwenden.
 - Proliferation: Brom-Deoxyuridin (BrdU) Markierung, (FC); DNA-FC – S/G₂+M Fraktion-Bestimmung; Ki-67 (mib-1; wird während späte G₁ bis frühe G₂-Phase exprimiert) IHC-Färbung.
 - Apoptose: 3'-OH-Endmarkierung / TUNEL – Deoxynucleotidyl Transferase dUTP nick end labeling; BCL-2 (IHC).
 - Zweifarbige Fluoreszenz BrdU vs. TUNEL Markierung, mit der FC kann man gleichzeitig die PR vs APO Zellrate bestimmen. Kann auch unterm Mikroskop mit zweifarbigen chromogenen Ki-67 vs TUNEL / BCL-2 Färbung durchgeführt werden.
- Wir können drei Zellpopulationen unterscheiden:
 - Proliferierende: BrdU⁺, Ki-67⁺, BCL-2⁺, TUNEL⁻
 - Ruhende: BrdU⁻, Ki-67⁻, TUNEL⁻
 - Absterbende (APO-veurteilte): BrdU⁻, Ki-67⁻, BCL-2⁻, TUNEL⁺
- Aneuploidie: unpaare Vermehrung des diploiden DNA-Gehalts einer Zelle, wird durch den DNA-Index beschrieben (DI; Verhältnis Tumor-DNA/diploide DNA). Eine Aneuploidie entsteht beim Tumorwachstum als Folge von fehlerhaften Mitosen, kann hypo- oder hyperdiploid sein. Eine Aneuploidie weist auf einer geringe Differenzierung des Tumors hin und ist meist ein schlechtes prognostisches Faktor. Es gibt aber auch seltene Fälle z.B. beim prä-B-Zell akuten lymphoblastären Leukämie (prä-B-pALL) mit mehr als >50 Chromosomen in der Zelle bzw. einem DI >1.15 (30 % der Fälle) und diese Gruppe stellt die prognostisch günstigste Gruppe dar (hoch hyperdiploide – HHD-pALL).

133. Welche sind die Mechanismen, die Typen und die klinischen Beispiele der lokalen und der metastatischen Tumorausbreitung?

- Die lokale und die metastatische Tumorausbreitung ist eine Eigenart der malignen Tumore und hängt mit der Fähigkeit zum invasiven Wachstum zusammen.
- Tumorangiogenese. Die Voraussetzung ist die Tumorstreuung, deren Voraussetzung wiederum die Tumorneovaskularisation, die Einsprossung/Neuentstehung von Tumorgefäßen, nachdem die Tumorgroße 1-2mm ($1-2 \times 10^9$ Tumorzellen) übersteigt, wenn die Diffusion zur Tumorzellernährung nicht mehr ausreicht. Die Vaskularisierung der malignen Tumore unterscheidet sich von der des normalen Gewebes (dichte, verzweigte, ekstatische Gefäße etc.) Mediatoren der neovaskularisierung:
 - Von den Tumorzellen gebildeten basischen Fibroblast- bzw. Endothel-Wachstumsfaktoren (bFGF, VEGF).
 - Durch die Makrophagen gebildetes TGF- α .
- Invasion der extrazellulären Matrix (ECM).
 - Bindung an die Komponenten des ECM.
 - ❖ Erhöhte Expression der Rezeptoren (z.B. Fibronectin, Laminin).
 - ❖ Verlust der Rezeptorpolarität (z.B. an epithelialen Zellen).
 - ❖ Lösen der Bindung Epithelzelle – ECM Integrin, was eine Apoptoseresistenz nach sich zieht.
 - ❖ Deregulierung von intrazellulären Adhäsionsmolekülen, z.B. (E)-Cadherin / Catenin.
 - ECM Degradierung
 - ❖ Durch Tumorzellen / Entzündungszellen / Fibroblasten gebildete proteolytische Enzyme, z.B:
 - ◆ Typ IV.-Kollagenase / Metalloproteinase-9 (MMP9: Degradierung der epithelialen oder vaskulären Basalmembran), Urokinase, Katepsin B.
 - Tumorzellmigration in der ECM:
 - ❖ Durch die chemotaktische Wirkung der durch die Tumorzellen / Makrophagen gebildeten Zytokine und des Degradationsprodukts der ECM.
- Vaskuläre Disseminierung (Invasion – Verankerung / 'enchorage' / 'homing')
 - Die Tumorzellen nutzen bei der vaskulären Invasion die selben Mechanismen, mit denen sie sich aus der Bindung der Basalmembran befreit haben (proteolytische Enzyme, etc.) So entsteht die lympho- und hämatogene Streuung und als ihre Folge das diskontinuierliche Tumorwachstum (Metastasenbildung).
 - Die Verankerung an das Endothel/Gefäßwand ist kompliziert und läuft häufig über spezifische Expressionen von Adhäsionsmolekülen ab (CD44, CXCR4, CCR7).
- Beispiele für die Metastasen:
 - Lymphogene Ausbreitung. Führt zu Metastasen in den regionalen Lymphknoten, kann später auch die hämatogene Streuung beeinflussen. Die Untersuchung des Wächterlymphknotens/Sentinell-LK (dem Tumor nächstgelegene LK, der erste im Abflussgebiet) – tumorbefallen oder nicht - entscheidet über weiteres chirurgisches

Vorgehen bzw über Therapiefolgen/Prognose. Besondere klinikopathologische Formen:

- ❖ *Lymphangitis carcinomatosa* (Ausbreitung des Tumors in den kleinen Lymphgefäßen an den Oberflächen der serösen Häute, weißliche, netzartige Musterung),
- ❖ *Carcinosis peritonei / pleurae / pericardii* (multiple 1-10 mm große weiße Tumorknötchen an den serösen Häuten); Differentialdiagnose der Peritonealkarzinose: Fettgewebnekrose, Fremdkörpergranulom, peritoneale Tuberkulose.
- ❖ *Pseudomyxoma peritonei*; Peritoneale Ausbreitung eines muzinösen Karzinoms (Appendix, Ovar) mit exzessiver Schleimbildung.
- Hämatogene Ausbreitung (über dünnwandige Venen). *Cava-Typ*: Kopf-Hals- bzw. Nieren/Nebennieren-, Urogenitaltumore und Sarkome *Porta-Typ*: Streuung der GI-Tumore über die Vena portae mit Entstehung von Lebermetastasen.
- Die beiden genannten Metsatsentypen können nicht mit 100% Sicherheit das Streuungsmuster eines malignen Tumors vorhersagen, jede anatomische Lokalisation ist möglich, aber die Erfahrung zeigt, dass Metastasen in der Milz und in der Skelettmuskulatur praktisch nicht vorkommen.
- Bekannt sind typische Primarius-Metastase-Kombinationen, es sind frühe Ereignisse, oft stellt die Metastase das erste klinische Symptom dar.
 - ❖ Lungenkarzinom/narbenkarzinom (periferes Adenokarzinom) – Metastase des Frontallappens,
 - ❖ Siegelringzellkarzinom / muzinöses Magenkarzinom – uni-/ bilaterale Ovarialmetastase – Krukenberg Tumor
 - ❖ Magenkarzinom – supraclaviculärer LK
 - ❖ Prostatakarzinom – Lumbale osteosklerotische Wirbelkörpermetastase
 - ❖ Lobuläres Mammakarzinom – Ovarmetastase.

134. Welche genetische Funktionen sind bei der Genfamilien, die für die Tumorgnese verantwortlich sind, betroffen?

- Proto-Onkogene
 - wachstumsfördernde,
 - apoptosehemmende,
 - DNA-Reparatur-hemmende Funktionen.
 - ❖ Es sind 'gain-of-funktion'-Mutationen (Proto-onkogen > Onkogen), sie führen zum unkontrollierten Zellwachstum, diese Mutationen sind dominant.
- Tumorsuppressor-gene (TSG)
 - Hemung des G₀/G₁ –Übergangs (der Ruhezustand der zelle wird bevorzugt),
 - Unterstützung der Apoptose,
 - Stimulation der DNA-Reparatur
 - ❖ Es sind 'loss-of-funktion'-Mutationen, sie führen zu Deregulation und ungehemmten Zellwachstum. Diese Mutationen sind rezessiv, deshalb führen monoallelische Schäden nicht zum sofortigen Funktionsverlust (es gibt Ausnahmen, z.B. p53).

- DNA-Reparaturgene (DRG)
 - Korrektur der DNA-Replikationsfehlern vor dem G₀/G₁ -Übergang,
 - In den Mikrosatellitenregionen (MS) das Aufrechterhalten der physiologischen Tandemwiederholung (TRN).
 - Eigentlich sind es TSG-Funktionen, aber das spezifische molekulare Mechanismus berechtigt die gesonderte Gruppe.
 - ❖ Es sind 'loss-of-function'-Mutationen, sie erlauben eine Anhäufung der DNA-Fehler in den proliferierenden Zellen (Mutator-Phenotyp). Der molekulare marker ist die Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Auch diese Mutationen sind rezessiv.
- Zusammenfassend führen folgende zellphysiologische Veränderungen zum malignen Phänotyp:
 - Selbstversorgung mit dem Wachstumsstimulus ('self-sufficiency').
 - Vermeidung der Apoptose.
 - Fehlende Sensitivität gegenüber wachstumshemmenden Faktoren.
 - Geschädigte DNA-Reparatur.
 - Fähigkeit zur unbegrenzten Zellteilung ((TTAGGG)_n Telomer – Telomerase).
 - Fähigkeit zur Induktion der Angiogenese.
 - Fähigkeit zur Invasion / Infiltration und Metastasierung.
 - Umgehung des Immunsystems.

135. Welche sind die Methoden der Protoonkogen-Transformation und deren molekulare onkopathologische Beispiele?

- Wachstumsfaktor (GF) > (Über)expression - autokrine Stimulation
 - PDGF-β / c-sis -- Astrozytom, Osteosarkom
 - FGF / c-hst-1 -- Magen-, Brust-, Blasenkarzinome, Melanom
- Wachstumsfaktor-Rezeptor (GFR) > (Über)expression / konstitutionelle Aktivierung
 - EGF-R Familie
 - ❖ ERB-B1 --Plattenepithelkazinom der Lunge, Gliome
 - ❖ ERB-B2 /HER2 -- Brust und Ovarumtore
 - Neurotrophic Tyrosin Kinase-R - RET -- MEN-2A, MEN-2B, fam. medulläres Schilddrüsenkarzinom
 - PDGF-R -- Gliome
 - FGF-R3 -- Multiples Myeloma / t(4;14) /
 - SCF(Stammzell-Faktor)-R) / c-kit -- gastrointestinaler Stromatumor (GIST)
- Proteine in der Signaltransduktion
 - GPT bindendes und hydrolysierendes Protein– p21
 - ❖ K-RAS -- Lunge-, Dickdarm-, Pankreastumore
 - ❖ H-RAS -- Blasen-, Nierentumore
 - ❖ N-RAS -- Melanom, haematologische Neoplasien (z.B. ALL)
 - RAS Signaltransduktion
 - ❖ BRAF / MAP-Kinase -- Melanom
 - WNT Signaltransduktion – β-Catenin -- Hepatoblastom, Hepatozelluläres-Ca

- Nicht-Tyrosinkinase
 - ❖ ABL -- chr. myeloische Leukämie (CML), akute lymphoblastäre Leukämie (ALL)
- Transkriptionsfaktoren
 - ❖ C-MYC -- Burkitt-Lymphom
 - ❖ N-MYC -- Neuroblastom, kleinzelliges Lungenkarzinom
- Zellzyklus-Regulatoren
 - ❖ CYCLIN D1 -- Mantelzelllymphom (MCL)
 - ❖ CDK4 -- Melanom, Glioblastom, Sarkom
- Wege der Proto-Onkogen > Onkogen Transformation:
 - Durch eine Translokation gelangt das Proto-Onkogen im neuen Lokus
 - ❖ unter starken und kontinuierlichen Einfluss eines Promotors,
 - ◆ Burkitt-Lymphom: t(8;14) – C-MYC; follikuläres Lymphom: t(14;18) – BCL-2, Mantelzelllymphom: t(11;14) – CYCLIN D1.
 - ❖ Entgeht einer früheren Suppressorwirkung,
 - ❖ Durch Genfusion entsteht ein Chimer –Gen/mRNA/’gain-of-function’-Protein. CML, ALL – t(9;22); APL – t(15;17); AML – t(8;24); pALL – t(12;21),
 - Genamplifikation - zytogenetisch durch HSR-Chromosomen („homogeneously staining region“) und Satellitenchromosomen („double minutes“, DM) nachzuweisen
 - ❖ N-MYC - Neuroblastom,
 - ❖ HER-2 - Brust / Ovariumtumore
 - Punktmutation
 - ❖ K-RAS – c12, c13, c61 – Kolorektales Karzinom, Adenokarzinom der Lunge,
 - ❖ EGFR - e19, e21 Adenokarzinom der Lunge.
 - miRNA-Deletion
 - ❖ nicht kodierende ssRNA nimmt an der Inaktivierung der Transkription teil, und ist Teil des ’silencing complex’. Die Deletion kann zur konstitutionellen Proto-Onkogen-Aktivierung führen.

136. Welche sind die Methoden der Tumorsuppressorgen-Transformation und deren molekulare onkopathologische Beispiele?

- Retinoblastom (Rb) – 13q14.
 - Das Rb-Protein spielt in der Regulierung des Zellzyklus eine zentrale Rolle. Im nicht-phosphorylierten Zustand bindet es und inaktiviert das zentrale Transkriptionsfaktor (E2F) der Zellzyklusprogression (Rb-E2F), während im P-Rb Zustand das E2F aktiv ist. Es gibt mehrere onkogene Viren, die ihre Wirkung über ein Rb-bindendes Protein entfalten (E1A – Adenovirus, E7 – HPV, T-Antigen – SW40).
 - Eine Keimbahnmutation führt zum familiären Retinoblastom (40 % aller Fälle).
- P-53 – 17p13.1 Wächter des Genoms– *Guardian of the genom* .
 - Das zweite zentrale Protein in der Zellzyklusregulierung. Es stimuliert p21 (Inhibitor der zyklinabhängigen Kinase (CDKI)) und hemmt so den Zellzyklus, durch die BCL-2-Hemmung und BAX-Stimulation entfaltet es seine pro-

apoptotische Wirkung. Ein DNA-Schaden führt über die ATM / ATR Gene zur Stimulation, während MDM / m-P53 / E1B - Adenovirus / T-SW40 / HPV-E6 das P53 hemmen. Es ist das am häufigsten mutierte/beschädigte Gen in humanen Neoplasien.

- Eine Keimbahnmutation führt zu multiplen Geschwulsten (Li-Fraumeni-Syndrom).
- WT-1 11p13
 - Aktiviert die Gentranskription, die zu der Differenzierung der Nieren und der Gonaden führt.
 - Eine Keimbahnmutation führt zum Nierentumor des Kindesalters – Wilms-Tumor.
- APC –5q, adenomatous polyposis colon TSG.
 - Hemmt die proliferationsfördernde WNT – β -catenin Signaltransduktion.
 - Eine Keimbahnmutation / Schädigung führt bereits im Adoleszentenalter zu unzähligen (mehreren Hundert) polypösen Adenomen im GIT, 100% Wahrscheinlichkeit für den Übergang in ein Karzinom (adenomatöse Polyposis coli, APC).
- NF-1 – 17q11.2
 - Das NF-1 Protein (Neurofibromin) ist ein GTPase aktivierendes Protein (GAP), das die K-RAS / p21 G-Protein Signaltransduktion hemmt.
 - Eine Keimbahnmutation führt zu zahlreichen Haut und Nerventumoren (Neurofibromatose I – Morbus Recklinghausen).
- VHL – 3p. von Hippel Lindau Gen
 - Kodiert einen Teil des Ubiquitin-Ligase-Komplexes, welche die Proteindegradierung steuert. Ist in 98% der nicht papillären Nierenzellkarzinomen deletiert.
 - Eine Keimbahnmutation führt zu familiären Nierenzellkarzinom, Phäochromozytom, Angiomen der Netzhaut.
- Eine Mutation der TSG ist phänotypisch immer rezessiv. Es liegt daran, dass die TSG durch den Druck der phylogenetischen Selektion kodominant sind, sprich, selbst wenn ein Allel geschädigt wird, reicht die TS-Funktion des anderen aus. Die Funktion geht erst verloren, wenn auch das andere Allel geschädigt wird – *loss of heterozygosity (LOH)*.
- Im Hintergrund der TSG assoziierten Kanzerogenese können folgende Veränderungen, die zu einem Funktionsverlust führen, stehen:
 - Punktmutation.
 - ❖ Ein besonderes Beispiel ist die Punktmutation des P53 TSG. Zum einen sind etwa 30 'loss-of-function'-Mutationen bekannt (im Gegensatz: beim KRAS gibt es nur 3 'gain-of-function'-Mutationen). Zum anderen ist P53 als 3D Homotetramer aktiv und bereits ein einziges m-P53 kann, abhängig von der Mutationstelle- die v-P53 Molekülstruktur stören, was zur verminderten Funktion führt. Dies erklärt warum P53 unter den TSG eine Ausnahme bildet und warum bereits die monoallelische Schädigung Auswirkungen hat (nicht

- rezessiv). Dies sind die beiden Gründe warum eine P%§ Abberation die häufigste in allen humanen Malignomen ist.
- Translokation – chimeres Gen / mRNS /Bildung von Chimere Protein mit verminderten Funktion
 - ❖ Z.B., akute promyelozytische Leukämie (APL) – t(15;17), die Fusion des PML und des Retinolsäure-Rezeptors (RAR) (Induktion der Differenzierung) führt zu einem PML-RAR-Rezeptor mit verminderten Affinität, was zur verminderten Differenzierung und letztendlich zur Leukämie führt. Eine hochdosierte all-trans-Retinolsäure-Therapie (ATRA) kann wirksam sein.
 - Translokation – Bildung von Chimer-Protein – Änderung der Histonkodierung
 - ❖ Bei der 2.-häufigsten Leukämie des Kindesalters (prä-B-ALL) führt die t(12;21)(p13;q22)+ zu Juxtapositionierung und Chimerbildung der ETV6 (früher: TEL) und der RUNX-1 (früher: AML-1)-Gene Die RUNX-1 Gene stimulieren die Differenzierung der hämatopoetischen Zellen, mit TGTGGT Hexamer Bindungsspezifität. Nach der Bindung wird die Histonazetylase (HA) rekrutiert, was zur Euchromatinisierung und Transkription führt. Das ETV6-RUNX-1-Chimer behält zwar die DNA Hexamer Bindungsspezifität, aber statt der HA wird die Histondeazetylase rekrutiert, was wiederum zur Heterochromatinisierung und Transkriptionsblock führt..
 - Deletion
 - ❖ Die häufigste Abberation, die zur Inaktivierung des 2. Allels führt, z.B. bei der t(12;21) pALL ist in 75% der Fälle eine Deletion die Ursache der LOH
 - Translokation - Duplizierung des Fusiongens
 - ❖ Duplizierung des kranken Gens führt zum sog. 'Gendosis-Effekt' was eine LOH nachahmt., in 25% der t(12;21) prä-B pALL geschieht die LOH aufgrund der Duplikation des Fusiongens wegen der Non-Disjunktion des Chromosoms, der das Chimer-Gen trägt.

137. Welche sind die Formen der genetischen Disposition in der Tumorentstehung?

- Tumore entstehen fast immer durch genetische Abberationen.
- Die größte Gruppe bilden die erworbenen präneoplastischen/präkanzerösen Läsionen, welche mit Entstehung somatischen Abberationen verbunden sind und dessen Beispiel die Metaplasie+Dysplasie darstellt.
 - Diese sind fast immer mit TSG-Mutationen verbunden, da bei dieser Gengruppe eine Latenz zwischen der monoallelischen, phänotypisch stummen Genschädigung und dem durch eine LOH verursachten Tumorphänotyp besteht. Die Keimzellen führen zu keinem Tumor in der elterlichen Gonaden, diese Zellen sterben nicht ab und so kann die monoallelische Mutation an die Nachkommen weitergegeben werden.
 - Der monoallelischen Abberation folgende LOH übersteigt die Spontanmutationsrate $=10^{-6}$ ($10^{-3} - 10^{-4}$), wofür es mehrere molekularbiologische Erklärungen gibt, aber das Phänomen ist noch nicht gänzlich geklärt. Wie schnell die LOH eintritt, bestimmt die Länge der Latenzzeit.

- Das kann erklären, warum bei manchen Keimbahnmutationen in den Nachkommen sehr früh (Säuglingsalter, Kindesalter), mit hoher 'Penetranz', ähnlich wie bei einem autosomal-dominantem Erbgang nach Mendel und bei anderen erst spät (Adoleszenten-/Erwachsenenalter), ähnlich wie bei einem rezessiven Erbgang der Tumor entsteht. Der Maß der Latenz kann auch ermöglichen, dass die LOH (und damit die Tumormanifestation) nicht in der 1. Generation, die in 50% der somatischen und Keimzellen die monoallelische Abberation trägt, sondern erst in der 2. Generation entsteht. Dies vernebelt diesen 'Erbgang', aber die familiäre Disposition kann klinisch und epidemiologisch nachgewiesen werden.
- Daher wird auch in der Fachliteratur zwischen autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven hereditären Tumorsyndromen und familiären Tumorsyndromen mit unsicherem Erbgang unterschieden.

❖ <i>GENSTÖRUNG</i>	<i>TUMOR/SYNDROM</i>
Rb	Retinoblastom
P53	Li-Fraumeni-Syndrom
APC	familiäre adenomatöse Polypose
NF1, NF2	Neurofibromatose 1 und 2
BRCA1, BRCA2 (repair)	Brust- und Ovarialtumoren
MEN1, <i>RET</i>	MEN1, MEN 2A und 2B
MSH2, MLH1, MSH6 (repair)	HNPCC – Lynch-Syndrom
PTCH	Nävöides BCC Syndrom (Gorlin-Goltz)
VHL	familiäres Nierenzellkarzinom
<i>MET</i>	familiäres papilläres Nierenzellkarzinom
<hr/>	
TT-Dimer Exzision / repair	Xeroderma pigmentosum
ATM homologe Rekombination	Ataxie Teleangiektasie
homologe Rekombinat.–Helikase	Bloom-Syndrom
homologe Rekombination	Fanconi-Anämie

- ❖ Von den o.g. sind *RET* und *MET* Onkogene, also können Keimbahnmutationen der Proto-Onkogene auch familiäre Tumorsyndrome verursachen, wobei in diesen Fällen sich die Latenz bzw. die Penetranz/Variabilität der Expression schwer erklären lässt.
- ❖ Abgesehen von dem Li-Fraumeni-Syndrom entstehen in den anderen Fällen gewebs-/ organspezifische Tumoren.
- Bei der Einteilung des hereditären Tumorsyndromen, wird in den meisten Büchern die *in utero* Kanzerogenese nicht erwähnt. Sie ist eigentlich nicht transgen, also nicht hereditär, aber sie trägt zum besseren Verständnis der hereditären Tumorsyndrome und der Latenz der LOH bei.
 - Molekulare Analysen des Nabelschnurbluts (Guthrie-Test) monochorialer, biamniotischer eineiiger Zwillinge (Trennung am 3.-7-Tag nach der Befruchtung) konnten bei beiden auf der molekularer Ebene- zwar mit unterschiedlicher Latenz - das Auftreten desselben Tumors nachweisen (Konkordanz). Dies galt als Nachweis, dass zumindest in den häufigsten Formen der Leukämie die

monoallelische Abberation, oder die Abberatiion der Kopiezahl (CNA) in 10 – 100 % *in utero* entsteht, ohne dass eine familiäre Belastung bestand. Beispiele s. Tabelle unten:

Erkrankung	Präkursorläsion Nabelschnurblut	im	Konkordanz
pALL– MLL – (v;11q23)	100 %		100% (1 – 6 M)
pALL – TEL-AML1	75 %		10% (3 – 7 J)
pALL – HDD	10 %		10% (3 – 7 J)
pAML –AML1-ETO	50 %		-
aALL /a AML	α < 1 %		0%

HDD – High hyperdiploid

- Man sieht, dass der Präkursor des pALL des Säuglingsalters in 100% *in utero* anwesend ist und die LOH in 100% der Fälle innerhalb der ersten Lebensmonate eintritt, beim pALL-HHD ist nur in 10% der Fälle ein Präkursor CNA-tragender Klon *in utero* vorhanden, aber bei denen beträgt die Konkordanz 100 %, während bei der pALL t(12;21) (TEL-AML1) Leukämie der Anteil der *in utero* vorhandenen Präkursorläsion hoch ist, kommt es postnatal nur in 1/7 der Fälle zur LOH. Dieses Phänomen ist bei den Leukämie des Erwachsenenalters nicht bekannt. A felnőttkori (a~) leukaemiák esetében a jelenség nem ismert.
- Mit Ausnahme des Retinoblastoms ist bei den malignen Tumoren des Kindesalters eine *in utero* Kanzerogenese nicht bekannt.

138. Wie wird die Kanzerogenese nach der Ätiologie eingeteilt und welche sind die wichtigeren klinikopathologischen Beispiele?

- Die biologischen Regulationsmechanismen, so auch die Zellproliferation regulierenden Systeme, sind kaskadenartig, mehrschrittig und stufenweise aufgebaut. Aus diesem Grunde reicht in der Regel die Schädigung eines Teilschrittes in der Kaskade zur Tumorentstehung nicht aus und die Kanzerogenese ist ein mehrschrittiger Prozess. Prototyp ist die Entstehung des Kolonkarzinoms über die Adenom-Karzinom-Sequenz, welcher auf molekularer Ebene von APC-5q, K-RAS-12p, DCC-18q és letztendlich P53-17p Aberrationen bestimmt wird.
- Chemische Kanzerogenese. Entsprechend der mehrschrittigen Kanzerogenese unterscheiden wir Initiator- und Promoter-Stoffe.
 - Initiatorstoffe:
 - ❖ Führen zur irreversiblen Schädigung ohne Entwicklung eines Tumor-Phänotyps.
 - ❖ Sie sind für die Kanzerogenese notwendige, aber nicht ausreichende Schritte.
 - ◆ Direkt wirkende Stoffe. Sie wirken ohne metabolischer Umwandlung. Sie sind elektrophile Stoffe, die sich intensiv an nukleophile (hauptsächlich DNA) Targets binden. Sie sind alkylierende/azylierende Verbindungen, welche z.T. auch bei der Chemotherapie benutzt werden.

- ◆ Indirekt wirkende Stoffe. Sie entfalten ihre Wirkung erst nach metabolischer Umwandlung. In der Metabolisierung spielt am häufigsten die mischfunktionelle Oxidase, p-450, eine Rolle. In diese Gruppe gehören die poli- und heterozyklischen Wasserkohlenstoffe (z.B. Benzantarazen, Benzpyren) die aromatischen Amine (z.B. Benzydin, Acetylaminofluoren), Pflanzenprodukte (Aflatoxin – *Aspergillus flavus*; Griseofulvin) und andere Stoffe (Vynil-Chlorid, Nickel, Chrom, Asbest). Wegen des genetischen Polymorphismus der Enzymsysteme bzw. deren Isotypen (z.B. Aryl-Hydrokarbon-Hydroxylase; p450-CYP1A1-Gen) gibt es 5-10-fache individuelle Riskounterschiede.
- Promoter-Stoffe.
 - ❖ Sie induzieren Tumore in den fürher 'initialisierten' Zellen.
 - ❖ Ihre Wirkung ist reversibel, dosisabhängig und ihr Traget ist nicht DNA/RNA.
 - ❖ Alleine sind sie nicht kanzerogen.
- Versuchsmodell: durch einen Initiator hervorgerufene 'gain of funktion' Mutation des KRAS/p21 führt zu PLC –Stimulation und dadurch zur erhöhten Diazyl-Glycerol (DG)-Produktion (ohne Tumor). Die weitere Behandlung mit Forbol-Miristat-Azetat (simuliert PMA-DG Wirkung) führt zu (Promoter) Stimulation oberhalb des Schwellenwerts und zur konstitutionellen PKC/MAP-1 Signaltransduktion-Stimulation, die zum unkontrolliertem Zellwachstum(Tumor) führt.
- Strahleninduzierte Kanzerogenese (Radiatio – ionisierende Strahlen)
 - Ultraviolette-Strahlung. UV-B (280 – 320 nm) ist kanzerogen.
 - ❖ Führt zu Bildung von T-T Dimeren, wodurch replikationsfehler prädisponiert sind.
 - ❖ Bei den epithelialen Malignomen (Basaliom, Plattenepithelkarzinom) ist die kumulative Exposition,
 - ❖ Bei der Entstehung von Melanomen die hochdosierte intermittierende Exposition (Sonnenbänden) entscheidend.
 - Die elektromagnetische (Röntgen) und die ionisierende Strahlen (α , β oder Neutron) können zu beliebigen DNA-Abberationen führen. Die kanzerogene Wirkung wird durch ärztliche Tätigkeit/Forschung (W.C. Röntgen - CRC, Marie Curie – aplastische Anämie), industrielle Tätigkeiten (Uranmine), Kriegsergebnisse (Hiroshima, Nagasaki) und Katastrophen (Tschernobil) bewiesen.
 - ❖ Die Strahleninduzierte Kanzerogenese führt am häufigsten zu akuten myeloischen Leukämien oder zu kindlichem Schilddrüsenkarzinom.
- Mikrobielle Kanzerogenese.
 - Onkogene RNA Viren, z.B.:
 - ❖ HTLV-1. Führt zu T Zell-Leukämie / Lymphom, welche in Japan und in der Caribik endemisch, woanders sporadisch vorkommt. Das virale TAX-Gen/Prtein inaktiviert konstitutionell p16/CDKI2A und stimuliert Cyclin D.
 - Onkogene DNA-Viren.
 - ❖ Es sind keine lytischen, sondern permissive Viren > nach der Infektion wird die virale DNA in die humane integriert. Auf diese Weise kann der Virus sich

nicht durch den eigenen Antireb replizieren und kann längere Zeit latent in den Zellen verweilen (latente Infektion). Die viralen Gentranskripte können durch die Interaktion mit den humanen Onkogenen/TSG oder durch indirekte Mechanismen (s. unten) die kanzerogenese einleiten.

- ❖ Humane Papillomaviren
 - ◆ HPV 6 & 11, low-risk Typen: Verruca vulgaris, Condyloma acuminatum.
 - ◆ HPV 16 & 18, high-risk Typen: CIN, Zervixkarzionom.
 - ◆ Oropharyngeale Plattenepithelkarzinome.
- ❖ Epstein-Barr virus (EBV). LMP-1 (CD40<>CD40L Überleben / mitogen-Signal-Mimicry, BCL-2 Stimulation) und EBNA-2 (Cyclin D1-Stimulation) Virusprotine führen zur Immortalisierung der B-Zellen, aber z.B. beim cHL, beim NPC wird nur LMP-1 exprimiert.
 - ◆ Lymphome
 - Burkitt-Lymphom, endemisch (Mittel-Afrika, Neuguinea) 100 % +. In anderen regionen (sporadische Form) ca. 30 % +.
 - Klassisches Hodgkin Lymphom (cHL), ca. 30 % +.
 - B-Zell Lymphome in Immunsupprimierten (AIDS, nach Tranplationen, im Alter).
 - Primäres Effusionslymphom (PEL)
 - Pyothorax- assoziiertes Lymphom (PAL)
 - Lymphomatoide Granulomatose (multifokale T/HCR-BCL).
 - T / NK Zell nasales Lymphom.
 - ◆ Nasopharyngeales Karzinom – NPC (Lymphoepitheliom). Endemisch in Südchina, bei den Eskimos.
- ❖ Hepatitis B und C Viren (HBV und HCV).
 - ◆ Ca. 80% des hepatozellulären Karzinoms (HCC) entsteht auf dem Boden einer HBV / HCV Hepatitis.
- Bakterien.
 - ❖ Helicobacter pylori im Magen .
 - ◆ Adenokarzinom.
 - ◆ Extranodales Marginalzonenlymphom (enMZL), t(11;18)+.
 - ❖ Chlamydia psittaci – Konjunktiven – enMZL.
 - ❖ Campylobacter jejuni - im proximalen Dünndarm – enMZL.
 - ❖ Borrelia burgdorferi – Haut – enMZL.
- Abgesehen von wenigen Ausnahmen (HPV, HTLV-I) ist die Mehrzahl der mikrobiellen Agentien kein direkter ätiologischer/pathogenetischer Faktor, vielmehr führt die erhöhte Proliferation, die sie verursachen, die Zielzellen für zusätzliche genetische Schäden/Abberationen empfänglich. Z.B. unterscheiden sich der EBV+ und der EBV-cHL oder der EBV+ oder EBV-Burkitt-Lymphom weder morphologisch, noch zytogenetisch, noch prognostisch voneinander.
 - ❖ EBV führt bei jeglicher Immunsuppression zur erhöhter B-Zell-Proliferation.
 - ❖ HBV und HCV führen zu chronischer Hepatitis und erhöhter Leberzellregeneration.

- ❖ Die o.g. Bakterien führen zu chronischen Entzündungen, chronischen Antigenstimulation (Gastritis, Konjunktivitis, Jejunitis, Dermatitis) und dadurch zur Vermehrung der B-memory-Zellen, die immer wieder in den Zellzyklus eintreten.

139. Was ist Grading, was ist Staging, nach welchen Kriterien werden sie bestimmt und welche Beispiele gibt es?

- Beide Parameter sind pathomorphologische Beschreibungen, die die Therapie und die Prognose der malignen Tumore grundlegend bestimmen. .
- Das Grading beschreibt das Grad der histologischen Differenzierung
 - Das klassische Grading ist das Kernmalignitätsgrading, welche sich auf die morphologischen Veränderungen des Zellkerns bezieht (vergrößert, hyperchrom, unregelmäßig, anguliert, bizarr, lobuliert, mehrkernig, mit erkennbaren/großen Nukleolen) und in G1 – G3 eingeteilt (je höher das Grad, umso undifferenzierter). Beim Plattenepithelkarzinom wird das nukleäre Grading mit dem Verhornungsgrad ergänzt (verhornendes, nicht bis leicht verhornendes etc).
 - Bei den Drüsenepithelien bestimmt die Tendenz zur Drüsenbildung das Grading. Das Prostatakarzinom wird nach dem Gleason-Grading eingestuft, es beruht auf der histologischen Morphologie des Drüsenmusters (Score 1-5) die zweithäufigsten Drüsenmuster werden zusammengezählt und ergeben den endgültigen Gleason-Score (z.B. 3+4=7)
 - Die Mammakarzinome werden nach der *Nottingham* Graduierung eingeteilt (Elston und Ellis). Beurteilt werden die Tubulusbildung (1-3 Punkte), die Kernpolymorphie (1-3 Punkte) und die Mitoserate (1-3 Punkte) und das Grading ergibt sich aus der Summe dieser drei Parameter: Gr-I 3-5 Punkte, Gr-II 6-7 Punkte, Gr-III 8-10 Punkte).
- Das pathologische Staging beschreibt die anatomische Ausdehnung und Ausbreitung des Tumors in dem chirurgischen Resektaten/ in seltenen Fällen auch Biopsien.
 - Zum pathologischen Staging wird das pTNM system benutzt, bei dem T 1-4 die Tumorausdehnung, N 0-3 den Nodalstatus (befallene o. freie regionale Lymphknoten), M das Vorhandensein/Fehlen von Fernmetastasen beschreibt. Es wird noch durch die beschreibung der vaskulären (V0/1), der lymphogenen (L0/1) und der perineuralen (Pn0/1) Ausbreitung ergänzt.
 - Die 'T'-Klassifizierung ist organspezifisch Als Beispiel werden Tumore des GIT wie folgt eingeteilt: T0 kein Tumor, Tx nicht beurteilbar, Tis *in situ* Tumor (auf die Lamina propria beschränkt/Magen), T1 infiltriert die Submukosa, T2 infiltriert die Muskularis propria, T3 infiltriert die Subserosa, T4 infiltriert durch das Peritoneum/in die anderen Organe.
 - Die CIN I – II – III ist im Grunde auch ein pathologisches Staging, das auch an Biopsien angewandt werden kann.
 - Die aktuelle Stadieneinteilung des malignen Melanoms demonstriert, dass das pathologische Staging organ- und sogar tumorspezifisch ist. In das Staging werden nicht nur die Infiltrationstiefe, sondern auch die Mitoserate/1 mm², die Tumordicke, und eine evtl. Ulzeration in die T1a/b – T4a/b mit einbezogen.

- Eine Voraussetzung für die pTN-Klassifikation ist, dass aus dem Operationspräparat Gewebeblöcke angefertigt werden, die in der mikroskopischen Untersuchung die Fragen beantworten, die für die pTN-Einteilung nötig sind.
- Die pTN-Einteilung bestimmt in vielen Fällen die darauffolgende Therapie (z. B. blasenerhaltende Resektion vs. Zystektomie).
- Die Regeln für die TNM-Klassifikation werden in dem AJCC Cancer Staging Manual (7.Ausgabe, 2010.,; Arbeiten an der 8. Version begannen am 01.10.2014) international einheitlich festgelegt. Änderungen entstehen durch neue Erkenntnisse der klinischen Analysen und durch neue Therapieempfehlungen in den Anhängen.

140.Mit welchen Methoden erfolgt die Tumordiagnostik in der Pathologie?

- Morphologie im Lichtmikroskop
Seit 130 Jahre bildet das Lichtmikroskop (Köhler – Abbe – Zeiss) den Graunbaustein der Tumordiagnostik. Auf dieser Ebene kann man am besten die klinischen – makroskopischen - radiologischen daten mit der Morphologie vergleichen und integrieren.
 - Die Histologie hat eine führende Rolle in der Diagnosestellung, es erlaubt eine Strukturanalyse bis in die μm , und bildet die Grundlage für die Bestimmung des Tumorgrades und des Tumorstadiums.
 - Die Zytologie kann im Vorfeld aufgrund der Zellmorphologie wichtige Informationen zum weiter Prozedere liefern. Mit der Aspirationszytologie können Zellen aus den tiefergelegenen Organen gewonnen werden, während die Exfoliativzytologie in der Diagnostik und der Vorsorge der Zervix, der Bronchien, des Magens, der Blase nicht wegzudenken ist.
 - Die Immunhistochemie hat die diagnostischen Möglichkeiten des Lichtmikroskops enorm erweitert. Durch die spezifische Anfärbung bestimmter Strukturproteine, Hormonrezeptoren, Wachstumsfaktoren, Proliferationsmarkern etc. liefert sie zahlreiche Informationen (Histogenese, Funktion, Wachstum/Metastasierungstendenz etc.)
- Die Durchflusszytometrie dient der komplexen Phänotypisierung der Leukämien/Lymphomen aus Blut, Knochenmark- und Lymphknoten-Biopsien(meist Aspirationsproben).
- Die molekulare Pathologie gehört heutzutage zum integrativen Bestandteil der Pathologie und der Tumordiagnostik, da immer mehr pathognomonische/prognostische molekulare Veränderungen diverser Tumoren bekannt geworden sind.
 - PCR basierte DNA-Analysen: z.B. Klonalitätsuntersuchungen (Immunglobulin - , T-Zell-Rezeptor-Genrearrangement, HUMARA). PCR basierte Amplifikationen mit nachfolgender Sequenzierung: Mutationssuche im Rahmen der targeted-Therapien, PCR basierter Erregernachweis (HPV-Zervixkarzinom)..
 - RT-PCR bzw. quantitative RT-PCR zum Monitoring der pathognomonischen Chimer-mRNA (CML).
 - Von den in situ molekularen Methoden hat die interphasen zytogenetik (iFISH) eine wichtige Rolle. Sie kann sogar mit morphologischer Lokalisation Informationen über Amplifikationen (N-MYC, HER2), Translokationen (t/X;18/ -

Synoviales Sarkom, t/11;22/ - Ewing / PNET, t/8;14/ - Burkitt-Lymphoma) der Zielgene und auch numerische Abberationen der Chromosome (Blasenmole, pALL) geben.