

- Definition und Nomenklatur
- Epidemiologie und Krebsrisikofaktoren
- Krebsentstehung
- Tumoriologie (Wachstum, Invasion, Metastasierung)
- Tumorarten
- Tumorkomplikationen
- Rolle der Pathologie

Dr. med. Wiebke Solaß

E-Mail: wiebke.solass@med.uni-tuebingen.de

Was versteht man unter Tumor?

Tumor = Geschwulst, Neubildung (Neoplasie)

Normales Gewebe

- Zellteilung, Differenzierung (Spezialisierung einer Zelle) und Apoptose (programmierter Zelltod) durch extrazelluläre Signale reguliert
- präzise regulierte Massenkonzanz von Geweben und Organen im Erwachsenenalter

Tumorgewebe

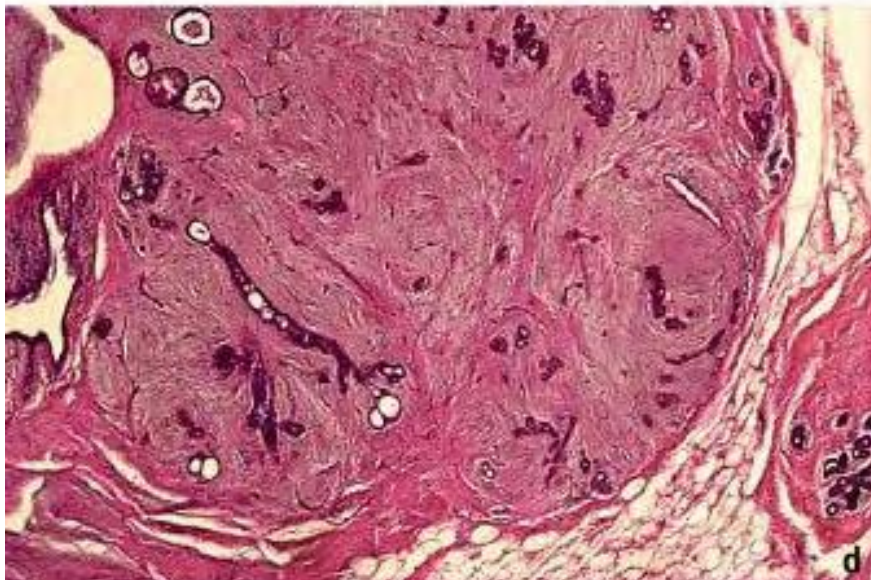
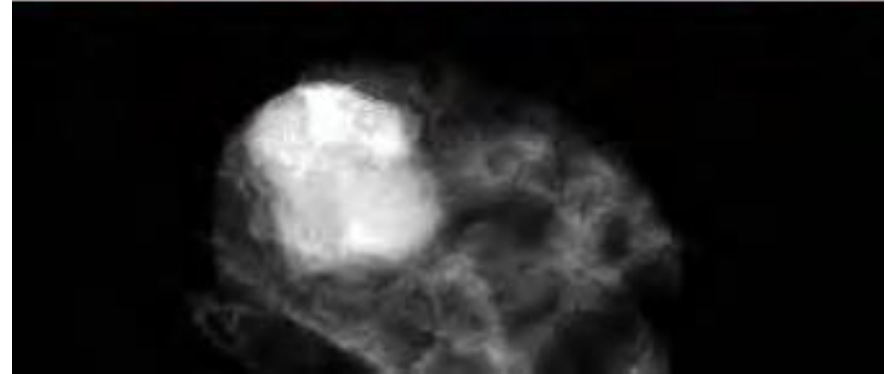
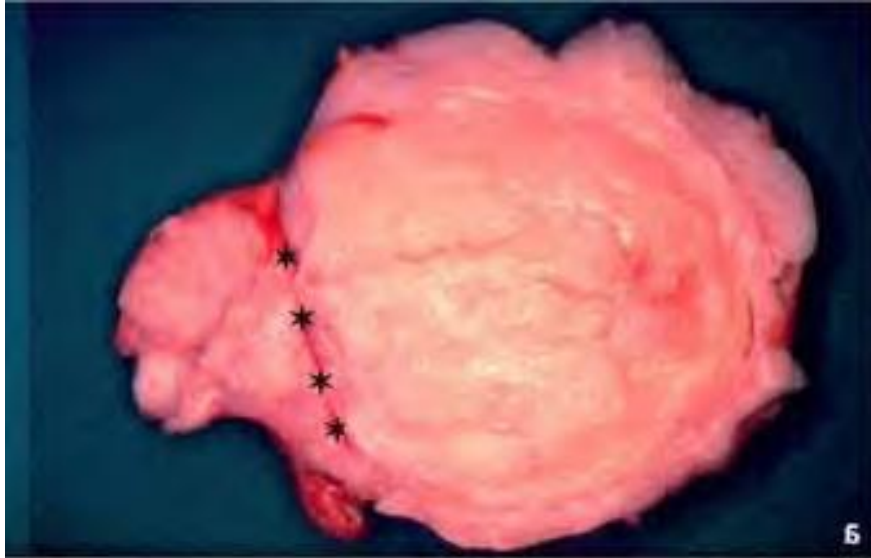
- klonale Neubildung von körpereigenem Gewebe durch enthemmtes, autonomes, dysreguliertes Wachstum
-> Bildung einer abnormen Gewebsmasse

die Einteilung in „gut“ und „böse“

Dignität = Einteilung von Tumoren in:
gutartig (benigne) und **bösartig** (maligne)

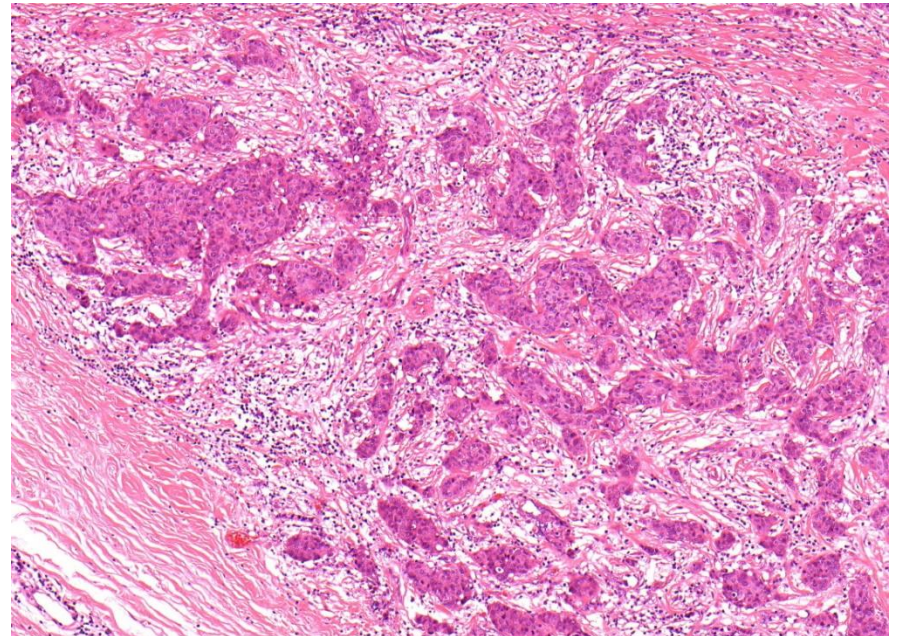
Merkmal	gutartig	bösartig
Wachstumsrate	langsam	langsam bis schnell
Lokalbefund	gut begrenzt, oft umkapselt, verdrängendes Wachstum	meist schlecht begrenzt, Einwachsen in das benachbarte Gewebe, Einbrüche in Blut- und Lymphgefäße
Metastasierung (Ausbildung von Tochtergeschwülsten)	keine	Potential vorhanden
Differenzierung (Ausreifung)	hoher Differenzierungsgrad, d.h. Ähnlichkeit zum entsprechenden Normalgewebe	Verlust der Differenzierung in unterschiedlichem Ausmaß

benigner Tumor



Beispiel:
Fibroadenom der
weiblichen Brust

maligner Tumor

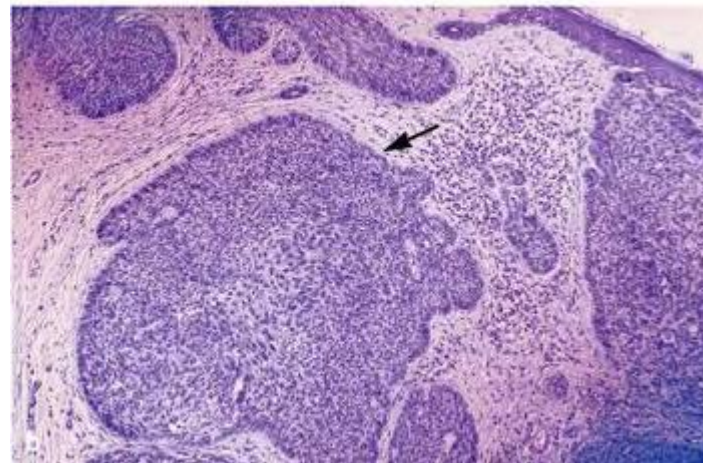


Quelle: Klöppel, Kreipe, Remmele: Pathologie, Mamma, weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen, 3. Auflage

Beispiel:
invasives
Mammakarzinom
(Brustkrebs)

Semimaligne Tumoren

- Sonderform
- charakterisiert durch **lokales** infiltratives und destruktives Wachstum, jedoch **ohne Metastasierung** (z.B. Basaliom)



meist bezieht sich die Bezeichnung eines Tumors auf das Ursprungsgewebe bzw. Ursprungszelle

gutartige Tumoren

- enden auf das Suffix „-om“
(z.B. Chondrom -> Chondrozyten/Knorpelzellen)

bösartige Tumoren

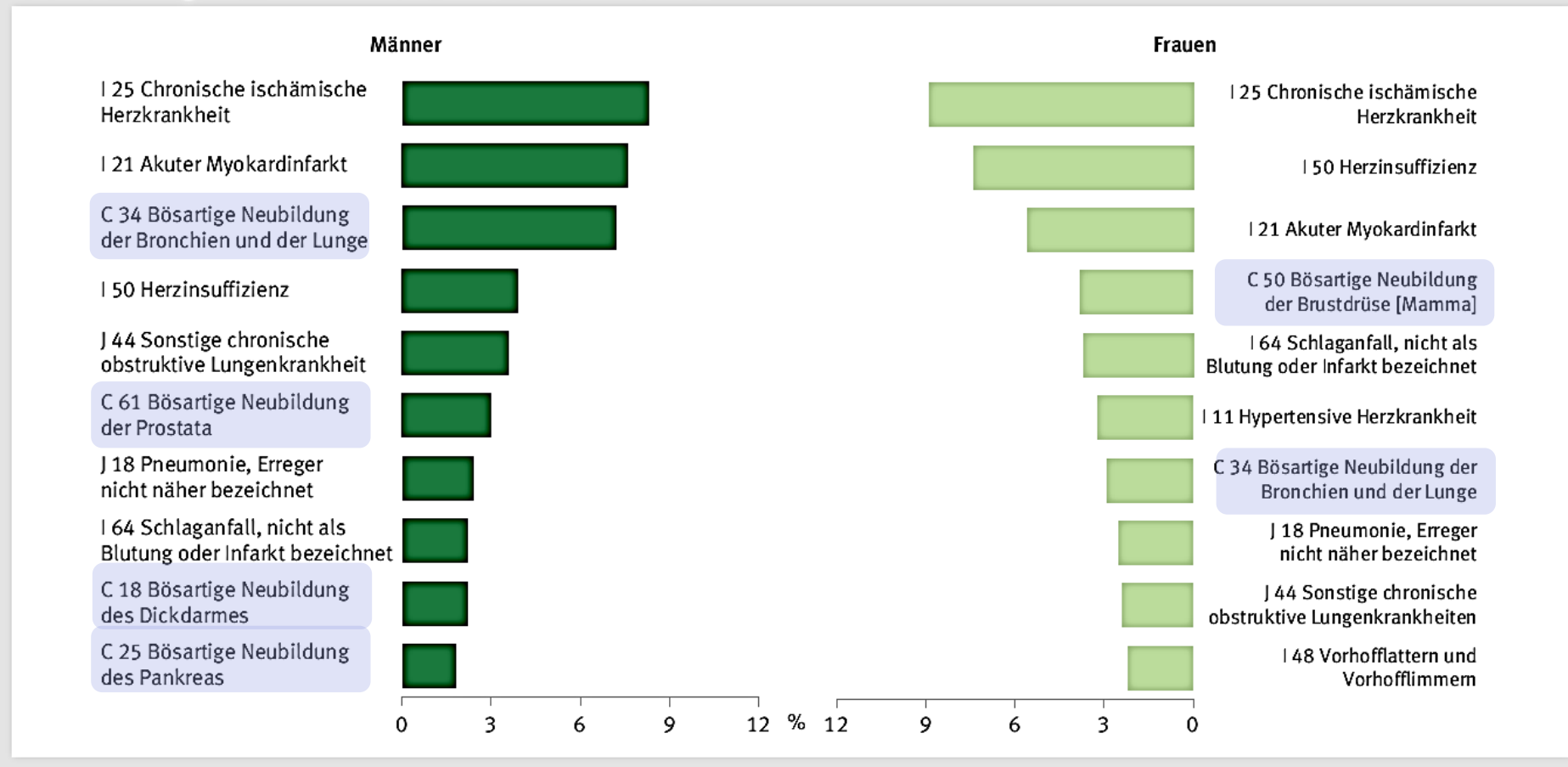
- meist der gleiche Name wie das benigne Pendant, jedoch mit Suffix „-karzinom“ (bei epithelialer Herkunft) oder „-sarkom“ (bei mesenchymaler Herkunft)

Ausnahmen in der Nomenklatur:

- Melanom (bösartiger Tumor der Melanozyten)
- Lymphom (bösartige Neubildung des lymphatischen Gewebes)

ca 25 % aller Menschen in Europa sterben an Tumorerkrankungen

Die zehn häufigsten Todesursachen 2009 nach Geschlecht

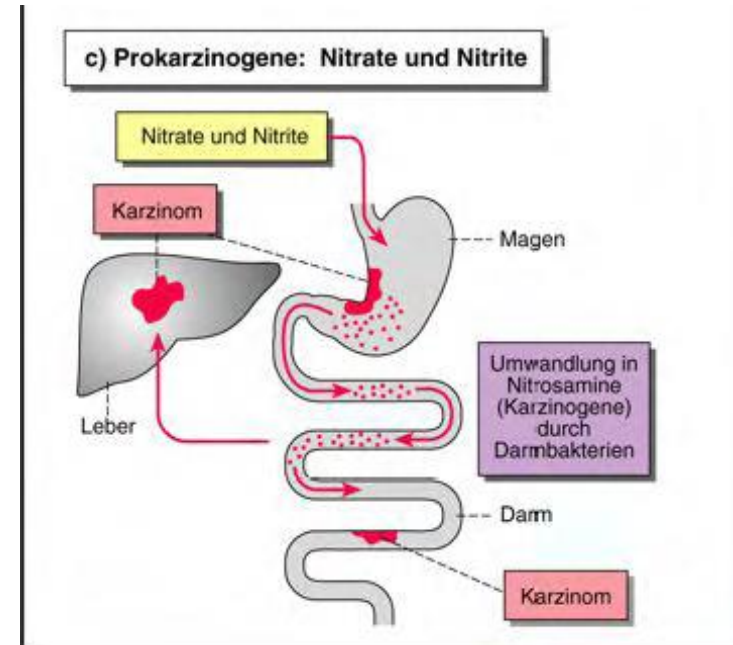
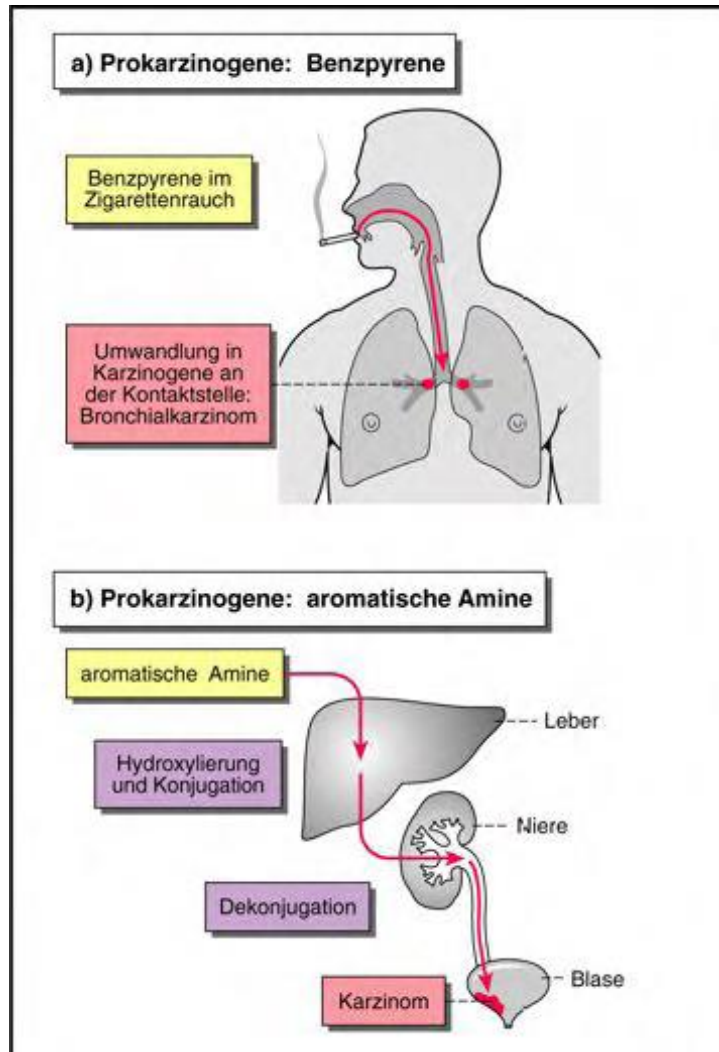


Krebsrisikofaktoren

- **Chemische Verbindungen (Auswahl)**
 - Komponenten des Rauchtabaks
 - verantwortlich für ca. 30 % der Tumoren (Westeuropa) bzw. 15 % der Tumoren (weltweit)
 - Asbest
 - Aflatoxin (gebildet durch Schimmelpilze bei Getreidelagerung in tropischem Klima -> Zentralafrika und Asien)
 - Zytostatika
 - aromatische Kohlenwasserstoffe
- **Ernährung** (kalorienreich, ballaststoffarm -> kolorektale Karzinome)
- **Chronische Infektionen** (Helicobacter pylori (Magenkrebs und -lymphome); Hepatitis B und C (Leberkrebs); humane Papillom-Viren (Gebärmutterhalskrebs))
- **Strahlen** (ionisierend, UV)
- **Genetische Faktoren** (familiäre Tumorsyndrome)

Krebsrisikofaktoren

Krebsentstehung durch chemische Verbindungen



Kanzerogenese (Krebsentstehung)

Körpereigene Zellen

werden über einen übergeordneten Kontrollmechanismus reguliert

- im Zellwachstum,
- in der Zellteilung und
- in der Zellspezialisierung

Tumorzellen

entziehen sich der Wachstumskontrolle durch Mutationen

Kanzerogenese (Krebsentstehung)

„Ein langer Weg zum Ziel“

Mehrschritt-Theorie der Krebsentstehung

eine Reihe von Defekten in verschiedenen Genen führt über (Krebs-)Vorstufen zur Entstehung bösartiger Tumoren

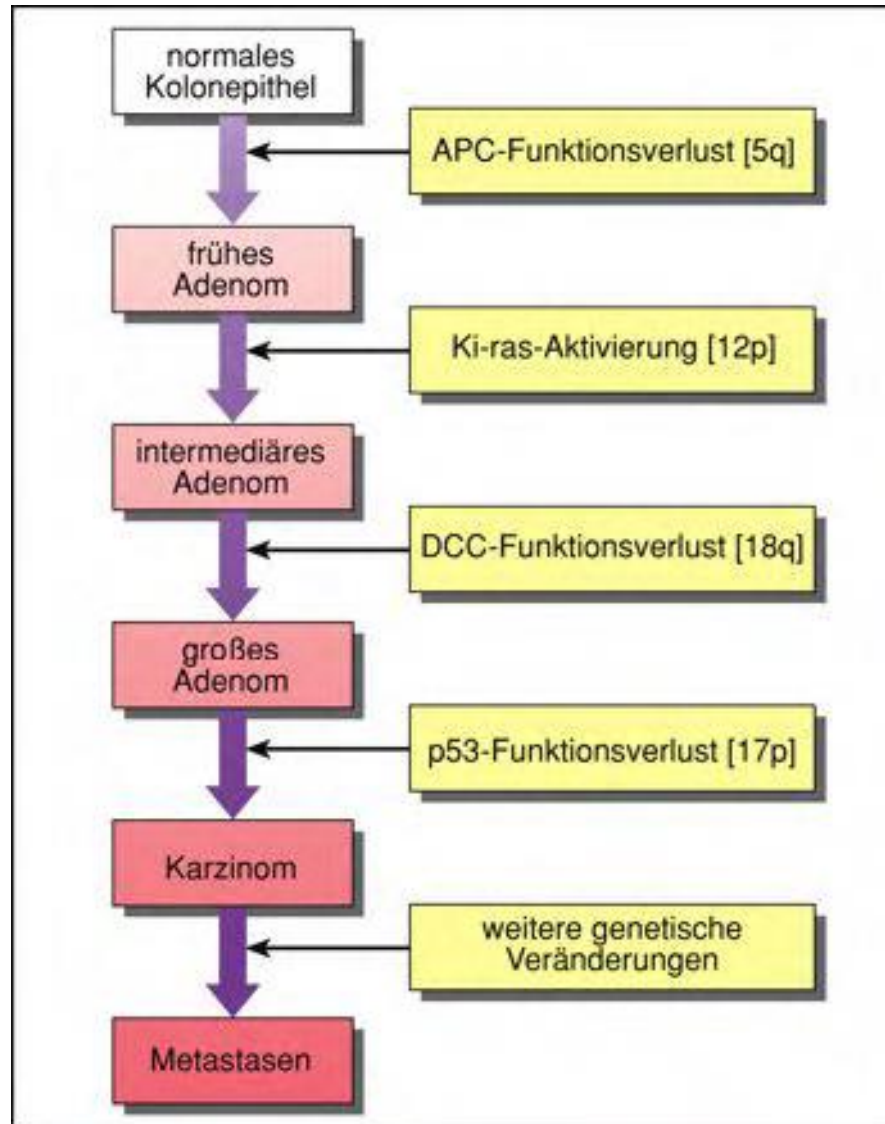
monoklonale Evolutionstheorie

Prozess wird durch **Entartung einer Zelle** eingeleitet

- durch ungehemmtes Wachstum dieser Zelle Verdrängung und Ersatz der normalen Zellen

-> Tumorentwicklung in Schritten und über Jahre

Kanzerogenese (Krebsentstehung)



Quelle: Böcker, Denk, Heitz:
Pathologie, 3. Auflage

„Bremse“ und „Gaspedal“ auf dem Weg zur Tumorentstehung

Onkogene

- bei Aktivierung: Tumorentstehung
- ein Allel ist konstitutiv aktiviert

Tumorsuppressorgene

- bei Verlust: Tumorentstehung
- beide Allele sind inaktiviert

Protoonkogene

Onkogen-Vorstufen, Umwandlung in Onkogene durch z.B. ionisierende Strahlung, chemische Substanzen, Viren

- alle Zellzyklus-Kontrollgene sind potentielle Protoonkogene
 - Wachstumsfaktor (-Rezeptoren)
 - Intrazelluläre Signalübertragungswege
 - DNA-bindende nukleäre Proteine (Transkriptionsfaktoren)
 - Zellzyklusproteine
 - Apoptose-Inhibitoren

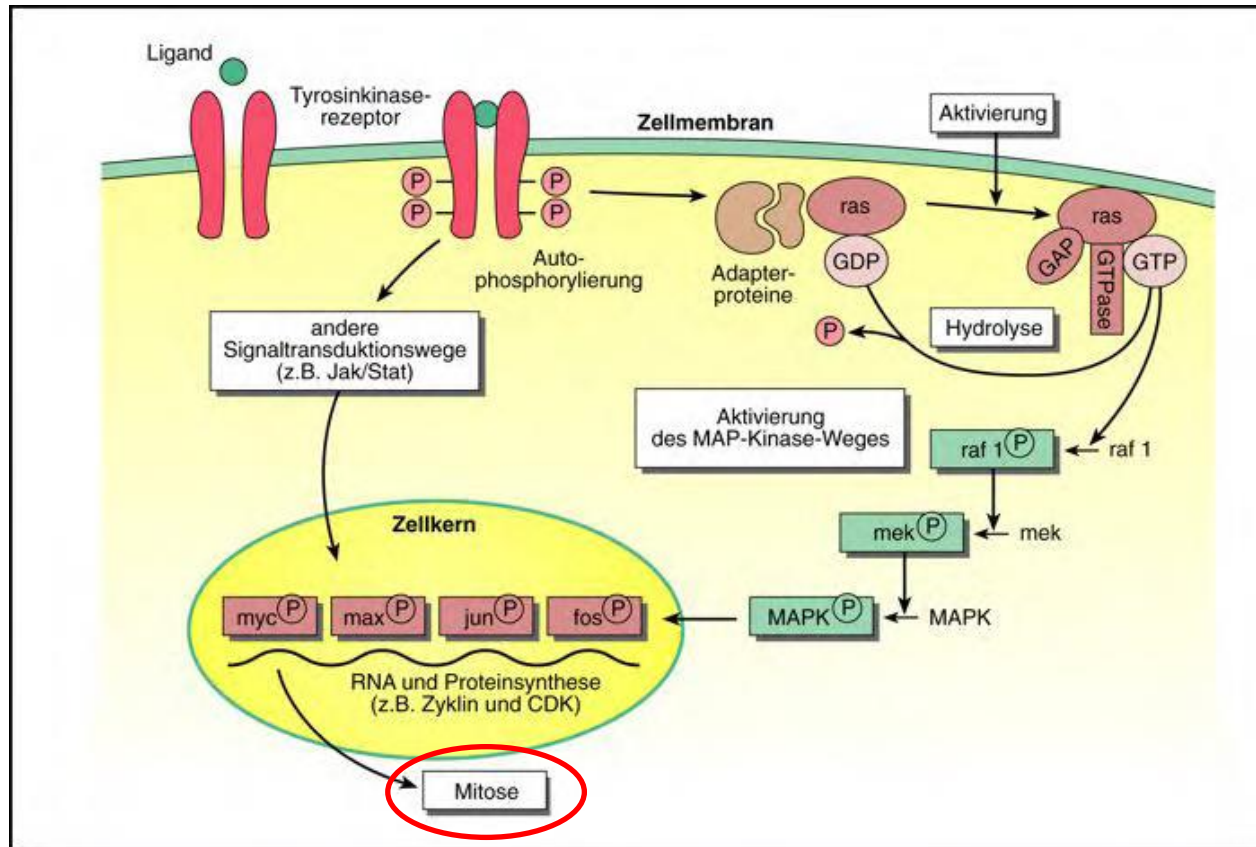
Onkogene („Krebsgene“)

- veränderte Gensequenzen (Mutationen), die für **Zellwachstum, Zellteilung und Zelldifferenzierung** zuständig sind
- fördern ungebremstes Zellwachstum

Onkogene

Protoonkogenprodukte

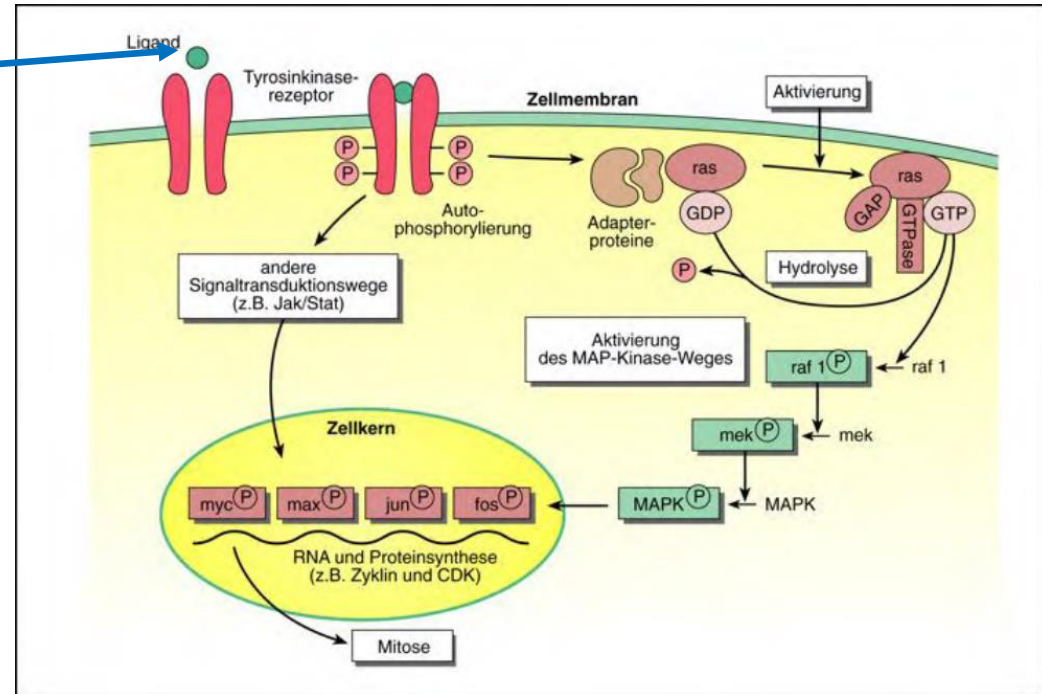
Komponenten eines Netzwerks von Schaltelementen der intrazellulären Signalvermittlung



Quelle: Böcker, Denk, Heitz:
Pathologie, 3. Auflage

Onkogengruppen

- autokrine Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- Elemente der Signaltransduktionskette
- Transkriptionsfaktoren
- Zykline und zyklinabhängige Kinasen

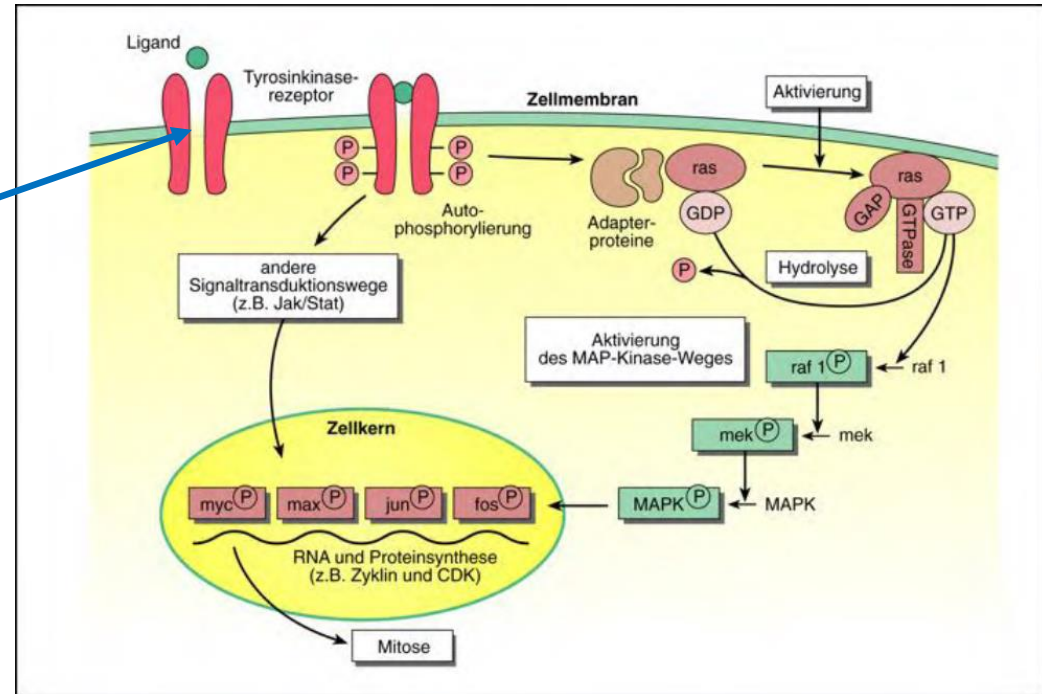


autokrine Wachstumsfaktoren

- „Eigenstimulation der Tumorzelle“
- Bildung von Wachstumsfaktoren durch die Tumorzelle führt – bei entsprechend vorhandenem Rezeptor – zur Wachstumsstimulation derselben Zelle
- z.B. bei Magen-, Blasen- und Brustkrebs
- führt alleine nicht zur bösartigen Krebsentstehung

Onkogengruppen

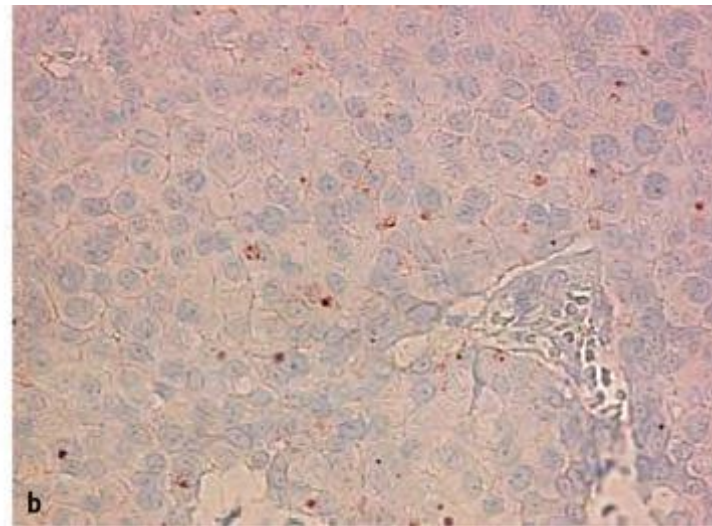
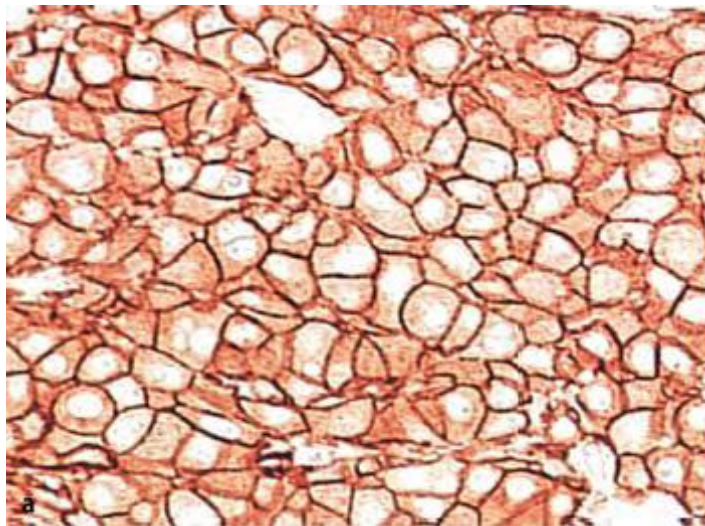
- autokrine Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- Elemente der Signaltransduktionskette
- Transkriptionsfaktoren
- Zykline und zyklinabhängige Kinasen



Wachstumsfaktor-Rezeptoren

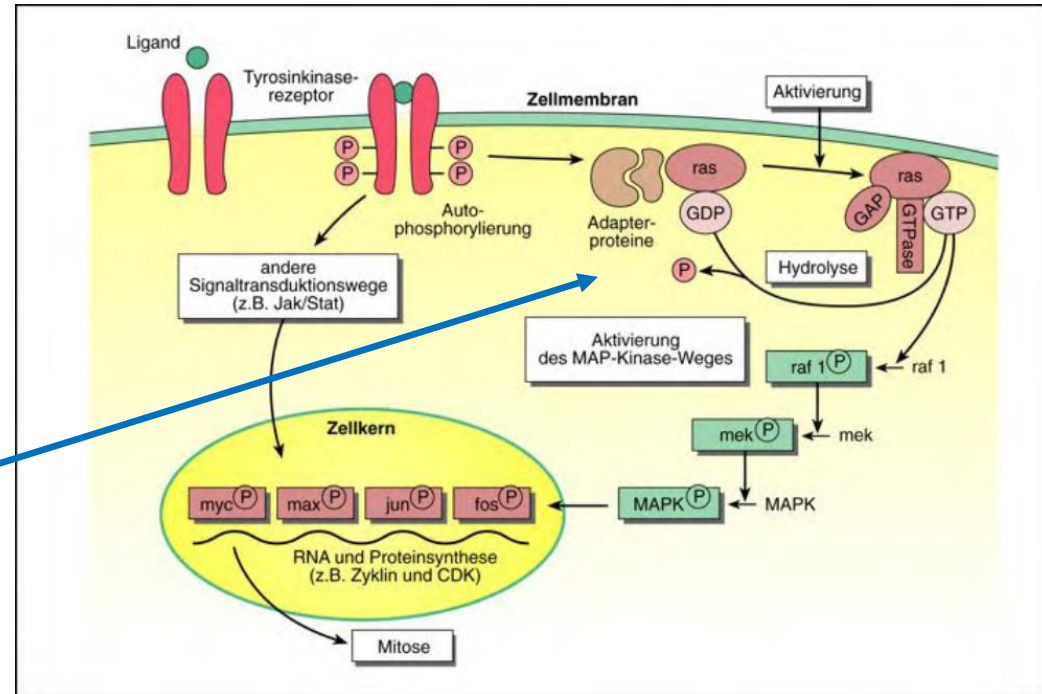
- Wirkung durch **Überexpression** (vermehrte Bildung) oder
- Wirkung durch **Mutation** (mit autonomer, ständiger Aktivierung des Rezeptors)

Beispiel: Her2-Überexpression bei Brustkrebs



Onkogengruppen

- autokrine Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- Elemente der Signaltransduktionskette
- Transkriptionsfaktoren
- Zykline und zyklinabhängige Kinasen

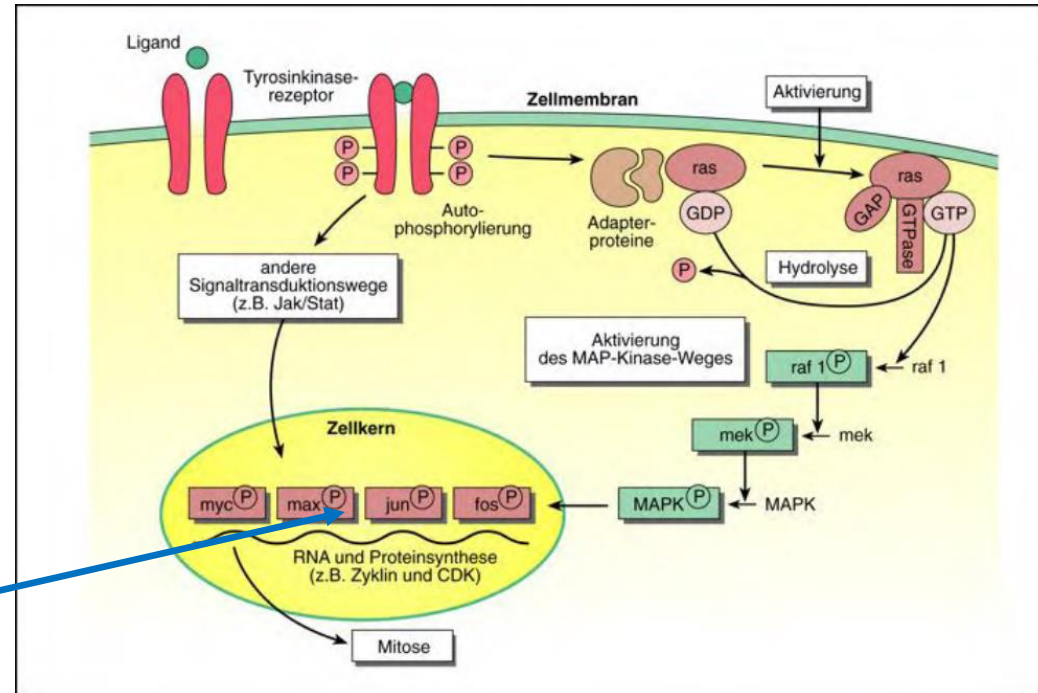


Elemente der Signaltransduktionskette

- Kette aus Elementen, die Wachstumsstimuli zum Zellkern senden
- wirken als Ein/Ausschalter
- durch Mutation permanent „eingeschaltet“ (permanenter Wachstumsstimulus unabhängig von Wachstumsfaktoren)
- z.B. RAS-Mutationen (finden sich bei ca 20 % aller Tumoren, besonders häufig bei Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs)

Onkogengruppen

- autokrine Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- Elemente der Signaltransduktionskette
- **Transkriptionsfaktoren**
- Zykline und zyklinabhängige Kinasen

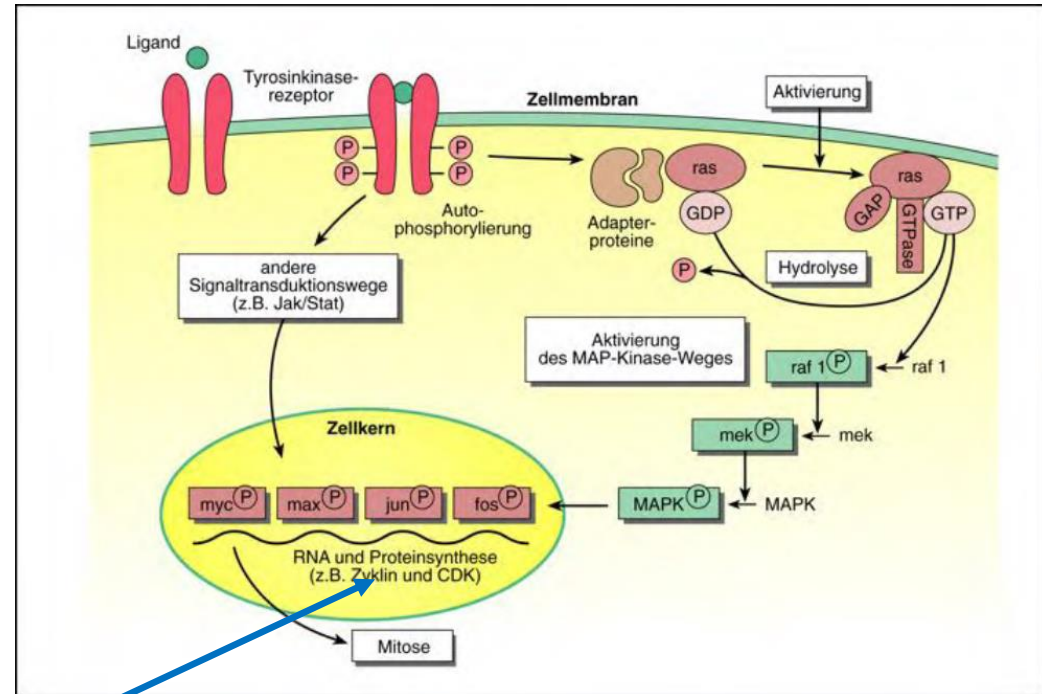


Transkriptionsfaktoren

- Zellkernproteine
- binden an regulatorische Sequenzen von Zielgenen
- Regulation der mRNA-Synthese
- Beispiel myc: Einleitung der Zellvermehrung und Hemmung der terminalen Zellausreifung

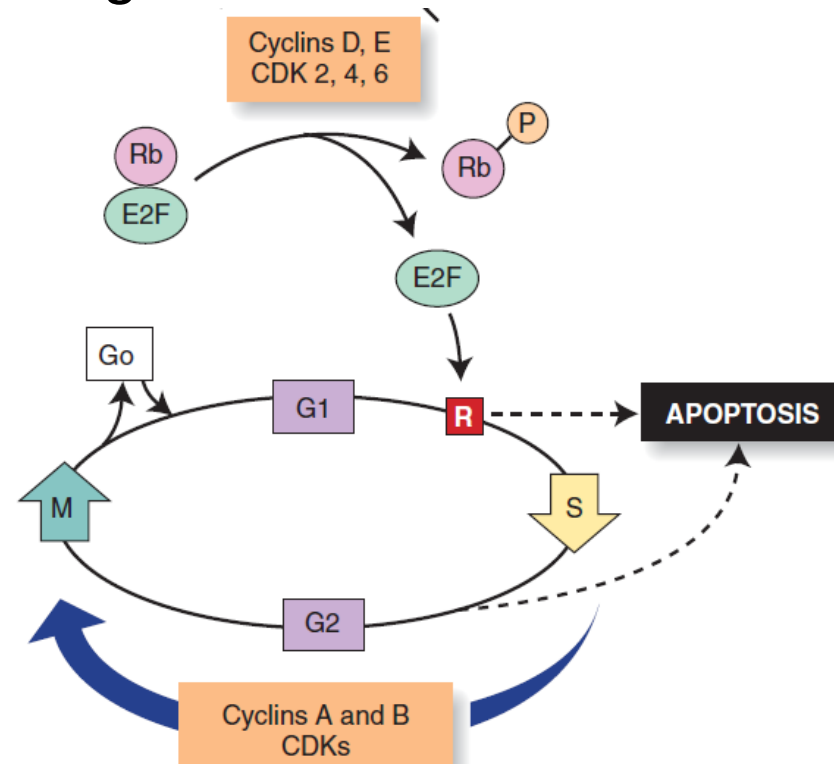
Onkogengruppen

- autokrine Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- Elemente der Signaltransduktionskette
- Transkriptionsfaktoren
- **Zykline und zyklinabhängige Kinasen**



Zykline und zyklinabhängige Kinasen (CDK's)

- Zykline: regulatorische Proteine im Zellzyklus, phasenspezifisch hochreguliert
- durch Zyklinbindung an inaktive zyklinabhängige Kinasen
-> Aktivierung der Kinase



Amplifikation

Vermehrung des vorhandenen Gens (normal: 2 Kopien)

Chromosomale Translokation

- entweder Überexpression von nicht veränderten Onkogenprodukten oder
- Ausbildung von Fusionsgenen durch Veränderung der Chromosomenstruktur

Punktmutation

z. B. in RAS-Genen

Integration einer primär nicht onkogenen Sequenz

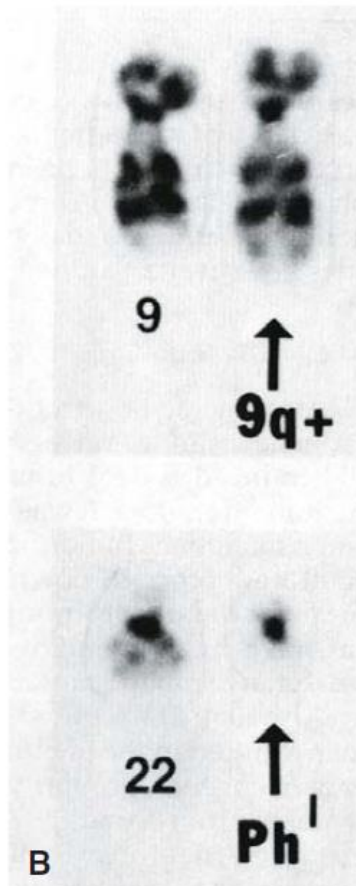
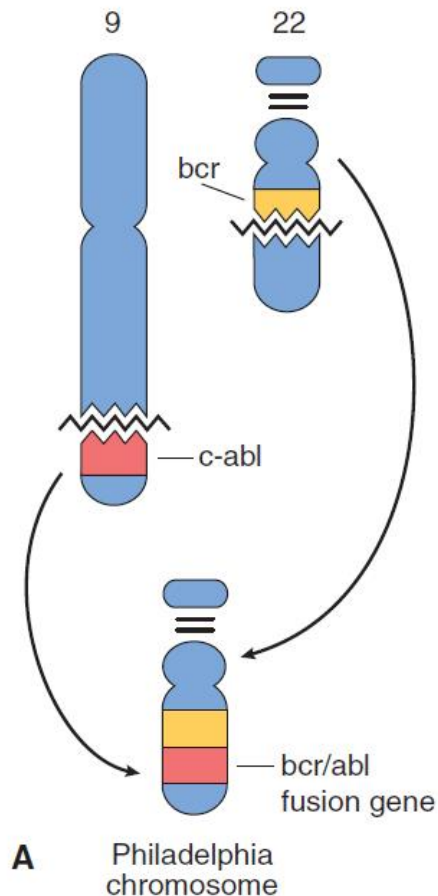
häufig Einbau einer viralen Sequenz in ein zelluläres Gen

Deregulation der Onkogenexpression

Überexpression des Genprodukts bei strukturell nicht verändertem Protoonkogen

Onkogene

Aktivierung durch **chromosomale Translokation**



Beispiel chronisch myeloische Leukämie (CML)

Philadelphia-Chromosom
in 95 % der CML's

c-abl Protoonkogen (Chromosom 9)
-> Chromosom 22 (bcr-Region)

Bildung des Hybrid-Onkogens bcr-abl
-> Bildung eines anormalen Proteins mit hoher Tyrosinkinaseaktivität
-> Förderung der Zellteilung, Verhinderung des Zelltods

Gene, deren Genprodukte (Proteine) negative Wirkung auf das Zellwachstum ausüben

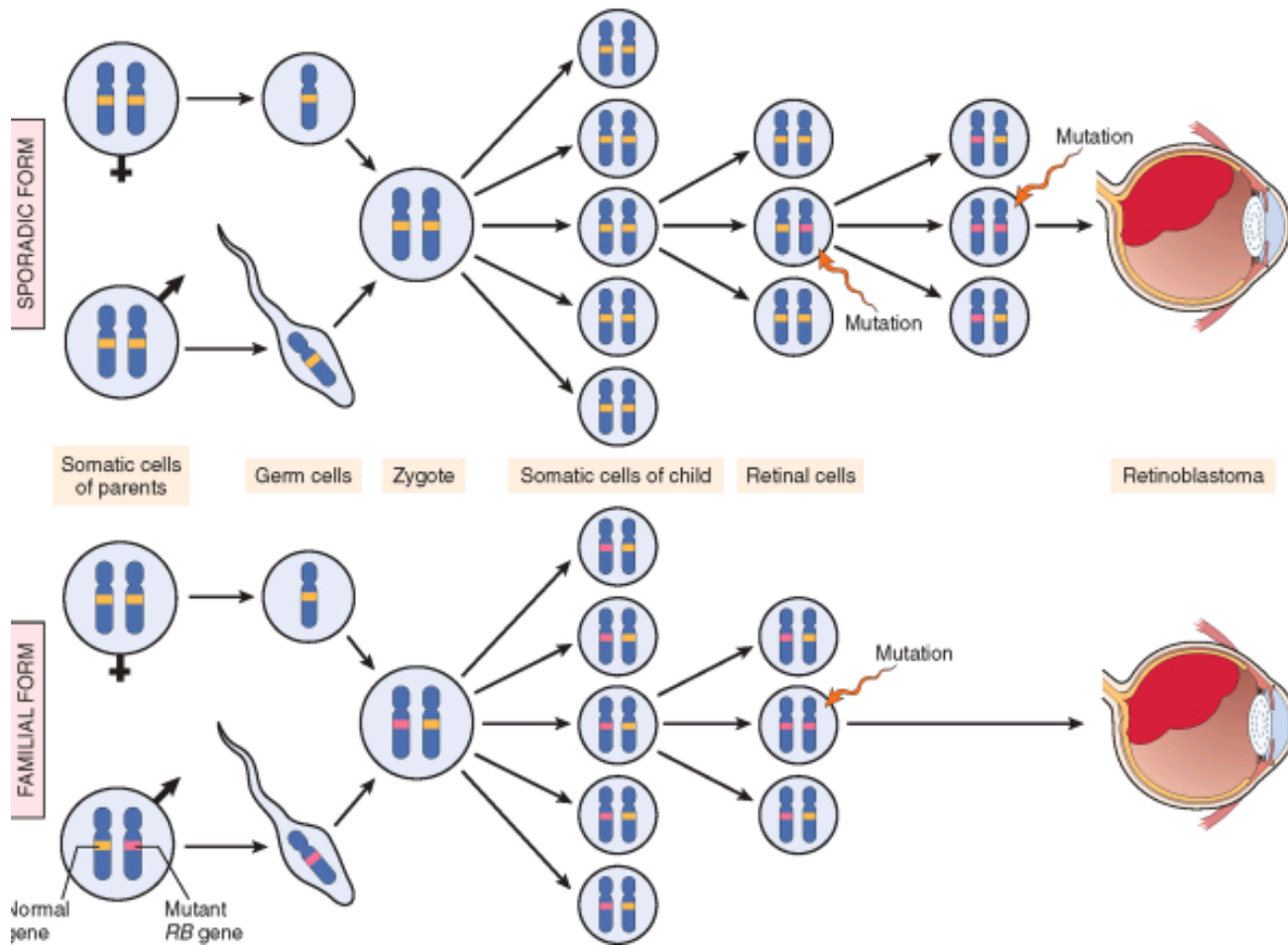
Funktionsverlust dieser Gene führt zu dereguliertem Wachstum

- Funktionsverlust kann erfolgen durch
 - Ausbleiben der Bildung des Genprodukts
 - Bildung eines fehlerhaften (wirkungslosen) Genprodukts

Funktionsverlust nur, wenn **beide** Allele betroffen sind

Tumorsuppressorgene

„two hit“-Hypothese von Knudson (am Beispiel des Retinoblastomgens)



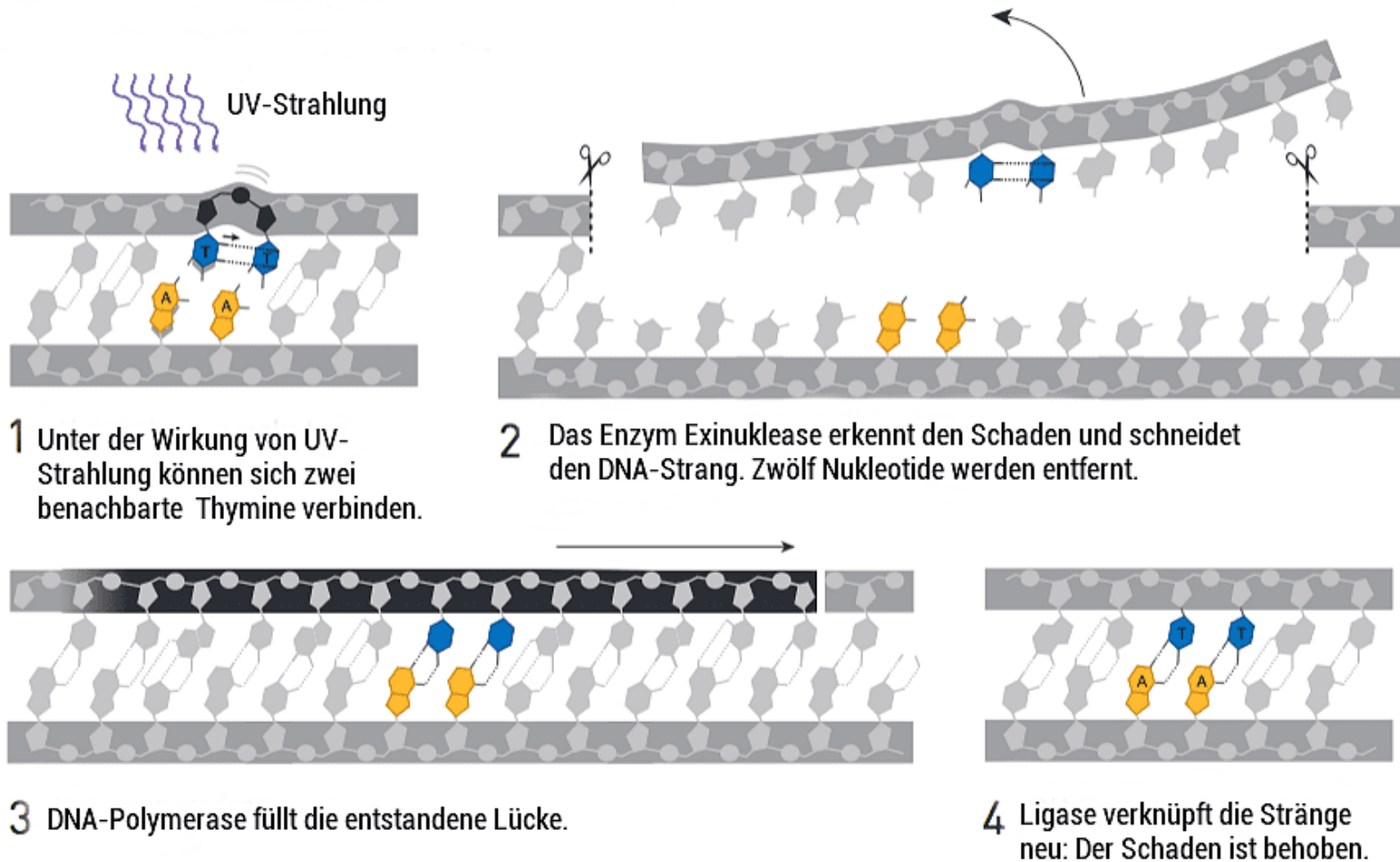
Robbins,
Copyright ©
2009 Elsevier
Inc.

Tumorsuppressorgene

TP53

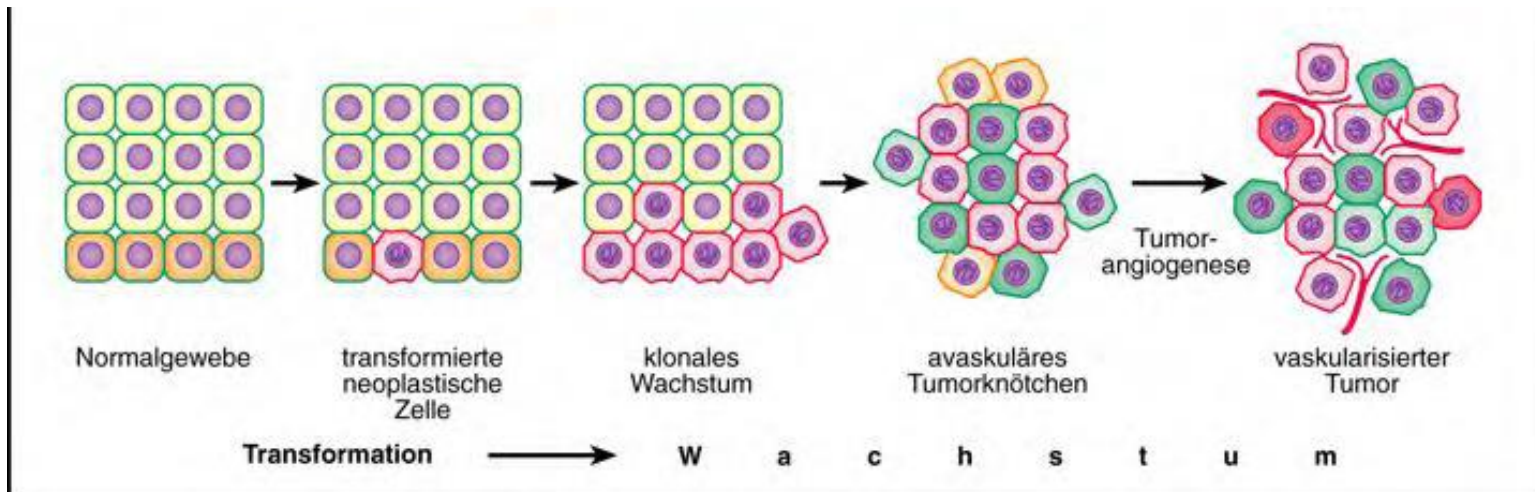
- „Hüter des Genoms“
- verantwortlich, ob eine Zelle nach einem DNA-Schaden
 - repariert werden kann oder
 - der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet werden muss
- Mutationen des p53-Gens führen zu einem Verlust oder zu einer Fehlfunktion des Proteins p53
 - DNA-Reparaturmechanismus funktioniert nicht
 - Apoptose wird nicht eingeleitet
 - > Überlebensvorteil der Tumorzelle und evtl. Resistenzzunahme für Chemo- und Strahlentherapie
- zahlreiche Tumoren weisen einen Funktionsverlust von p53 auf (Dickdarm-, Lungen-, Magen- und Brustkrebs)

DNA-Reparaturgene

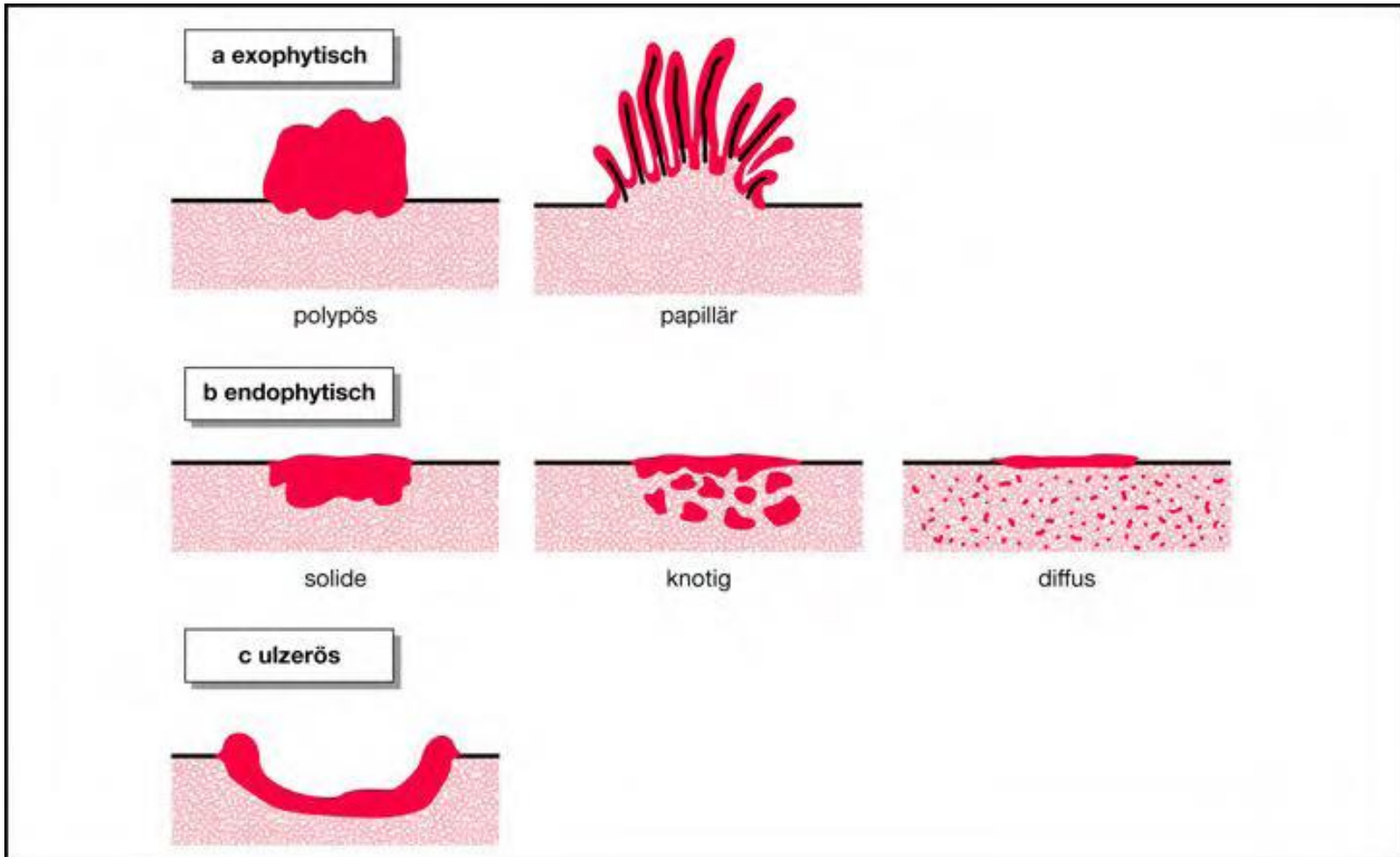


Tumorwachstum

- geht in der Regel von **einer** entarteten Zelle aus (klonale Entwicklungstheorie)
- genetische Instabilität der Tumorzelle führt zu Tumorzellheterogenität
 - Subklone mit unterschiedlicher Fähigkeit zur Gewebsinfiltration und Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen)
- ab ca 2 mm Tumorgöße: eigene Tumorgefäßversorgung notwendig
- Tumoren können ab 0,5- 1cm Größe klinisch erkannt werden (10^8 - 10^9 Zellen)



Tumorwachstum



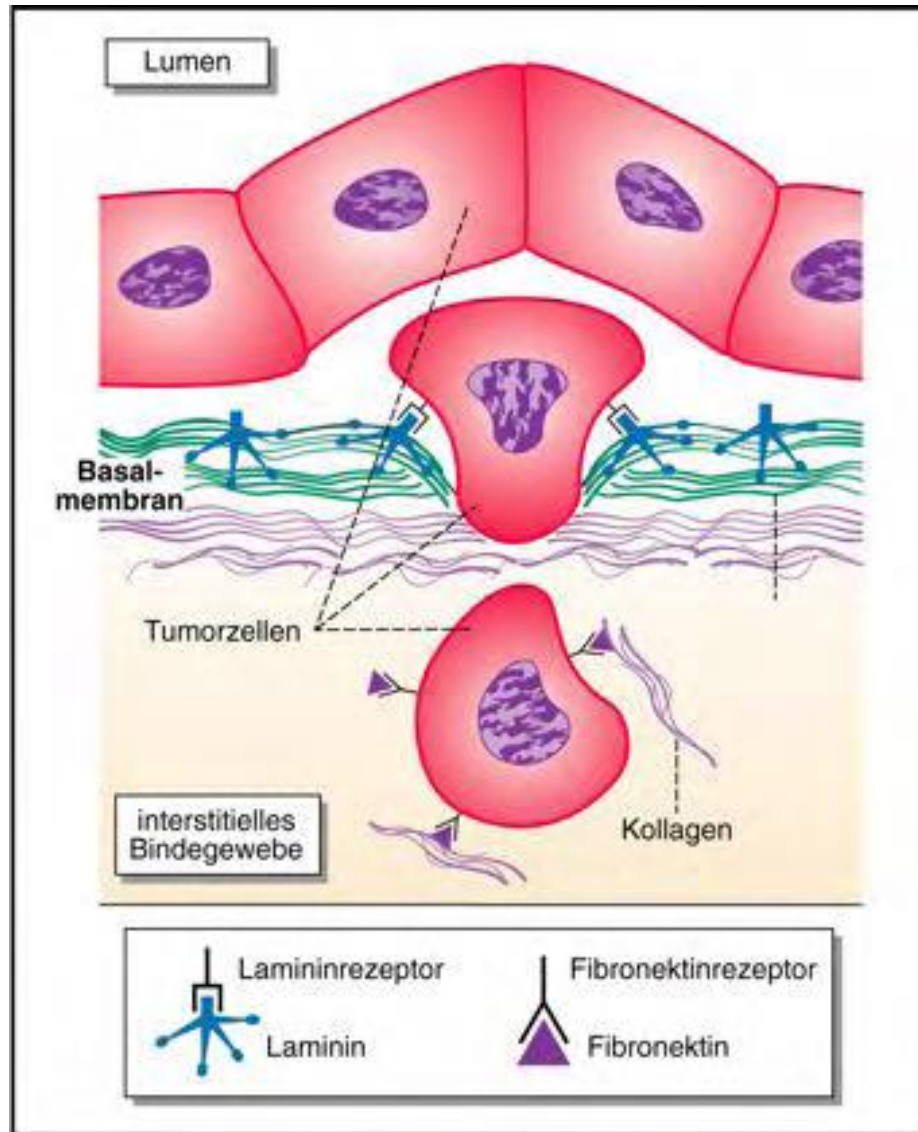
Invasion

- aktives Einwachsen von Tumorzellen in das normale Gewebe
- Zerstörung der Gewebsstruktur

Mechanismus der Invasion:

- Auflösung von Zell-Zell-Kontakten (z.B. durch Verlust von interzellulären Haftstrukturen wie Cadherinen)
- enzymatische Degradation und Umbau extrazellulärer Gewebematrix (durch Sekretion und Aktivierung von Gewebszersetzenden Enzymen)
- aktive Bewegung der Tumorzellen

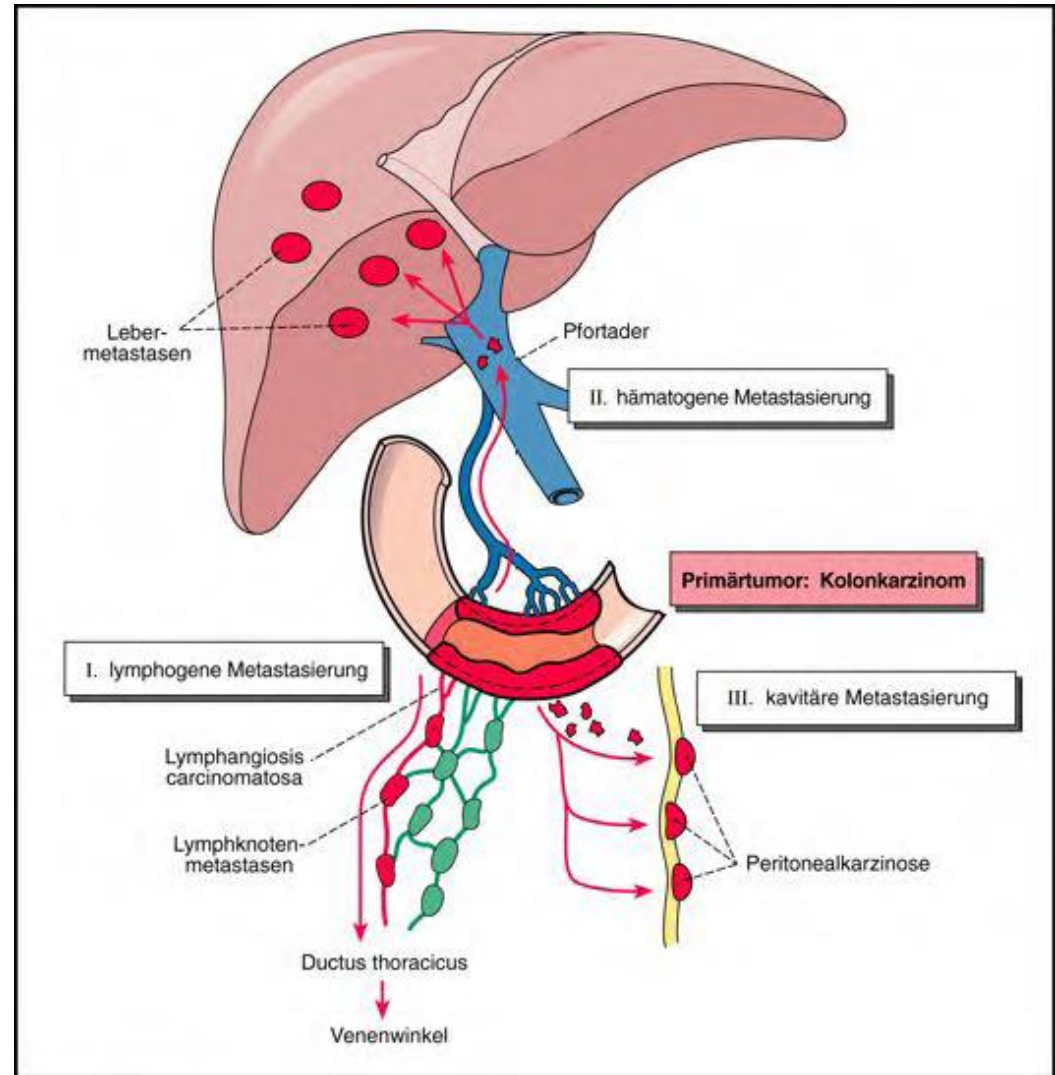
Invasion



Quelle: Böcker, Denk,
Heitz:
Pathologie, 3. Auflage

Metastasierung

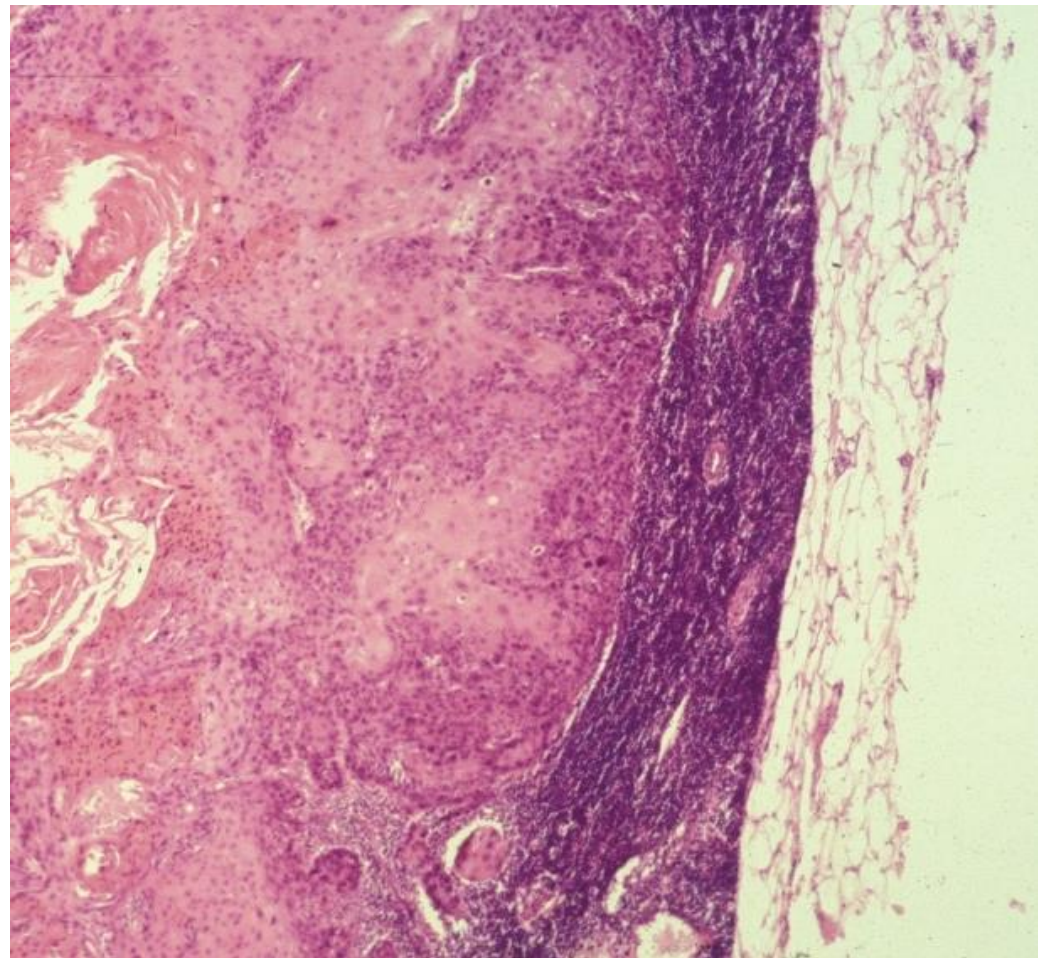
- Verschleppung von Tumorzellen mit Ausbildung von Tochtergeschwülsten
- 3 Wege
 - Lymphweg (lymphogen)
 - Blutweg (hämatogen)
 - über Flüssigkeit in Körperhöhlen (kavitär)



Lymphgefäßeinbruch (Dickdarmkrebs)

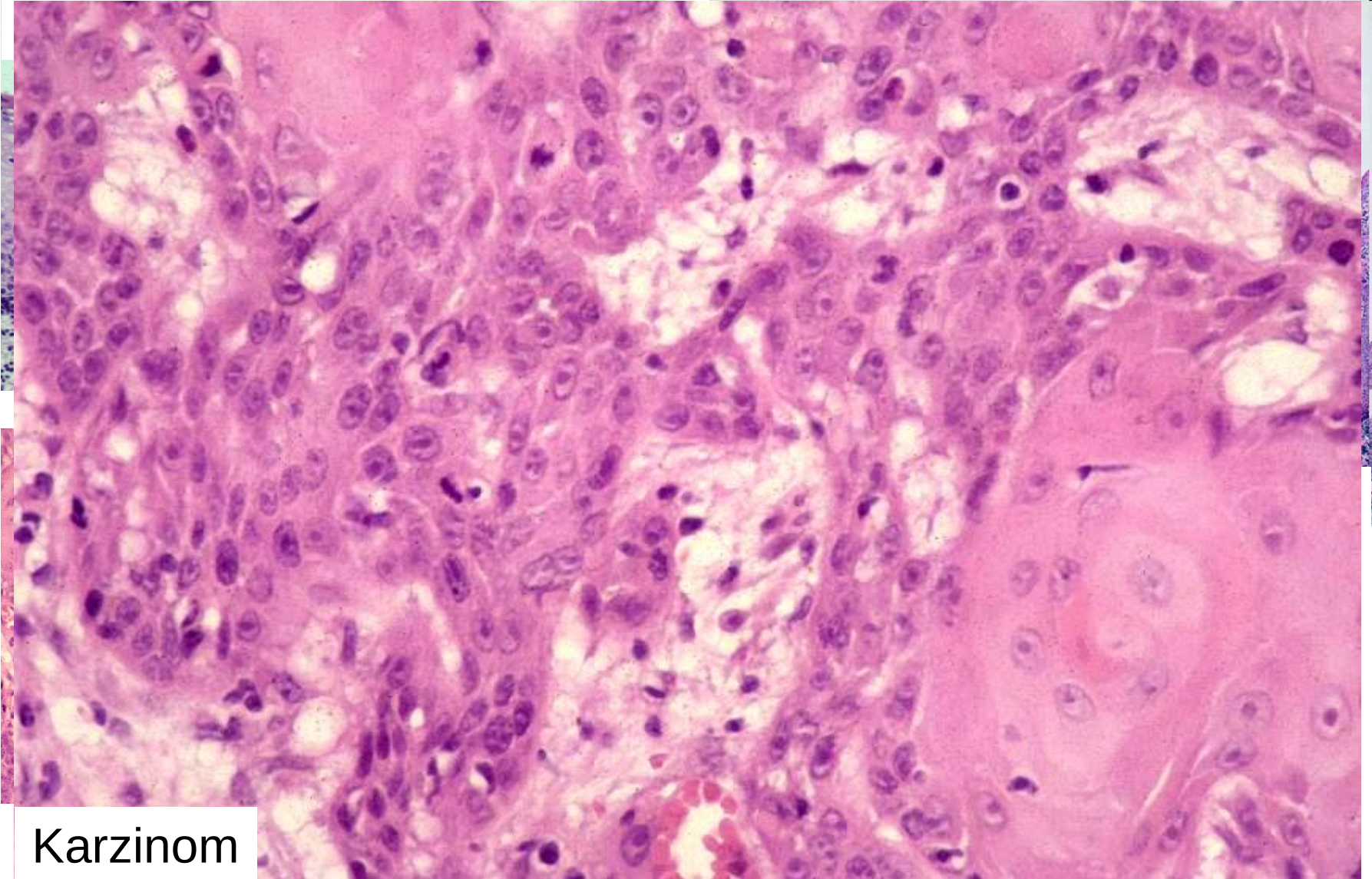


Lymphknotenmetastase (Plattenepithelkarzinom)



Ausgangsgewebe	benigner Tumor	maligner Tumor
Plattenepithel	Plattenepithel-papillome	Plattenepithel-karzinome
Drüsenepithel	Adenome	Adenokarzinome
Mesenchym	z.B. Fibrom, Myom ...	Sarkome
Keimzellen	reifes Teratom	unreifes Teratom, Teratokarzinom
Neuroektoderm	Nävuszellnävus	malignes Melanom
Lymphatisches Gewebe		maligne Lymphome

Beispiel Plattenepithel



Karzinom

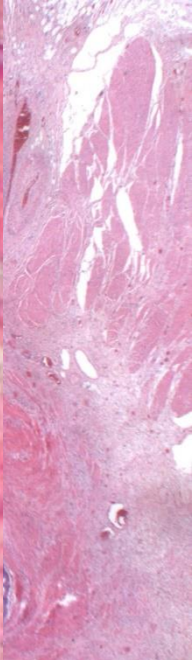
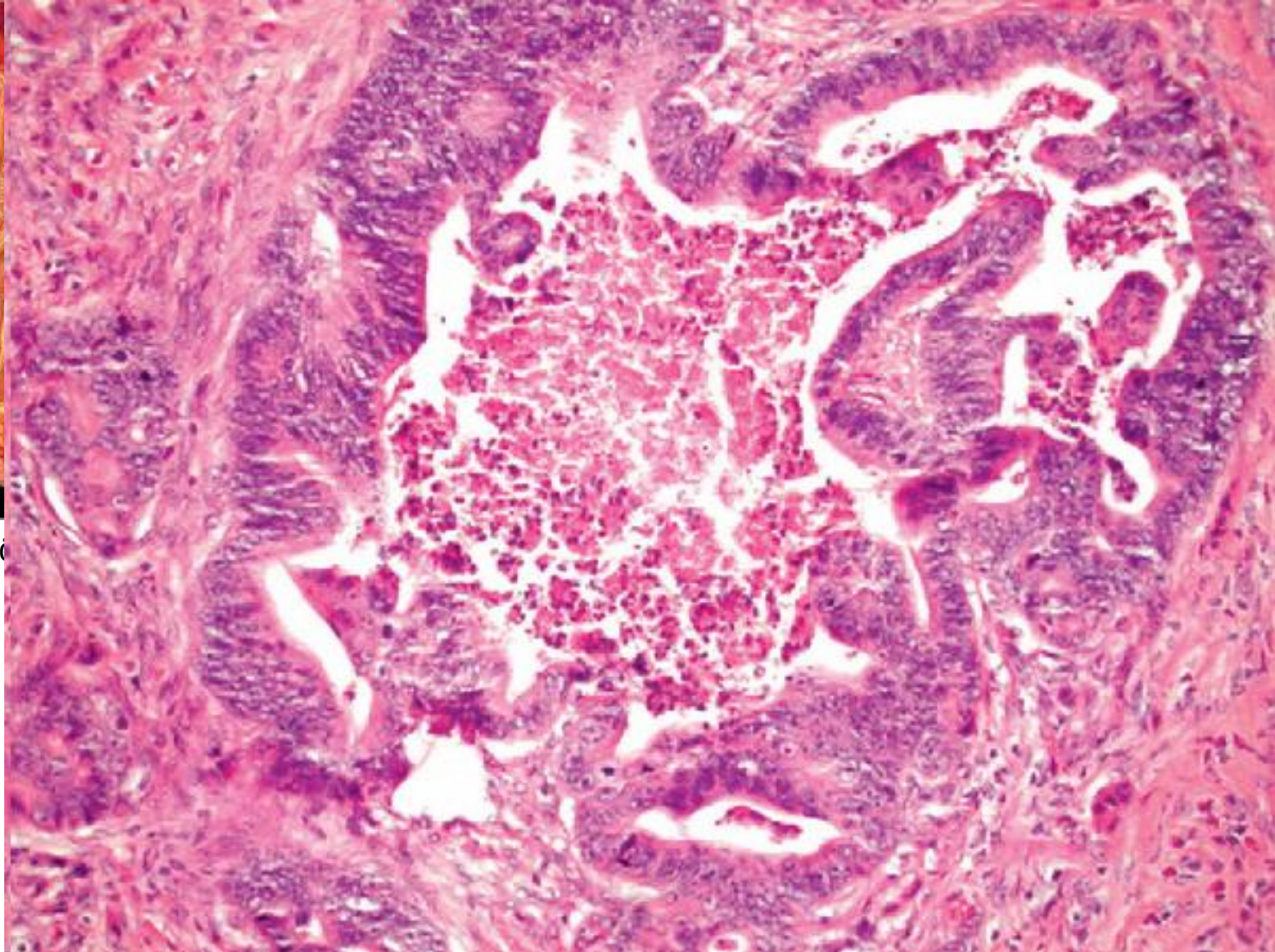
Beispiel Dickdarmadenom

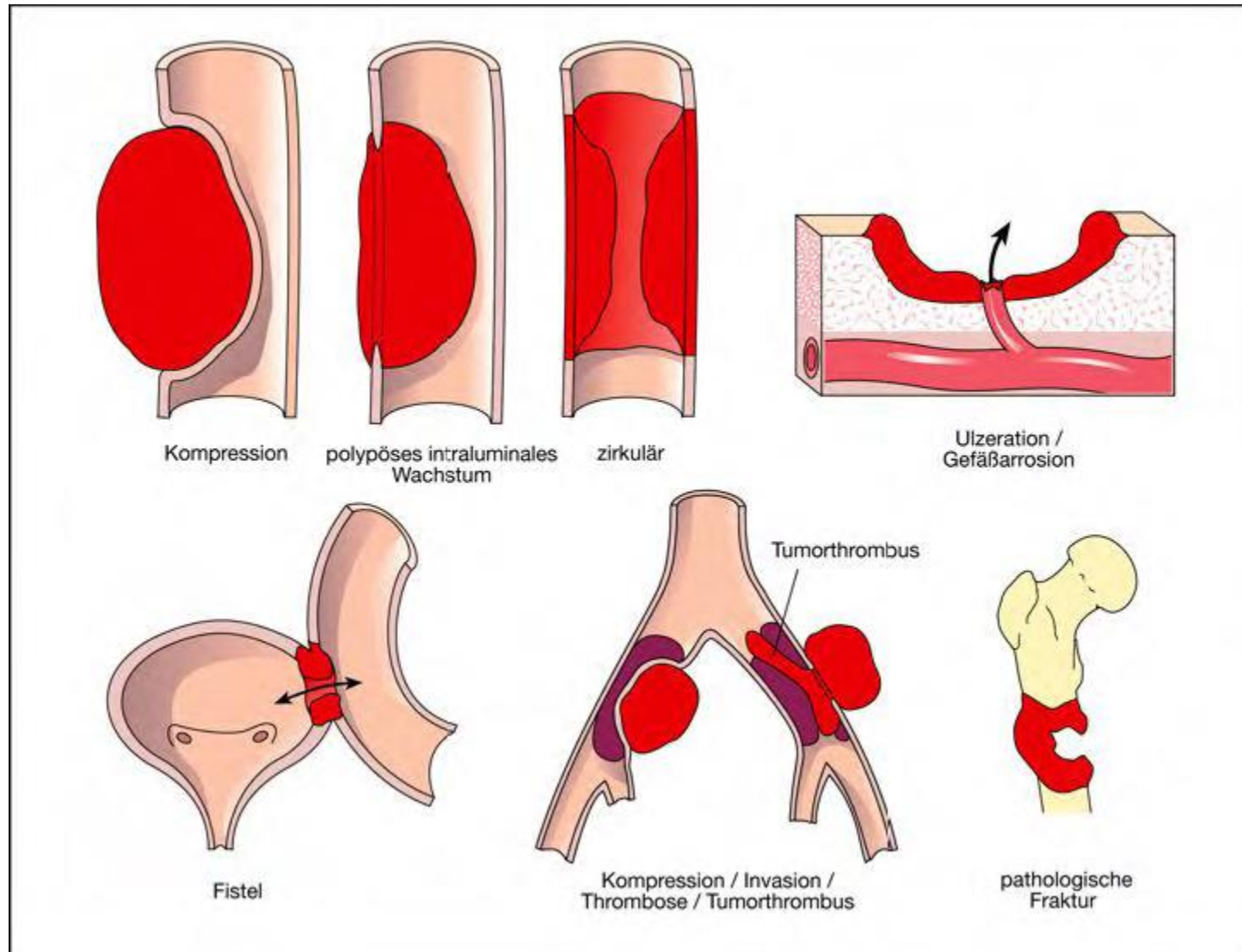


Beispiel Dickdarmkarzinom



Quelle: Bö





Systemische Tumorkomplikationen

Tumorkachexie (Abmagerung)

- Appetitlosigkeit
- Behinderung der Verdauung
- Behinderung der Nahrungsaufnahme

Tumoranämie

- Blutverlust
- Eisenverwertungsstörung
- Hemmung der Blutbildung

Tumorfieber

- durch absterbendes Gewebe
- Sekundäre Infektionen

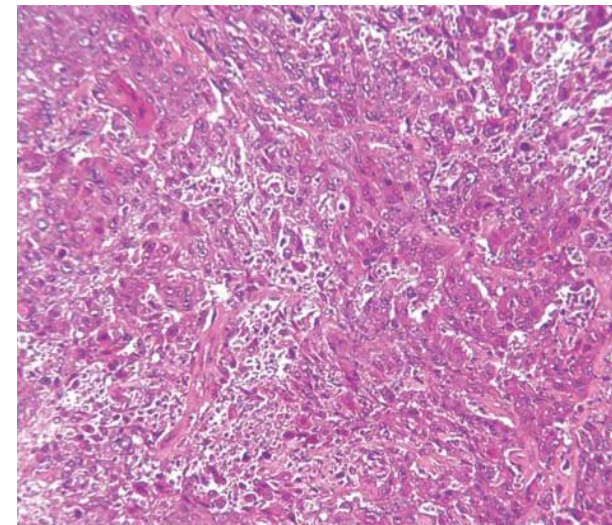
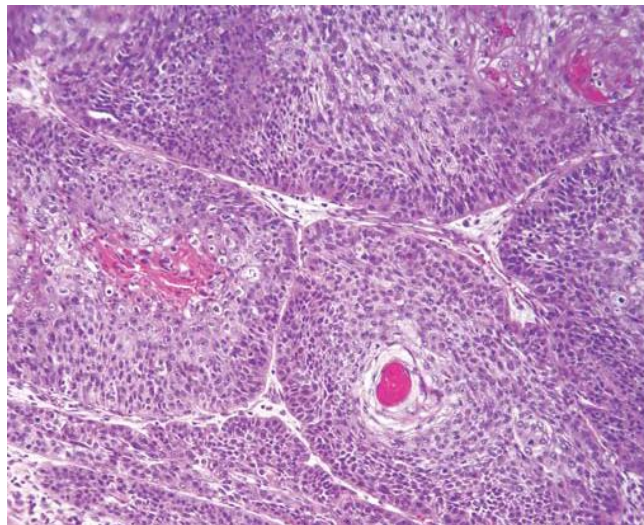
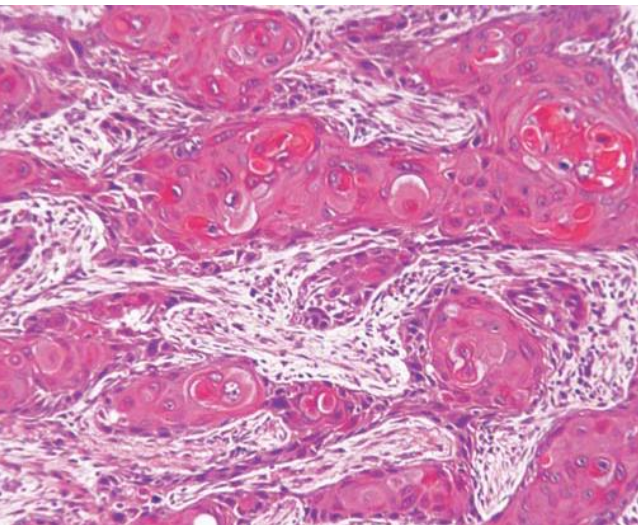
Rolle der Pathologie

Tumorklassifikation

- Bestimmung der Dignität (gutartig vs. bösartig)
- Angabe des Tumortyps

Tumorgraduierung (Grading)

- Einstufung des Malignitätsgrads
 - Kernatypien
 - Anzahl der Mitosen
 - Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe



Rolle der Pathologie

Tumorstadium (Staging)

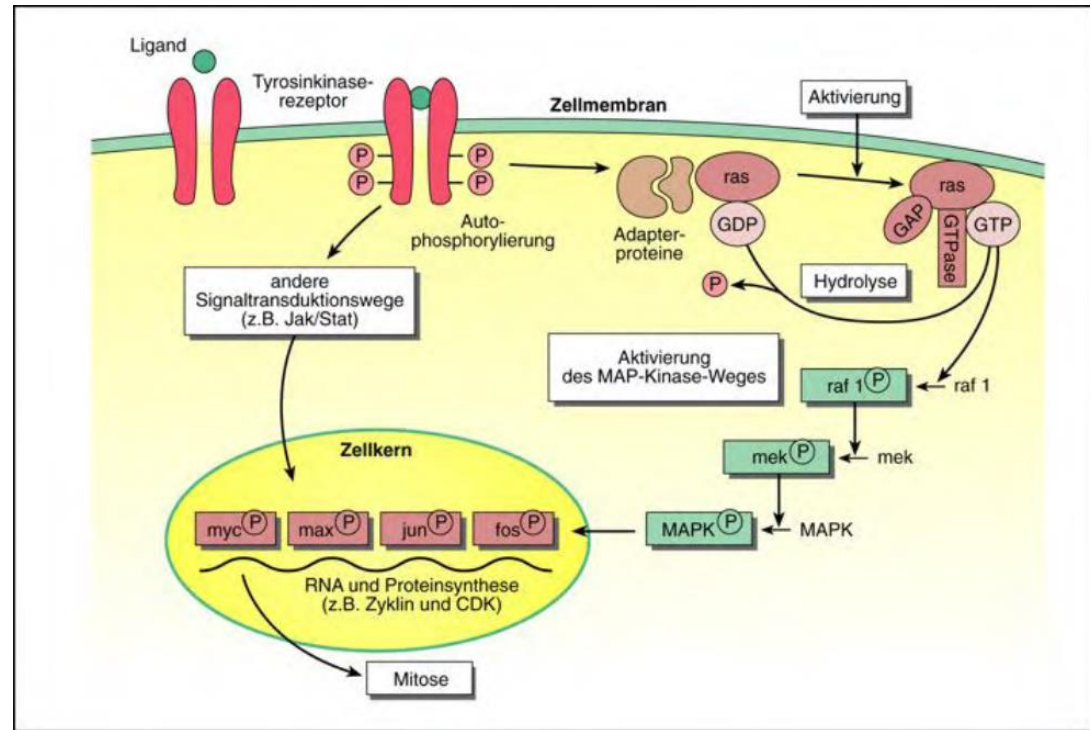
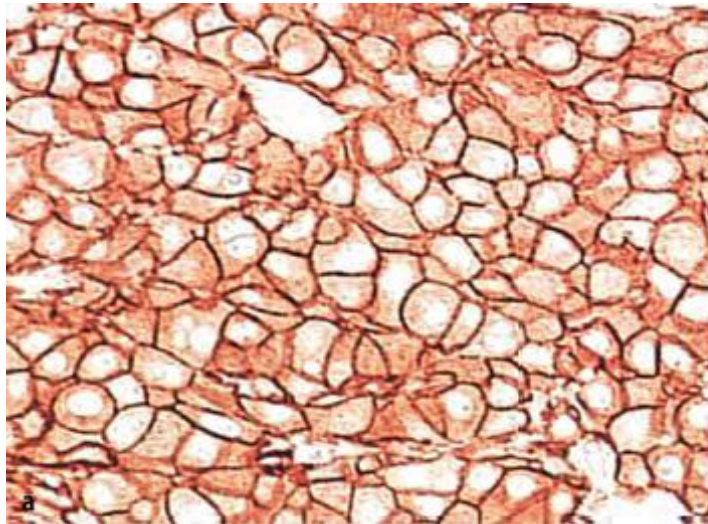
- TNM-Klassifikation
 - T = lokale Ausbreitung des Tumors
 - N = regionärer Lymphknotenbefall
 - M = Fernmetastasen (z.B. in Leber, Lunge, Weichteil)
 - R = Resttumor, d.h. wurde der Tumor komplett entfernt
 - Einbrüche in Lymphgefäße (L1), Blutgefäße(V1), Wachstum entlang von Nerven (Pn1)
- wichtig für die Prognose des Patienten, evtl. muss eine Bestrahlung nach der OP durchgeführt werden

Rolle der Pathologie

Prädiktive Diagnostik

- weitere Charakterisierung des Tumors auf das voraussichtliche Ansprechen auf bestimmte Medikamente

Überexpression des Wachstumsfaktor-Rezeptors Her2/neu bei Brustkrebs



- Tumorbegriff und Dignitätseinteilung (gutartig vs. bösartig)
- Krebsrisikofaktoren
- Grundzüge der Krebsentstehung
- biologisches Verhalten von Tumoren
- Komplikationen durch Tumoren
- Rolle der Pathologie