

ALLGEMEINE TUMORPATHOLOGIE

DEF: Geschwülste = Tumore(n) sind erworbene oder (selten) angeborene Überschussbildungen die sich durch autonomes Wachstum, das nicht mehr den Regulationsmechanismen des Körpers unterliegt, gekennzeichnet ist. Im Ggsatz zu Hypertrophie und Hyperplasie ist ihr Wachstum genetisch fixiert; alle ihre Zellen haben (zumeist und in der Theorie) eine gemeinsame Stammzelle und damit den gleichen Chromosomensatz (= Monoclonalität; bei vielen Tumoren kann dies als diagnostisches Hilfsmittel benutzt werden: aber cave: Ausnahmen s.u.).

HIS/PHYLOG: Tumorbildung bei mehrzelligen Lebewesen (ausgenommen den zelkonstanten Arten) nachgewiesen. Benigne und maligne Tumoren nur möglich bei allen halb stabilen Tierformen: Arthropoden, Mollusken, Chordaten (Fischen, Reptilien, ... Mensch), nicht bei labilen regulativen Tierformen (die sehr gute Regeneration aufweisen --- Schwämme, Quallen) und auch nicht bei stabilen Tierformen (die keine Regeneration besitzen: z.B. Nematoden)

Protozoen	Zellkernatypen (als Tu-Äquivalente)
Crustaceen	„Magenkrebs“ beim Hummer
Schnecke	Bindegewebstumoren
	Muschel Adenomyom
Tintenfisch	Angiofibrom
Arbeitsbiene	Dünndarmtumoren
Ameise	"Hirntumoren" (Ganglienzell-Tu)
Fische	Epitheliome, Papillome, Neurome, Schilddrüsen-Carcinome, Melanome, u. v. a.
Amphibien	Hautadenome

aus (Doerr 1980; Otto Pflugfelder 1954).

Knochensarkome bei Dinosaurier. Humanpathologie: Tumoren bereits bei Mumien gefunden; relative Häufigkeitszunahme (s.u.) z.T. durch die verlängerte Lebensdauer der Menschen bedingt.

Tumoren in der Geschichte: Napoleon I- MagenCa (und Arsenikvergiftung) Pompidou – Plasmocytom
Mitterand - ProstataCa. Hassan (Marokko)- NierenCa; Rheza Pahlevi - Lymphom;
Gershwin: Hirntumor. Marie und Irène Curie : Leukämie; M.C.'s Mann Pierre Joliot-Curie wurde

bereits in jungen Jahren von einer Kutsche in Paris überfahren.

NOMENKLATUR und KLASSIFIKATION:

Tumor = Anschwellung; Onkos, onkousthai = anschwellen; Blastom, blastanein = keimen; Neoplasie
neus=neu+ plasein=gewachsenes. Metastase= Absiedlung eines malignen Tumors. Filia/ Filiae=
Tochter, meint hier ebenfalls Metastase.

Galenus unterschied folgende Tumortypen: Tumores secundam naturam (physiologisch; z.B. gravider Uterus) ; Tumores supra natura
(reaktive Überschussbildung: z.B. Knochencallus) und Tumores praeter naturam ("echte" Neubildungen). Die mikroskopische
Klassifikation ist -nach ersten Versuchen durch Johannes Müller und Schleyden- vor allem auf R.Virchow zurückzuführen ("Die
krankhaften Geschwülste" 1863-1866).

Moderne Benennung der Tumoren nach Herkunft (epithelial oder mesenchymal), dem Ausgangspunkt
(z.B. Magen-, Leber-, Nieren...tumor), der Histodifferenzierung (früher: der Histogenese: z.B.
Plattenepithel-, Drüsenepithel= Adeno-,) und der, aus dem histologischen Aussehen der
Tumorzellen abgeleiteten biologisch-prognostischen Wertung (benigne/maligne:, Adenom,
Papillom/ Karzinom, Sarkom) und der Differenzierungshöhe (gut-, mässig, schlecht oder
undifferenziert).

Daraus ergibt sich als grundsätzliche Einteilung:

	Epithelial	Mesenchymal
benigne	Papillom (Plattenepithel, Urothel) Adenom (Drüsenepithel)	nach der vorherrschenden Zelle unter Anfügung von ...-om: z.B. Fibrom, Lipom, Histiocytom
maligne	Karzinom (Plattenepithel- Ca, AdenoCa, UrothelCa)	Sarkom (z.B. Liposarkom, Neurosarkom, Chondrosarkom); Lymphome

Kausale Tumorgenese:

- 1. Inadäquate Aktivierung von zellproliferativ wirkenden Protooncogenen und Entwicklungskontrollantigenen (Hox-Gene) ---> gesteigerte Zellproliferation und Immortalisierung der Tumorzellen.**

c-onc sind physiologisch unbedingt notwendige, phylogenetisch sehr alte Gene. Sie werden zu den (cancerogenen) Oncogenen durch Strukturveränderungen: (a) Punktmutation (1 Gen genügt!), (b) Translokation mit rearrangement oder Deregulation der c-Oncogen-Expression: (a) Translokation des c-onc in die Nähe eines stark aktiven Genlokus oder (b) Amplifikation (=Vermehrung dieses Gens).

2. Inaktivierung von Tumorsuppressorgen und Zelldifferenzierungsgenen

c-bcl-2 an der Mitochondrien-Innenmembran bremst die apoptotische Selbstzerstörung der Tumorzelle

Tumorsuppressorantigene: *Retinoblastom-Gen* (=RB-Gen) zügelt die Mitose am Übergang von G1-Phase; defekt bei hochaggressiven Tumoren. *p53-Gen*: sein Genprodukt arretiert bei DNA-Defekt den Zellzyklus bis DNA repariert ist oder -wenn nicht möglich- löst es die apoptotische Selbstdestruktion aus. Bei defektem Gen: Bildung eines ineffektiven, stabil im Zytoplasma der Zelle liegenden Proteins (<-- Immunhistochemischer Nachweis). Weitere Gene dieses Typs: Wilms-Tumor Gen I und II; Adenomatöse Polyposis Gen; Neurofibromatose Gen NF1: Bei Defekt eines Gens: Neurofibrom; bei Defekt beider Gene: Neurofibrosarkom. Dies kann genetisch bedingt sein (s.u.), chemisch, physikalisch oder biologisch ausgelöst werden.

Chemische Tumorinduktion:

zahlreiche Substanzen (Polyzyklische Aromaten: Benzapyrene, in Rauch etc.; Nitrosamine; Vinylchlorid etc; Mykotoxine (Aflatoxine): sie werden eingeteilt in Induktoren (=Initiator= genotoxische Karzinogene) und Promotionsfaktoren (= nicht- genotoxische Karzinogene), die ohne Mitwirkung von Induktoren zu keinem Tumor führen:

Berenblum-Modell der 2-Schritt Tumorgenese: (I= Initiator; P= Promotor):

I----->	kein Tumor
P----->	kein Tumor
I-----P-----P-----P----->	Viele Tumoren
P-----P-----P-----I----->	kein Tumor

Gedächtnis für Initiator, kein Gedächtnis für Promotor.

Bioaktivierung der Carcinogene:

Parentales Carcinogen (selbst meist unwirksam) ---- Leber etc.: „Giftung“---> Proximales Carcinogen (instabile Zwischenstufen) --> Ultimates Carcinogen: elektronenarme Molekülregionen reagieren mit elektronenreichen DNA-Regionen --> Punktmutation. (deshalb: Carcinogenese auch dosisabhängig)

Stadieneinteilung:

Initiation--> Promotion---> Latenz----->Progression (=Manifeste Tu)--> Metastasierung

Physikalische Tumorgenese:

7,3% der Basaliome entwickeln sich nach einem mechanischen Trauma (z.B.: Brillendruckstelle); Karzinomentstehung nach Thermowunden und -narben (Marjolin's Ulcus). Solid state Carcinogenesis

Sonderfall Asbest: (derzeit wahrscheinlichste Theorie): Asbestexposition führt (bei signifikanter Belastung mit hoher Wahrscheinlichkeit) zu Lungenkarzinomen und Mesotheliomen; Mech.: Bildung freier Radikale an den Bruchstellen der Asbestnadeln --> DNA-Schäden.

UV-Strahlung: Besonders in Australien (<--Ozonloch; wenig pigmentierte weiße Australier <--blasse Engländer): Entwicklung von Melanomen und Plattenepithelkarzinomen. Auch bei uns: Hautkarzinome als Folgen der "Landmannshaut", "Seemannshaut". Phys.: die Energie reicht nicht zur Ionisierung und Ausbildung freier Radikale im Gewebe aus, sondern nur zur Anregung auf das nächste Orbitalniveau aus ;-----> Ausbildung von Brücken zwischen den Nukleotiden. Zudem verminderte Immunabwehr nach stärkerer UV-Bestrahlung.

Ionisierende Strahlung: Radium: Nobelpreis 1904.

Target der ionisierenden Strahlung ist Wasser und O₂ ---> Radikale---> Break des DNA-Doppelstranges. "rad" = Menge der absorbierten Strahlung; entscheidender : LET = linear energy transfer. Unterschiedliche Latenzzeiten nach Hiroshima: Leukämien nach 6 Jahren, solide Tumoren nach 20 Jahren. Kindliche Schilddrüsenkarzinome nach Atombombenversuchen auf dem Bikini-Atoll der Südsee.

Biologische Tumorursachen:

Parasiten: Schistosomiasis (Bilharziose) --> Urothelkarzinome (interessanterweise überwiegend Plattenepithelkarzinome). Fibiger Johannes: Nobelpreis 1926: Aerodigestive Papillome und Karzinome bei wurmbefallenen Ratten (*Gongylonema neoplasticum* war der Wurm); höchst artifizielle Bedingungen in einer wurmverseuchten Mehlfabrik; F. stirbt kurz nach seinem Nobelpreis an Krebs

Viren: Shope's horned rabbits: Papillome, Cornu cutaneum neben den Ohren (häufig in einem US Bundesstaat).

Menschliche Viren: 20% der humanen Tumoren Virus-induziert. Besonders: HPV, Herpes

v-sarc = virales Oncogen; c-sarc cell- Oncogen.

Klassische Nachweismethoden der DNA-Bindung der Tumoreigenschaft :

Petrisculturen in immortalisierten aber kontakthinhibierten 3T3 Mäusefibroblasten. Durch Transformation

> dichtere Packung (Typ I-Focus), Verlust der Kontakthinhibition (Typ II) und Aufhäufung übereinander Typ III-Focus.

Die fünf Mechanismen der Oncogenaktivierung:

z.Zt. 70 Oncogene bekannt.

1.Deletion/Punktmutation: Bildung eines hyperaktiven Genprodukts/Proteins

2. Genamplifikation: Vermehrung der Gene -->starke Proteinüberexpression

3. Chromosomen rearrangement: Verschiebung eines Gens in die Nähe eines starken Verstärker (=Enhancer) --> Überproduktion des Proteins

4. Genfusion--- starke Überproduktion des Fusionsproteins; oder: Fusionsprotein ist überaktiv

5. Verlust/ Inaktivierung eines Suppressorgens --> vermehrte Produktion eines "cell proliferat Proteins".

Übersicht ausgewählter Onkogen- und Tumorsuppressorgen-Veränderungen bei bösartigen Lungentumoren

(aus Verhdt.Dtsch Ges.Path. Vol83, Hgg Th.Kirchner 1999).

Gen	Name	Chromosom	Genetische	Tumortyp	Prognose
Alteration					
Onkogene					
ras-Familie	(Murine) <i>Rat</i> Sarcoma		Punktmutation	AC	negativ
N-ras	Neuroblastoma	1p 13			
H-ras	Harvey-MuSV	11 p 15.5			
K-ras	JoCristen-MuSV	12 p 12.1			
<i>erbB-1</i>	<i>Erythroblastosis Virus</i>		7p 13-p 12	Überexpression	SqCC negativ
(EGFR)	(<i>Epidermal Growth</i>		(Gen-Amplifikation)		
	<i>Factor Receptor</i>)				
erbB-2	Erythroblastosis Virus		17q21-q22	Überexpression	AC negativ
(<i>HER2</i>)			(<i>mRNA</i> Stabils.)		
myc-Familie Myelocytomatosis			Überexpression	SCLC	negativ
	Virus		(Gen-Amplifikation)		
C-myc		8q24			
N-myc	Neuroblastoma	2p 24.1			
L-myc	small cell lung ca.		1 p 32		
raf-1	ras activated fragment		3p25	Überexpression	NSCLC,

		(Amplif.)	SCLC	
		Deletion/Transl.	SCLC	
fos	Finkel osteosarcoma	14 q 24.3	Überexpression	NSCLC, negativ
	virus	SCLC	SqCC	
jun	avian sarcoma virus	1 p 32-p 31	Überexpression	NSCLC, negativ AC
	17 (Jap. 17 = ju nana)		SCLC & SqCC	
bcl-2	B cell leukaemia/	18q21	Überexpression/	SCLC
	lymphoma	Akkumulation	(NSCLC)	positiv
myb	avian myeloblastosis	6q22-q23	Überexpression	SCLC
	virus	(Gen-Amplif.; mRNA (NSCLC)		
		Stabilisierung)		
mdm2	murine double minute	12q13-q14	Überexpression	SCLC,
	2	(Amplifikation)	NSCLC	
bit	protein kinase	4q11-q21	Überexpression	SCLC
	tyrosine specific	(mRNA		
	kitty (?)	Stabilisierung)		
met	N-methyl-N'-nitroso-	7q31	Überexpression	SCLC
	guanidine treat. human	(Amplifikation)		
	osteosarc. cell line			
Tumorsuppressorgene				
rb	<i>Retinoblastoma</i>	13 q 14.2	Gen-Deletion	SCLC, häufiger
			negativ	
Fam. Multiple Tumor				
mtsl	Suppressor	9p21	Gen-Delet., Mutat.	SCLC
n7ts2		9p21	Gen-Delet.	NSCLC
		(homozygot)		
p53	Protein 53.000 Dalton	17 p 13.1	Punktmutation	NSCLC, negativ
?	?	3p21	Deletion	SCLC,
			NSCLC	

Daraus resultieren die

Grundphänomene des (malignen) Tumors:

1. Immortalisierte Tumorzellen: Defekte Apoptosemechanismen und Reexpression der Telomerase. Telomerase-positive Zellen sind immortal.
2. Monoclonalität des Tumors: (in der Theorie gehen) sämtliche Zellen eines Tumors von einer ersten Tumorzelle aus. Sie sollten deshalb den gleichen Gensatz besitzen, was an einigen Genen oder Genprodukten im Einzelfall nachgewiesen werden kann; dies stimmt für einen Großteil der Lymphome, trifft jedoch für Carcinome und andere solide Tumoren nicht zu.
3. Wachstumsanarchie: „ausuferndes, ungeordnetes, rücksichtsloses Wachstum“, das der lokalen und der Gesamtregulation des Körpers nicht mehr unterliegt.
4. Infiltration und Durchbruch durch die "Basalmembran"; Infiltration der umgebenden Gewebsstrukturen. Mechanismus: Tumorzellen bilden Metalloproteinasen 1-13, TIMP 1,2 die die Matrix des Organstromas auflösen; funktionell handelt es sich um Gelatinasen, Collagenasen, Stromelysine.
5. Zellvagabundismus und fehlende Zellsesshaftigkeit (-->Metastasierung): Abnorme Bildung von Motilitätsfaktoren und Defekt der interzellulären Kommunikation sowie der Adhäsion an der Matrix (Basalmembran etc).
6. Erhaltene Angiogenese (durch verschiedene Angiogenesefaktoren). Sind sie zu wenig ausgebildet, entstehen zentrale Tumormangelversorgungen --> Nekrosen, "bunte" Schnittflächen.
7. Nur mässige Erkennbarkeit der Tumorzellen durch die Immunabwehr des Körpers; Tumoren mit starker Entzündungsreaktion im Tumorstroma haben im allg. eine bessere Prognose (z.B. medulläre MammaCa).
8. Bildung aberanter Substanzen: besonders aus der Embryonalentwicklung stammende Proteine/Glykoproteine werden im Tumor wieder gebildet.

Carcinoembryonales Antigen: Physiologisch nur schwach an der Oberfläche der Enterozyten nachweisbar bei Colon-Adenomen deutlicher und bei ColonCa's sehr stark auch im Zytoplasma der Tumorzellen und extrazellulär im Schleim des Tumors und im Interstitium nachweisbar. Kann chemisch im Serum als Hinweis auf eine Metastasierung/ Tumorrezeidiv.

alpha-Feto-Protein: physiologisch in embryonalen und regenerierenden Leberzellen; starke Expression in Hodentumoren (ChorioCa) und Lebercarcinomen.

Bildung zahlreicher *Hormone* und hormonähnlicher Substanzen in den Tumorzellen. *Protein HMB-45*: Expression in Melanomen

CA 12.5 Expression in Ovarialtumoren

CA 19.9 Expression in exokrinen Pankreastumoren

Differentialdiagnose Zytologie/ Histologie	Benigne Tumoren vs. Normochrome runde Zellkerne, kleine Nucleolen, gleichmässige Chromatinverteilung in den Zellkernen, erhaltene Kern- Plasma-Relation	Maligne Tumoren Hyperchrome entrundete Zellkerne, grobes + multiple Nucleolen, grobsträhnige Chromatinverteilung in den Zellkernen, vergrösserte Kern: Plasma-Relation
	Kein Durchbruch durch Basalmembran	Durchbruch durch Basalmembran --> Einbruch in Lymph- und Blutgefässe --> Metastasierung.
Wachstumseigenschaften	Wenige/keine Mitosen, langsames Wachstum. Verdrängung, keine Destruktion des umgebenden Gewebes --> Ausbildung einer Tumorkapsel -- >"Ausschälbarkeit" des Tumors.	Viele und atypische Mitosen, rasches Wachstum. Destruktion des umgebenden Gewebes (und auch des Tumors selbst)--> Nekrosen, Verfettung, -->"bunte Schnittfläche"
Ausbreitung	Gleichmässiges Wachstum --> homogene Schnittfläche nur kontinuierlich (=per continuitatem")	kontinuierlich (=per continuitatem, per contingentatum) und diskontinuierlich: Metastasierung: lymphogen, haematogen, canaliculär

Formale Tumorgenese:

Beginn als „entartete“ Zelle in einem entsprechendem Milieu; Erkennbarkeit erst wenn es mehrere Tumorzellen sind (Threshold-Theorie n. Rous; Druckrey'sches Tumortheseorem). Wg. obsolet: *Cohnheim'sche Theorie* der versprengten Embryonalzellen (im eigentlichen Sinne); im übertragenen Sinne ist die gestörte Differenzierung einer Stammzelle ein wesentlicher Schritt der Cancerisierung.

Willis (1948): Feldtheorie des malignen Tumors: Multitope Entstehung von Tumoren durch gleichen Reiz im gleichen Organ: Synchron oder metachron entstehende Tumoren häufig in Oropharynx, Colon, Niere, ableitenden Harnwegen..

Tumorstadium durch Zellvermehrung: die aktivsten Tumorzellen dabei (meist) in der Tumorpherie; Ausbreitung des Tumors durch (1) Verdrängung der ortsständigen Zellen, (2) Apoptose-Induktion der ortsständigen Zellen, (3) Über- oder Unterwucherung der ortsständigen Zellen (besonders bei Ausbreitung eines Carcinoma in situ).

Umgebungsreaktion eines Tumors: (1) Neural: Abrikossoff Tumor induziert epidermale Hyperplasien. Später Destruktion und Rarifikation der Nerven in der Tumorumgebung. (2) Stromareaktion: (nach Böhmig zu unterscheiden): Eigenstroma des Tumors, Umgebungsstroma und Organstroma. Die Änderung des Organstromas kann auch die Morphologie des Tumors teilweise ändern.

Formale Tumormorphogenese:

Änderung der Zelleigenschaften der Tumorzellen an Invasionsfront eines Tumors: Tumorzellen eines Karzinoms verlieren die (epitheltypische) Zellzusammenhalt- erzeugende E-Cadherin-Expression in Zonula adherens und werden Mesenchymzell-ähnlich (= epitheliomesenchymale Transformation).

Intermediärzone eines Tumors: beginnende Reorganisation: durch Zellvermehrung knospende und verzweigende Trabekel von Tumorzellen.

In den zentralen (alten) Tumoranteilen werden durch E-Cadherin etc. Expression Zellverbindungen geschaffen --> tubuläre und papilläre Strukturen. (=Organisationszone)

Beisp.: Solide Magenkarzinome (intestinaler Typ) bilden E-Cadherin aus, MagenCa vom diffusen Typ dagegen nicht.

Verlust der E-Cadherinexpression erfolgt durch: reduzierte Expression (Methylierung der Promoter-Region); oder Tyrosin-Phosphorylierung oder Genmutation: Splicing error.

Die Morphogenese des Tumors bedient sich dabei embryologischer Organisatoren der Zelle und den Expressions- und Wachstumsmechanismen.

Metastasierung als Grundcharakteristikum eines malignen Tumors

Metastase = Tochtergeschwulst = Filia . Begriffschöpfung durch JCA Recamièr 1829

1. Metastasierungskaskade:

Hochgradige Ineffizienz der Metastasierung: $1:10^{exp-7}$ abgeschwemmte Zellen bilden eine Metastase; deshalb: Metastasierung erst bei größeren Tumoren möglich. Folgende einzelne Effekte

a) Ablösung der Tumorzellen vom Tumor : verminderte Kohäsion der Tumorzellen (im Vergleich zu Ausgangsgewebe; aktive Motilität der Tumorzellen (z.B. MammaCa-Zellen, Melanomzellen) in Richtung des Flüssigkeitsstromes im Gewebe durch autokrine Motilitätsfaktoren. Verlust von Interzellulären Adhäsionsmolekülen (ICAM-1 oder E-Cadherine) → vermehrter Ablösung von Tumorzellen aus dem Tumor.

b) Invasion von Blut- und Lymphgefäßen: Auflösung der Basalmembran durch Kollagenasen.

c) Transport im Blutstrom: hohe mechanische Vulnerabilität der Tumorzellen. Organselektion (s.u.)

2. Tumorzellembolisierung: Prinzip: Abschwemmung von Tumorzellen --> Hängenbleiben im nächsten Kapillarnetz. Klassische Metastasierungstheorien. Anmerkung: Früher wurde noch erwogen ob Tumorsekrete Ursache der Metastasen sind; seit den minutiösen Untersuchungen von Schmidt 1903 ist diese Vorstellung verlassen.

Metastasierungstypen nach mechanistischer Vorstellung in der Pathologie

Lymphogene Metastasierung:

Lymphgefäße --> proximaler (=regionärer) Lymphknoten --> Sammellymphknoten ---> Du thoracicus ---> Jugularlymphknoten ("Virchow'sche Drüse") --> Vena jugularis --> Pulmonalkreislauf

Haematogene Metastasierung vom

- b) **Portalvenentyp:** Mesenterialvenen etc.--> V.portae --> Leber
- c) **V.cava- Typ =Lungentyp:** Periphere Venen ---> V.cava sup oder inf. --> rechter Ventrikel - Lungenvenen --> Lunge.
- d) **Pulmonalvenentyp:** Lunge--> Einbruch in Kapillaren --> Lungenvenen --> Systemischer Kreislauf.
- e) **Retrograder Sacralplexus- Typ** (= Metastasierung im *Batson-Venous-System*) : Druckerhöhung im Abdomen (Pressen, Aszites etc.) --> retrograder Blutfluss in den Sacralvene -> Vv.vertebrales --> Wirbelmetastasen (besonders bei Prostata-Ca, Cervix-Ca).

Canaliculäre Metastasierung:

Verschleppung und Wiederansiedlung von Tumorzellkomplexen in einem Hohlraumssystem, z.B. Liquorraum, Pleurahöhle, Abdominalhöhle (Pleuracarcinose, Peritonealcarcinose).

3.Organpräferenztheorie der Metastasierung:

Die mechanistische Filtertheorie der Metastasierung ist für viele Organe nicht ausreichend:

Lungenkarzinome (und nahezu ausschliesslich diese) neigen zur Ausbildung von Nebennierenmetastasen; MammaCa und Nierenkarzinome verursachen bevorzugt Knochenmetastasen; maligne Hirntumoren metastasieren nahezu nie (!) in extraneurale Organe, selb wenn in diesen (z.B.Lunge zahlreiche Tumorzellembolien vorliegen können). Manche Organe sind se Ziel von Metastasen (und wenn, dann nur bei hochmalignen Tumoren im Endstadium): Myokard, Endokard, Milz, Pankreas.

Ursache: Chemotaktische Faktoren, z.B. Endothelfreie Blutgefäße (nach vorausgegangenen Traume Anwesenheit von Growth-Factors. Oder Homingfactors (Absiedlung neoplastischer Lymphatischer Zellen wiederum in Lymphknoten und Milz).

Grundbedingungen der Metastasierung: oder: der Unterschied von Tumorzellembolie und Metas

Tumorzellembolien, verfangen in einem Kapillarnetz sind keineswegs ausreichend für die Ausbildung einer Metastase: erst wenn die Tumorzellen in diesem Organ wachsen, sich vermehren und Anschluss an das Stroma des Organs finden liegt eine Metastase vor. Entscheidend dafür ist der

- a) Terrain-Faktor, soil-factor: Tumorzellen mit Laminin- und Tenascin-Rezeptoren haften leicht an Kapillarwänden --> bessere Metastasierungsfähigkeit. Glykoproteine in einzelnen Organen sollen mit Lectinen an der Tumorzelloberfläche reagieren und somit zur Fixierung der Tumorzellen im Fremdorgan beitragen (Adhäsionsmoleküle, ICAM).

- b) Aggressivität/Invasivität der Tumorzellen: Ausbildung von Collagenasen, insb. von Collagenase I korreliert mit der Invasivität und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen. Aber: auch das völlig benigne Fibroadenom der Mamma hat hohe Kollagenaseaktivität.

Common Hereditary Cancers

Syndrome	Clinical Manifestations	Associated Genes	Function of Gene Products
Hereditary nonpolyposis	Colorectal and endometrial carcinoma; also, carcinomas of upper gastrointestinal tract, biliary tract, and renal pelvis	<i>MLHI, MSH2, PMSI, DNA</i>	mismatch repair colorectal cancer

Familial adenomatous polyposis	Proliferation of colonic polyps and colorectal carcinoma; also, upper gastrointestinal tract carcinoma and congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, desmoid tumors and facial bone osteomas (Gardner syndrome), and thyroid cancer and brain tumors (Turcot syndrome)	AFP	Regulation of β -catenins (proteins that bind to cell surface)
---------------------------------------	--	-----	--

Hereditary breast and ovarian cancer	Breast and ovarian carcinoma; also, male breast cancer, prostate carcinoma, pancreatic carcinoma, and possibly melanoma	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Repair double-stranded DNA breaks; down-regulates estrogen receptor (<i>BRCA1</i>); cell cycle control
---	---	---------------------	--

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2)	Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma; hyperparathyroidism (MEN 2A); and mucosal neuromas, ganglioneuromas, and characteristic	<i>RET</i>	Transmembrane receptor (tyrosine kinase)
--	---	------------	--

teristic facies (MEN 2B)

Effekt des Tumors auf den Tumorträger:

Lokale Effekte:

Mechanische Verschuß und Stenosen: Bronchialcarcinome, Gastrointestinaltrakt, Gallenwege, Liquorwege.

Einbruch in Blutgefäße → massive Blutung

Exulcerationen des Tumors: konsekutive Infektionen etc.

Metastasen: Destruktion von Knochen, Hirn, endokrinen Organen.

Ferneffekte:

Paraneoplastische Syndrome: *Akanthosis nigricans*: Schwärzliche feinpapilläre Hautauffaltungen in Axillen und Leistenregion häufig bei colorectalen Tumoren. *Trousseau Syndrom*: Multiple Thrombosen, Thrombophlebitiden und Thrombembolien bei Pankreas- und Colonicarcinomen, selten Magencarcinomen. *Eaton-Lambert Syndrom*: Antikörper-induzierte Myasthenie-artige Schwäche der Muskulatur, besonders bei Lungencarcinomen. *Mikroangiopathische hämolytische Anämie*.

Tumorkachexie:

Starker Gewichtsverlust durch die Einwirkung des Tumors durch verschiedene pathogenetische Mechanismen:

Anorexie: geändertes Geschmacksempfinden (Abneigung gegen Fleisch, Nikotin, was aufgrund von Widerwillen gegen Harnstoff und Amingruppen). Schmerzen beim Essen (Stomatitis).

Kachexie: Intoxikation des Körpers durch Tumornekrose-Faktor TNF/Cachectin → Anorexie, Gewichtsverlust, Apathie (N.B.: TNF wird auch als Ursache des Gewichtsverlust bei schweren Infektionen beobachtet; Ursache des Todes bei Schlafkrankheit!)

Andere Toxine: Beschreibung zahlreicher anderer Toxine z.B. IL-1, IL-6.

Stoffwechsel- und Grundumsatzänderungen: die Ergebnisse sind widersprüchlich; durch massiven Tumorzerfall werden u.U. massive Kaliummengen freigesetzt.

Tumortod:

Katastrophentod: Einbruch des Tumors in lebenswichtige Strukturen (Hirn → Hirndruck) , Blutgefäß → Massenblutung.

Tumorbedingte Infektionen: Bronchusobstruktion → Pneumonie; Colon/Dünndarm → Ileus → Durchwanderungsperitonitis

Tumorintoxikation: Protrahiertes Rechtsherzversagen.

Allgemeine Klassifikation der Tumoreigenschaften für prognostisch-therapeutische Zwecke

Klassifikationssystem der UICC (Union internationale contre le cancer):

Wichtigste, die Prognose eines malignen Tumors bestimmende Eigenschaften sind die Tumorgröße/bzw. seine Ausdehnung "in die Tiefe" bzw. sein Einbruch in andere Organe T, die Ausbildung von lokalen Lymphknotenmetastasen N und die Ausbildung von Fernmetastasen M. Zusammen mit Präfixen, die die Methode charakterisieren durch die diese Ergebnisse gewonnen wurden (a=autopsie; c=klinisch; p=pathologisch, postoperativ; r=Rezidivtumor; y=Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie) ergibt sich eine formelartige Darstellung der "Schwere der Tumorerkrankung", die gute prognostische Aussagen liefert und damit auch die Grundlage für die weitere Therapie gibt.

Die histopathologische Graduierung G ist (bei den meisten Organen) ein wichtiges Merkmal; daneben können optionale Deskriptoren L= lymphatic invasion; V= venous invasion und ein Sicherheitsfaktor C angegeben werden.

Daraus ergibt sich eine formelhafte Darstellung eines Tumors etwa in der Art:

pT2 G2 p N1a pM1 (was in jedem Organ natürlich etwas anderes bedeutet und im Einzelfall in der unverhältnismässig teuren Broschüre der UICC "TNM Classification of malignant tumours" zZt. 5Aufl., Hgg.L.H.Sobin und C.Wittekind, 1997" nachgesehen werden muss.). s.a. Homepage, pTNM System.

Erläuterung an zwei Beispielen:

Niere

T1	<7 cm/begrenzt auf Niere
T2	> 7 cm/begrenzt auf Niere
T3	In größeren Venen oder Nebenniere oder

	perirenale' Invasion		
T4	Über Gerota-Faszie hinaus		
N1	Solitär		
N2	Mehr als ein Lymphknoten		
M0	Keine Fernmetastasen,	M1	Fernmetastasen

Nierenbecken, Harnleiter

Ta	Nichtinvasiv, papillär
Tis	In situ
T1	Subepitheliales Bindegewebe
T2	Muskulatur
T3	Durch Muskulatur
T4	Nachbarorgane, perirenales Fettgewebe
N1	Solitär ≤ 2 cm
N2	Solitär > 2 cm bis 5 cm, multipel ≤ 5 cm
N3	> 5 cm
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

EPI: Häufigste Krebsarten:

MÄNNER: Prostata(18%); Lunge (16,6%); Colon,Rectum (16,1%); Harnblase (6,2%); Magen (5,6%);

Niere (4,9%)

FRAUEN: Mamma (26,4%); Colon,Rectum (15,9%); Lymphome/leukämien (9,6%); Endometrium (5,8%)

Lunge (5,1%); Magen (4,8%); Ovar (4,7%); Cervix (3,3%).