

6.4.2 Vorstufen maligner Tumoren

Intraepitheliale Neoplasie

Synonym: Dysplasie

DEFINITION Eine intraepitheliale Neoplasie ist eine potenziell reversible, neoplastische, aber noch auf die Haut bzw. Schleimhaut beschränkte Umgestaltung von Gewebe, die auf histologischer und zellulärer Ebene vom ursprünglichen Gewebe abweicht (die **dysplastisch** ist).

Eine intraepitheliale Neoplasie entsteht als Antwort des Gewebes auf einen chronischen Reiz. Im Gegensatz zur Metaplasie (S.13) ist bei der intraepithelialen Neoplasie die **Gewebedifferenzierung gestört**: Im histologischen Bild zeigen sich Kernpleomorphismen und die mitotische Aktivität ist gesteigert. Die Zellteilung läuft aber i. d. R. (noch) kontrolliert ab! Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Zellen ihre physiologische Ausrichtung im Zellverband.

Niedriggradige intraepitheliale Neoplasien sind **prinzipiell reversibel**, d. h., mit Wegfall des Reizes können sich die Veränderungen zurückbilden.

PRAXIS Die **high-grade intraepitheliale Neoplasie** stellt eine schwerwiegende Veränderung dar und zählt deshalb zu den **obligaten Präkanzerosen**.

Leukoplakie

DEFINITION Leukoplakie beschreibt eine herdförmige **Veränderung des Plattenepithels**, die zu einer weißlichen, nicht abwischbaren Veränderung des Oberflächenepithels führt (Abb. 6.2).

Eine Leukoplakie entsteht z. B. bei chronischem Nikotin- bzw. Alkoholabusus und mechanischer Druckbeanspruchung. Sie kommt v. a. in der Schleimhaut im Mund- und Rachenraum, in Ösophagus, Genitalien und Harnblase vor. Histologische Kennzeichen sind Hyperkeratose, überstürzte Hornbildung (kernhaltige Hornschuppen), Hyperplasie der Basalzellschicht und ggf. lymphozytäre Stromainfiltration. Geht sie mit **dysplastischen Veränderungen** (Nachweis von Zellatypien) einher, zählt sie zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S.38).

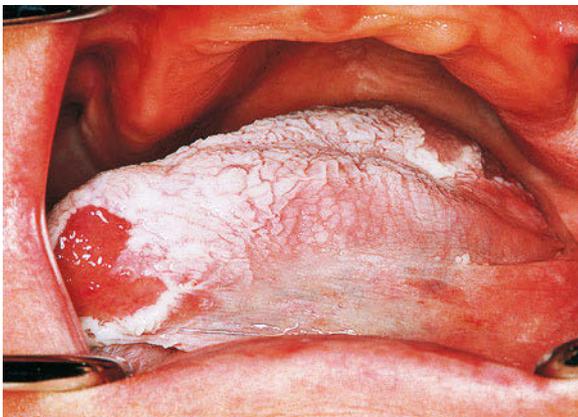


Abb. 6.2 **Leukoplakie**. Weißliche, nicht abwischbare Veränderung des Oberflächenepithels. [Riede, Uniklinik Freiburg]

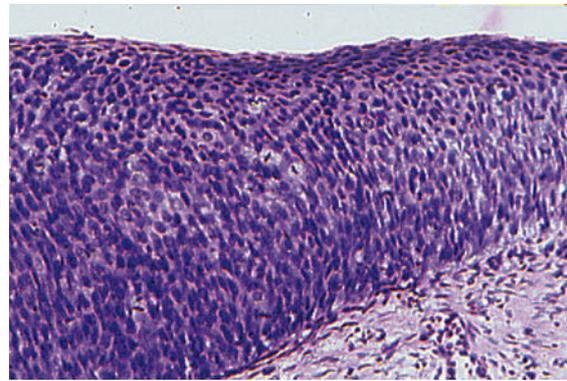


Abb. 6.3 **Carcinoma in situ** (Cervix uteri). Histologischer Befund (hochgradige Epithelatyphen, aufgehobene Zellschichtung, intakte Basalmembran). [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2013]

Carcinoma in situ (CIS)

Synonym: In-situ-Neoplasie

Das Carcinoma in situ besitzt zwar histopathologisch ein **hochgradig atypisches Epithel** (Abb. 6.3), zeigt aber **kein invasives Wachstum**: Die Basalmembran wird nicht durchbrochen, der Tumor wächst rein intraepithelial. Es handelt sich folglich um ein **nicht invasives Malignom**, das noch auf „Ort und Stelle“ (in situ) begrenzt ist und noch **keine Metastasen** absiedeln kann.

6.4.3 Maligne Läsionen

Mit dem Begriff „Malignität“ wird in der Regel ein invasives Wachstum verbunden.

Mikroinvasives Karzinom (Frühkarzinom)

Frühkarzinome zeigen ein gerade eben beginnend invasives – also nicht mehr auf die Epithelschicht begrenztes – Wachstum. Da sie die Basalmembran durchbrochen haben, können Frühkarzinome (im Gegensatz zum Carcinoma in situ) bereits metastasieren. Bei rechtzeitiger Behandlung haben sie jedoch meist eine sehr gute Prognose. Besondere Bedeutung hat die Früherkennung mikroinvasiver Karzinome von Magen und Zervix.

Metastasierendes/invasives Karzinom

Der Tumor infiltriert aggressiv ins angrenzende Gewebe und destruiert dessen strukturelle und funktionelle Ordnung. Er kann in Blut- und Lymphbahnen eindringen und auf diesem Wege hämatogen bzw. lymphogen metastasieren. Der Differenzierungsgrad des bösartigen Gewebes gleicht nur noch geringfügig dem des Ausgangsgewebes.

6.4.4 Tumorartige Läsionen

Tumorartige Läsionen besitzen zwar das morphologische Erscheinungsbild und einige Verhaltensweisen eines Tumors, entstehen aber nicht durch eine autonome Gewebsneubildung. Sie werden daher auch als **Pseudotumor** bezeichnet:

- **Epulis**: Struktur aus Granulationsgewebe (= Granulationsgewebstumour), die als Reaktion auf chronische Entzündungen im Zahnfleisch und auf dem Alveolarfortsatz entsteht (entzündlich-reaktives Granulom)
- **Myositis ossificans**: ossäre Metaplasie des Bindegewebes der Skelettmuskulatur, die als Reaktion auf chronische Beanspruchung entsteht und als rasch wachsender „Tumor“ erscheint.

6.5 Tumorwachstum

Das Tumorwachstum hängt von dem Verhältnis zwischen der Proliferations- und Zellerfallsrate und der Tumordurchblutung ab.

6.5.1 Zellproliferation und Zellverlust

Zellproliferationsrate (Wachstumsfraktion): Sie gibt denjenigen Anteil der Tumorzellen an, der sich in der **Synthese-Phase** (S-Phase) des Zellzyklus oder in Teilung befindet. Ihre Bestimmung erfolgt entweder durch die immunhistochemische Quantifizierung des proliferationsassoziierten Ki67-Antigens in den Tumorzellen oder durch die Anzahl der Zellen mit Mitose im Gewebeschnitt. Je undifferenzierter ein Tumor ist, desto schneller wächst er und desto höher ist die Zellproliferationsrate: In anaplastischen Karzinomen liegt sie bei über 30%, in hoch differenzierten Tumoren kann sie unter 1% liegen.

Zellerfallsrate: Gibt den Anteil an apoptotischen Zellen und den durch Ischämie und Therapie induzierten nekrotischen Zellen an.

6.5.2 Tumordurchblutung

Bis zu einem Tumordurchmesser von 1 bis 2 mm erfolgt die Sauerstoffversorgung durch Diffusion aus der Umgebung. Über einem Durchmesser von 2 mm sind Tumoren auf eine Gefäßversorgung angewiesen. Viele Tumoren stimulieren deshalb die **Angiogenese** durch Bildung von Gefäßwachstumsfaktoren (z. B. Angiogenin, VEGF, FGF). Initial wächst der Tumor exponentiell mit der zunehmenden Gefäßversorgung. Im Laufe der Zeit kann die Tumorangiogenese mit dem Tumorwachstum nicht mehr Schritt halten, sodass es zu **ischämischen Tumornekrosen** und zur **Tumorregression** kommt (Abb. 6.4).



Abb. 6.4 Blutversorgung einer Knochenmetastase. Die selektive Darstellung der A. femoralis zeigt das von der A. profunda femoris versorgte Tumorgefäßbett einer Knochenmetastase. [aus Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

6.5.3 Tumorstoffwechsel

Energiestoffwechsel: Da die Tumorangiogenese mit dem Tumorwachstum oft nicht mehr Schritt halten kann, müssen Tumoren aufgrund des Sauerstoffmangels ihren Energiebedarf in großen Teilen durch anaerobe Glykolyse decken. Typisch für die meisten Tumorzellen ist deshalb eine **gesteigerte Laktatbildung**.

Ektope Stoffwechsel- und Syntheseleistungen: Maligne Tumoren haben alle einen vereinfachten Stoffwechsel. Dies führt dazu, dass Tumoren unterschiedlicher histogenetischer Herkunft eine ähnliche Enzymausstattung aufweisen (**biochemische Konvergenz**).

So produzieren Tumorzellen z. B. Hormone, die von ihrem Ursprungsgewebe normalerweise nicht synthetisiert werden und Ursache von beobachtbaren **Paraneoplasien** sind (z. B. ACTH-Produktion mit Cushing-Syndrom beim kleinzelligen Bronchialkarzinom).

Onkofetale Stoffwechsel- und Syntheseleistungen: Tumorzellen produzieren Substanzen, die die Ursprungszelle unter physiologischen Bedingungen ausschließlich während der embryonalen oder fetalen Entwicklung synthetisiert (sog. **onkofetale Antigene**).

PRAXIS Die onkofetalen Antigene können als **Tumormarker** in der Verlaufsbeobachtung der Tumoren bestimmt werden. Zum Beispiel spricht ein Wiederanstieg für ein Rezidiv. Wichtige Beispiele sind α -Fetoprotein (AFP), karzinoembryonales Antigen (CEA) und Choriongonadotropin (β -HCG).

6.5.4 Invasion und Metastasierung

Invasion:

Auflösung der Zell-Zell-Kontakte: Bei maligne transformierten Zellen sind die Zelladhäsionsmoleküle, die den Kontakt zwischen Zellen herstellen, funktionsuntüchtig oder fehlen ganz, sodass sich die Zellen ungehemmt weiter teilen und aus ihrem Zellzusammenhalt lösen können (**Verlust der Kontaktinhibition**).

Gewebedegradation und Migration: Zum Durchbrechen der Basalmembran bildet der Tumor sog. **Metalloproteinasen**, die Kollagene, Laminin und Fibronectin abbauen können. Durch aktive amöboide Bewegungen dringt der Tumor in die so entstehenden Geweberäume ein. Unterstützt wird die Migration durch membranständige, extrazelluläre Matrixrezeptoren (v. a. Integrine und der Hyaluronsäurerezeptor CD44), mit denen sich die Tumorzellen an die verschiedenen Komponenten der Basalmembran und des Stromas (Kollagen, Laminin, Fibronectin) anheften können.

Metastasierung: Die Metastasierung ist ein hochselektiver Vorgang: Nur aus wenigen der Millionen verschleppten Zellen eines bösartigen Tumors entwickeln sich tatsächlich Tochtergeschwülste. Die sog. „Metastasierungskaskade“ setzt sich aus folgenden Stufen zusammen (Abb. 6.5):

- **Intravasation:** Das aktive Eindringen in die Metastasierungswege (Lymph- und Blutbahnen, Körperhöhlen) verläuft wie bei der Invasion.
- **Tumorzellverschleppung:** In diesem Stadium innerhalb der Lymph- und Blutbahn oder in anderen Körperflüssigkeiten ist es für die Tumorzellen entscheidend, den körpereigenen Abwehrmechanismen durch das Immunsystem zu entgehen. Man spricht vom Immune escape (S. 37).

- **Extravasation:** Tumorzellkomplexe, die mit einem Fibrinmantel umgeben sind (= Tumorzellemboli), bleiben in der terminalen Strombahn hängen. Der Austritt aus den Metastasierungswegen und die Organabsiedelung wird über Oberflächenrezeptoren auf den Tumorzellen und den entsprechenden Liganden auf den Endothelzellen vermittelt. Dies ist auch die Ursache für die häufig beobachtete Organpräferenz bestimmter Tu-

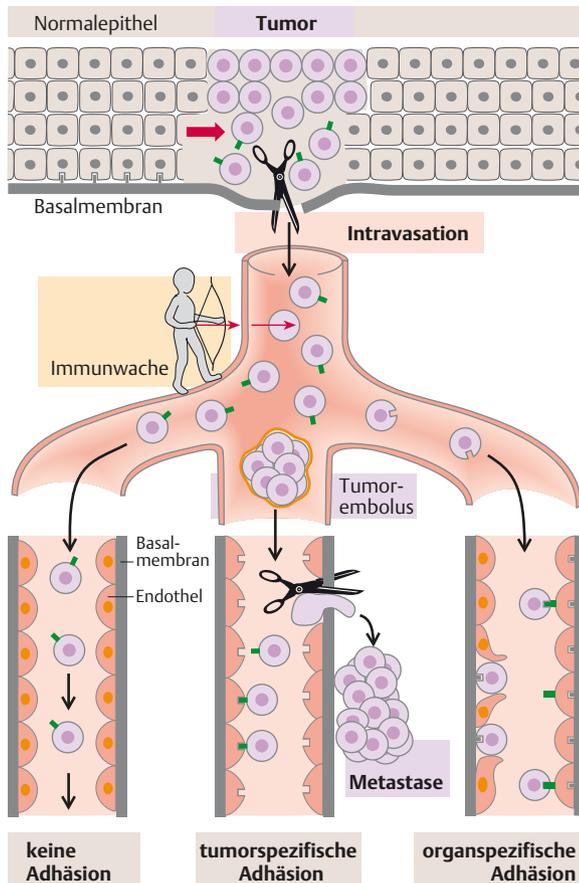


Abb. 6.5 **Ablauf der Metastasierung.** Durch „Lockerung“ der Zell-Zell-Kontakte können Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband auswandern. Mit ihren Proteasen können sie die Basalmembran durchbrechen und in kleine Lymph- und Blutgefäße eindringen. Der Großteil der Tumorzellen wird noch innerhalb der ersten 24 Stunden in den Blut- und Lymphgefäßen von der körpereigenen Immunabwehr unschädlich gemacht, nur wenige Tumorzellen können geschützt in einem Embolus und mit Fibrin umhüllt überleben. Aufgrund organspezifischer Rezeptoren oder bestimmter Oberflächenstrukturen bleiben die ausgewanderten Zellen tumor- bzw. organspezifisch haften und wachsen schließlich zu Metastasen heran. [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

moren. Die eigentliche Extravasation folgt denselben Prinzipien wie die Invasion.

- **Ausbildung der Tochtergeschwulst.**

Metastasierungswege:

lymphogene Metastasierung: ist der häufigste Metastasierungsweg (Abb. 6.6). Da Lymphgefäße im Gegensatz zu Blutgefäßen **keine Basalmembran** besitzen, können die Tumorzellen leicht in die Lymphbahnen eindringen. Meist siedeln sie sich zunächst im nächstgelegenen Lymphknoten ab (= **lymphonoduläre Metastasierung**) und vermehren sich dort im subkapsulär gelegenen Randsinus. Sie durchwuchern das gesamte noduläre Gewebe (sichtbar als „**Lymphknotenmetastase**“) und durchbrechen schließlich die Kapsel des Lymphknotens und infiltrieren das angrenzende Gewebe oder Blutgefäß. Die Tumorzellen werden weiterverschleppt, befallen mehrere hintereinandergeschaltete Lymphknotenstationen und gelangen über den Ductus thoracicus schließlich in weit entfernte Lymphknoten und die Blutbahn (**Fernmetastasen**). Bei günstigen Strömungsverhältnissen können sich die Tumorzellen aber auch direkt in den Lymphgefäßen vermehren, diese verstopfen und an ihnen entlangwachsen (**Lymphangiogenesis carcinomatosa**).

Sentinel-Lymphknoten: Den unterschiedlichen Lymphabstromgebieten des Körpers ist jeweils ein „Grenzwächterlymphknoten“ („sentinel node“) zugeordnet. Das ist der erste Lymphknoten, der die angeschwemmte Lymphe filtert, bevor er sie an die nachgeschalteten Lymphknoten weiterleitet. Ist dieser Lymphknoten metastasenfrem, kann man davon ausgehen, dass auch die nachgeschalteten Lymphknoten nicht befallen sind.

Hämatogene Metastasierung: Der Tumor bricht meist im Bereich von Venolen in das Blutgefäßsystem ein. Die wenigen Tumorzellen, die den Angriff des Immunsystems überleben, bleiben schließlich in den präkapillären Arteriolen hängen, heften sich mit Adhäsionsmolekülen an das Endothel, verlassen die Blutbahn und bilden Metastasen im angrenzenden Organ. Der Metastasierungsort hängt entscheidend von der Tumorlokalisation ab (Tab. 6.5).

Kavitäre Metastasierung: Die Tumorzellen brechen in Körperhöhlen (z. B. Pleura-, Peritonealhöhle, Perikard, Liquorraum) ein und bilden dort einzelne oder mehrere Tochtergeschwülste (**Karzinome**). In den serösen Körperhöhlen geht die kavitäre Metastasierung häufig mit einer hämorrhagischen Ergussbildung einher. Auch die Absiedelung von Metastasen in bestimmte Organe der Körperhöhle, z. B. der **Krukenberg-Tumor** des Ovars als **Abtropfmetastase** eines Siegelringzellkarzinoms des Magens, ist Ausdruck einer kavitären Metastasierung.

Tab. 6.5 Hämatogene Metastasierungstypen

Metastasierungstyp	Lage des Primärtumors	Abfluss	primärer Metastasierungsort
Lungentyp	Lunge	über Lungenvenen und das Herz in die Organe des großen Kreislaufs	Leber, Knochen, Gehirn, Nebenniere
Pfortadertyp	im Abflussgebiet der Pfortader (unpaare Bauchorgane)	Pfortader	Leber
Cavatyp	im Abflussgebiet der unteren und oberen Hohlvene (z. B. Niere, Knochen, Schilddrüse, Leber, distales Rektum)	über das rechte Herz in den kleinen Kreislauf	Lunge
Vertebralvenentyp	Prostata, Mamma, Lunge	über die prävertebralen Venenplexus in den Knochen	Becken, Wirbelsäule

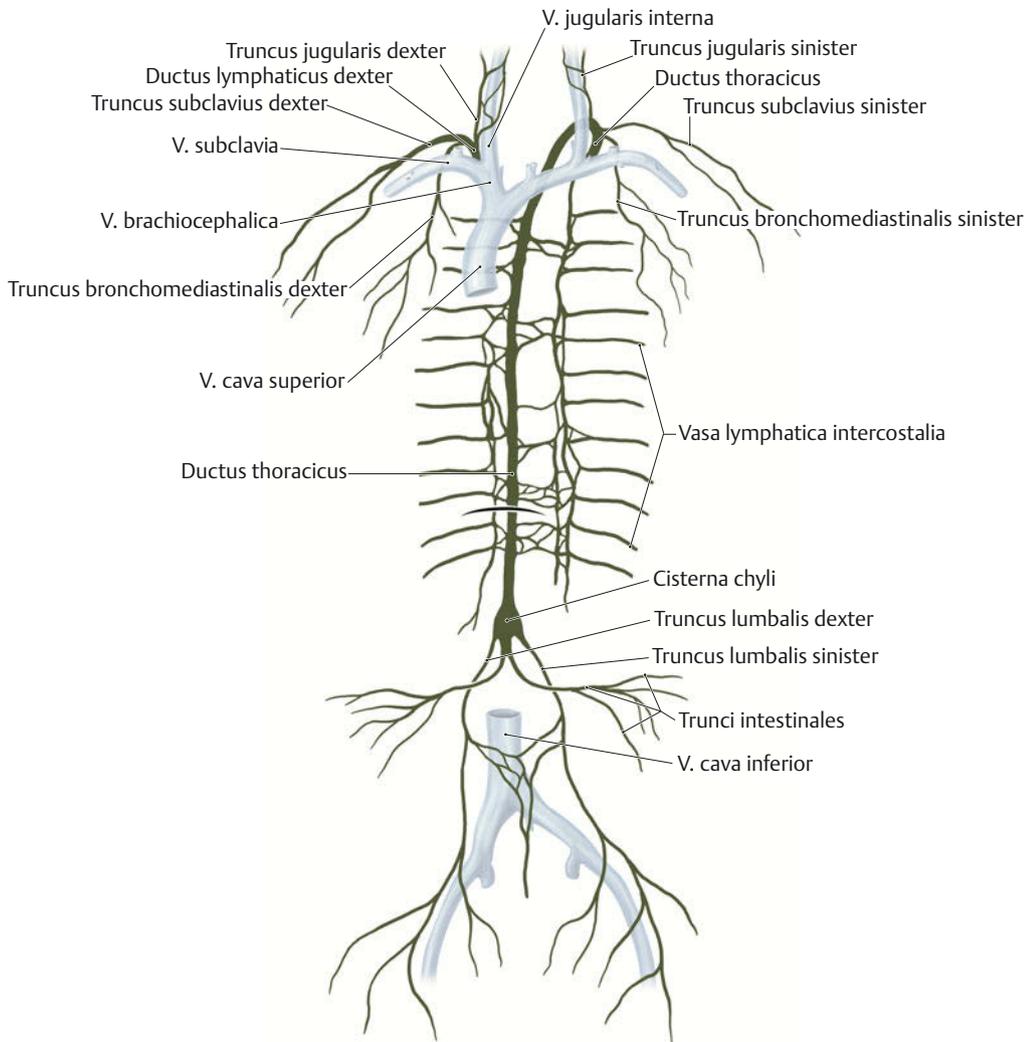


Abb. 6.6 Einzugsgebiete der wichtigsten Lymphknotenregionen bzw. der wichtigsten Lymphabflusswege. Der Ductus lymphaticus dexter mündet im Angulus venosus dexter, der Ductus thoracicus im Angulus venosus sinister. [aus Kirsch et al., Taschenlehrbuch Anatomie, Thieme, 2017]

Kanalikuläre Metastasierung: Der Tumor breitet sich innerhalb eines mit Epithel ausgekleideten kanalikulären Systems aus (z. B. Bronchien, Gallengänge, Milchgänge, ableitende Harnwege). Diese Form der Metastasierung ist eher selten.

Iatrogene Metastasierung (Impfmetastasen): Bei diagnostischen Eingriffen wie Biopsie oder Exsudatpunktion können Tumorzellen iatrogen in den Stichkanal verschleppt werden (z. B. Gallenblasenkarzinom).

6.6 Rückbildung von Tumoren

Rasch wachsende Malignome bauen meist nur eine verhältnismäßig schlechte Gefäßversorgung auf. Die insuffiziente Versorgung kann im Zusammenspiel mit therapeutischen Interventionen und/oder Abwehrreaktionen des Immunsystems zu einer Rückbildung des Tumors führen. Dabei sind folgende regressive Veränderungen zu beobachten:

- **Hämorrhagien, Nekrosen und Vernarbungen** im Tumorzentrum
- **dystrophe Verkalkungen**, teilweise in Form sandkornähnlicher Konkreme (Psammomkörper).

6.7 Stadieneinteilung und Graduierung von Tumoren

Stadieneinteilung (Staging): Gemäß der UICC (Union internationale contre le cancer) sind folgende Kriterien bei der Stadieneinteilung einer Tumorerkrankung von Bedeutung:

- **Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtumors (T)**
- **Befall der regionalen Lymphknoten = Nodi lymphatici (N)**
- **Vorhandensein von Fernmetastasen (M).**

Mit der **pTNM-Klassifikation** lässt sich das Stadium jeder Tumorerkrankung international standardisiert beschreiben. Die Ziffern **0–4** geben dabei die Ausdehnung/Ausbreitung des Tumors an. Der Kleinbuchstabe **p** bedeutet, dass das Staging auf der postoperativen histopathologischen Befundung beruht. Mit dem Präfix **c** (=clinical) wird angegeben, dass die Klassifizierung auf palpatorischen, radiologischen, endoskopischen, operativen oder sonografischen Befunden beruht. **Tab. 6.6** gibt einen Überblick über die Einteilung der Tumorstadien. Die UICC fasst die Stadien nach TNM-Klassifikation in 5 Gruppen zusammen (**Tab. 6.7**).

Tab. 6.6 Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung (= Staging)

Stadium	Beschreibung
pT – Primärtumor	
pTis	präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT0	keine histologischen Hinweise auf einen Primärtumor bei Untersuchung des Tumorresektats
pT1, pT2, pT3, pT4	zunehmende Ausdehnung des Primärtumors (je nach Tumor unterschiedlich definiert)
pTx	Ausdehnung der Tumordinvasion histopathologisch nicht bestimmbar
pN – regionale Lymphknoten	
pN0	keine histopathologischen Hinweise auf regionären Lymphknotenbefall
pN1, (pN2, pN3)	zunehmender regionärer Lymphknotenbefall (je nach Region unterschiedlich definiert)
pNx	Ausdehnung des Lymphknotenbefalls nicht bestimmbar
pM – Fernmetastasen	
pM0	kein Hinweis auf Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht bestimmbar

Tab. 6.7 Stadieneinteilung nach UICC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
Ila	T3	N0	M0
Ilb	T4	N0	M0
IIla	jedes T	N1	M0
IIlb	jedes T	N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Sonderfälle in der TNM-Klassifikation:

- Präfix **r**: Beschreibung von (Lokal-)Rezidiven.
- Präfix **y**: Der Tumor wurde vor dem chirurgischen Eingriff (= vor der histopathologischen Befundung) bereits chemo- oder strahlentherapeutisch vorbehandelt (= neoadjuvante Therapie).
- Präfix **u**: Endoluminal durch Ultraschall befundene Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall.

Den Einbruch von Tumoren in Lymphgefäße gibt man anhand des **L-Stadiums** an:

- L0 = keine Lymphgefäßinvasion
- Lx = Lymphgefäßinvasion nicht beurteilbar
- L1 = Lymphgefäßinvasion.

Analog dazu spiegelt das **V-Stadium** den Einbruch in das venöse System wider (V0 = keine Veneninvasion, Vx = Veneninvasion nicht beurteilbar, V1 = mikroskopische Veneninvasion, V2 = makroskopische Veneninvasion). Neben L- und V-Stadium wird heute auch das **Pn-Stadium** angegeben (Pn0 = keine Nervenscheideninfiltration, Pnx = Nervenscheideninfiltration nicht beurteilbar, Pn1 = perineurale Invasion).

Tab. 6.8 Tumordifferenzierungsgrade (Grading)

Grad	Beschreibung
G1	hoch differenzierter Tumor (niedrige Malignität)
G2	mittelgradig differenzierter Tumor (meist mäßiggradige Malignität)
G3	wenig differenzierter Tumor (meist hohe Malignität)
G4	undifferenzierter (anaplastischer) Tumor
Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

Differenzierungsgrad (Grading): Das Grading (**G1–G4**) beschreibt, wie weit sich ein Tumor in seiner Differenzierung von seinem Ausgangsgewebe entfernt (entdifferenziert) hat, beschreibt also den **Malignitätsgrad des Tumors**. Dem Differenzierungsgrad kommt bei Therapie und Prognose einer Tumorerkrankung entscheidende Bedeutung zu (Tab. 6.8).

Grading von Karzinomen: Mit zunehmender Entdifferenzierung nehmen Wachstumsgeschwindigkeit, Bösartigkeit und evtl. Strahlenempfindlichkeit (!) zu.

Grading von Sarkomen: Die Bösartigkeit nimmt mit Entdifferenzierung, Mitosezahl und Ausdehnung der Tumornekrosen zu. G1-Sarkome können noch rein chirurgisch therapiert werden; weniger differenzierte sollten zusätzlich chemotherapeutisch behandelt werden.

Klassifikation nach Tumorresektion:

- **R0-Resektion:** kein mikroskopischer Resttumor am Präparatrand
 - **R1-Resektion:** mikroskopisch vorhandene Tumorreste
 - **R2-Resektion:** makroskopisch erkennbare Tumorreste
- Ein Tumorrest von 4 mm bedeutet dabei z. B., dass der maximale Durchmesser des größten der Tumorresiduen 4 mm beträgt.

PRÜFUNGS HIGHLIGHTS



- ! Die Absiedelung von Metastasen in bestimmte Organe der Körperhöhle, z. B. der **Krukenberg-Tumor** des Ovars als Abtropfmetastase eines Siegelringzellkarzinoms des Magens, ist Ausdruck einer kavitären Metastasierung.
- !! Das Stadium **IV** der Einteilung nach **UICC** setzt **Fernmetastasen (M1)** voraus.
- !!! **Kriterien der TNM-Klassifikation:** Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtumors (**T**), Befall der regionalen Lymphknoten (**N**), Vorhandensein von Fernmetastasen (**M**).
- ! **Zusätze in der TNM-Klassifikation:** Präfix **y** bedeutet, dass der Patient vor der Operation eine neoadjuvante Therapie erhalten hat.
- ! Der **Malignitätsgrad** eines Tumors wird durch das Grading (**G**) beschrieben.
- ! Das **V-Stadium** spiegelt den Einbruch in das venöse System wider.
- !! **L1** in der TNM-Tumorformel steht für eine **Infiltration** von Tumorzellen in die Lymphgefäße; **Pn1** für perineurale Invasion.
- !! **R0-Resektion:** Es besteht kein mikroskopischer Resttumor am Präparatrand.
- ! Ein **Tumorrest** von 4 mm bedeutet dabei z. B., dass der maximale Durchmesser des größten der Tumorresiduen 4 mm beträgt.

Tab. 6.9 Intermediärfilamente und ihr Vorkommen

Intermediärfilamenttyp	Ursprung
Desmoplakin	Epithelzellen
Desmin	Muskelzellen
Vimentin	Mesenchymzellen
Keratine	Epithelzellen
Gliafilamente (GFAP)	Astrozyten
Neurofilamente	Neurone

6.8 Tumorsystematik

Tumoren werden nach der **embryonalen Herkunft ihres Ursprungsgewebes** aus den **3 Keimblättern** in epitheliale, nicht epitheliale (mesenchymale), dysontogenetische und neuroektodermale Tumoren eingeteilt. Vor allem hochmaligne Tumoren lassen sich manchmal histologisch nicht eindeutig differenzieren. In diesen Fällen kann der Gewebsursprung durch den Nachweis gewebetypischer Intermediärfilamente in der Immunhistochemie bestimmt werden (Tab. 6.9).

6.8.1 Epitheliale Tumoren

Etwa **90%** aller Tumoren gehen von **Epithelzellen** aus. Sie entspringen dem Ektoderm und Entoderm, zu ihren Ursprungsgeweben zählen das **Drüsenepithel**, **Plattenepithel** und **Urothel**. Sie entstehen v. a. in den exo- und endokrinen Drüsen, der Leber, der Niere und in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts. Die Namen gutartiger epithelialer Tumoren enden auf „-om“, bösartige Tumoren erhalten den Zusatz „-karzinom“. Ein Wechsel der Dignität von benigne zu maligne ist möglich. Epitheliale Tumorzellen exprimieren fast immer **Zytokeratine** und **Desmoplakin**.

Benigne epitheliale Tumoren

Adenome gehen von den **endo-** und **exokrinen Drüsenepithelien** aus. Makroskopisch imponieren Adenome als knotige Tumoren, die häufig durch eine fibröse Kapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt werden. Schleimhautadenome wachsen häufig exophytisch-polypös in das Lumen hinein („Schleimhautpolyp“). Adenome sind hoch differenzierte Tumoren, die ihrem Ursprungsgewebe stark ähneln. Nach Wachstumsmuster und Muttergewebe unterscheidet man folgende Unterformen:

- **solide Adenome** (v. a. in Drüsen, Leber und Niere): knotige Tumoren, die von einer fibrösen Bindegewebskapsel umgeben sind und sich scharf von ihrem Nachbargewebe abgrenzen
- **Tubuläre Adenome** (adenomatöser Polyp, v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine glatte Oberfläche und sind häufig durch einen Stiel mit der Oberfläche verbunden. Histologisch zeichnet sich dieser Typ durch wuchernde Epithelschläuche aus (z. B. gestielte Kolonadenome, geringe Entartungstendenz).
- **Villöse Adenome** (v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine zottige und vulnerable Oberfläche. Histologisch erkennt man wuchernde Epithelzapfen, die einem gefäßreichen Stroma aufsitzen (z. B. villöses Kolonadenom, hohe Entartungstendenz).
- **Follikuläre Adenome** bestehen aus entarteten Follikelbläschen und werden von einer Bindegewebskapsel vom normalen Gewebe abgegrenzt (z. B. follikuläres Schilddrüsenadenom).

- **zystisches Adenom** (v. a. Speicheldrüsen, Ovar): ballonierter Tumor mit glatter Oberfläche und zystischen Drüsenlumina, die von einschichtigem Epithel ausgekleidet sind und seröse Flüssigkeit enthalten (z. B. Zystadenom des Ovars).

Sonderformen („Mischtumoren“):

- **Fibroadenom**: Das Fibroadenom besteht aus epithelialen (drüsigen) und bindegewebigen Anteilen und wird durch eine Bindegewebskapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. Es besitzt keine Entartungstendenz. Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Tumor der Mamma.
- **pleomorphes Adenom**: benigner Tumor, der aus Drüsenepithelien, einem myxoiden Stroma und knöchernen und knorpeligen Strukturen aufgebaut ist. Das pleomorphe Adenom kommt v. a. in der Parotis vor.

Papillome sind benigne epitheliale Tumoren, die vom **Plattenepithel der Haut**, der **Schleimhaut** oder des **Urothels** ausgehen. Nach der Wachstumsrichtung unterscheidet man:

- **exophytische Papillome** (häufigste Form): wachsen breitbasig und warzen- (Hautpapillome) oder blumenkohlartig (Schleimhaut- und Urothelpapillome) über das Oberflächenniveau des Ausgangsepithels hinaus und weisen eine zottige Oberfläche auf
- **endophytische Papillome** (selten): wachsen unterhalb des Oberflächenniveaus des Ausgangsepithels.

Histologisch sind Papillome durch eine Auffaltung des Tumorepithels und ein fingerförmig verästeltes, gefäßreiches Stroma gekennzeichnet. Papillome kommen v. a. in der Haut (Warzen), Schleimhaut (Schleimhaut-Papillome, v. a. Mundhöhle, Nasopharynx und Larynx), an den Ausführungsgängen der Drüsen (exokrine Drüsen, Mamma) und im Urothel (Urothelpapillome) vor. Sie besitzen eine hohe Rezidivneigung.

Urothelpapillome können **potenziell entarten** und gehören damit zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S. 38).

Onkozytom: Das Onkozytom ist ein seltener benigner epithelialer Tumor der Niere, der aus Onkozyten (typisch: azidophiles, granuläres Zytoplasma mit zahlreichen, stark vergrößerten Mitochondrien) besteht. Onkozyten findet man auch in Speichel- und Schilddrüsenadenomen und -karzinomen (sog. Hürthle-Zellen), bei Hypovitaminosen und chronischem Alkoholismus.

Maligne epitheliale Tumoren

Maligne epitheliale Tumoren zeigen abhängig von ihrer Lokalisation **typische Wuchsformen**: In **soliden Organen** (z. B. Schilddrüse, Leber, Pankreas, Niere) imponieren die Tumoren als **grauweiße Masse** und lassen sich schlecht vom umgebenden Gewebe abgrenzen. Bei den malignen epithelialen Tumoren, die vom Oberflächenepithel der **Hohlorgane** ausgehen, unterscheidet man folgende Wuchsformen:

- **Endophytisch** wachsende Tumoren infiltrieren die Wand eines Hohlorgans oder Gewebes. Man unterscheidet solide, knotige oder diffuse Tumoren.
- **Exophytisch** wachsende Tumoren wachsen blumenkohlartig nach außen (in das Lumen oder an der Oberfläche) und haben eine glatte, polypöse (leicht unregelmäßige) oder papilläre (fingerartig verästelte) Oberfläche.
- **Ulzerös** wachsende Tumoren der Hohlorgane können sowohl endo- als auch exophytisch wachsen. Sie sind durch eine zentrale Nekrose gekennzeichnet.

Adenokarzinome gehen vom **Drüsenepithel** aus. In soliden Organen imponieren sie **makroskopisch** knotenförmig, Karzinome

des Oberflächenepithels können endo- und exophytisch wachsen. **Histologisch** können sie unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen.

Man unterscheidet nach der **Wuchsform** papilläre, tubuläre, trabekuläre, azinäre, kribiforme, solide, klarzellige und diffuse Adenokarzinome.

Nach der **Schleimproduktion** unterscheidet man:

- **muzinöse Karzinome:** ausgeprägte extrazelluläre Verschleimung mit glasig-transparentem Aspekt, v. a. Gastrointestinaltrakt, Mamma, Ovar; Synonym: Gallertkarzinom
- **Siegelringzellkarzinome:** intrazelluläre Schleimanhäufung, der Schleim liegt im Zytoplasma und drängt den Zellkern siegelringartig an den Zellrand; Vorkommen v. a. im Magen.

Plattenepithelkarzinome gehen vom **Plattenepithel** (v. a. Haut, Mund- und Ösophagusschleimhaut, Vagina) oder von **Plattenepithelmetaplasien** (Uterus-, Zervix-, Bronchial-, Urothel- oder Gallenblasenschleimhaut) aus und weisen ggf. eine **Verhornung** auf. Sie können hochdifferenziert bis anaplastisch sein. Die Tumorzellen sind groß, polygonal oder spindelförmig und weisen zahlreiche Kernatypien und Mitosefiguren auf. Makroskopisch handelt es sich meistens um **knotige Tumoren**, die endophytisch wachsen und oberflächlich ulzerieren. Hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome können auch exophytisch-papillär wachsen (sog. verruköses Plattenepithelkarzinom). Die hochdifferenzierten Karzinome haben immer noch die Fähigkeit zur **Epithelreifung** und **Verhornung**. Die verhornten Zellen, die im Zentrum der Tumorzellnester entstehen, können nicht abgeschilfert werden und ordnen sich deshalb zwischen den Tumorverbänden zu charakteristischen zwiebelschalenartig geschichteten, konzentrischen **Hornperlen** an (Abb. 6.7). Gering differenzierte Karzinome haben die Fähigkeit zur Hornbildung verloren.

Übergangszellkarzinome (Transitionalzellkarzinome) treten typischerweise an Stellen auf, an denen 2 Epithelarten ineinander übergehen (ableitende Harnwege, Analkanal, Nasen-Rachen-Raum).

Das häufigste Übergangszellkarzinom ist das **Urothelkarzinom**, das im Bereich des Nierenbeckens, der Ureteren, der Harnblase und der Urethra lokalisiert sein kann. Hochdifferenzierte Tumoren wachsen exophytisch-papillär, niedrigdifferenzierte Tumoren meist endophytisch-solide.

Undifferenzierte Karzinome sind Tumoren, die ihre Differenzierung vollständig verloren haben und keinem Normalgewebe mehr ähneln. Die Klassifikation als epithelialer Tumor gelingt meist nur durch **histochemischen Nachweis** von Zytokeratin.

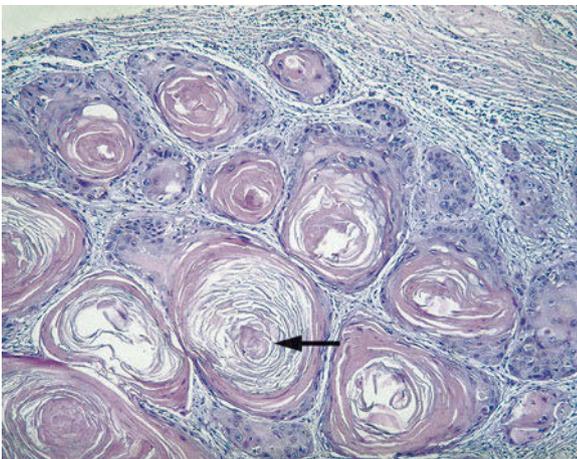


Abb. 6.7 Hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit konzentrischen Hornperlen. [Riede, Uniklinik Freiburg]

Histologisch weisen die Zellen keine Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe auf (G4-Karzinome).

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! Adenokarzinome können **histologisch** unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen.
- ! Plattenepithelkarzinome zeigen teilweise Verhornungen.

6.8.2 Mesenchymale Tumoren, Leukämien und Lymphome

Mesenchymale Tumoren leiten sich von pluripotenten Zellen des Stützgewebes (=Mesenchym) ab, das sich größtenteils aus dem Mesoderm entwickelt. Mesenchym ist das „Muttergewebe“ des Binde- und Stützgewebes, der glatten und quergestreiften Muskulatur, der Herzmuskulatur, der Gefäßendothelien und Blutzellen. Dementsprechend gehören zu den mesenchymalen Tumoren:

- **solide mesenchymale Tumoren**, die v. a. im Binde- und Stützgewebe und der Muskulatur lokalisiert sind
- **Leukämien:** Neoplasien, die von den myeloischen Knochenmarkskomponenten ausgehen und häufig in das periphere Blut ausgeschwemmt werden
- **Lymphome:** Neoplasien, die von den lymphatischen Zellen ausgehen. Lymphome können auch leukämisch verlaufen!

LERNTIPP



Benigne mesenchymale Tumoren enden auf „-om“, maligne Tumoren erhalten den Zusatz „-sarkom“. Natürlich gibt es hiervon auch Ausnahmen: z. B. das Lymphom (bösartig). **Tab. 6.10** gibt einen Überblick über die verschiedenen mesenchymalen Tumoren.

Gutartige mesenchymale Tumoren weisen eine starke Ähnlichkeit mit ihrem differenzierten Ausgangsgewebe aus und sind häufig von einer Bindegewebskapsel umgeben. Die meisten soliden malignen mesenchymalen Tumoren (Ausnahmen: Chondro- und Osteosarkom) haben eine weiche Konsistenz und besitzen ein charakteristisches fischfleischartiges Aussehen (griech. sarx, Genitiv sarkos = Fleisch).

6.8.3 Dysontogenetische Tumoren

Dysontogenetische Tumoren entwickeln sich aus **Keimbahnmaterial**, das während der embryonalen Entwicklung aus seinem ursprünglichen Entwicklungsort versprengt wurde. Sie können Zellen aus allen 3 Keimblättern enthalten und deshalb auch häufig weder den epithelialen noch den mesenchymalen Tumoren zugeordnet werden. Nach der Entwicklungsstufe unterscheidet man Keimzelltumoren, embryonale Tumoren und embryonale Restgewebstumoren sowie tumorähnliche Neubildungen wie Hamartome und Choristome.

Keimzelltumoren leiten sich von **pluri-** oder **omnipotenten Keimzellen** ab, deren **Differenzierungspotenz** noch teilweise oder ganz **erhalten** ist. Die Zellen können sich demnach zu jedem Gewebe des Körpers entwickeln.

Teratome gehen aus pluripotenten Zellen hervor und enthalten häufig Zellen aller 3 Keimblätter. Sie sind v. a. in den Keimdrüsen (Gonaden) lokalisiert, treten aber gelegentlich auch mediastinal, retroperitoneal und intrakraniell auf (=extragonadale Teratome).

Tab. 6.10 Übersicht über mesenchymale Tumoren

Ausgangszellen	benigne Tumoren		maligne Tumoren	
	Bezeichnung	Histologie	Bezeichnung	Histologie
Adipozyten	Lipom (subkutanes Fettgewebe, v. a. Rumpf und Nacken)	gut differenzierte Adipozyten, keine Läppchengliederung, Gefäß- und Bindegewebszellen	Liposarkom (v. a. Rücken, untere Extremität, retroperitoneales Fettgewebe)	unterschiedlich differenzierte fettgewebsähnliche Zellen, Nekrosen, Hämorrhagien, Verkalkungen
Fibroblasten	Fibrom (v. a. Haut und Ovar)	hochdifferenzierte Fibroblasten, kollagenreiches Bindegewebe	Fibrosarkom (häufig im Kniebereich)	zahlreiche spindelförmige Zellen, viele Mitosen, kaum kollagenes Bindegewebe, Nekrosen, Hämorrhagien
Osteozyten	Osteom (v. a. Schädel, Nebenhöhlen, Ohr)	laminäres oder spongiöses Knochengewebe	Osteosarkom (v. a. gelenknahe Röhrenknochen)	hochgradig polymorphe, unregelmäßige osteoidbildende Zellen mit atypischen Mitosen
Chondrozyten	Chondrom (v. a. Außenseite kurzer Röhrenknochen oder Knocheninnenseite)	hyaliner Knorpel	Chondrosarkom (v. a. proximales Ende von Femur und Humerus)	viele atypische Chondroblasten, Nekrosen, Hämorrhagien
quergestreifte Muskelzellen	Rhabdomyom (sehr selten, v. a. Herz, Zunge, Larynx, Vulva, Vagina)	vakuolenreiche (Glykogen) quergestreifte Muskelzellen mit granuliertem, azidophilem Zytoplasma	Rhabdomyosarkom (v. a. Kinder: Kopf, Hals, Genitaltrakt, selten bei Erwachsenen, dann v. a. Harnblase)	unregelmäßig große, spindelige Zellen, gelegentlich mit Querstreifung, Desminexpression
Blutgefäße	Hämangiom (v. a. Säuglinge und Kleinkinder, bevorzugt am Kopf)	kapillärer Typ: hellrot, gefäßreich, Kapsel kavernöser Typ: rotblau, gefäß- und bindegewebsreich, ohne Kapsel	Angiosarkom, v. a. Haut, innere Organe, Mamma, Knochen Beachte: Die frühere Differenzierung in Häm- und Lymphangiosarkom ist heute nicht mehr gebräuchlich, da i. d. R. Mischbilder vorliegen.	viele Blutgefäßschlingen mit atypischen Endothelzellen, bizarr geformte Gefäßlumina, Nekrosen, Hämorrhagien
Lymphgefäße	Lymphangiom (v. a. Haut, Schleimhaut, Retroperitoneum, Mediastinum)	endothelial ausgekleidete, wuchernde Lymphgefäßschlingen, die kapilläre, kavernöse und zystische Formen annehmen können		
glatte Muskelzellen	Leiomyom, v. a. Gefäße, Subkutis, Uterus	regelmäßige Muskelzellbündel, zwischen denen hyalinisiertes Bindegewebe liegt	Leiomyosarkom (v. a. Uterus, Magen, Blase)	Tumorriesenzellen und hyperchromatische, eosinophile, faszikulär angeordnete glatte Muskelzellen, viele Mitosen, Nekrosen, Hämorrhagien
Zellen der Arachnoidea	Meningeom (im Schädel, v. a. Falx, Keilbeinflügel, Olfaktoriusrinne, Tentorium)	Zwiebelschalenformationen, die bei Verkalkung als Psammomkörper bezeichnet werden	–	–
hämatopoetische Zellen des Knochenmarks	–	–	myeloische Leukämien	
lymphatische Zellen des lymphatischen Gewebes	–	–	maligne Lymphome, lymphatische Leukämien	

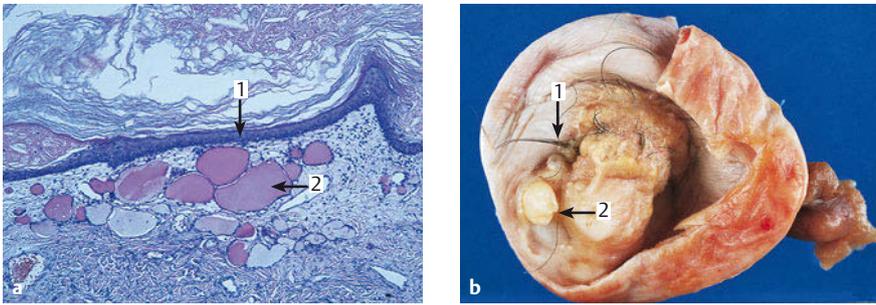


Abb. 6.8 Teratome.

- a Reifes Teratom. 1 = Plattenepithel; 2 = Schilddrüsengewebe. [Riede, Uniklinik Freiburg]
 b Dermoidzyste. 1 = Haarbälge; 2 = Zähne. [Riede, Uniklinik Freiburg]

Nach der Ausreifung der am Tumoraufbau beteiligten Gewebe unterscheidet man:

- **reife (benigne) Teratome:** enthalten ausdifferenziertes Gewebe aller 3 Keimblätter (z. B. Zähne, Haare, Knochen, Knorpel, Bronchial- oder Gastrointestinalschleimhaut, Abb. 6.8a). Sonderformen sind die monodermale Dermoidzyste (zystische Neubildung, die Haut und Hautanhangsgebilde aufweist, Abb. 6.8b) und die Struma ovarii (besteht aus reifem Schilddrüsengewebe).
- **unreife (maligne) Teratome:** enthalten wenig differenzierte Gewebe.

Maligne Keimzelltumoren der männlichen und weiblichen Gonaden:

- **Seminom** bzw. **Dysgerminom:** maligner, kaum differenzierter Keimzelltumor, dessen Zellen unreifen Keimzellen ähneln. Die Zellen weisen stark vergrößerte Kerne mit prominenten Nukleoli auf.
- **embryonales Karzinom:** Charakteristisch ist die trabekulär-drüsige, teils papilläre Differenzierung.
- **Chorionkarzinom:** hochmaligner Keimzelltumor, der Ähnlichkeit mit dem Zyto- oder Synzytiotrophoblasten aufweist.

Embryonale Tumoren (Blastome) gehen aus in Differenzierung begriffenen Blastemzellen einer Organanlage hervor. Die Ursprungszellen sind also **nicht mehr pluripotent**. Embryonale Tumoren bestehen häufig aus epithelialen und mesenchymalen Komponenten und sind in den meisten Fällen **hoch maligne**. Da sie bereits bei Geburt angelegt sind, manifestieren sie sich meistens im **Kindesalter**. Histologisch ähneln sie dem entsprechenden embryonalen Gewebe und weisen dicht gepackte, entartete Zellen und wenig zellreiches Stroma auf. Zu den wichtigsten embryonalen Tumoren zählen:

- **Nephroblastom** (Wilms-Tumor): unreife Glomeruli und tubuläre Strukturen, dicht gelegene Zellen und wenig Stroma
- **Neuroblastom:** maligner, katecholaminproduzierender Tumor des sympathischen Nervensystems; häufig im Nebennierenmark, seltener im Grenzstrang lokalisiert; kleine zytoplasmarme Zellen, z. T. mit Rosettenbildung
- **Retinoblastom:** maligner, intraokulärer Tumor mit polymorphen Zellen mit wenig Zytoplasma. Differenzierte Retinoblastome zeigen eine Rosettenformation um eine zentral liegende Basalmembran. Undifferenzierte Retinoblastome enthalten typischerweise DNA-Kalzium-Komplexe.
- **Medulloblastom:** solider Kleinhirntumor, v. a. im Kindes- und Jugendalter; infiltriert aggressiv die liquorhaltigen Räume und Hirnhäute; zeigt ein isomorphes Zellbild mit vielen Mitosefiguren und sog. Pseudorosetten.

Embryonale Restgewebetumoren gehen aus Resten embryonalen Gewebes hervor, das sich normalerweise im Laufe der Entwicklung zurückbildet.

- **Kraniopharyngeom:** benigner Tumor, der sich von den Resten der embryonalen Kiemengangsauskleidung (Rathke-Tasche)

ableitet. Histologisch unterscheidet man das adamantinöse (strangförmiges Plattenepithel, Zysten) und das papilläre (kein ausgereiftes Plattenepithel) Kraniopharyngeom.

- **Chordom:** maligner Tumor, der sich von Resten der Chorda dorsalis ableitet; wächst sehr langsam (Auftreten nach dem 30. Lebensjahr) und lokal destruktiv; neigt zu Metastasen und Rezidiven. Aufgrund seiner Herkunft ist er am häufigsten entlang der Wirbelsäule lokalisiert. Histologisch lassen sich undifferenzierte Zellverbände mit viel mukoider und chondroider Matrix nachweisen.

Hamartome: Diese benignen tumorähnlichen Fehlbildungen entstehen durch überschießendes, ungeordnetes Wachstum ortsständigen, ausdifferenzierten Gewebes. Sie zeigen keine Wachstumstendenz und imponieren meist als klar abgrenzbarer Zellhaufen, in dem die Zellen differenziert, aber architektonisch ungeordnet vorliegen. Besonders häufig sind Leber, Lunge und Haut betroffen. Bei Hamartomen, die gleichzeitig in mehreren Organsystemen auftreten, handelt es sich i. d. R. um erbliche Phakomatosen.

Choristom: Tumorähnliche benigne Neubildung, die aus ortsfremdem, wahrscheinlich während der Embryonalentwicklung versprengtem Gewebe besteht.

6.8.4 Neuroektodermale Tumoren

Zu den neuroektodermalen Tumoren zählen die neuroepithelialen und die melanozytären Tumoren, die sich vom Ektoderm ableiten.

Neuroepitheliale Tumoren:

Neuroepitheliale Tumoren des ZNS gehen von den Gliazellen (Astrozyten) des Gehirns aus. Je nach Herkunft unterscheidet man Astrozytome, Ependymome, Oligodendrogliome und Glioblastome.

Neurinome stammen von den Schwann-Zellen der Nervencheiden ab und können in peripheren Nerven, Spinalwurzeln und Hirnnerven auftreten. Ein Beispiel ist das Akustikusneurinom. Histologisch erkennt man polar ausgerichtete Zellen mit länglichen Kernen und eine palisadenförmige Zellanordnung in Zügen und Wirbeln.

Neurofibrome gehen von den Perineuralzellen der peripheren Nervencheiden aus und besitzen einen hohen Bindegewebsanteil. Sie treten besonders häufig im Rahmen der Neurofibromatose 1 (Morbus Recklinghausen) auf.

Melanozytäre Tumoren: Hierzu gehören der benigne melanozytäre Nävus und die verschiedenen Formen des malignen Melanoms.

PRÜFUNGSHIGHLIGHTS



- ! **Histologie Meningeom:** Zwiebelschalenformationen, die bei Verkalkung als Psammomkörper bezeichnet werden.