

## SHORTCUT KLINISCH – PATHOLOGISCHE KONFERENZ

Chirurgie, Gastroenterologie, Pulmologie, HNO  
Gynäkologie, Urologie, u.a.

Dieses Lernskript  
orientiert sich an den Lernzielen der **PATHOLOGIE**  
für das 3. klinische Studienjahr (WS2017/18) der  
medizinischen Fakultät der  
Philipps-Universität Marburg





---

# INHALT

---

<b>CHIRURGIE</b> .....	<b>1</b>
Klinik - Caudales Pankreas-CA vs. Pankreaskopf-CA.....	1
Pathologie – Histologie des Pankreas .....	3
Pathologie – Duktales Adenokarzinom .....	3
Pathologie – Zystische Pankreaskarzinoma.....	7
Pathologie – Azinuszellkarzinom .....	10
Pathologie – Chronische Pankreatitiden .....	11
Klinik – Immunhyperthyreose (M. Basedow).....	13
Klinik – Primärer Hyperparathyreodismus (pHPT) .....	14
Klinik – Schilddrüsenkarzinom.....	16
Pathologie – Nebenschilddrüsenmalignome .....	20
<b>GASTROENTEROLOGIE</b> .....	<b>25</b>
Klinik - Morbus Crohn (Enterocolitis regionalis).....	25
Klinik – Colonschämie.....	26
Klinik – Colon-Karzinom .....	26
Klinik – Neuroendokrine Tumoren (NET) des GI-Traktes .....	28
Pathologie – Morbus Crohn .....	29
Pathologie – Colitis ulcerosa .....	31
Pathologie – Ischämische Kolitis .....	33
Pathologie – Pseudomembranöse Kolitis (AB-assoziierte Kolitis) .....	35
Pathologie – Kolorektales Karzinom (KRK) .....	36
<b>GYNÄKOLOGIE</b> .....	<b>40</b>
Klinik - Mammakarzinom .....	40
Klinik – Tumoren des Unterbauches .....	46
Klinik – Ovarialtumoren.....	47
Pathologie – Tumoren des Unterbauches.....	48
<b>HÄMATOLOGIE</b> .....	<b>56</b>
Klinik - Myeloproliferative Neoplasien (MPN).....	57
Klinik – Chronisch Myeloische Leukämie (CML) .....	57
Pathologie – Chronisch myeloische Leukämie (CML).....	58
Klinik – Polycythämia vera.....	60
Pathologie – Polycythämia vera .....	61
Klinik – Essentielle Thrombozythämie (ET) .....	62
Pathologie – Essentielle Thrombozythämie (ET) .....	63
Klinik – Primäre Myelofibrose und Osteomyelofibrose .....	63
Pathologie – Primäre Myelofibrose und Osteomyelofibrose .....	64
<b>HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE</b> .....	<b>66</b>
Klinik - Maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.....	66
Klinik - Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs .....	66
Pathologie – Plattenepithelkarzinome und Vorstufen im Kopf-Hals-Bereich .....	67
Klinik – Speicheldrüsentumore .....	71

Pathologie – Speicheldrüsentumore .....	72
<b>PULMOLOGIE .....</b>	<b>80</b>
Klinik – Sarkoidose .....	80
Pathologie – Sarkoidose .....	82
Klinik – Lungenkarzinome .....	83
Pathologie – Lungentumore .....	83
<b>UROLOGIE .....</b>	<b>91</b>
Klinik – Nierenzellkarzinom .....	91
Pathologie – Tumoren der Niere .....	91
Klinik – Malignome des Hodens .....	98
Pathologie – Malignome des Hodens.....	99
NOTIZEN .....	106

# CHIRURGIE

## Klinik - Caudales Pankreas-CA vs. Pankreaskopf-CA

**Epidemiologie** 15/100.000/Jahr

Erkrankungsalter liegt im Schnitt in der 7. Lebensdekade

m = w

**Ätiologie** genetische Disposition

Peutz-Jeghers-Syndrom	Lebenszeitrisiko	40 %
Hereditäre Pankreatitis		40 %
Familiäres Pankreaskarzinom (=2 Verwandte 1. Grades)	k.A.	
FAMMM- und Pankreaskarzinom-Melanom-Syndrom		17 %
Familiäres Mamma- / Ovarialkarzinom		10 %

Nikotinabusus (eher duktales CA)

hoher Alkoholkonsum

Adipositas (BMI > 30)

chronische Pankreatitis

zystische pankreatische Neoplasien

**Klinik** Häufig wird die Diagnose erst sehr spät gestellt. Frühsymptome fehlen !

### Pankreaskopf-CA

schmerzloser Ikterus

dunkler Urin

Juckreiz

Gewichtsverlust

### Pankreasschwanz-CA

starker Gewichtsverlust über Monate

progrediente Müdigkeit

gemeinsame Symptome sind Rückenschmerzen und neu aufgetretener Diabetes. Die Patienten sind meist orthopädisch vorbehandelt. Bei der Kombination Rückenschmerzen und DM sollte immer auch an ein mögliches Geschehen im Pankreas gedacht werden (wichtige DD). Es kann in seltenen Fällen auch zu unerklärten, rezidivierenden Thrombosen kommen.

**Diagnostik** Sonographie / Endosonographie

One-Stop-Shop-MRT (MRT + MRCP)

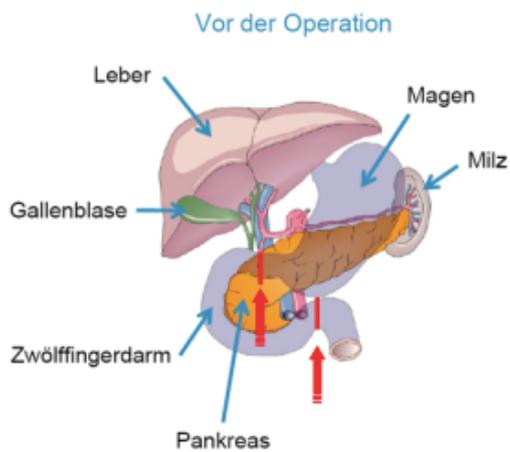
Spiral-CT / Angio-CT / ERCP

CA 19-9 / CA 50 sind eher als postoperative (Rezidiv)marker geeignet und in der Frühphase selten erhöht oder zu unspezifisch.

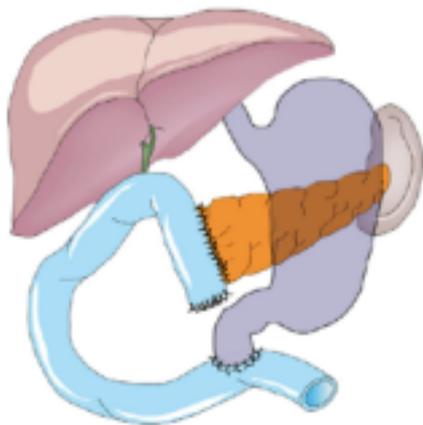
**Prognose** Radikale Entfernung nur bei etwa 15 % der Betroffenen möglich, da Pancreas-CAs schnell metastasieren.

**Labor** GOT (AST), GPT (ALT), Bilirubin,  $\gamma$ -GT, AP, ggf. CA 19-9 CA 50

Whipple – OP



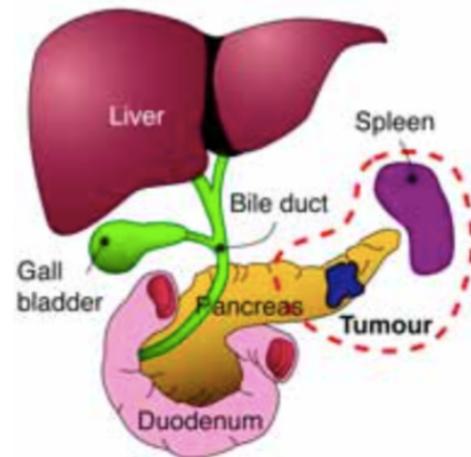
Nach der Operation



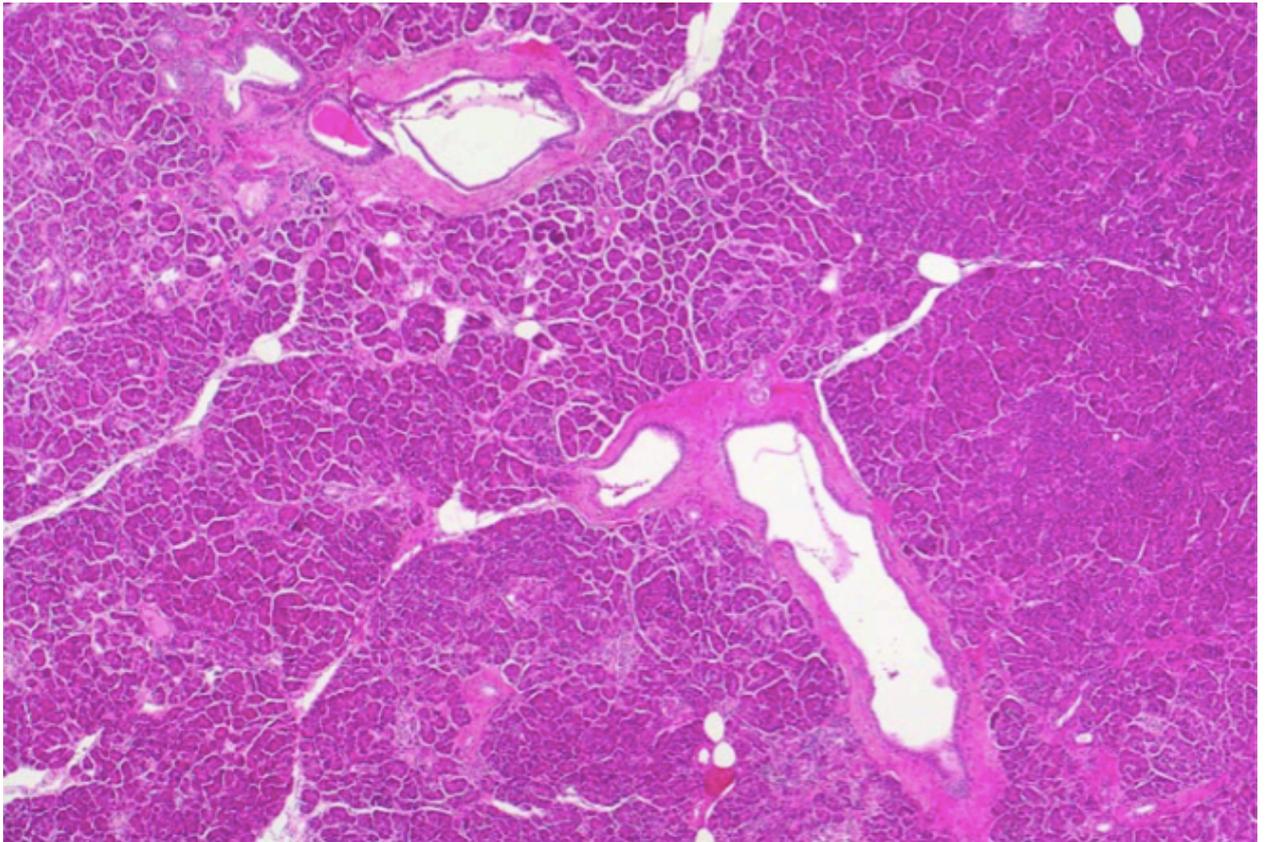
Partielle Duodenopankreatektomie  
Entfernung des Pankreaskopfes,  
Duodenum, Gallenblase, distaler  
Gallenwege sowie Magenantrum

Anschließend Pankreatojejunostomie  
bilodigestive Anastomose und  
Gastroenterostomie mit Braunscher  
Fußpunktanastomose

Pankreaslinksresektion & Splenektomie



## Pathologie – Histologie des Pankreas



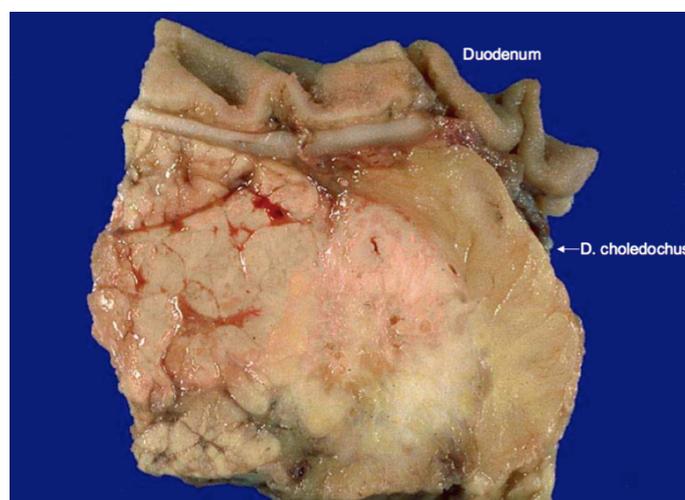
Physiologisches Bild des Pankreas mit sichtbarer Lappchenstruktur und vereinzelt heller imponierenden Langerhans'schen Inselzellen.

**Normalstrukturen** (Papilla Vateri), Ductus pancreaticus und kleinere Ducti, zentroazinare Zellen, Acini

## Pathologie – Duktales Adenokarzinom

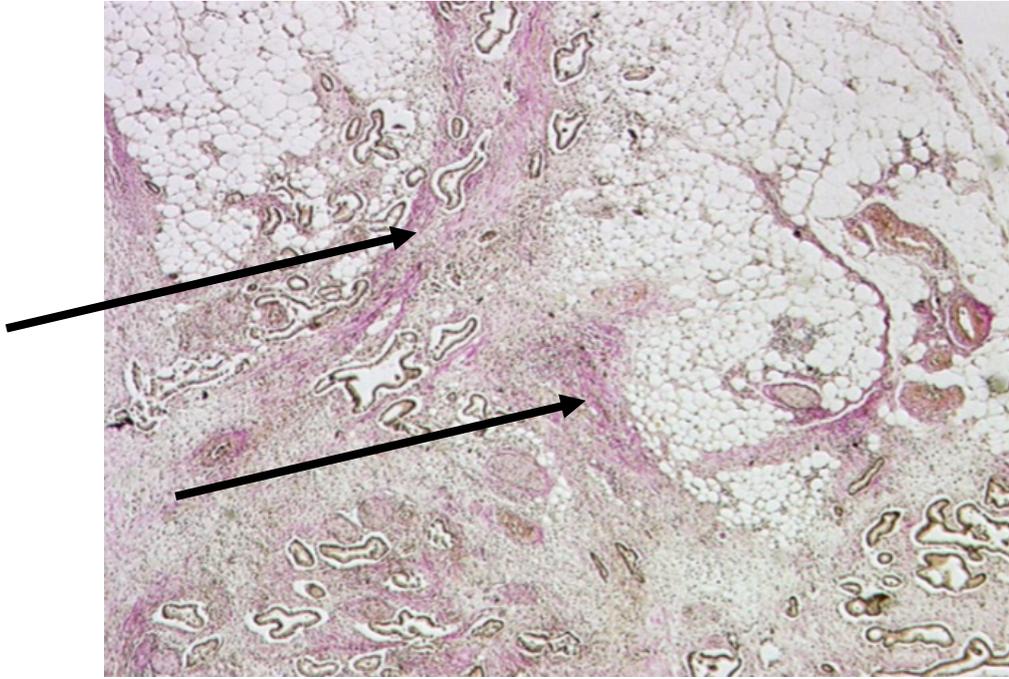
**Pathologie** Die häufigste Tumorentität stellt das duktales Adenokarzinom dar. Dieses geht von den Ducti aus.

2/3 der besagten Tumoren sind im Caput pancreaticus lokalisiert, wodurch es oft zur Verlegung des Gallengangs und damit zu einem klinisch manifesten posthepatischen Ikterus kommt.

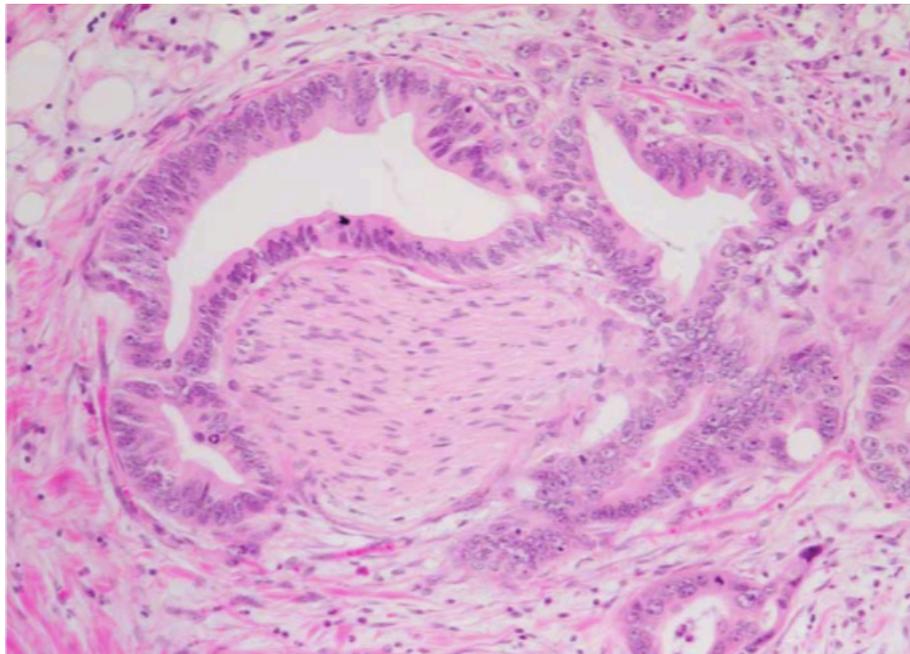


## Histopathologie

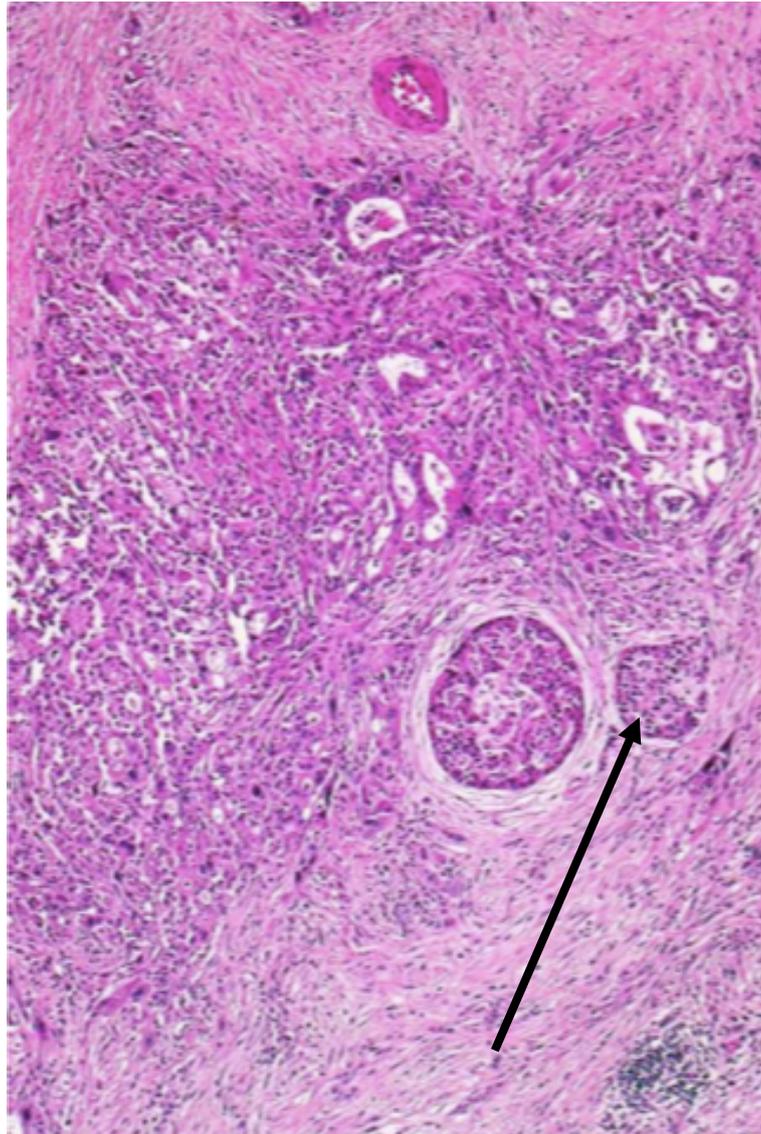
atypische, differenzierte Epithelien & Drüsen (ggf. mukös sezernierend)  
je nach Differenzierungsgrad: regelrecht, irregulär, inkomplett oder  
schemenhafte Zellen, u.U. Form- und Größenvarianz erkennbar  
Desmoplastische Stromaraktion (= Bildung kollagenhaltigen Bindegewebes)  
Infiltrierendes Wachstum  
typisch: Invasion in Perineuralscheide & Infiltration in Blut- & Lymphgefäße  
Aufhebung der lobulären Gliederung



Infiltration des Peripankreatischen Fettgewebes



Invasion der Perineuralscheide



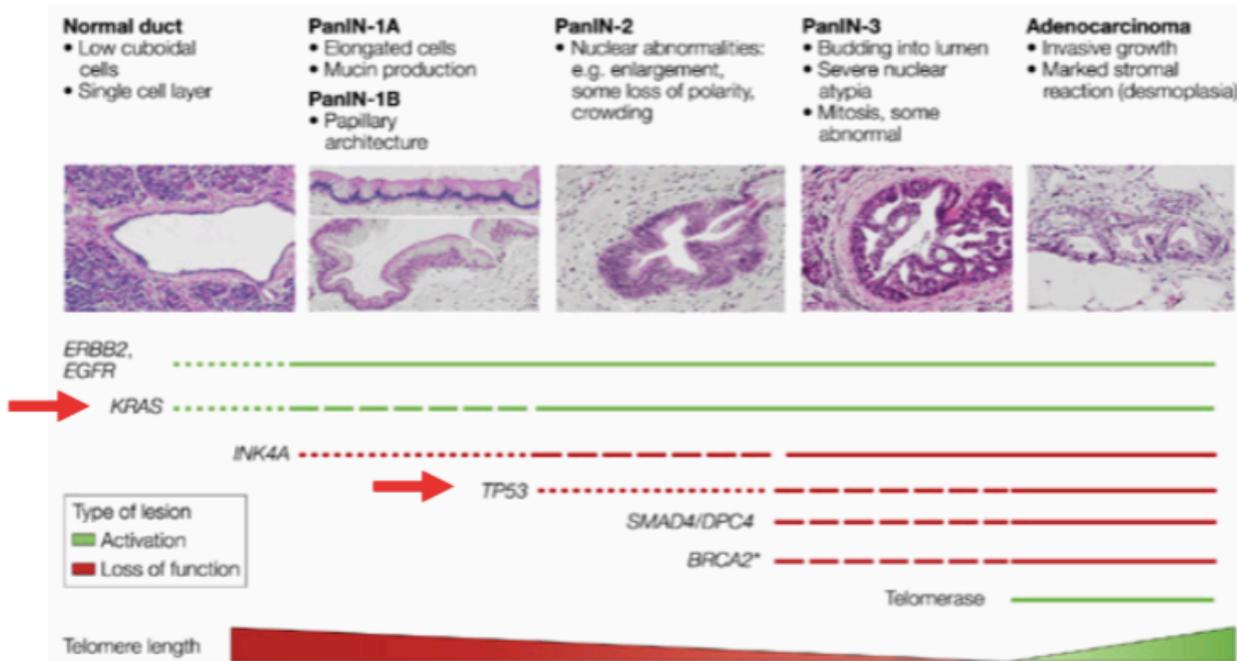
Pankreasinseln bleiben teilweise erhalten

um den wachsenden Tumor bildet sich eine Fibrose  
daraus resultiert eine sklerosierende Pankreatitis

**Differentialdiagnose** chronisch-sklerosierende Pankreatitis

imponiert histologisch durch regelmäßig geformte Gangstrukturen  
keine Atypien  
weiter bestehende lobuläre Gliederung

PanIN-1A	Muzinöse Hypertrophie
PanIN-1B	Papilläre Hyperplasie
PanIN-2	--- mit mäßiger Dysplasie
<b>PanIN-3</b>	--- mit schwerer Dysplasie (Carcinoma in situ; Hochrisikoläsion)



Molekularpathologie

Überaktivierung  
Inaktivierung

Ki-ras-Mutation (Onkogen)  
p53 (Tumorsuppressorgen)

(Codon 12)  
(PanIN 3)

## Pathologie – Zystische Pankreaskarzinoma

kommen selten vor

serös = meist benigne (Borderline) und mukös = oft maligne (Dysplasie) Form

### Muzinös-zystisches Pankreaskarzinom

#### Einteilung

IPMN (Intraduktal papilär muzinöse Neoplasie)

MCN (muzinös-cystische-Neoplasie)

-mit niedriger oder intermediärer Dysplasie

-mit hochgradiger Dysplasie

-mit assoziiertem invasivem CA

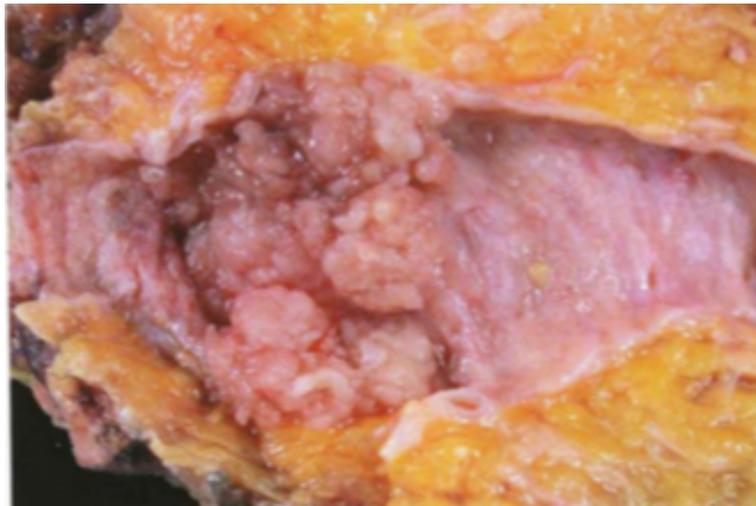
#### Pathologie IPMN

muzinös / Dysplasie / maligne, jedoch gute Prognose

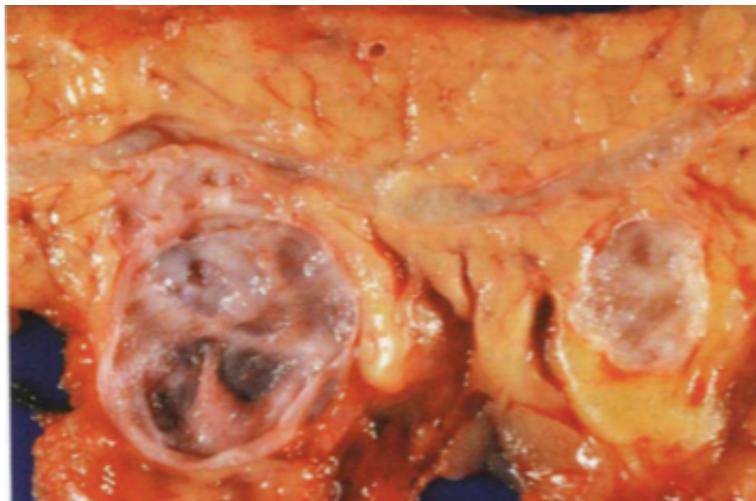
tw. massive zystische Gangdilatation mit

Schleimfüllung

Unterscheidung in Haupt- und Seitengangtyp (traubenförmig)



Hauptgangtyp



Seitengangtyp

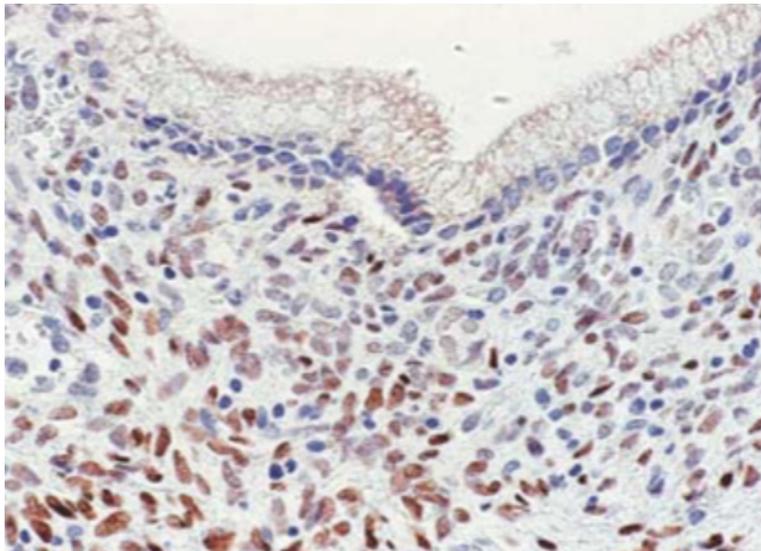


IPMN mit niedriger/intermediärer Dysplasie

**Pathologie MCN**

meist Corpus oder Cauda pancreatis  
solitärer oder multilokaler Tumor möglich  
schleimgefüllt  
hochzylindrisches muzinöses Epithel  
spinozytäres Stroma (erinnert an Ovar !)

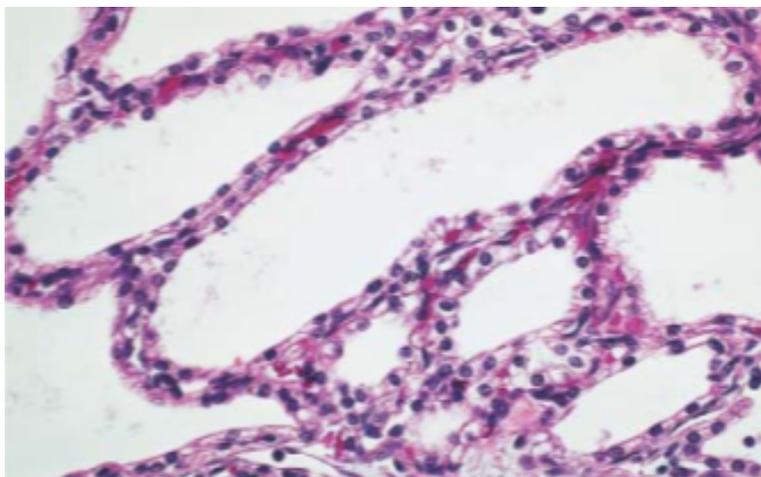




Molekularpathologie: Progesteron-Rezeptor

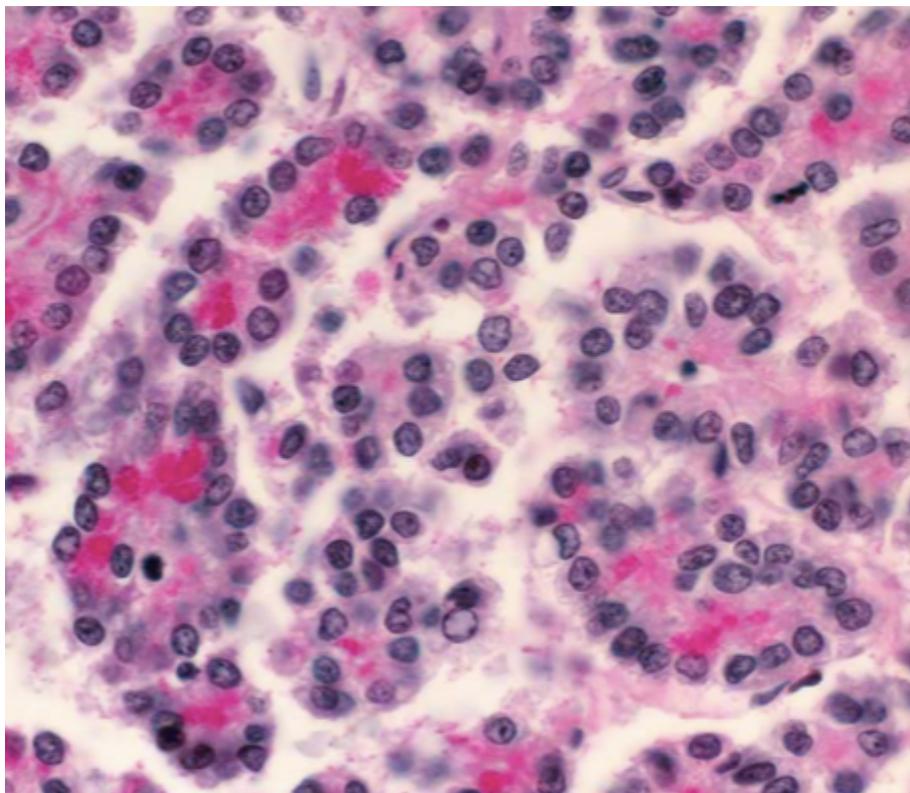
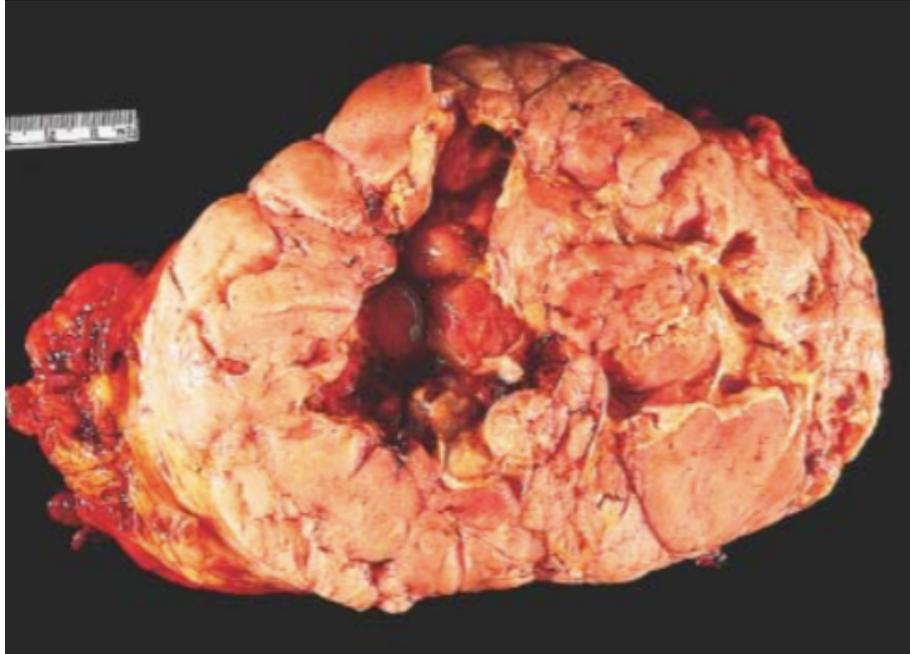
### Serös-zystisches Pankreaskarzinom

makroskopisch: multiple honigwabenartige Zysten  
zentrale Vernarbung  
kubisch-helles Epithel



## Pathologie – Azinuszellkarzinom

kommt sehr selten vor  
makroskopisch relativ groß, knotig und weich  
azinäres Wachstumsmuster  
bildet Verdauungsenzyme/ Vorstufen, v.a. Trypsinogen und Lipase



## Pathologie – Chronische Pankreatitiden

<b>Klassifikation</b>	Typ I äthyltoxische chronische Pankreatitis
	Typ II hereditäre & autoimmune chronische Pankreatitis
	Typ III obstruktive Pankreatitis

### **Pathologie**      **Äthyltoxische Pankreatitis (Typ I)**

schubweiser Verlauf einer akuten autodigestiven Pankreatitis  
Nekrotisierung mit Fibrosen und Vernarbungen  
Ektasien des D. pancreaticus (Wirsingianus) und Seitengängen



Atrophie und Schwund der Azini  
Gangepithelshyperplasien  
Zunahme endokriner Inseln (Langerhans'sche Inseln)

## Hereditäre Pankreatitis (Typ II)

autosomal dominant  
Beginn im Kindesalter  
PRSS 1 – Genmutation = kationisches Trypsinogen  
SPINK1- Gen = Serinproteaseinhibitor

Makroskopisch / Morphologisch wie Typ-I-chron. Pankreatitis

## Automimmune P. (Typ II)

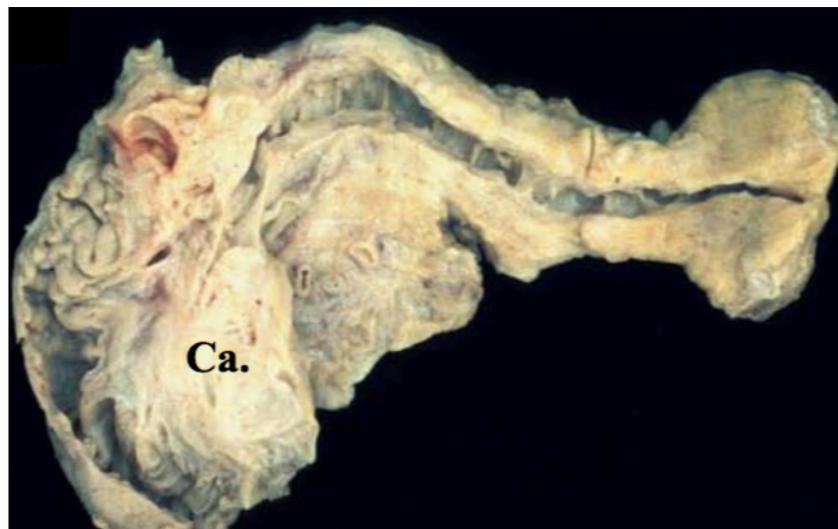
periduktale lymphoplasmazelluläre Entzündung mit daraus resultierender  
Fibrose und Pankreasgangobstruktion

Subtyp 1: IgG4-assoziierte Systemerkrankungen  
Speicheldrüsen, Gallengänge, Schilddrüse u.a.  
IgG4-positive Plasmazellen  
storiforme ((fisch)schwarmartige) Fibrose  
obliterative Phlebitis

Subtyp 2: CED-Assoziation  
Komplikation: Diabetes mellitus Typ 2

## Obstruktive P. (Typ III) / Idiopathische P. (Typ III)

bedingt durch Obstruktion (P.-Kopftumor, Papillenstein)  
Gangdilatation (ohne Calculi)  
Parenchymschwund/-atrophie, Fibrose der Inselgruppen



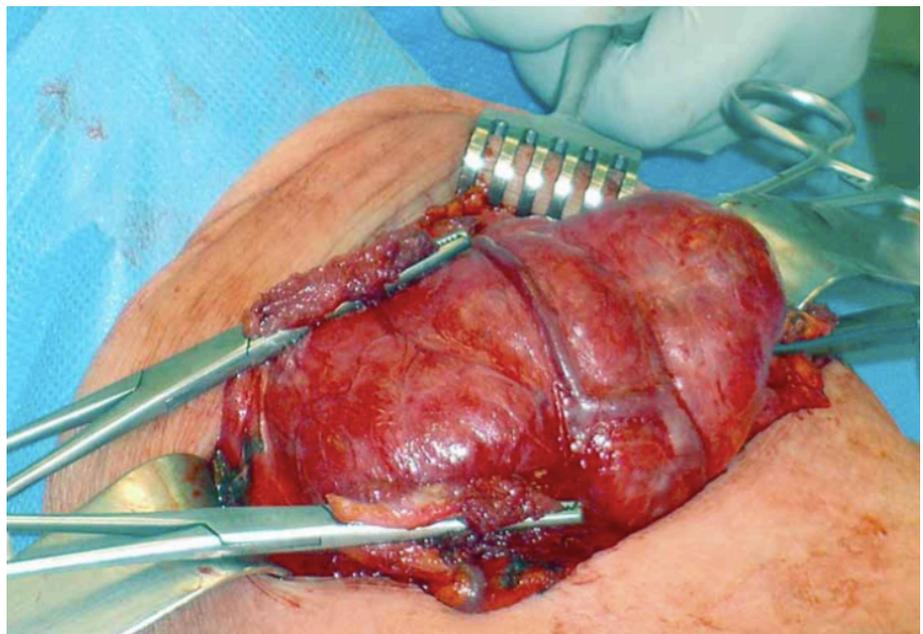
Komplikation

Pankreaspseudozyste

## Klinik – Immunhyperthyreose (M. Basedow)

<b>Ätiologie</b>	Immunogen mit oder ohne Struma (odt nach 35. LJ) durch Schilddrüsenautonomie, meist im höheren Lebensalter (Jodmangel) passager subakut / Schwangerschaftshyperth. / SD-Karzinom
<b>Klinik</b>	Struma (70-90%) Psychomotorische Unruhe Sinustachykardie Gewichtsverlust trotz Heißhungers warme Haut, Schwitzen, dünnes Haar gesteigerte Stuhlfrequenz mit Durchfällen Myopathie ggf. Osteoporose  Merseburger Trias      Struma Exophthalmus Tachykardie
<b>Diagnostik</b>	Medikamentenanamnese (jodhaltige Präparate) Klinik Labor            TSH niedrig ft3 meist erhöht ft4 meist erhöht TRAK (TSH-Rezeptor-Autoantikörper) nachweisbar Anti-TPO-AK nachweisbar Bildgebung      Sonographie; diffuse Echoarmut und Hypervaskularisation Szintigraphie; TcU erhöht
<b>Therapie</b>	Medikamentös-thyreostatische Therapie Carbimazol ist Mittel der Wahl / Thioharnstoff-Derivat Prodrug – Thiamazol ist eigentlicher Wirkstoff Es kann zu Remission kommen

Operative Therapie (euthyreotische SW-Lage ist erstrebenswert vor OP)





Radiojodtherapie (Vor- & Nachbehandlung mit Thyreostatikum)

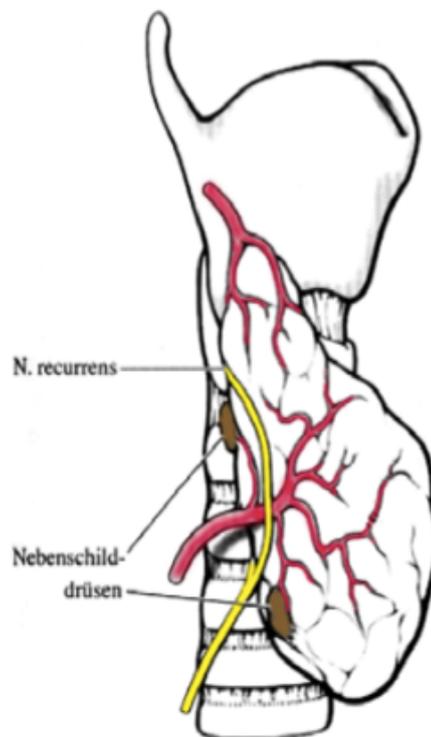
### Klinik – Primärer Hyperparathyreodismus (pHPT)

<b>Epidemiologie</b>	Inzidenz	w 65/100.000/J m 25/100.000/J
<b>Ätiologie</b>		solitäre Adenome (85%) oder multiple Adenome (5%) Epithelkörperchenhyperplasie (10%) Epithelkörperchenkarzinoma / Multiple endokrine Neoplasien (MEN) (<1%)
<b>Klinik</b>		meist inapparent oder nicht wegweisend bei unspezifischen klin. Befunden  Nierenmanifestation (15%); Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Polyurie, Polydipsie Knochenmanifestation (50%); vermind. Osteoblastenaktivität, vermehrt –klasten Gastrointestinal (30%); Appetitlosigkeit, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Gewichtsabnahme, selten Ulcus ventriculi Neuromuskulär; schnelle Ermüdbarkeit, Muskelschwäche und –atrophie QT-Zeit-Verkürzung Hyperkalziämie (<5%); schnelle Exazerbation mit hyperkalzämischer Krise
<b>Diagnostik</b>	Labor	Kalzium erhöht Parathormon erhöht
	Bildgebung	Sonographie; Adenome sind echoarm Spiral-CT oder MRT 99m-Tc-Methoxyisobutylisonitril-Szintigraphie / PET-CT

## Therapie

## Operation

Lokalisation	obere NSD	dorsal des Recurrens kranial der A. thyroidea inferior
	untere NSD	ventral des Recurrens kaudal der A. thyroidea inferior





Konservativ durch symptomatische Behandlung der Beschwerden, hohe Flüssigkeitseinfuhr, Diuretikameidung,

## Klinik – Schilddrüsenkarzinom

**Epidemiologie** häufigste endokrine Tumoren  
4/100.000/Jahr  
w:m = 3:1

**Ätiologie** ionisierende Strahlung  
genetische Faktoren  
idiopathisch

**Klinik** Raue Stimme (Reccurensaparese)  
Tastbarer, (nicht) schluckverschieblicher Knoten der Schilddrüse  
Häufig multiple Metastasen (Metastasierung primär: Lunge, Knochen, Hirn, hämatogen)

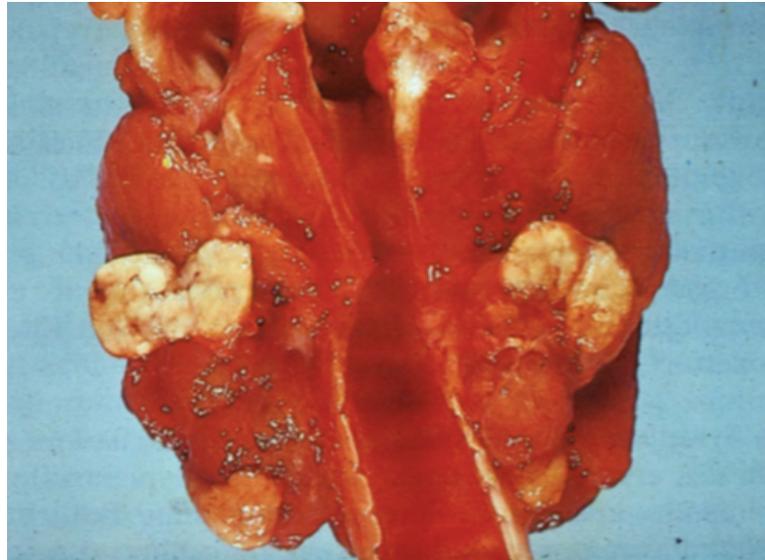
Hyperparathyreodismus

primär: Nebenschilddrüsenadenom (94 %)  
Vierdrüsenhyperplasie (MEN1, MEN2a) (13 %)  
Karzinoma (3 %)

Hyperkalziämie  
Hypophosphatämie  
Metastatische renale Verkalkungen (Nephrokalzinose)  
Nephrolithiasis  
Ostitis fibrosa cystica

sekundär: Vierdrüsenhyperplasie (meist Hauptzellhyperplasie)

renale / intestinal (Vit.-D-Mangel)  
Hypokalziämie  
renale Osteopathie  
Osteomalazie  
Fibroosteoklasie



tertiär: starke Vierdrüsenhyperplasie

paraneoplast.: Parathormon  
PTHrP (Mamma- und Ovarialkarzinome)

**Diagnostik** Sonographie / Duplex-Sonographie  
Szintigraphie

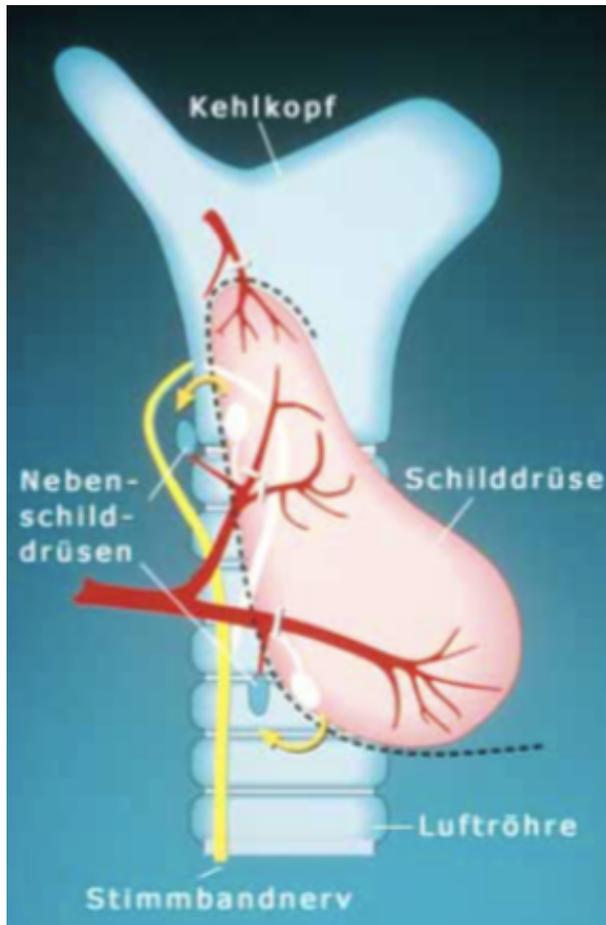
<b>Einteilung</b>	Differenzierte Karzinome	papilläres Karzinom (PTC)	60 %	maligne
		follikuläres Karzinom (FTC)	30 %	benigne
	Gering differenziertes Karzinom (PDTC)		selten	maligne
	Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome (UTC/ATC)		5 %	maligne
	Medulläres (C-Zell-) Karzinom (MTC)		5 %	maligne
	seltene Schilddrüsenmalignome (Sarkome, Metastasen...)		<1 %	(maligne)

**Therapie**

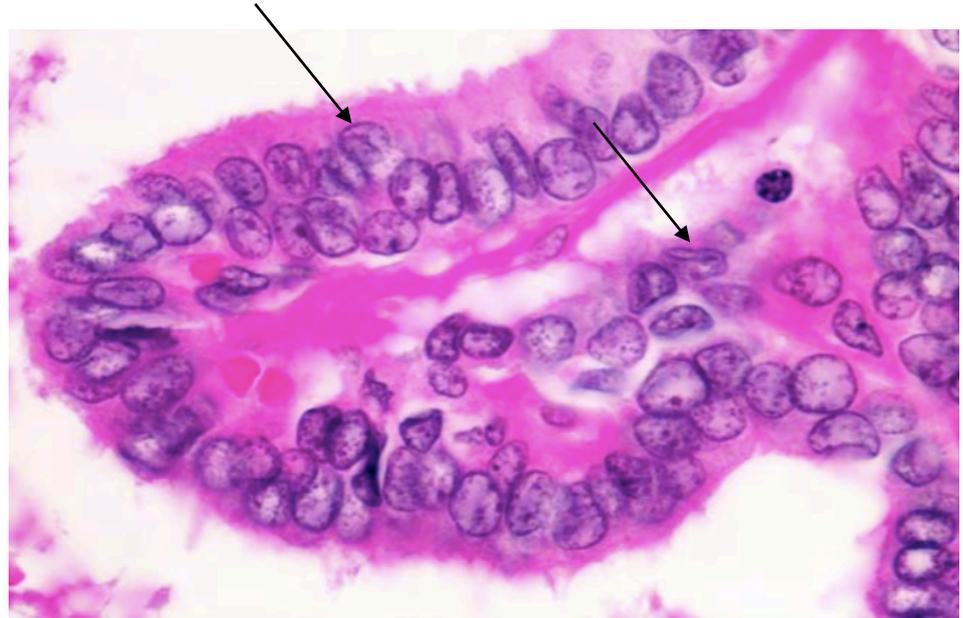
Prophylaxe von Hirnödemen (symptomatisch)

Radiojodtherapie mit Jod 131 ( $\beta$ -Strahlung)

Thyreoidektomie



### Papilläres Schilddrüsenkarzinom



#### Histopatho

Milchglaskerne  
intranukleäre Pseudoinklusionen  
Kernkerben (Pfeil)  
Papillen  
Psammomkörperchen

#### Makroskopie

grauweiße Schnittfläche (homogene oder granuläre Struktur)

#### Immunhistochemie

Thyreoglobulin  
TTF-1

### Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

#### Pathohisto

Mikrofollikulär  
Trabekulär  
Atypische Muster (kribiform, solide,...)

#### Genetik

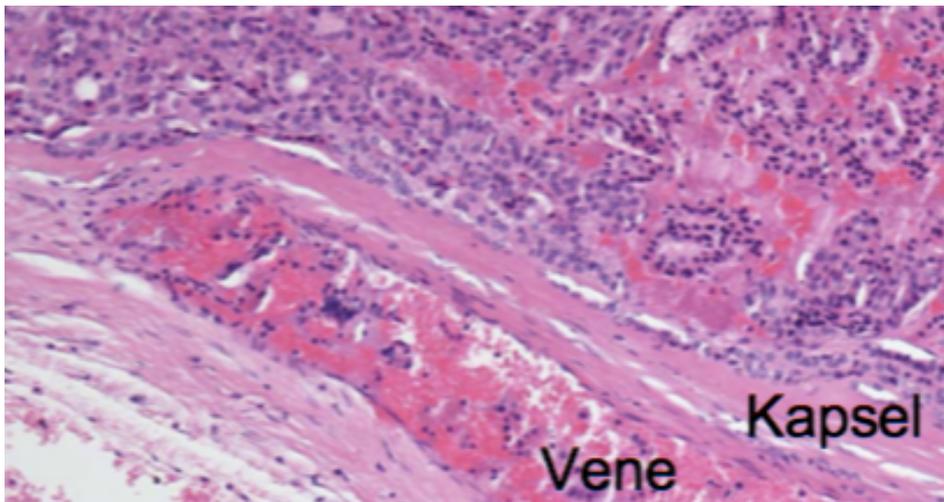
PAX8-PRARy1-Fusionsgen 20 %

#### DD

follikuläres Adenom Kapselinvasion & Veneninvasion bei Adenom nicht nachweisbar

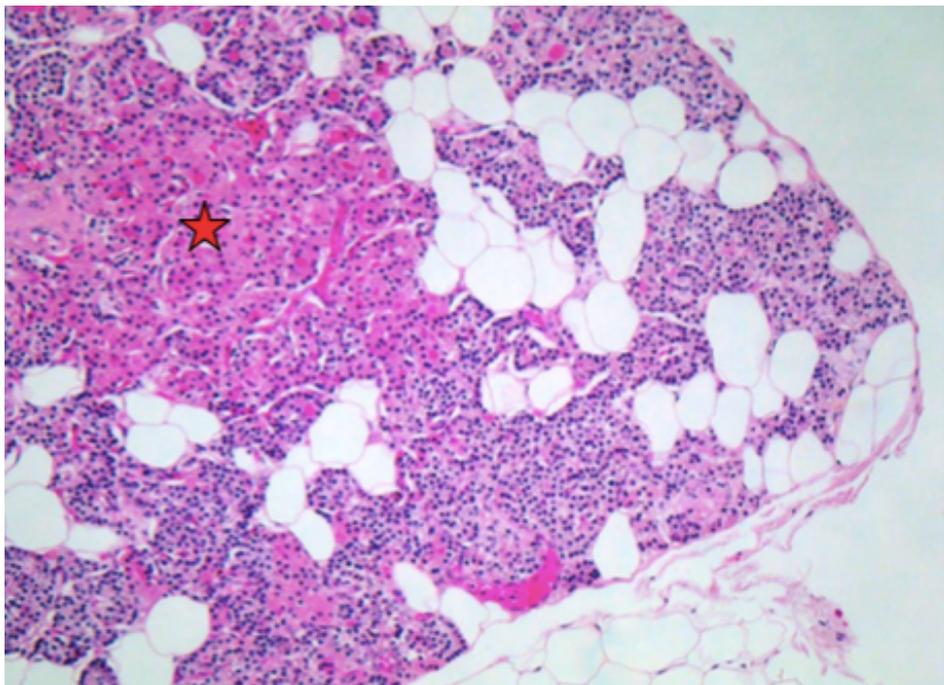
#### Einteilung

minimal-invasiv bessere Prognose  
grob-invasiv schlechtere Prognose



## Pathologie – Nebenschilddrüsenmalignome

**Physiologie**    Normale Histologie der Nebenschilddrüse



vier Nebenschilddrüsen (Hinterseite der Schilddrüse, ggf. retrosternal, mediastinal)

5-8mm Größe

Azini

Hauptzellen  
Wasserhelle Zellen  
Onkozytäre Zellen (Stern)

blass-eosinophil (Fettvakuolen)

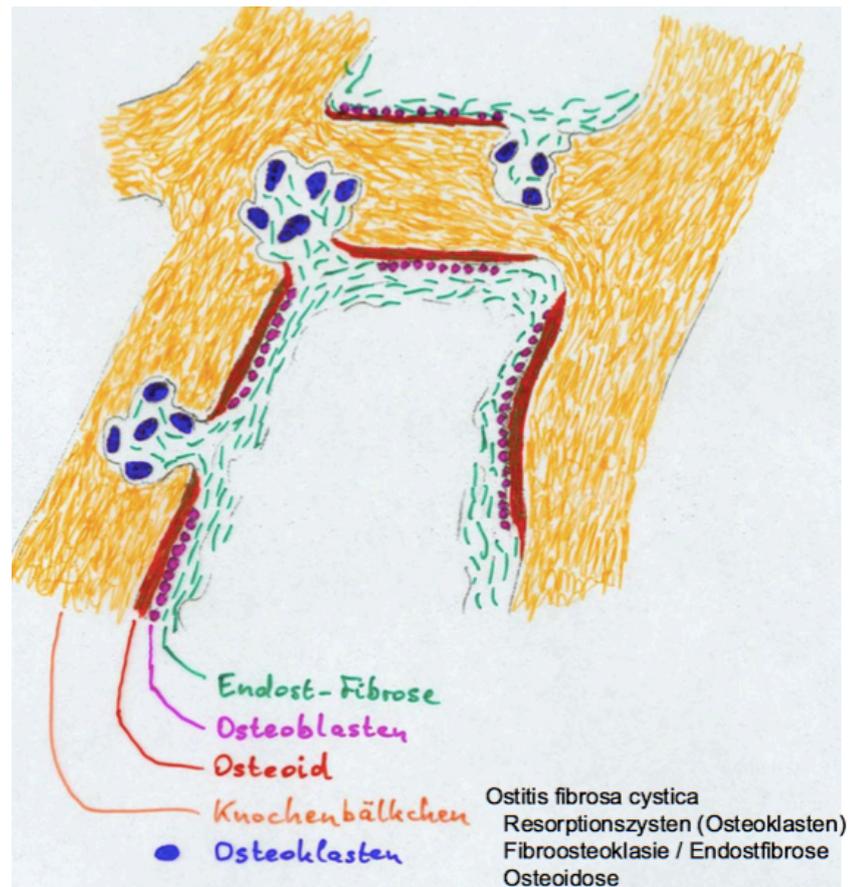
mitochondrienreich (kräftige eosinophile  
Granulation)

Stromafett

**Pathologie** Pathologisch gesteigerte Schilddrüsenfunktion und -größe  
Hyperplasie > Adenom > Karzinom

### Nebenschilddrüsenadenom

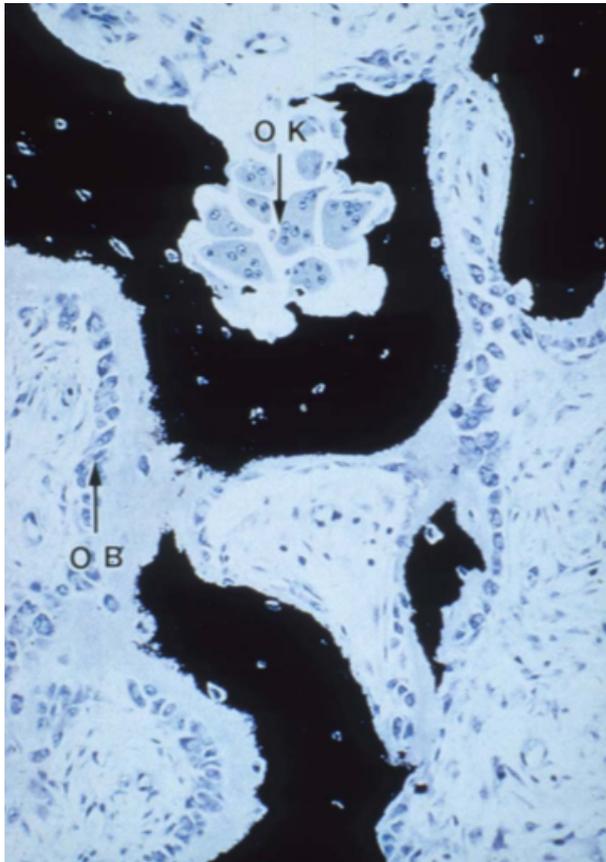
**Pathologie** gesteigerte Produktion von PTH (Parathormon)  
dadurch bedingt Steigerung der Osteoklastenaktivität  
Ostitis fibrosa cystica  
Fibroosteoklasie



Makroskopisch Vergrößerung über 5-8mm  
dunklere Areale (dunkelrethbraun)

### Histopatho

Invasion von Osteoklasten



Cossa-Färbung

Am Häufigsten sind Hauptzelladenome nachweisbar

Cave !: obwohl die Namensgebung es vermuten lässt, sind onkozytäre CAs selten !

solide, trabekuläre, azinäre und folliculäre Entitäten

(Kernatypien möglich, sind jedoch kein Zeichen für Malignität)

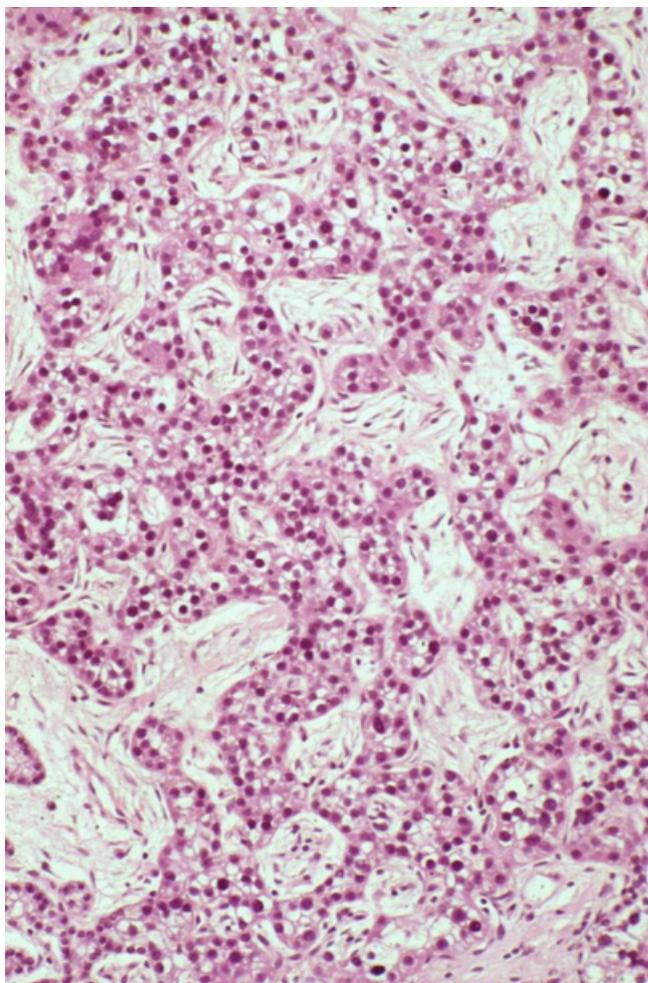
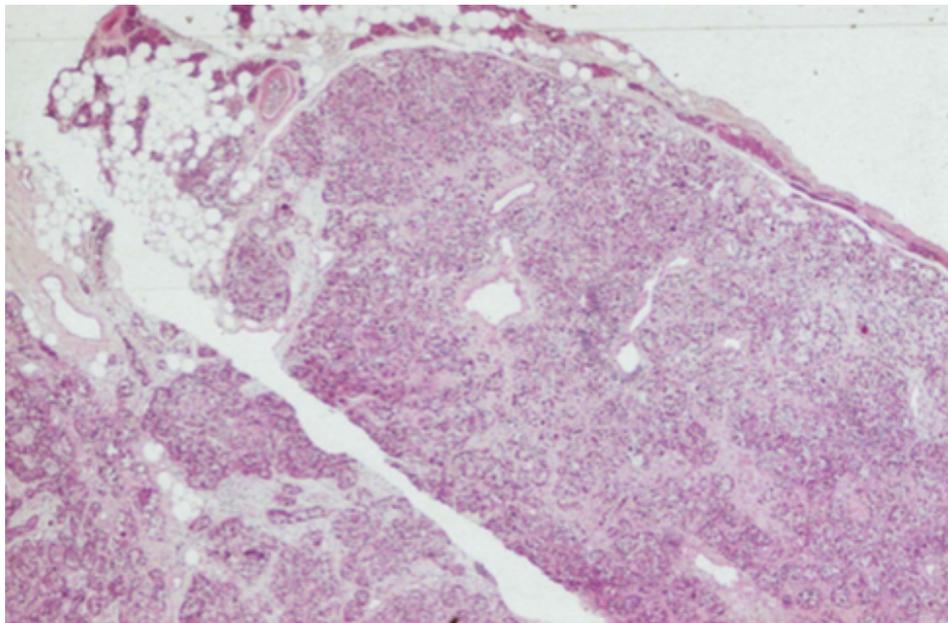
Aktive Zellen: d.h. es liegen keine intrazellulären Fettvakuolen vor

Vermindertes Stromafett ist weiterer Hinweis auf gesteigerte Zellproliferation

Blutungen, Hämosiderinablagerungen, Fibrose, Zysten, Verkalkungen

Randsaum mit physiologischem NSD-Gewebe kann stehen bleiben

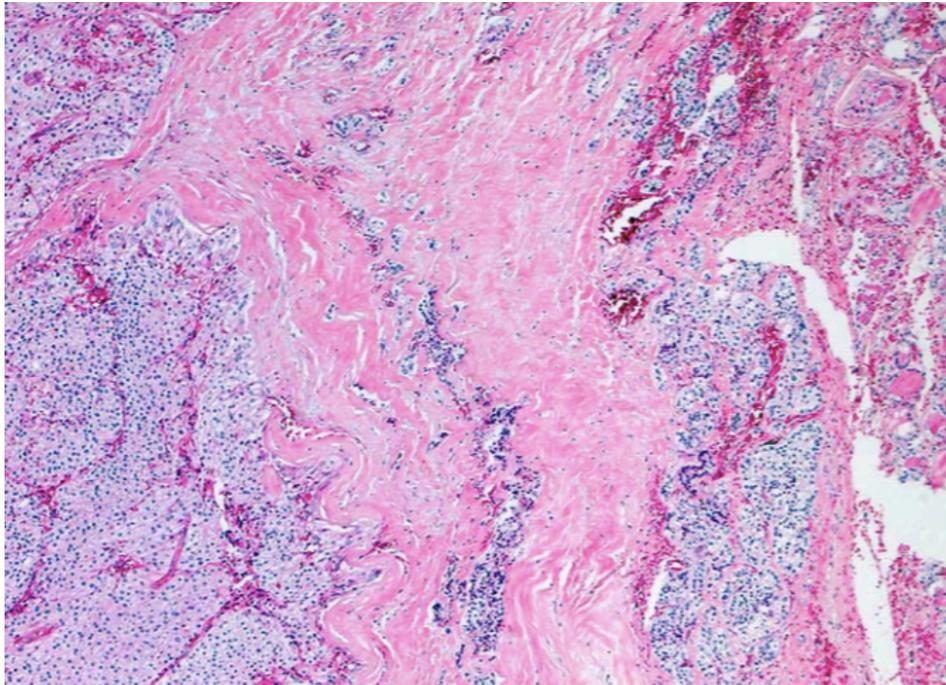
Die übrigen NSD erscheinen normal oder supprimiert (endokrin supprimiert)



### Nebenschilddrüsenkarzinom

**Makroskopie** in der Regel größer als Adenome  
hellere (grau-weiße) Struktur  
Infiltration in Schilddrüsen- und umliegendes Gewebe

<b>Histopatho</b>	sichere Malignitätszeichen	Kapselpenetration / -infiltration Blutgefäßinfiltration Metastasen (Lymphknoten, Lunge, andere Organe)
	unsichere Malignitätszeichen	erhöhte Mitoserate breite fibröse Bänder



# GASTROENTEROLOGIE

## Klinik - Morbus Crohn (Enterocolitis regionalis)

<b>Epidemiologie</b>	Häufigkeitsgipfel 15-35 Lj. familiäre Häufung (NOD2-Genmutation)		
<b>Klinik</b>	Abdominalschmerzen und Blutungen ggf. Verstopfung & Meteorismus Appendizitisartige Symptome    kolikartige Schmerzen im re. Unterbauch leichte Temperaturerhöhung Schmerzen in versch. Lokalisationen		
<b>Einteilung</b>	A	Manifestationsalter	A1    <16 Lj A2    17-40 Lj A3    >40 Lj.
	L	Lokalisation	L1    Ileum L2    Kolon L3    Iliokolisch L4    oberer GI
	B	biol. Verhalten	B1    nicht striktuierend B2    striktuierend B3    intern penetrierend B3p    perianal penetrierend
<b>Komplikation</b>	Extraintestinale Symptome    Haut, Augen, Gelenke, Leber Fisteln Wachstumsstörung Malabsorptionssyndrom Darmstenosen NW einer Corticoidbehandlung selten: Amyloidose		
<b>DD</b>	Darm-Tuberkulose Yersiniose Colitis ulcerosa		
<b>Diagnostik</b>	Klinik, Anamnese Endoskopie und Stufenbiopsien MRT in Sellink-Technik (n. Gabe von 2,5%iger Mannitollösung) Sigle- und Doppelballonenteroskopie Vidiokapselendoskopie Bakteriologische Stuhl Diagnostik		
<b>Therapie</b>	gg.f Lifestyleänderung    Rauchverzicht Alkoholverzicht Ernährungsumstellung  Osteoporoseprophylaxe Sulfasalazin / Mesalazin (5-ASA) 3-6mg/d Kortikosteroide (bei Schub) Immunsuppressiva (Azathioprin) Biologicals (TNFa-Antikörper, Integrin- $\alpha$ 4 $\beta$ 7-Antagonisten) ggf. Chirurgische Therapie (Resektion, Fisteltherapie, Tumortherapie)		

## Klinik – Colonschämie

**Ätiologie** Hämatochezie frisches Blut im Stuhl, Hinweis auf frische untere GI-Blutung oder massive obere GI-Blutung.

tritt auf bei:	Divertikel	17 - 47 %
	Angiodysplasien	2 - 30 %
	Kolitis (alle)	6 - 21 %
	CED	1 - 16 %
	<b>Ischämie</b>	<b>0 - 18 %</b>
	Neoplasie	9 - 36 %
	Strahlenschäden	4 - 6 %
	Hämorrhoiden, Fissuren	2 - 28 %
	Dünndarmblutungen	2 - 9 %

**DD** ischämische Colitis vs. mesenteriale Colitis = häufig (>80 %) vs. selten (<20 %)

**Diagnostik** Prädilektionsstellen Sigma  
Colon descendens  
Coecum

in 85 % der Fälle keine OP erforderlich

bei transmuraler Ischämie Pneumatosis intestinalis  
Wandverdickung

## Klinik – Colon-Karzinom

**Definition** Kolonkarzinom >16cm aboral ab Anokutanlinie  
Rektumkarzinom <16cm aboral ab Anokutanlinie

**Epidemiologie** Inzidenz 40/100.000/Jahr  
am Häufigsten >50 Lj.  
Lebenszeitrisiko für Normalbevölkerung bei 6%  
höheres Risiko bei Risikogruppen mit positiver Familienanamnese, Colitis ulcerosa (15 %), HNPCC (80 %) oder FAP (100 %)

**Ätiologie** FAP Familiäre adenomatöse Polyposis = obligate Präkanzerose  
Lynch-Syndrom Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC)  
häufiges Auftreten vor den 45 Lj. und im rechten Colon (ascendens)  
erhöhtes Risiko außerdem für Magen-, Ovarial-, Endometrium-CA  
Ernährung  
Risikoerkrankungen  
Nikotinabusus  
Alkoholabusus

**Metastasierung** lymphogen oberes Rektumdrittel paraaortale Lymphknoten  
mittleres Rektumdrittel Beckenwand  
unteres Rektumdrittel inguaniale Lymphknoten  
hämatogen Leber & Lunge



palliativ Umgehungs-Anus praeter  
 Stent  
 Chemotherapie mit 5-FU  
 oder nach XEROX-Schema (s.o.)  
 Bevacizumab (VEGF-AK) bei metastasierendem KRK  
 Cetuximab (EGF-Rezeptor-AK)

## Klinik – Neuroendokrine Tumoren (NET) des GI-Traktes

**Klassifikation** WHO 2010 gut differenzierter neuroendokriner Tumor G1  
 mäßig differenzierter neuroendokriner Tumor G2  
 gering differenziertes neuroendokrines Karzinom G3  
 gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom

**Lokalisation** Appendix 50 %  
 Pankreas, Magen, Duodenum 20 %  
 Ileum 15 %  
 Colon, Sigma, Rektum 15 %

Sekretionsprodukte der NET und assoziierte Symptome		
Hormon/Neurotransmitter	Tumor	Symptom/Syndrom
<b>Vorderdarm-Tumore (Pankreas, Magen, Duodenum)</b>		
Insulin	Insulinom	Hypoglykämie
Gastrin	Gastrinom	Peptische Ulzera, Diarrhö
Glukagon	Glukagonom	Diabetes mellitus, Exanthem
Somatostatin	Somatostatinom	Diabetes mellitus, Gallensteine
VIP = vasoaktives intestinales Polypeptid	VIPom	Wässrige Durchfälle
<b>Mitteldarmtumore (Jejunum, Ileum, Colon ascendens)</b>		
Serotonin	NET mit Lebermetastasen	Karzinoidsyndrom
Neurotensin B		
<b>Enddarmtumore (Colon transversum, Colon descendens, Sigma, Rektum)</b>		
Chromogranin A		Nicht funktionell

### NET des Magens

4 Subtypen

Typ 1: Am Häufigsten in Folge einer Typ A – autoimmun-chronischen-atrophischen Korpusgastritis (75 %)

Typ 2: MEN1-assoziiert, etwa 30 % metastasierend

Typ 3: 30 % metastasierend

Typ 4: 50 % metastasierend

### NET des Duodenums und proximalen Jejunums

5 Subtypen

65 % der Gastrinome befinden sich im Duodenum

### NET des Ileum und Appendix vermiformis

Epitheliale Tumoren, welche von enterochromaffinen Zellen ausgehen (EC-Cells). Produktion von Serotonin, Kalikrein, Tachykinin und Prostaglandin. Bei ¼ der Fälle multiple Lokalisation.

Inzidenz 1/1.00.000/J. Lokalisation zu 90 % Intestinal, 10 % extraintestinal zumeist Bronchiuskarzinoide. Klinik: nicht-funktionelle NET zeigen meist erst durch Stenosierung Symptome. Funktionelle NET fallen durch Diarrhoe & Endokardfibrose (Serotonin) oder Flush / Asthmaanfälle (Prostaglandine) auf. Der Diagnostik dienen die Abbauprodukte (5-Hydroxyindolsaure bei Serotonin) sowie Serotonin selbst und der NW des Tumors.

Therapie: chirurgische Entfernung, Metastasen-Chirurgie, Somatostatinanaloga, Radionuklidtherapie

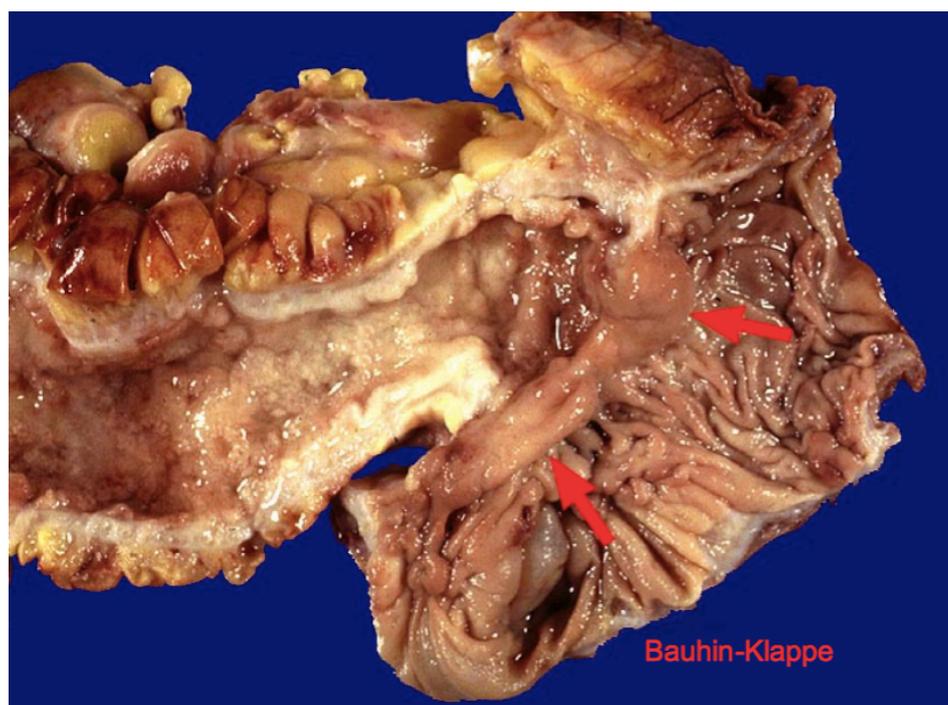
### NET des Kolon & Rektums

sehr seltene Tumoren

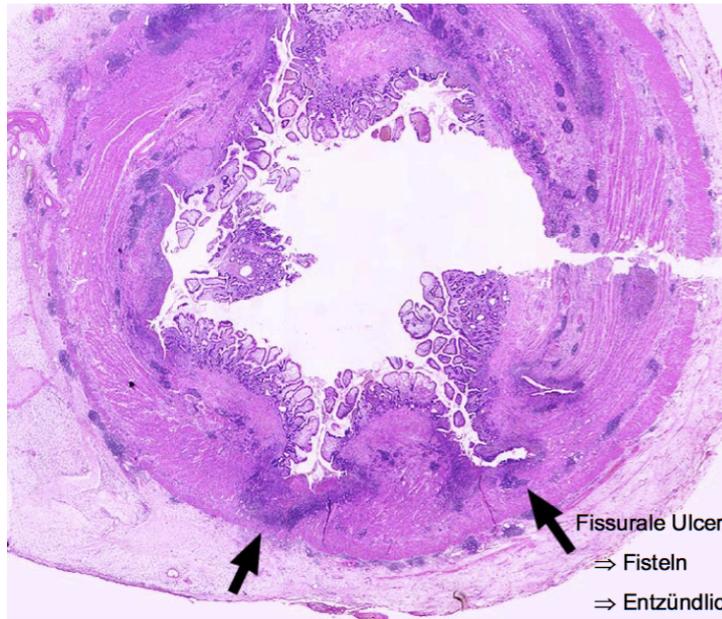
bei Diagnosestellung meist schon metastasieren

### Pathologie – Morbus Crohn

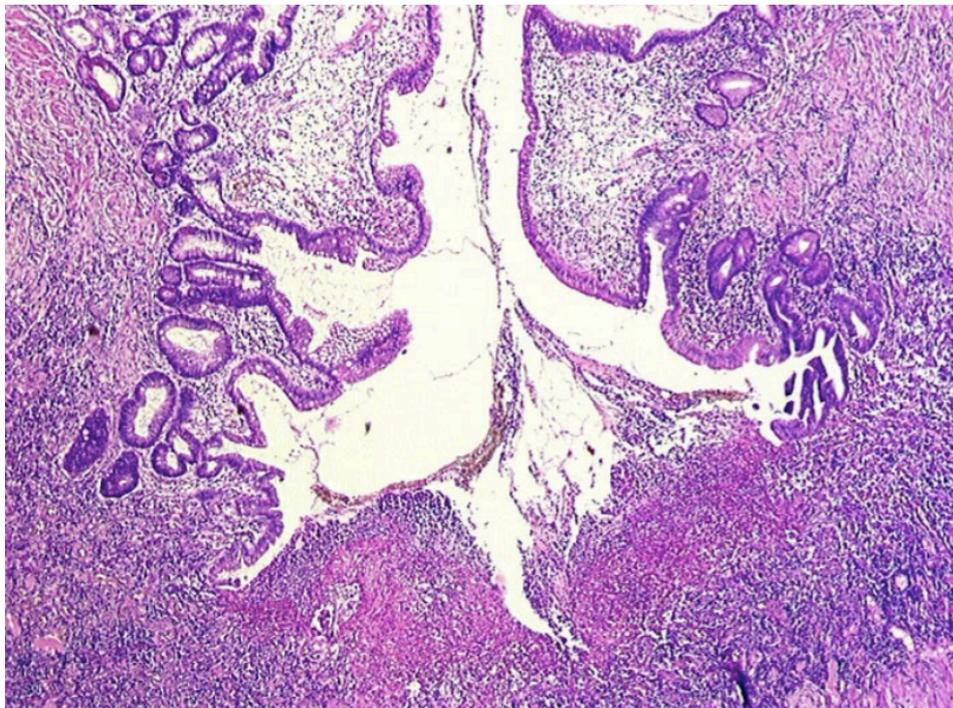
#### Makroskopie



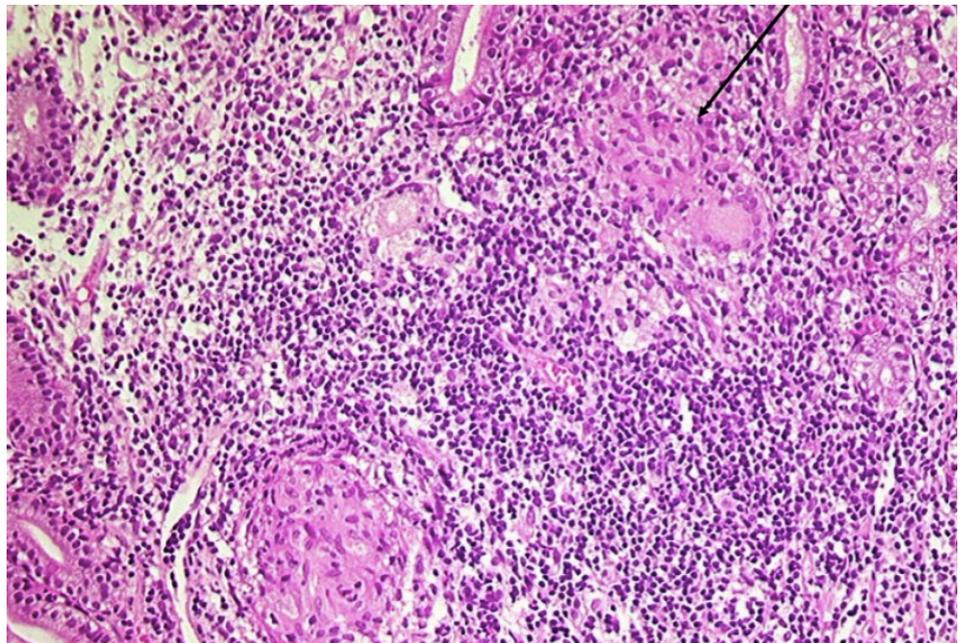
# Histologie



Fissurale Ulcera  
⇒ Fisteln  
⇒ Entzündlicher Konglomerattumor



Pseudopylorische Metaplasie

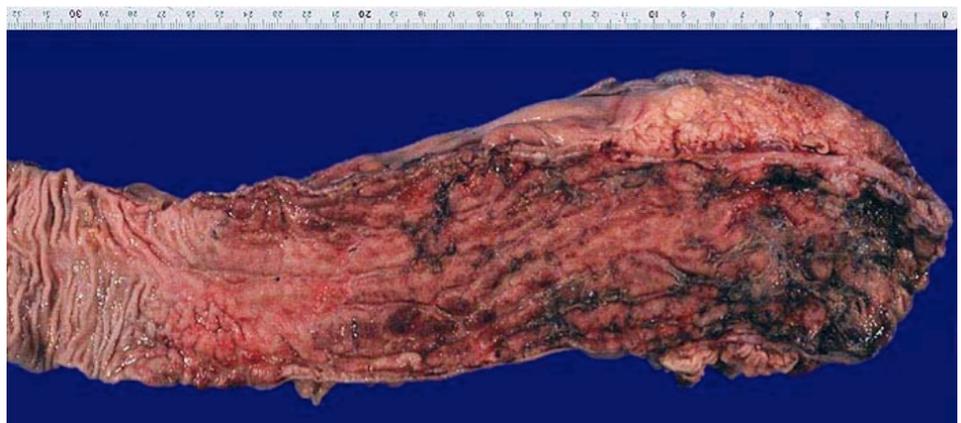


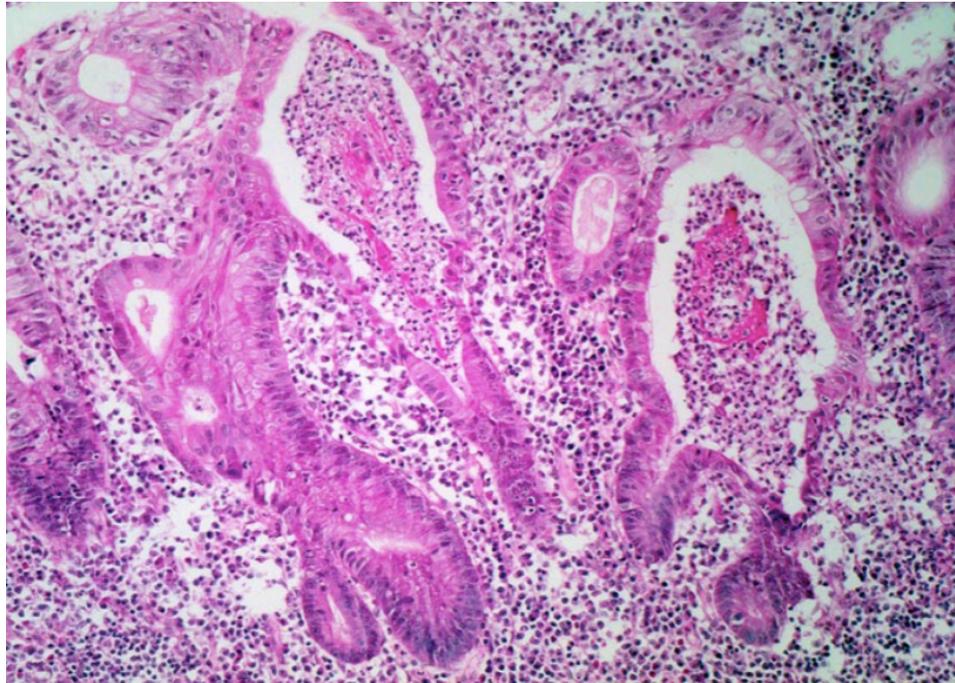
Epitheloidzellige Granulome

- Makroskopie (Patho)** Gartenschlauchphänomen (Segmentstenosen d. Fibrosierung)  
 Pflastersteinphänomen (Abwechselnd Entzündung und Ulzeration)  
 Konglomerattumor (Briden & Verklebungen verschiedener Darmabschnitte)  
 Lymphadenopathie (Vergrößerung regionaler Lymphknoten)
- Histopathologie** Lymphozyteninvasion in die Darmwand (Granulozytär, Histozytär)  
 Lymphknotenhyperplasie (etwa in 70 % der Fälle)  
 Granulombildung (Epithelzellgranulome)  
 Riesenzellbildung (mehrkernig), etwa 40 % der Fälle

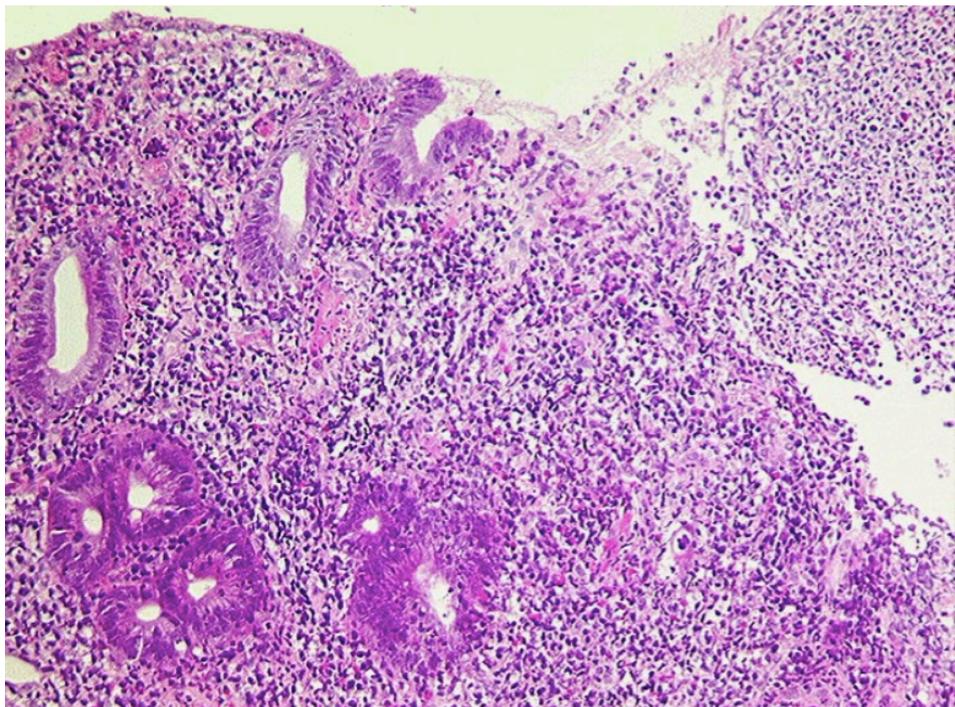
### Pathologie – Colitis ulcerosa

**Makroskopie**





Kriptenabszesse  
Störung der Darmarchitektur  
Becherzellreduktion

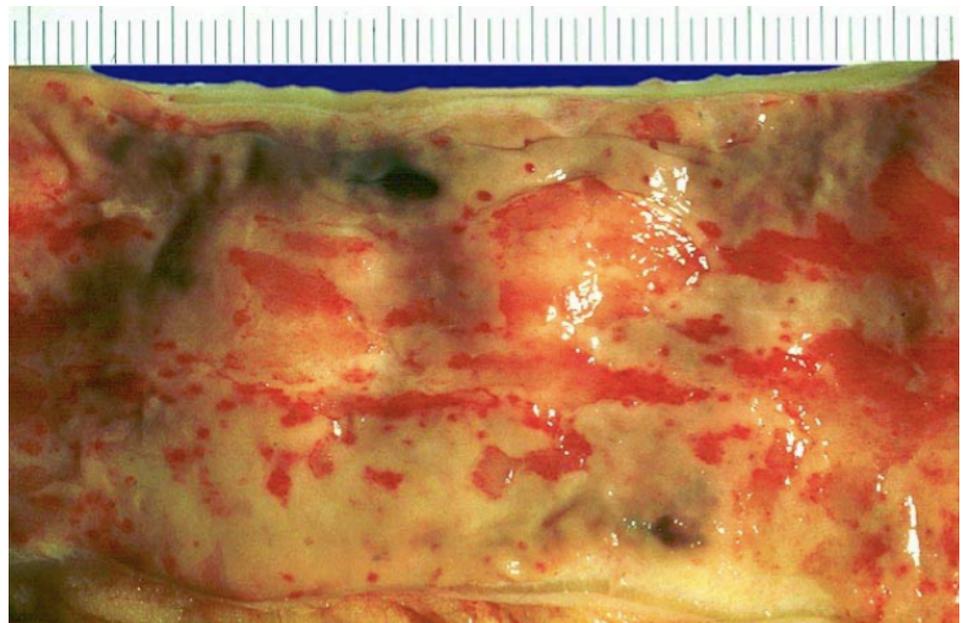


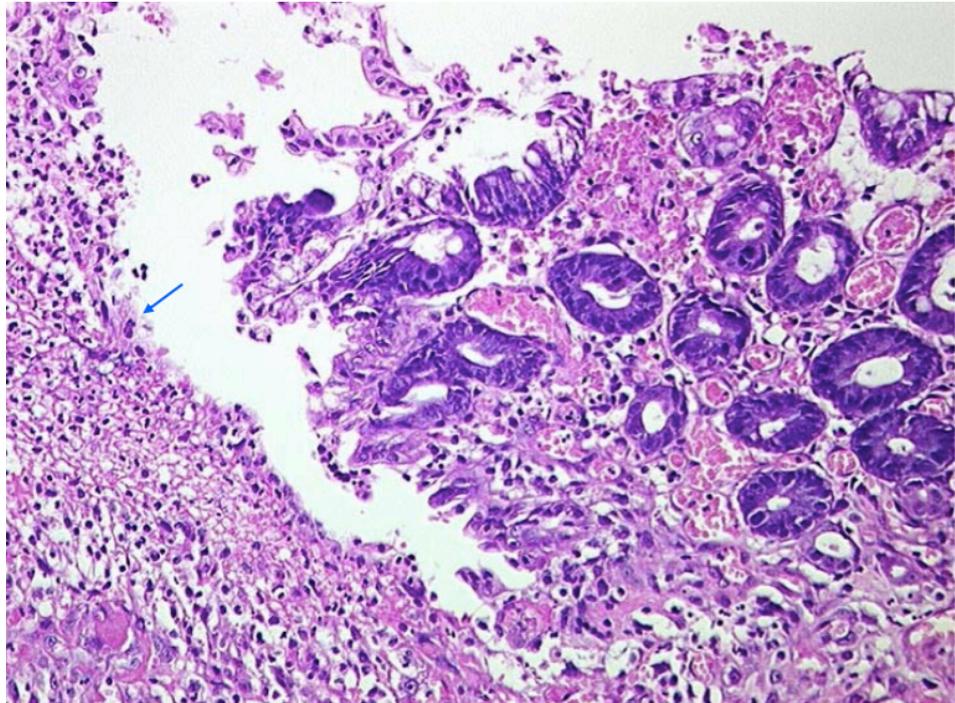
Erosion

	Infektiöse Kolitis	Colitis ulcerosa	M. Crohn	Ischämi- sche Kolitis	NSAID- Kolopathie
Kontinuierlich	(+)	+	-	-	-
Diskontinuierlich	+	-	+	+	+
Kryptenarchitektur	normal	gestört	fokal gestört	normal (De-/Regeneration)	normal (De-/Regeneration)
Lymphozyten, Plasmazellen	+	++	+	-	-
Granulozyten	++	++	+	-	-
Kryptitis, Kryptenabszesse	+	++	+	-	-
Becherzellreduktion	-	+	-	+	+
Epitheloidzellige Granulome	-/(+)	-/(+)	++	-	-
Erosionen, Ulzera	-/(+)	+	+	+	+

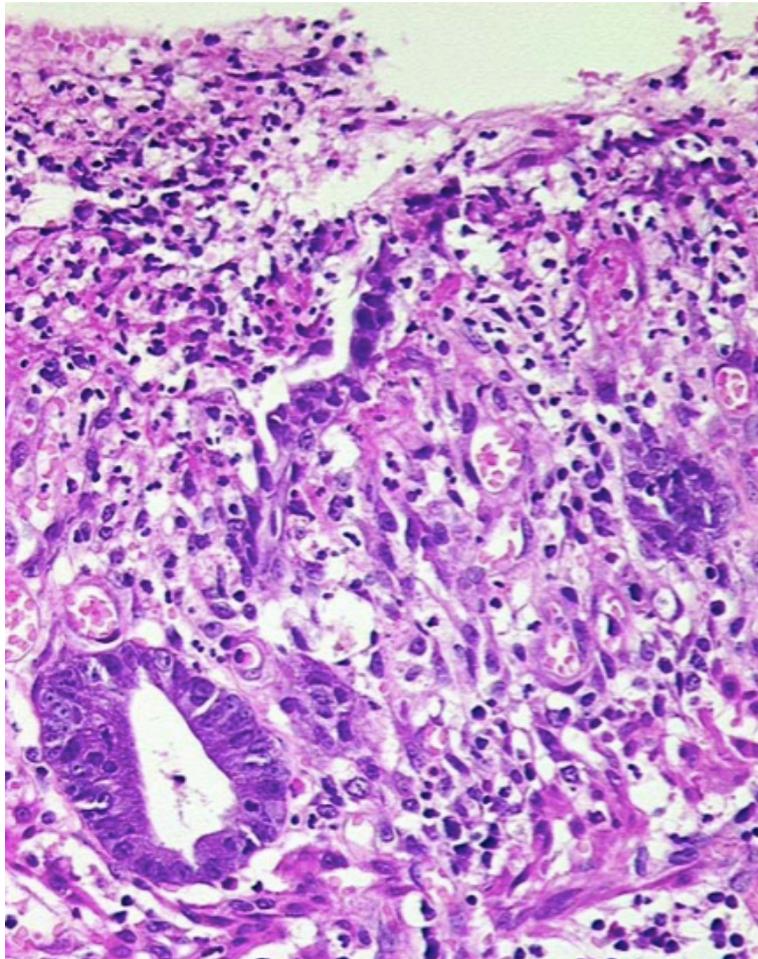
## Pathologie – Ischämische Kolitis

### Makroskopie

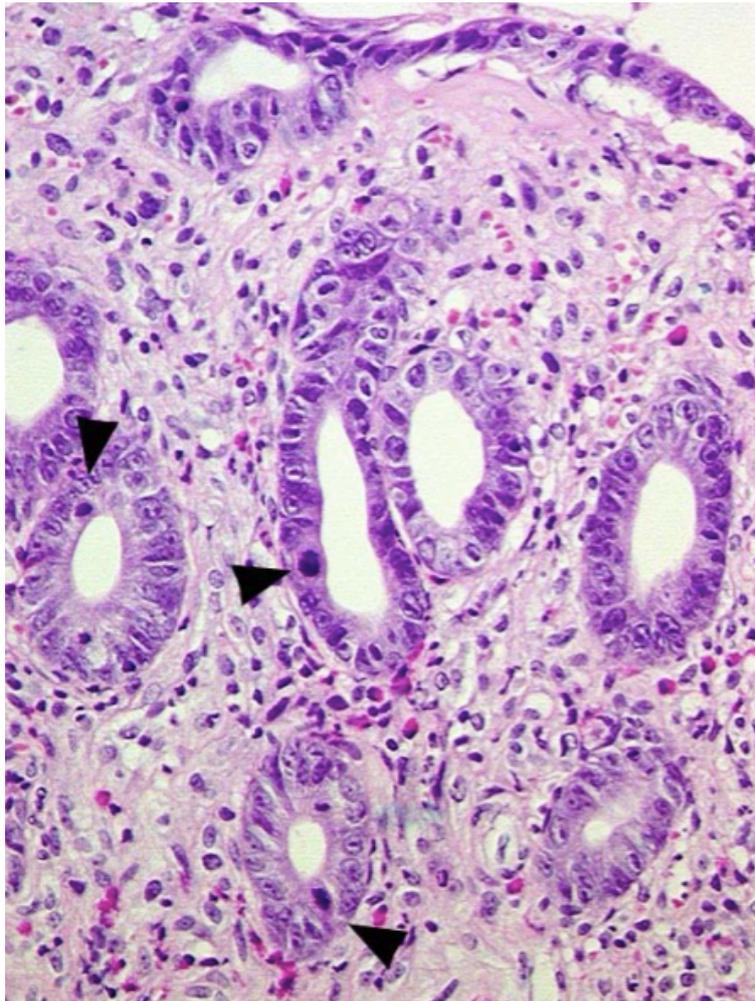




Schleimhautulkus (Pfeil)  
Degenerierte Krypten (jedoch noch erhalten)  
Becherzellverlust (Hinweis auf regenerierte Krypten)  
Hämorrhagische Stroma



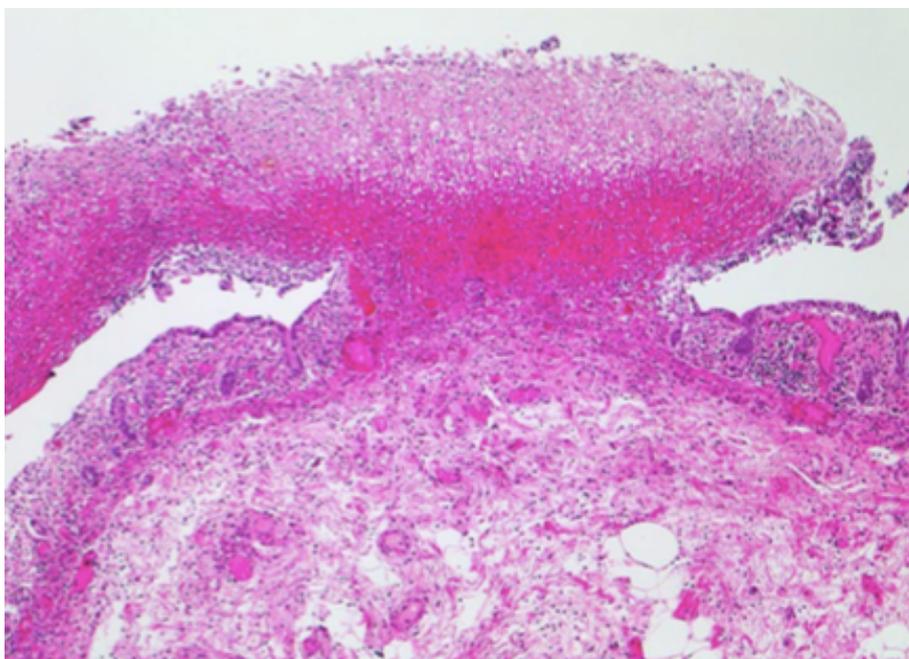
Schleimhauterosionen  
Granulozytäre Entzündung mit Ausbildung von Granulationsgewebe im Stroma



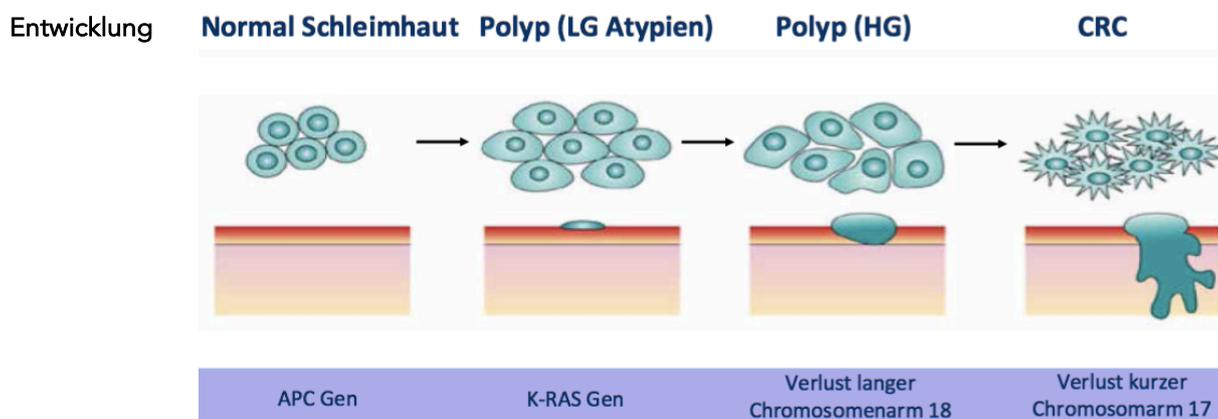
Reparationsphase (im Bild oben)  
Degeneriertes Oberflächenepithel  
Fibrosiertes Stroma  
Zahlreiche Mitosen in den Krypten (siehe Pfeile) = Regeneration  
Reaktive Kernatypien, Becherzellverlust

### Pathologie – Pseudomembranöse Kolitis (AB-assoziierte Kolitis)

In der Regel nach vorangegangener Antibiotikatherapie  
Überlagerung von *Clostridium difficile*  
Therapie: Vancomycin (hohe Rezidivrate), Stuhltransplantation (geringe Rezidivrate)



Pathologie – Kolorektales Karzinom (KRK)



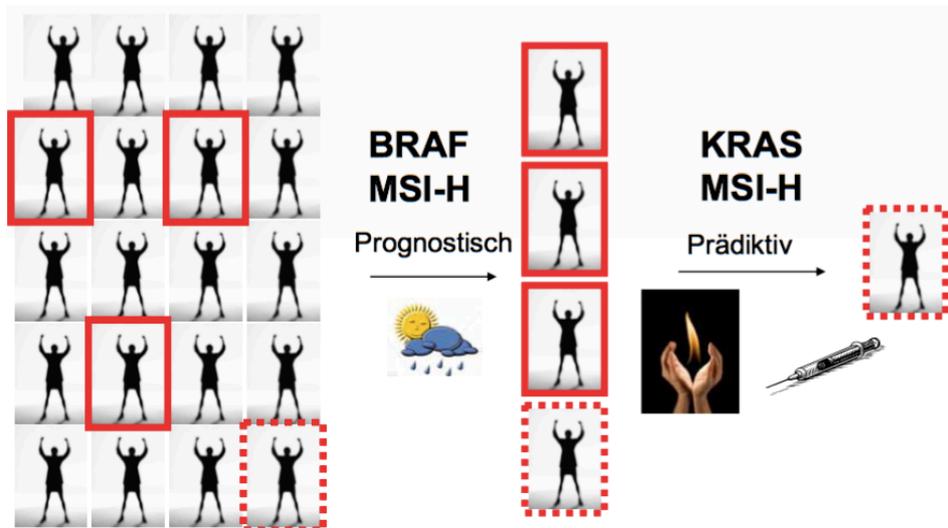
Entwicklung des KRK gemäß Vogelstein-Sequenz

**Stadien**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
Stadium IIIC	T1, T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

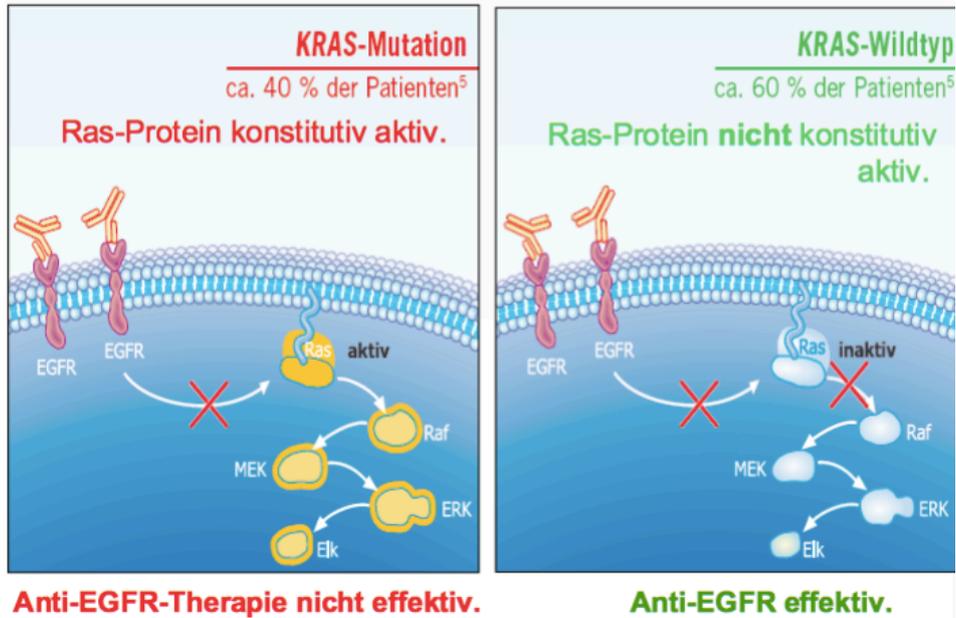
**Biomarker**

KRAS Mutation	prädiktive Relevanz (Therapiewirksamkeit)	+
	keine prognostische Relevanz (Therapienotwendigkeit)	-
MSI-H	prädiktive Relevanz (Therapiewirksamkeit)	+
	prognostische Relevanz (Therapienotwendigkeit)	+
BRAF Mutation	keine prädiktive Relevanz (Therapiewirksamkeit)	-
	prognostische Relevanz (Therapienotwendigkeit)	+



**Therapie**

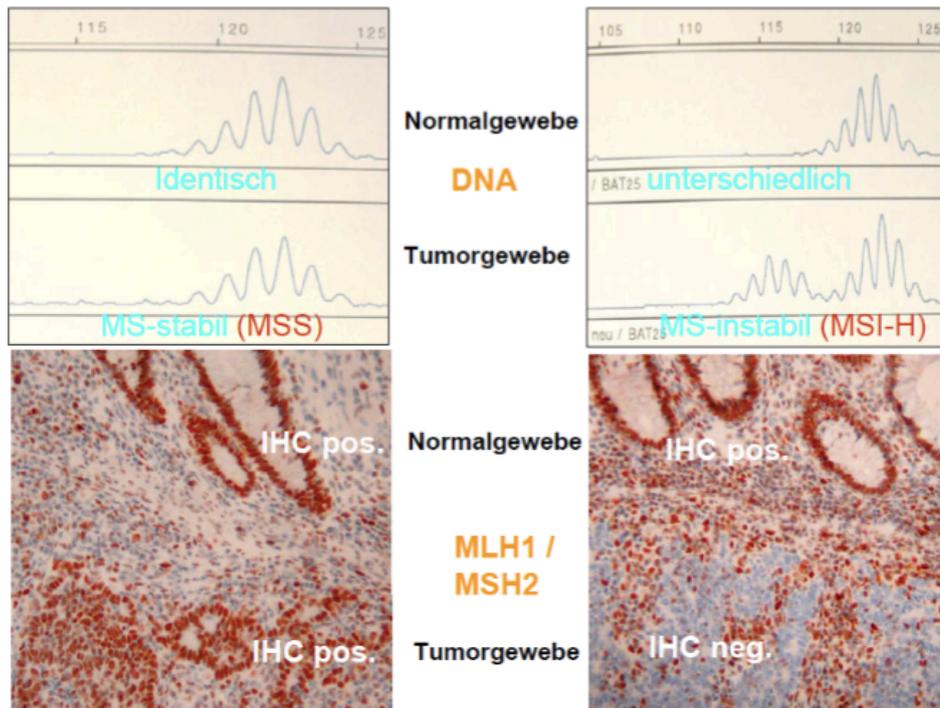
Anti-EGFR-Antikörper (KRAS-Mutation)	Proliferationshemmung Apoptoseinduktion EGFR Internalisierung und Degrading Angiogenesehemmung Erhöhte zellvermittelte Zytotoxizität
--------------------------------------	--



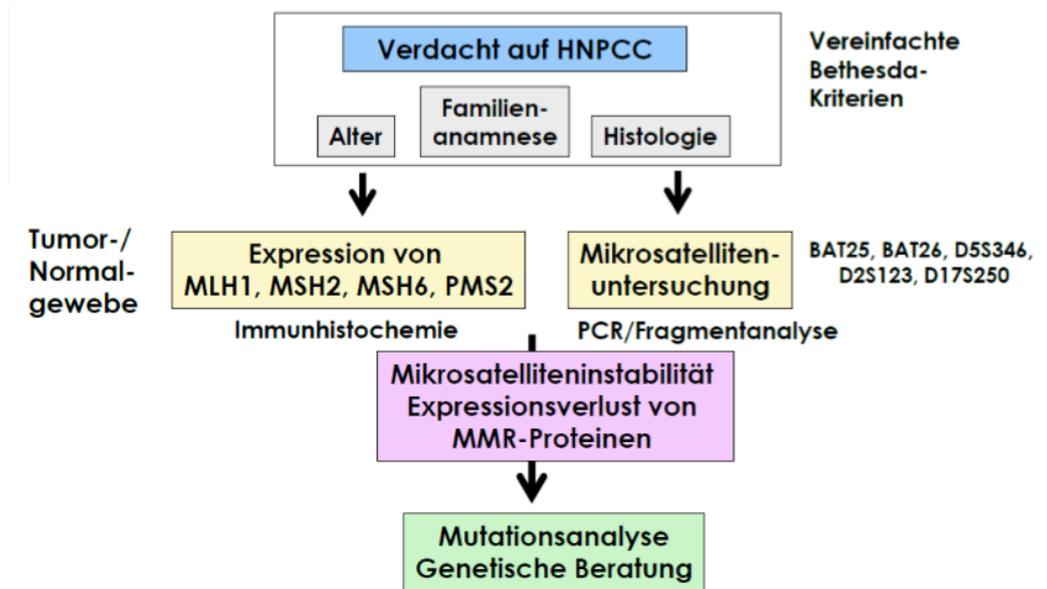
**Präkanzerosen MSI / HNPCC (Lynch-Syndrom)**

Die Ursache des HNPCC liegt in einer Mutation des Reparaturmechanismus der Mikrosatelliten-DNA. Diese Simple-Sequence-Length-Polymorphism-DNA (SSLP) weißt bei der Replikation fehler auf, welche idR durch MMR-Proteine korrigiert werden. Beim HNPCC liegt eine Mutation dieses Reparaturmechanismus vor.

Mutationen: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,



Mikrosatelliten-Instabilität



# GYNÄKOLOGIE

## Klinik - Mammakarzinom

### **Epidemiologie** w:m = 100:1

betroffene Männer weisen oft eine BRCA2-Mutation auf, Auftreten oft bereits im Kindes- / Jugendalter  
häufigstes Malignom der Frau  
Altersgipfel zwischen 20.-40. Lj. und 60.-65. Lj.

### **Ätiologie**

hormonell      frühe Menarche – späte Menopause (langer aktiver Zeitraum)  
keine/wenige Schwangerschaft, keine/wenig Stillzeit  
Adipositas, v.a. postmenopausal  
Hormonersatztherapie

hereditär      BCRA1-Mutation  
BCRA2-Mutation

meist autosomal-dominanter Erbgang  
betrifft 5-10 % der Mamma-CAs

sonstige RF      Alter  
Karzinom der kontralateralen Mamma  
HNPCC-relevante Karzinome (Ovar, Endometrium, KRK)  
Nikotinabusus  
Makromastie  
Diabetes mellitus  
Alkohol  
ionisierte Strahlung

### **Klassifikation**

Ductales Carcinoma in situ (DCIS)      5-30 %  
Wachstum entlang der Milchgänge  
ggf. multifokales Wachstum  
Mammographie: Mikrokalk  
Invasivität innerhalb von 10 Jahren  
Sonderform: M. Paget d. Mamille

Lobuläre intraepith. Neoplasie (LIN)      1-5 % aller Mammakarzinome  
um 50.-60. Lj.  
Wachstum in Milchdrüsenläppchen  
häufig multizentrische Lokalisierung  
Invasivität innerhalb von 25 Jahren  
10-fach höheres Risiko für Mamma-CA  
Mammographie: Mikrokalk

Invasive Karzinome      invasiv-dukta      70-80 %  
Ursprung: Milchgangsepithel  
meist unifokal

invasiv-lobulär      10-15 %  
Ursprung: Drüsenepithel  
häufig multizentrisch

## TNM

<b>T1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgöße: &lt;2cm</li> <li>• T1a: ≤0,5cm</li> <li>• T1b: &gt;0,5cm und ≤1cm</li> <li>• T1c: &gt;1cm und ≤2cm</li> </ul>	
<b>T2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgöße: &gt;2cm und ≤5cm</li> </ul>	
<b>T3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgöße: &gt;5cm</li> </ul>	
<b>T4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut oder Brustwand </li> <li>• Inflammatorisches Mammakarzinom</li> </ul>	
<b>N1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axilläre Lymphknoten: beweglich</li> </ul>	<p><b>pN1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN1a: 1-3 axilläre Lymphknoten</li> <li>• pN1b: Sentinel-Lymphknoten entlang A. mammaria interna (mikroskopisch erkennbar, klinisch nicht erkennbar)</li> <li>• pN1c: pN1a + pN1b</li> </ul>
<b>N2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N2a: Axilläre Lymphknoten fixiert</li> <li>• N2b: Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit axillärer Lymphknoten</li> </ul>	<p><b>pN2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN2a: 4-9 axilläre Lymphknoten</li> <li>• pN2b: Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (klinisch erkennbar) ohne axilläre Lymphknoten</li> </ul>
<b>N3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N3a: Infraklavikuläre Lymphknoten</li> <li>• N3b: Axilläre Lymphknoten u. Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna</li> <li>• N3c: Supraklavikuläre Lymphknoten</li> </ul>	<p><b>pN3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN3a: ≥10 axilläre oder infraklavikuläre Lymphknoten</li> <li>• pN3b: Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (klinisch erkennbar) + min. 1 axillärer Lymphknoten oder Sentinel-Lymphknoten entlang der A. mammaria interna (aber klinisch nicht erkennbar) + mehr als 2 axilläre Lymphknoten</li> <li>• pN3c: Supraklavikuläre Lymphknoten</li> </ul>
<b>M1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>	

## Lokalisation



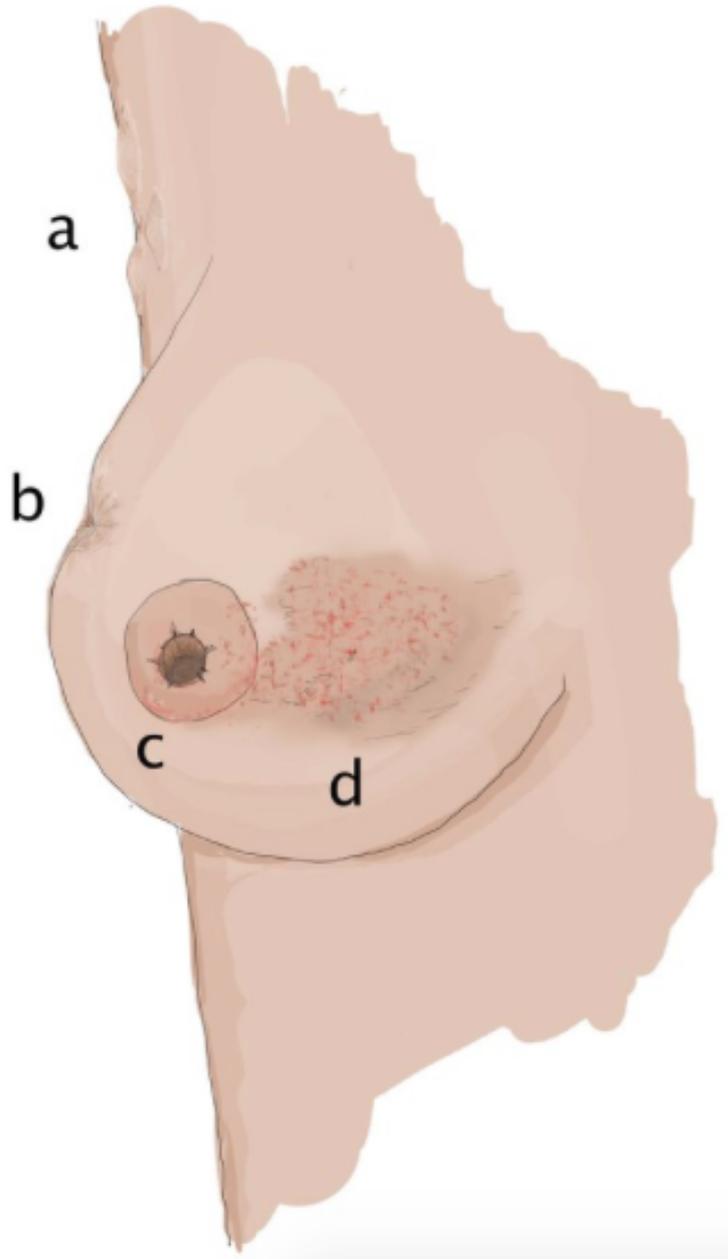
**Klinik**

in der Regel keine Frühsymptome. Allmählich entwickeln sich Spätsymptome:

- unscharf begrenzte, druckempfindliche Knoten
- Vergrößerung axillärer Lymphknoten (a)
- Hauteinziehungen (b) und Ödeme
- Rötungen und Inflammationen (inflammatorisches Mamma-CA) (d)
- Orangenhaut (Peau d'Orange) (d)
- Mamillenretraktion (c) , gesteigerte Sekretion
- Asymmetrie, einseitige Brustvergrößerung

Exulceration (Spätstadium)

Cancer en cuirasse (Panzerkrebs)



Ein DCIS ist klinisch inapparent.

**Metastasierung** die Metastasierung erfolgt früh und sowohl lymph- als auch hämatogen. Mit wachsender Tumorgröße steigt die Metastasierungsgefahr und –rate

parasternale Lymphknoten  
 axilläre Lymphknoten (ipsilateral)  
 seltener infra- / supraclaviculäre LK, kontralaterale LK

Knochenmetastasierung (klinisch: Knochenschmerz, path. Frakturen, selten Hypocalciämie)  
 Lungenmetastasierung  
 Lebermetastasierung  
 Gehirn, Ovar, Milz u.a.

bei Befall der axillären Lymphknoten ist eine hämatogene Streuung wahrscheinlich

**Diagnostik**

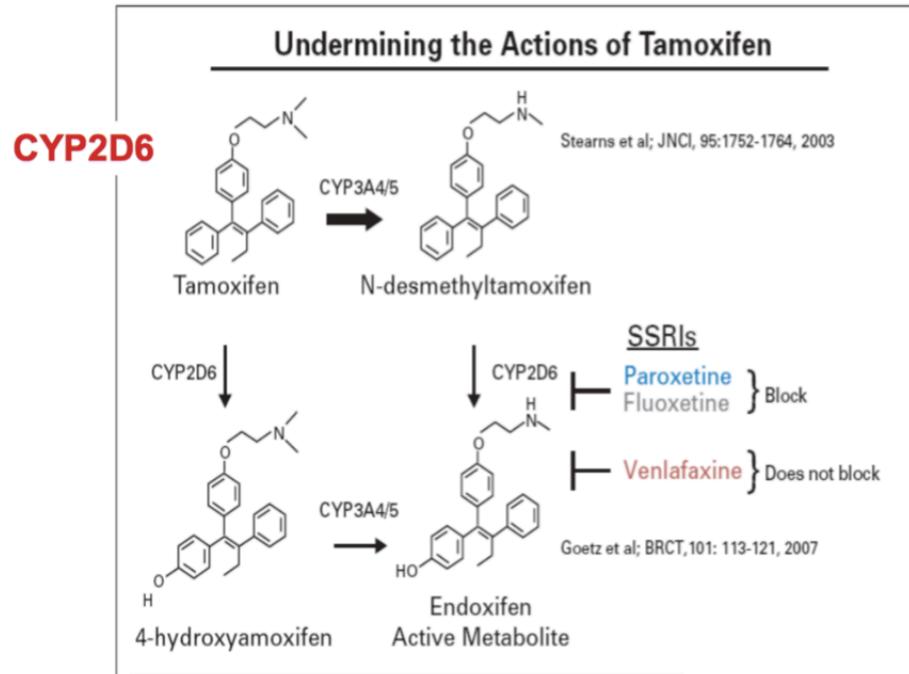
Inspektion und Palpation der Brust (tastbar meist ab T2-Stadium)  
 Jackson-Test: Plateau-Phänomen und Stufenbildung der Mamille bei Verschiebung Lymphknotenvergrößerung axillär

Mammographie (Mikrokalk ?)  
 Sonographie (bei nachgewiesenem Befund, Lymphknotenstatus)

Schallkriterium	Benigne	Indifferent	maligne
<b>Form</b>	Rund, oval	Gelappt, knollig	Irregulär, gezackt, diffus infiltrativ
<b>Randschärfe</b>	kapselartig	scharf	unscharf, diffus
<b>Umgebungsreaktion</b>	„Kapselecho“: schmale hyperreflexive Sichel an Vorder- und Rückwand	-	„Echodichter Randsaum“: unscharfe hyperreflexive Tumorperipherie
<b>Binnenmuster</b>	Homogen	-	Inhomogen
<b>Absorption</b>	Dorsale Echoverstärkung	-	Dorsaler Schallschatten
<b>Refraktion</b>	Laterales Schattenzeichen	Fehlendes laterales Schattenzeichen	-
<b>Änderung der Absorption bei Kompression</b>	Schallschatten verschwindet bei Kompression	Geringe Änderung	Schallschatten unverändert
<b>Verschieblichkeit</b>	Angrenzendes Drüsengewebe auf Tumoroberfläche verschiebbar	Mobil	Fixiert
<b>Beziehung zum Tastbefund</b>	Exakte Übereinstimmung von Tumorgröße und Ausdehnung des Tastbefundes	-	Tastbefund überragt das echoarme Tumorzentrum
<b>Verhältnis zur Gewebearchitektur</b>	Harmonisches Einfügen in die Architektur	Verdrängung von Gewebestrukturen	Zerstörung der Gewebearchitektur, Infiltration



Antikörper	Trastuzumab	HER2/neu positiv ggf. simultan zur Chemotherapie
Hormone	Tamoxifen	hemmt Östrogenproduktion



GnRH-Antagonisten  
ggf. Adnexektomie

Radiatio nach brusterhaltender Therapie immer indiziert  
nach Mastektomie, wenn:

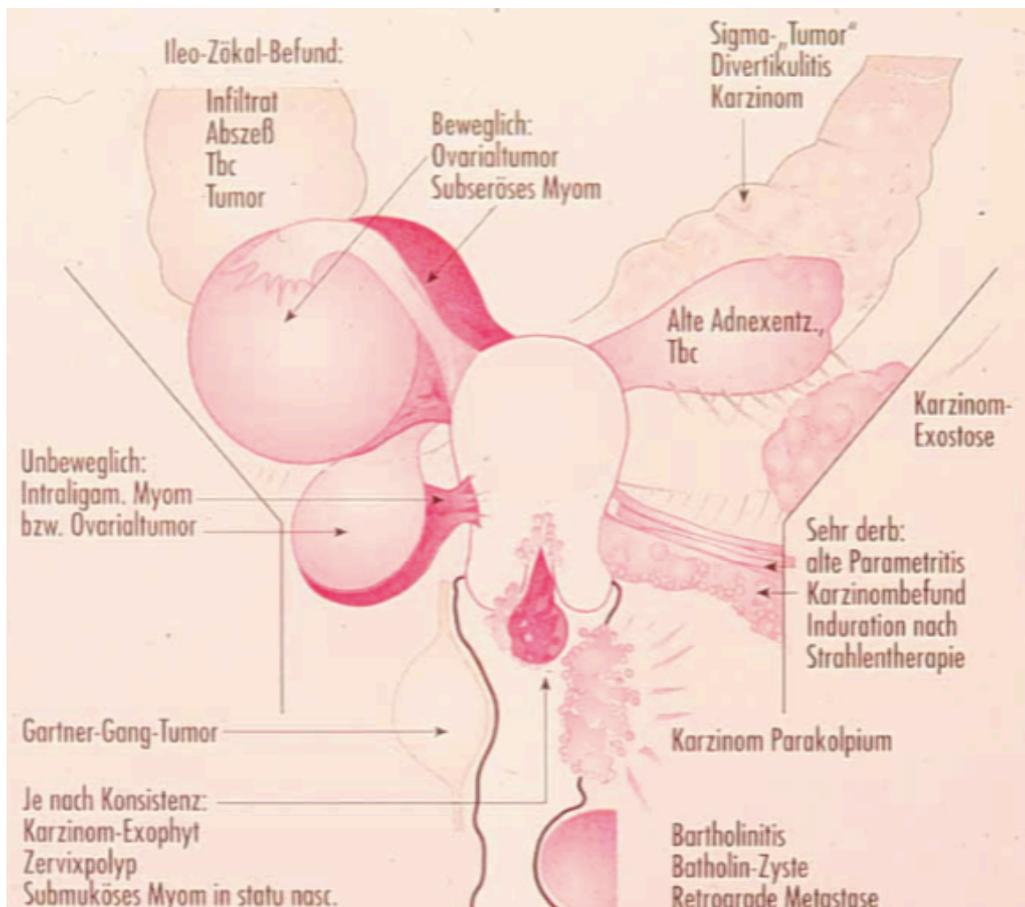
- mehr als 3 positive Lymphknoten
- <40 J.
- TNM >T3
- Tumorinfiltration in Blut- / Lymphknoten
- keine R0-Resektion möglich
- Knochen- und Hirnmetastasen

**Prognose**

<b>Low risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Lymphknotenbefall</li> <li>• Tumorgroße <math>\leq 2\text{cm}</math> (pT1)</li> <li>• Grading G1</li> <li>• Hormonrezeptorstatus positiv</li> <li>• HER2/neu-negativ</li> <li>• Keine Gefäßinvasion</li> <li>• Patientinnenalter <math>\geq 35</math> Jahre</li> </ul> <p>Alle Kriterien müssen erfüllt sein!</p>
<b>Intermediate risk</b>	• Weder in die low risk- noch in die high risk-Kategorie eingeordnete Karzinome
<b>High risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodalpositive Karzinome</li> <li>• 1-3 LK-Metastasen und HER2/neu-positiv oder Hormonrezeptorstatus negativ</li> <li>• <math>\geq 4</math> LK-Metastasen</li> </ul> <p>Erfüllung eines Kriteriums ist für die Einordnung ausreichend!</p>

## Klinik – Tumoren des Unterbauches

DD	Unterbauchschmerzen rechts	perityphilitischer Abszess Coecum-CA iliozökale Tuberkulose M. Crohn
	Unterbauchschmerzen links	Divertikulose, Divertikulitis Sigmakarzinom Colitis ulcerosa M. Crohn
	Unterbauchschmerzen ubiquitär	Retroperitonealtumoren Beckenwandlymphome Senkungsabszess Konglomerattumoren dystope Nieren



extraperitoneale Ursachen	retroperitoneale, mesenchymale Tumoren retroperitoneale Fibrose (M. Ormond) Lymphome unterschiedlichster Genese Nieren-, Nebennieren-, Pankreastumoren Aortenaneurysma Lebervergrößerung (primär und sekundär) Gallenblasenhydrops Splénomegalie unterschiedlichster Genese
---------------------------	--

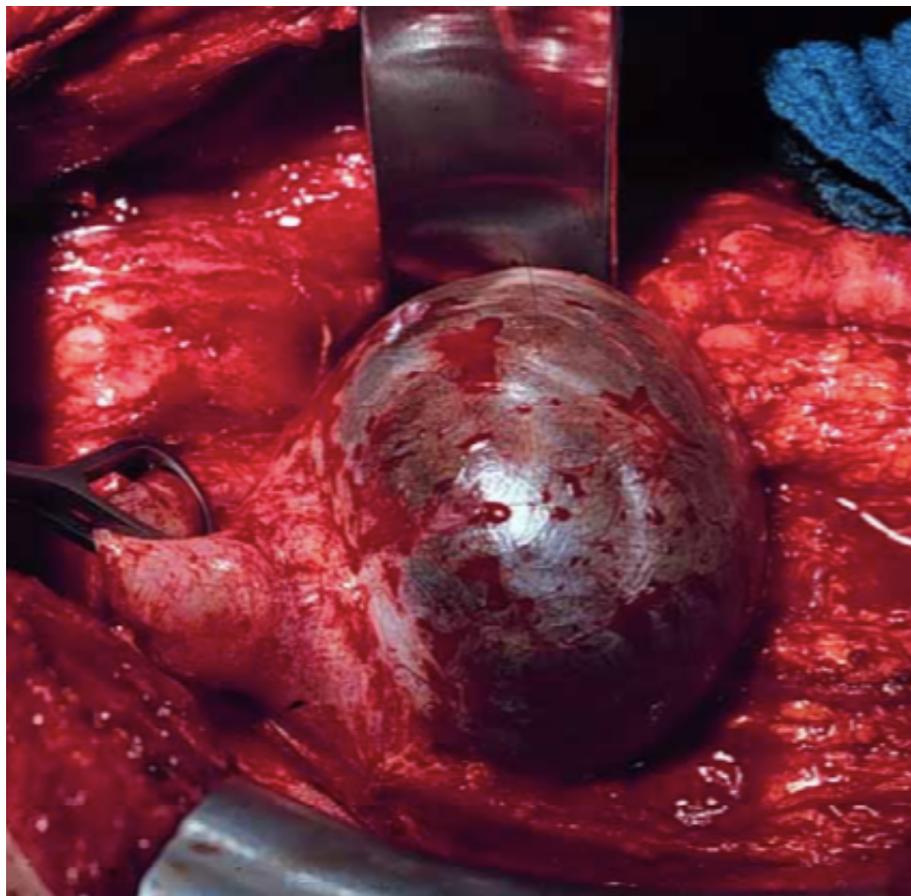
## Klinik – Ovarialtumoren

**Diagnostik**      Sonographische Dignitätskriterien

	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>
<b>Größe</b>	< 5 cm	> 5 cm
<b>Struktur</b>	homogen	inhomogen
<b>Kontur</b>	glatt	unscharf
<b>Echogenität</b>	echoleer	solide
<b>Wandstruktur</b>	glatt	papilläre Auflagerung
<b>Aufbau</b>	rein zystisch	zystisch solide
<b>freie Flüssigkeit</b>	keine	vorhanden



**Therapie**      Operativ



# Pathologie – Tumoren des Unterbauches

## Endometriumkarzinom

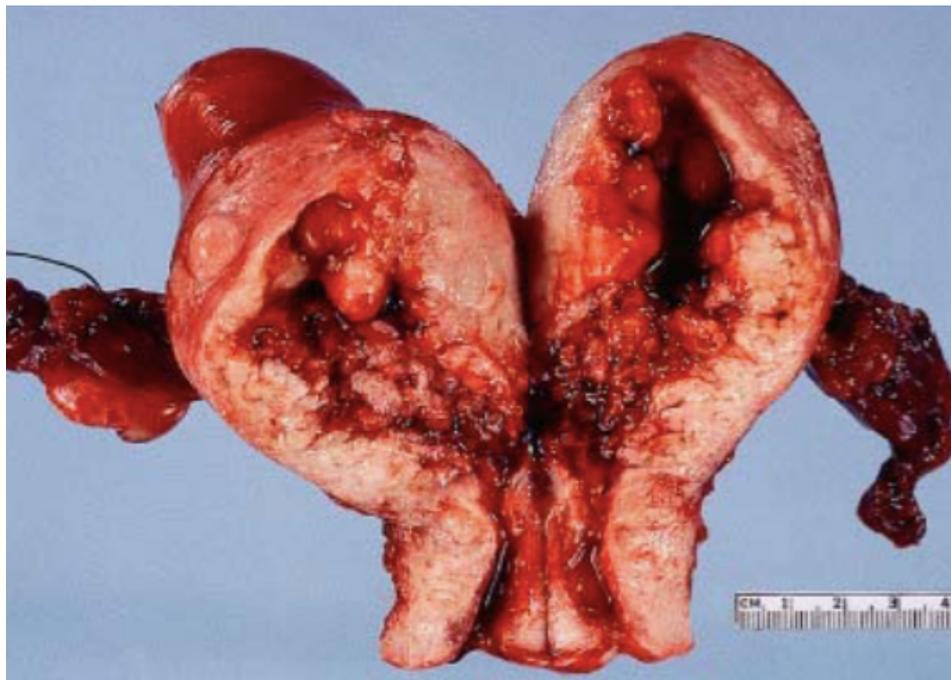
Pathphysiologie      persistierende Östrogene  
 Folge: Metaplasie-Sequenz

einfache Hyperplasie (glandulär-zystisch) >  
 komplexe Hyperplasie (adenomatös, Dos-a-Dos) >  
 atypische, komplexe Hyperplasie (adenomatös m. Atypien) >  
 Adenokarzinom (am Häufigsten: Endometroid)

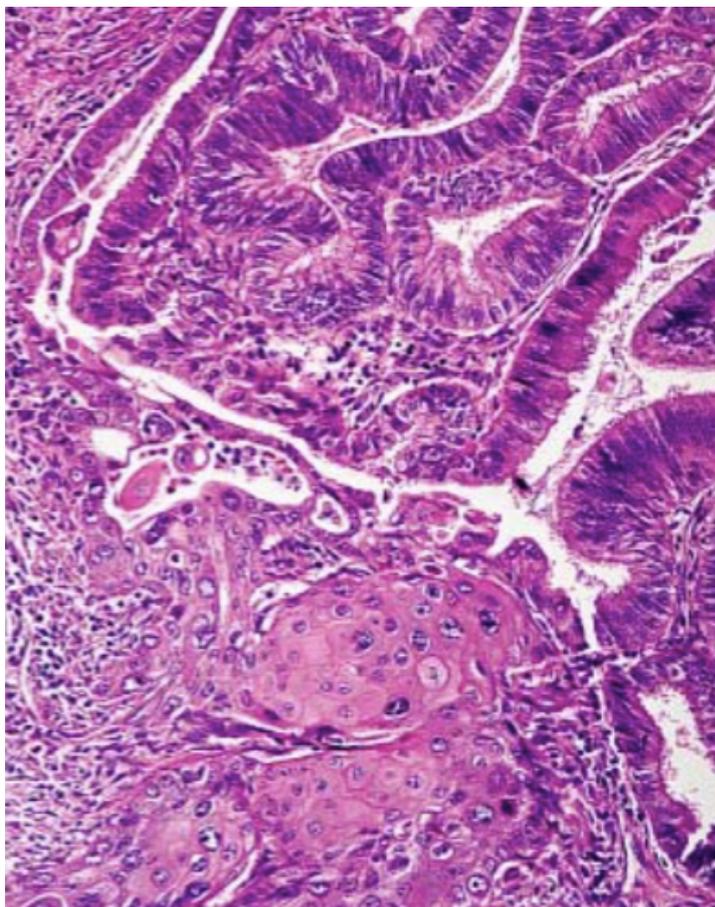
TNM

Endometrium-Infiltration	pT1a
Infiltration inneres Myometrium	pT1a
Infiltration äußeres Myometrium	pT1b
Cervix-Infiltration	pT2
Infiltration in weitere Beckenstrukturen	pT3 / pT4
regionale Lymphknotenmetastasen	pN1
Fernmetastasen	pM1

Makroskopie      exophytisch-polypoides Wachstum



Histologie	hochzylindrischer Endometroid (häufigste Variante) fokale Differenzierung des Plattenepithels HNPCC-assoziiert	Endometrium-CA Typ I
	seltene Formen:	seröses Karzinom (5 %) klarzelliges Karzinom /2 % muzinöses Karzinom Andere



### Adenokarzinom der Tuba ovarica

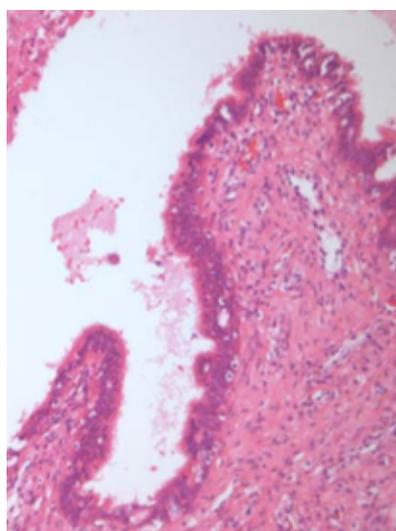
#### Makroskopie

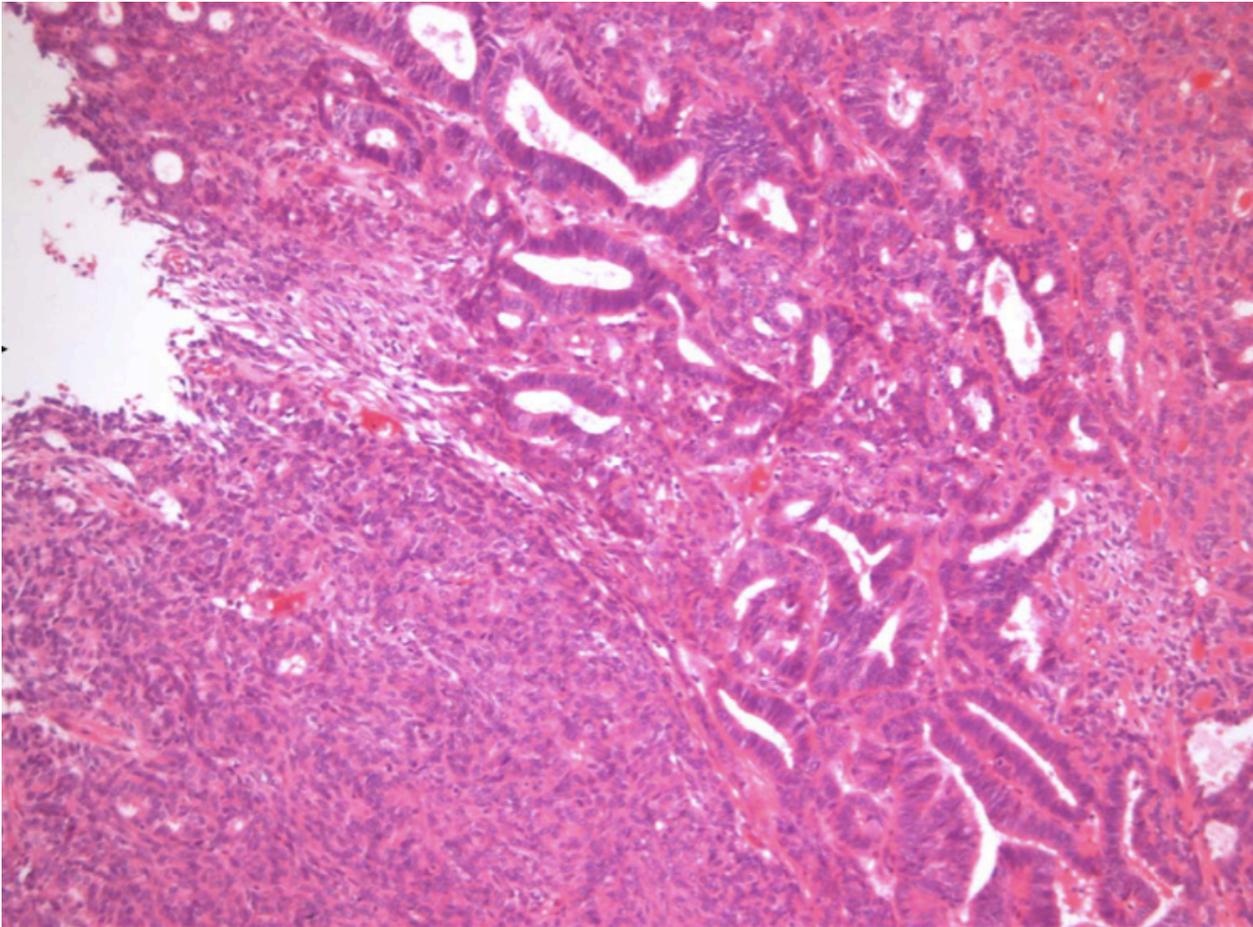
Hydrosalpinx  
Hämatosalpinx

typisches Ausbreitungsmuster Ovarinfiltration  
Peritoneale Streuung  
Lymphknotenbefall

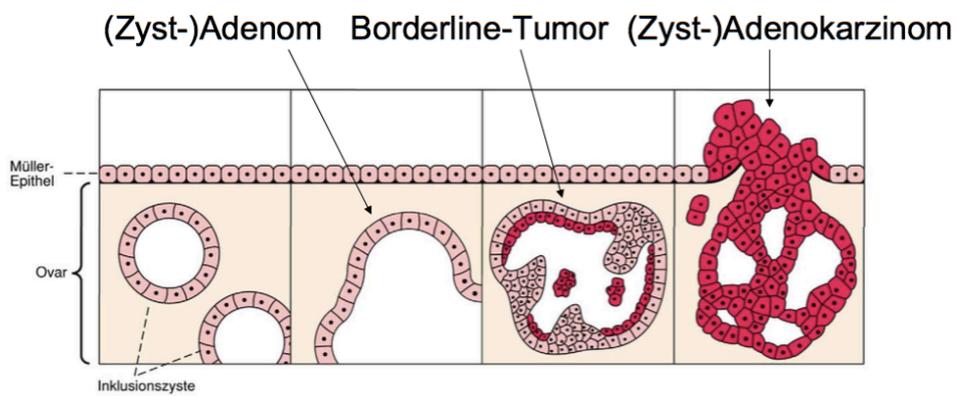
#### Histologie

seröses Adenokarzinom (50-80 %)  
endometrioides Adenokarzinom  
Transitionalzellkarzinom





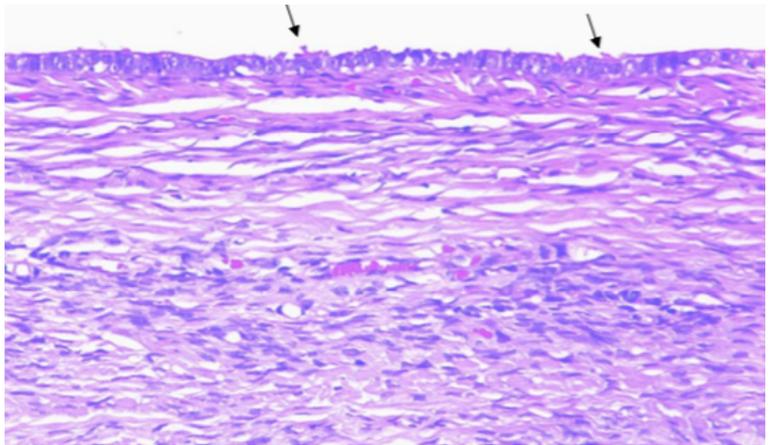
**Einteilung** Epitheliale Tumoren (hervorgehend aus Müller'schem Epithel)



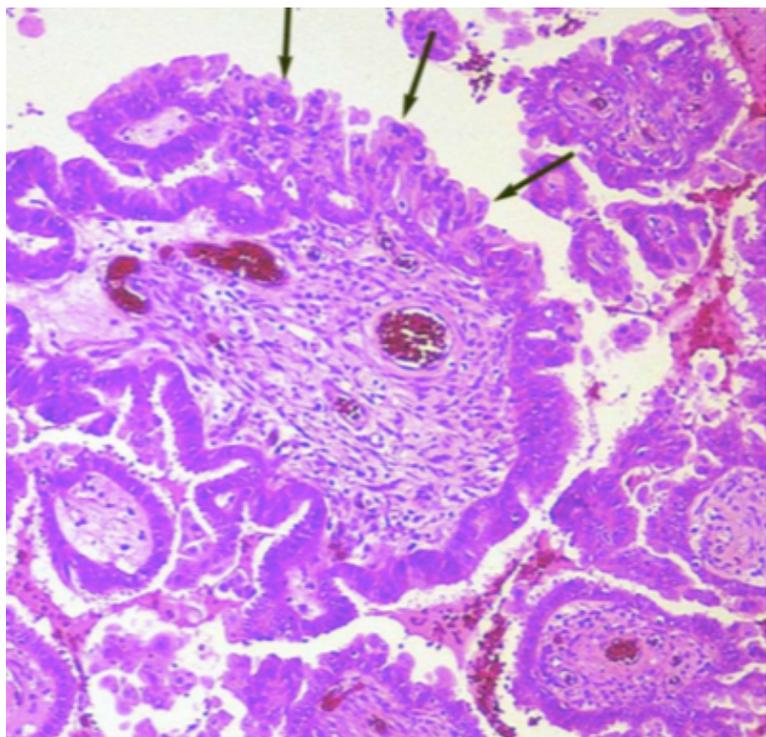
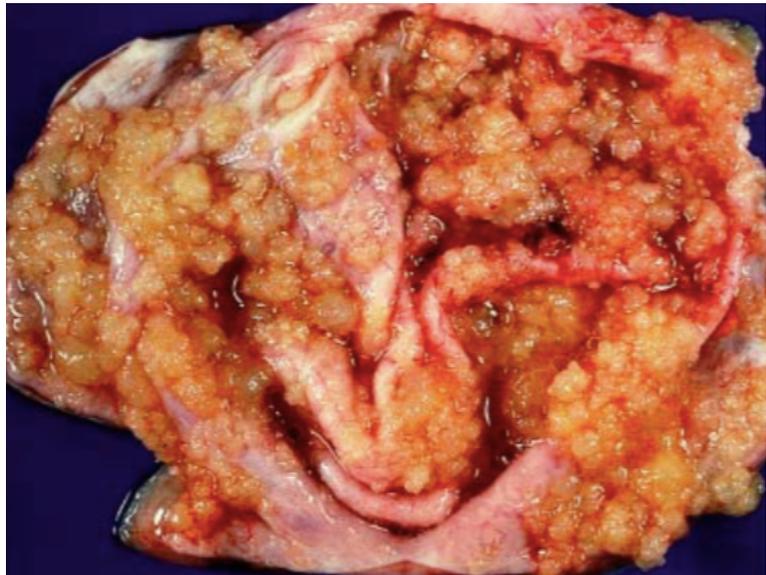
Keimstrang-Stroma-Tumoren    Granulosazelltumor  
 Andere

Keimzelltumoren    Teratome  
 Dermoidzysten

Seröses Zystadenom    ein- oder mehrkammerig  
klar-gelbliche Flüssigkeit  
Innenflächen glatt oder papillär  
histologisch oft Zylinderepithel, tw. ziliär

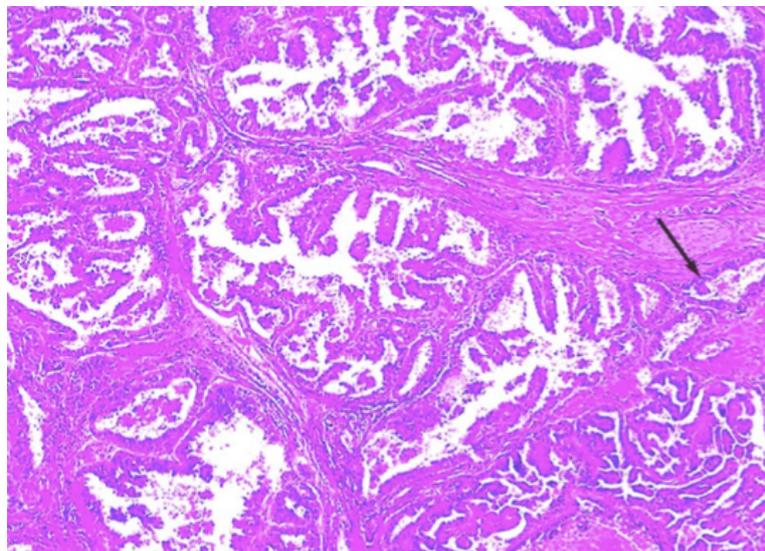


seröser Borderline-T. Zyste mit papillären Wucherungen der Innenwand  
verzweigte Papillen, Pseudopapillen, gelöste Epithelknospen  
stratifiziertes Zylinderepithel mit Kernatypien  
keine Stromainvasion (ggf. Mikroinvasion)  
peritoneale Implantate (nichtinvasiv oder invasiv)

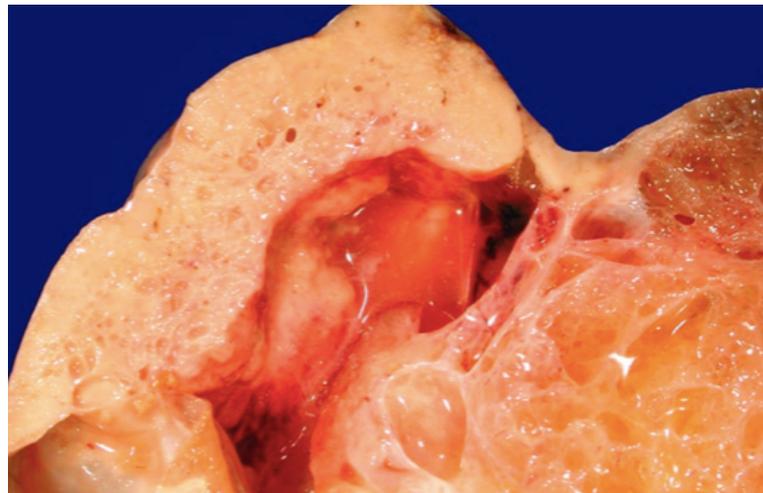
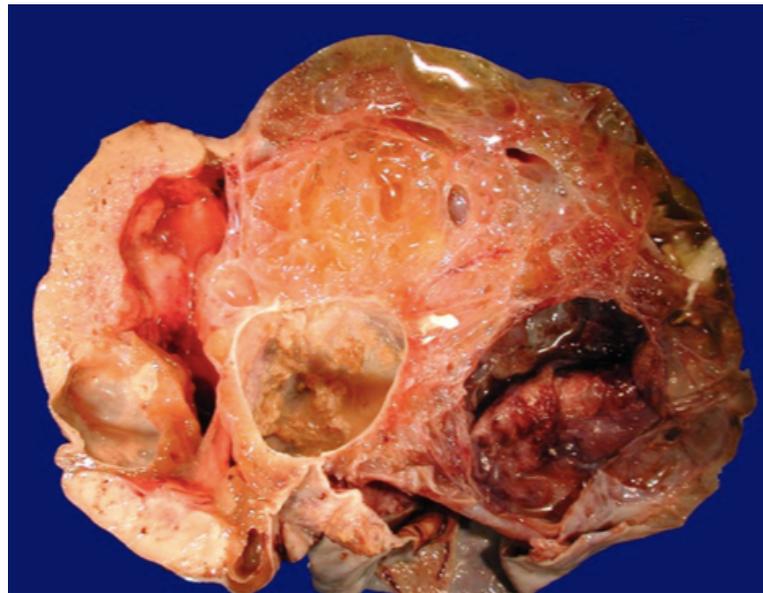


seröses Zystadeno-CA solides, zystisches Wachstum (plumpe Papillen) bis 20 cm !!  
überwiegend bilateral

histologisch NW von schlitzförmigen Drüsen  
irreguläre Papillen  
Psammomkörperchen  
invasives solides Wachstum (G3)  
Unterteilung in low-grad und high-grade  
häufig massive Peritonealkarzinose und Lymphknotenbefall



muzinöses Adeno-CA multilokuläre Zysten  
 schleimiges Sekret  
 solide Anteile (mit kleinen Zysten)

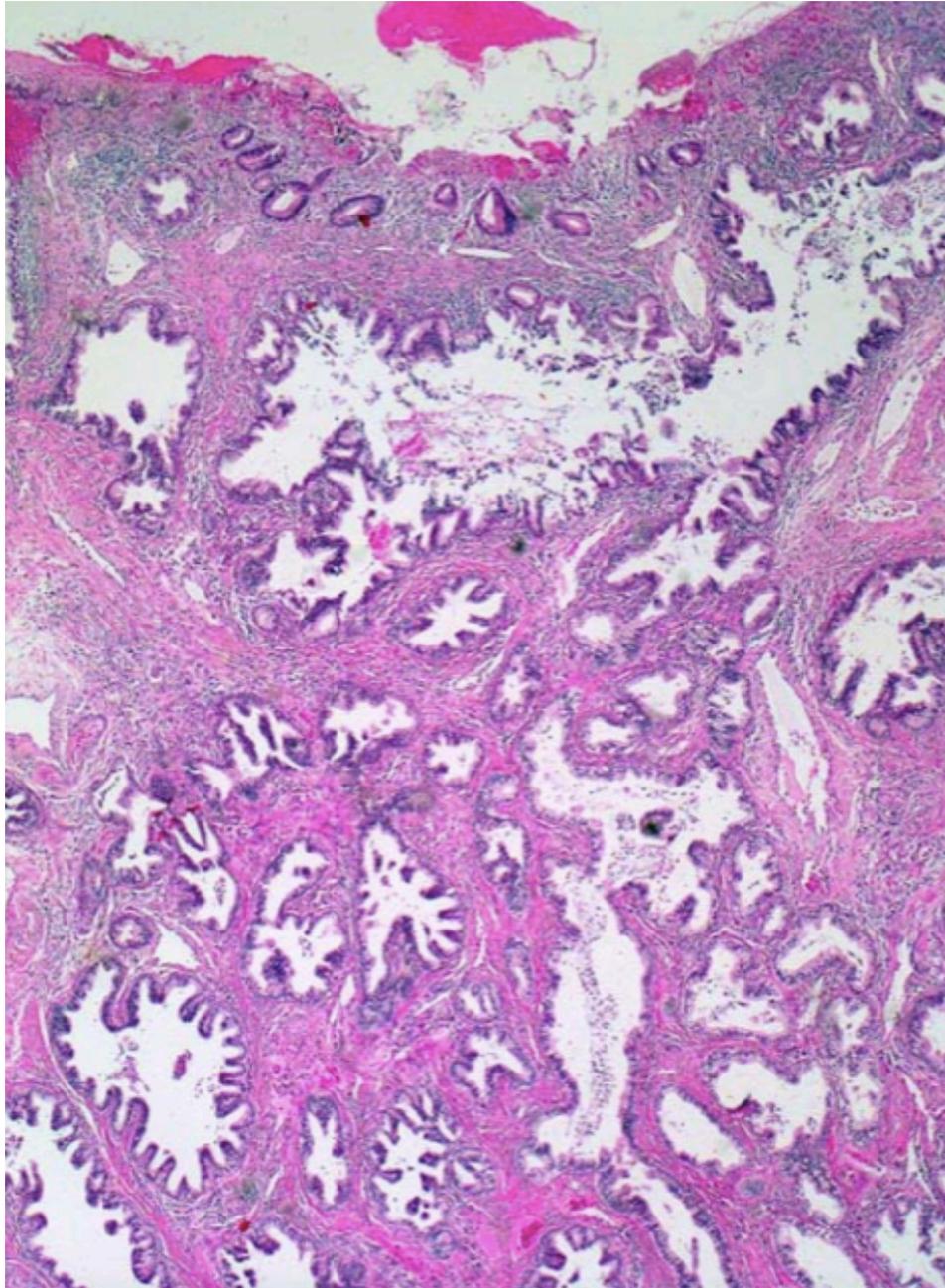


TNM

einseitiger Befall	pT1a
beidseitiger Befall	pT1b
Kapselruptur	pT1c
Beckeninvasion (Uterus, Tuben,...)	pT2a / pT2b
Peritonealkarzinose (-metastasierung)	pT3a/pT3b/pT3c
regionale Lymphknotenmetastasen	pN1a / pN1b
Fernmetastasen (ohne Peritonealkarzinose)	pM1

## Cervixkarzinom

**Pathologie** Plattenepithelkarzinom verhornend, nicht verhornend, basaloid, verrukös  
Metaplasiesequenz; CIN; Transformationszone  
High-Risk-HPV = HPV16, HPV 18

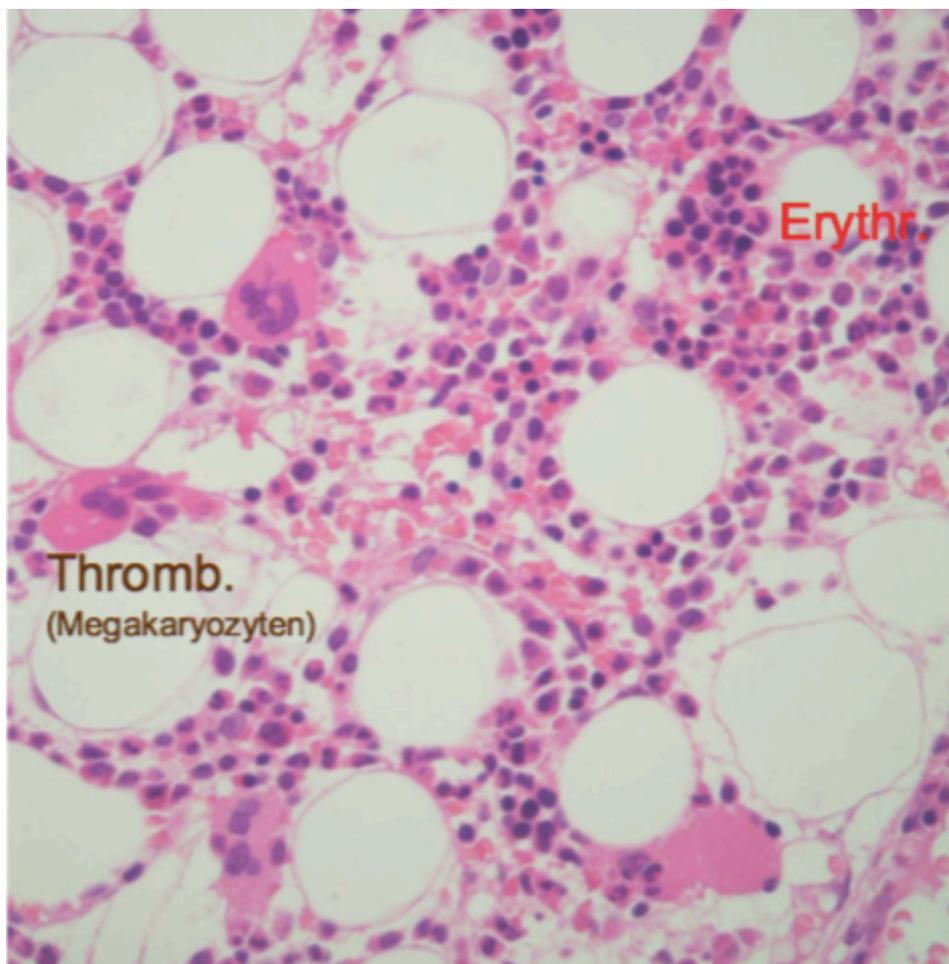
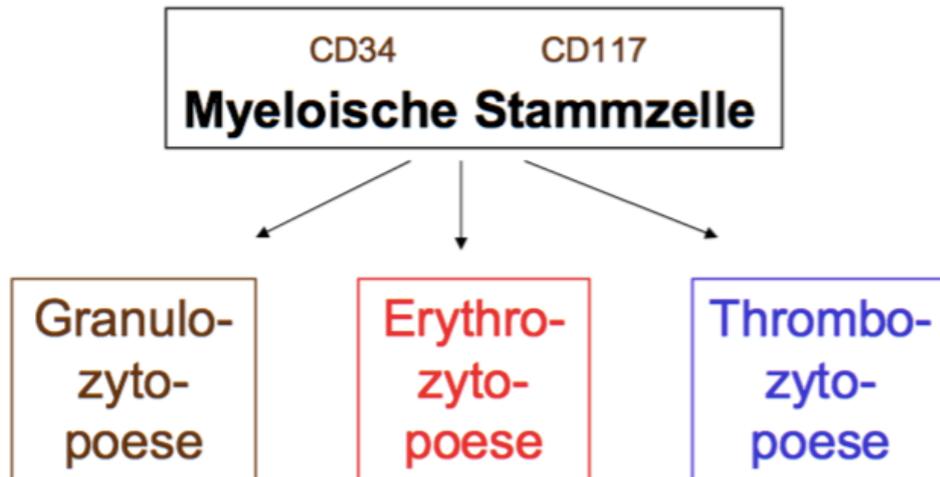


Adenokarzinom NOS, muzinös, endometroid, klarzellig, serös  
glanduläre Dysplasie; Adeno-CA in situ; Endocervix

Andere adenosquamöses CA, kleinzellig-neuroendokrines CA

# HÄMATOLOGIE

Hämatopoese



Physiologisches Knochenmark



Quantifizierung von bcr-abl in Blut und KM

Zytochemie: AP (Leukozyten) stark vermindert, bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen stark erhöht.

**Therapie**

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) = Imatinib

Komplette hämatologische Remission (CHR)	- Leukozyten < 10.000/µl - Thrombozyten < 450.000/µl - Differenzialblutbild ohne granulozytäre Vorläufer - < 5 % Basophile (alle Parameter gelten für peripheres Blut) - Milz nicht tastbar	ca. 95 %
Komplette zytogenetische Remission (CCyR)	- 0 % Ph+	ca. 75 %
Komplette molekulare Remission (CMR)	- bcr-abl nicht detektierbar	ca. 25 % (Imatinib) ca. 45 % (Nilotinib)
Progressionsfreies Überleben nach 6 Jahren > 90 %		

Zweitlinientherapie: bei Resistenzen gg. alte TKI  
Nilotinib, Dasatiinib, (neue TKI)

Allogene Stammzelltransplantation (SZT) nach myeloablativer / nicht-myeloablativer Konditionierungstherapie

Supportivtherapie

Pathologie – Chronisch myeloische Leukämie (CML)

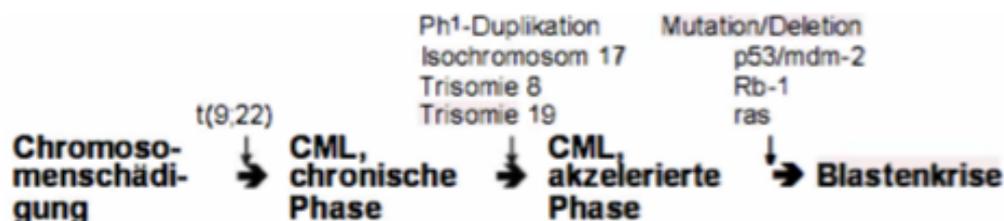
Pathogenese Entartung pluripotenter Stammzellen. Ursächlich hierfür ist eine bcr-abl-Gentranslokation. Von der Mutation bis zur malignen Entartung mit Diagnosestellung vergehen in der Regel sechs Jahre. Die massig produzierten Granulozyten sind im Gegensatz zu den bei der AML produzierten Blasten funktionsfähig.

klassische CML	85 %	Ph+	bcr-abl+
klinische wie Ph+	10 %	Ph-	bcr-abl+
atypische CML	5 %	Ph-	bcr-abl-

(Ph) steht hierbei für Philadelphia-Chromosom. Dieses beschreibt eine reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 = t(9:22)(q34;q11).

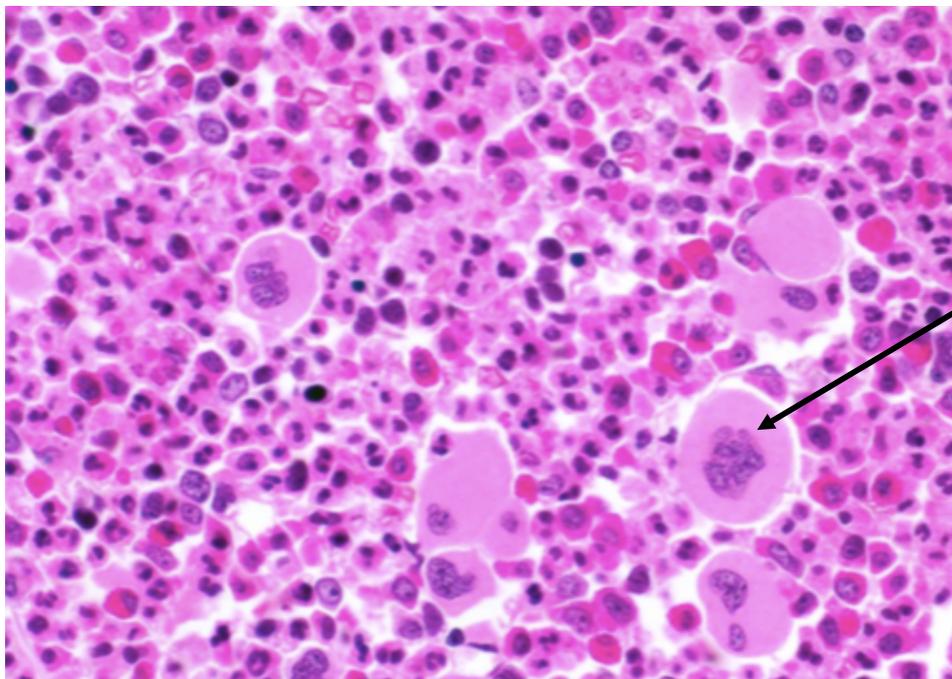
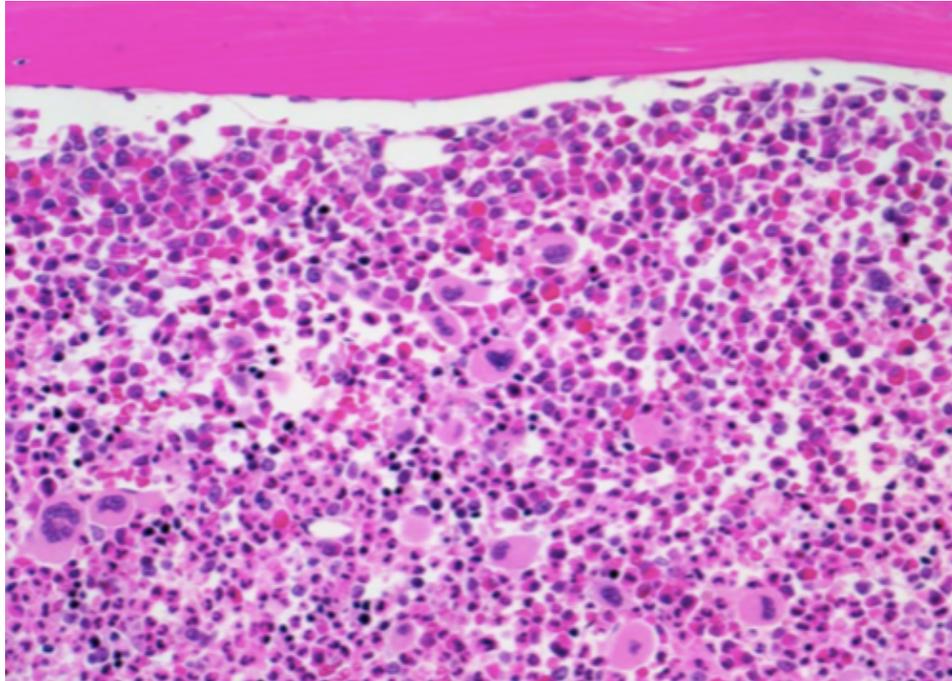
Hierbei zeigt das verkürzte Chromosom 22 ein bcr-Gen-Rearrangement mit dem c-abl-Protoonkogen des Chromosoms 9.

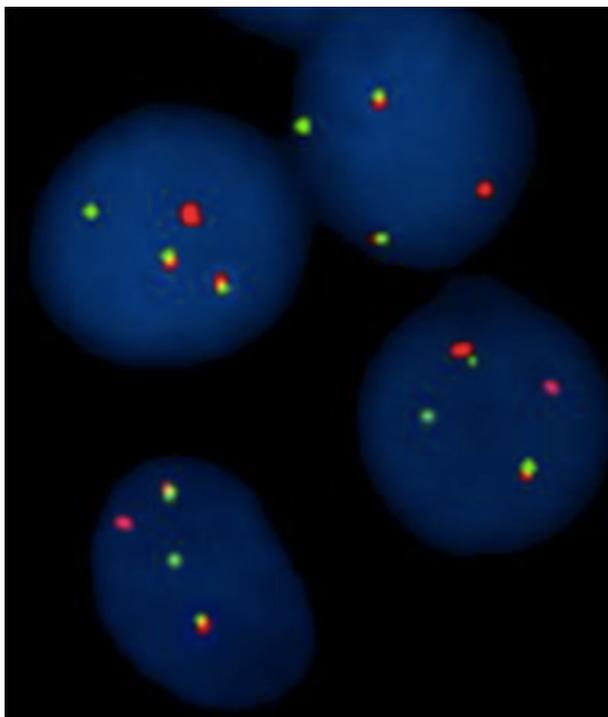
Das neu entstandene Fusionsgen codiert nun einerseits Fusionsproteine einer Tyrosinkinase sowie proliferationsfördernde und apoptosehemmender Proteine.



**Histologie** Knochenmarks-Histologie

Hyperzellularität  
gesteigerte Granulozytopoese (Linksverschiebung, Eosinophilie)  
Megakaryozytenerhöhung mit Zwerg-Megakaryozyten (Pfeil)  
Meerblaue Histozyten, Pseudo-Gaucher-Zellen  
Retikulinfasern (Hinweis auf Fibrose)  
Blasten unter 5 %





Nachweis der Markerabberation im FISH: bcr-abl t(9:22) abl (rot), bcr (grün)

## Klinik – Polycythämia vera

**Definition** Ursache ist am Häufigsten eine JAK2-Gen-Mutation. Congenitale Formen sind sehr selten. Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Führt zu einer EPO-unabhängigen, irreversiblen und progredienten Erhöhung der Erythrozytenproduktion. Ebenfalls gesteigert sind Megakaryopoese und Granulopoese.

**Epidemiologie** 0,7/100.000/Jahr  
Häufigkeitsgipfel 60. Lebensjahr

**Klinik** Plethora (Gesichtsrötung), und generell gerötetes Hautkolorit  
ggf. Lippenzyanose  
Schwindel  
Kopfschmerzen  
Ohrensausen  
Müdigkeit, Sehstörungen, Hypertonie,

**Diagnostik** Erythrozytenerhöhung mit gesteigertem Hb und Hkt  
Meist auch Thrombo- und Leukozytenerhöhung  
Harnsäureerhöhung  
EPO erniedrigt (nicht immer)

Splenomegalie (Sequestration)

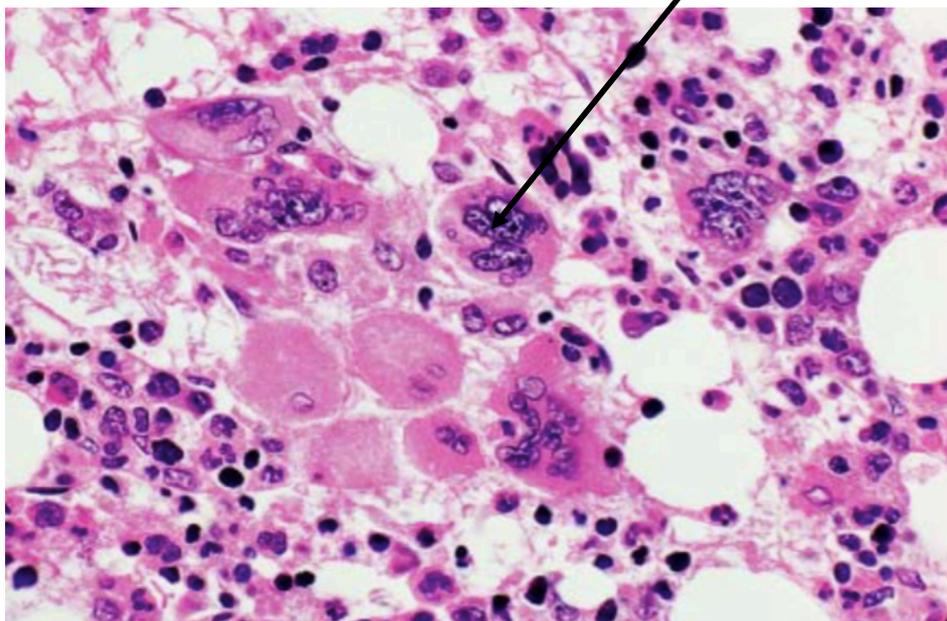
Molekulargenetik (JAK2)  
Erfüllung der WHO-Diagnosekriterien  
Biopsie und Zytologie des Beckenkamms

<b>Komplikation</b>	vier häufige Todesursachen	Thrombembolie und Komplikationen Hämorrhagische Diathese MDS / Leukämie Osteomyelofibrose
<b>Therapie</b>	Firstline-Therapie	regelmäßige Aderlässe (jeweils 500 ml) Ziel-Hkt <45 % keine Eisensubstitution (regt Erythropoese an !!) α-Interferon, pegyliertes Interferon bei Thrombozytose ggf. ASS 100
	Second-Line-Therapie	Myelosuppressive Behandlung mit Zytostatika Hydroxyharnstoff CAVE: Leukämieübergangsrisiko steigt

### Pathologie – Polycythämia vera

**Histologie** Knochenmarks-Histologie

Hyperzellularität  
gesteigerte Erythrozytopoese  
gesteigerte Thrombozytopoese (pleomorphe Megakaryozyten, Cluster) (Pfeil)  
Granulozytopoese  
Fe (Eisen) vermindert



Knochenmarkshistologie

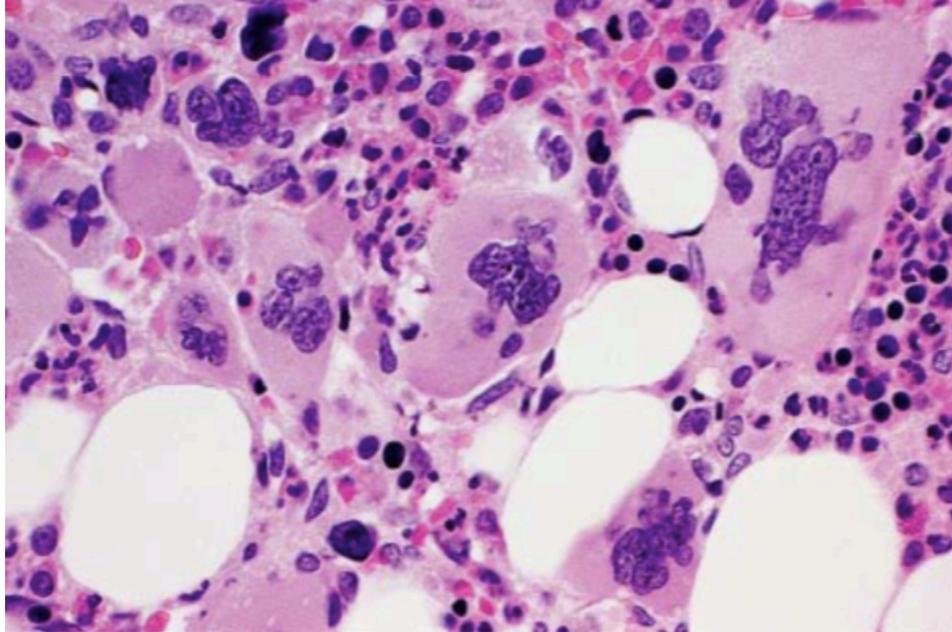
## Klinik – Essentielle Thrombozythämie (ET)

<b>Definition</b>	monoklonale, autonome Proliferation der Thrombozytopoese langsamer Anstieg der Thrombozyten bis > 1.000.000 / $\mu$ l
<b>Epidemiologie</b>	0,9/100.000/Jahr mittleres Erkrankungsalter 55. – 60. Lebensjahr m : w = 1,5 : 1
<b>Klinik</b>	1/3 inapparenter Verlauf Mikrozirkulationsstörungen an Händen und Füßen Schmerzhafte Rötungen der Haut mit Schwellung und Brennen Thromboembolien Hämorrhagische Diathese Splenomegalie Hyperurikämie & LDH-Erhöhung in 50 % der Fälle NW von JAK2/V617F-Mutationen
<b>Diagnostik</b>	anhaltend Thrombozyten >45.000/ $\mu$ l typische Knochenmarkshistologie mit vergrößerten, reifen Megakaryozyten JAK2/V617F-Mutation und Überexpression von PRV1 Ausschlusskriterien: PV, CML, OMF, MDS, reaktive Thrombozytose Fe (Eisen)-Färbung
<b>Therapie</b>	Keine kausale Therapie, daher Risikostratifikation  Hoch-Risiko-Gruppe >60 J. thrombembolische o. schwere Blutungskomplikation Hydroxyurea + ASS Anagrelid $\alpha$ -Interferon, pegyliertes Interferon  Intermediate-Risk-G. keine Hochrisikokriterien erfüllt cardiovasculärer Risikofaktor Hypertonie DM Hypercholesterinämie Nikotinabusus ASS 100 (oder 50mg) / d  Niedrig-Risiko-Gruppe keine der o.g. Kriterien erfüllt asymptomatischer Verlauf regelmäßige Kontrollen, um Übergang in o.g. zu erkennen

## Pathologie – Essentielle Thrombozythämie (ET)

**Histologie** Knochenmarks-Histologie

Normo- bis geringgradige Hyperzellularität  
gesteigerte Thrombozytopoese (große, pleomorphe Megakaryozyten, Cluster)



## Klinik – Primäre Myelofibrose und Osteomyelofibrose

**auch genannt** chronisch idiopathische Myelofibrose, Osteomyelosklerose, primäre Myelofibrose

**Definition** Myeloproliferative Erkrankung mit klassischer Trias bei ungeklärter Ätiologie  
Trias hochgradige Markraumfibrose mit Fibrose des blutbildenden Knochenmarks  
extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz, Ausschwemmung unreifer  
Blutzellen  
Splénomegalie

**Epidemiologie** 0,3/100.000/Jahr  
mittleres Erkrankungsalter 60.-65. Lj.

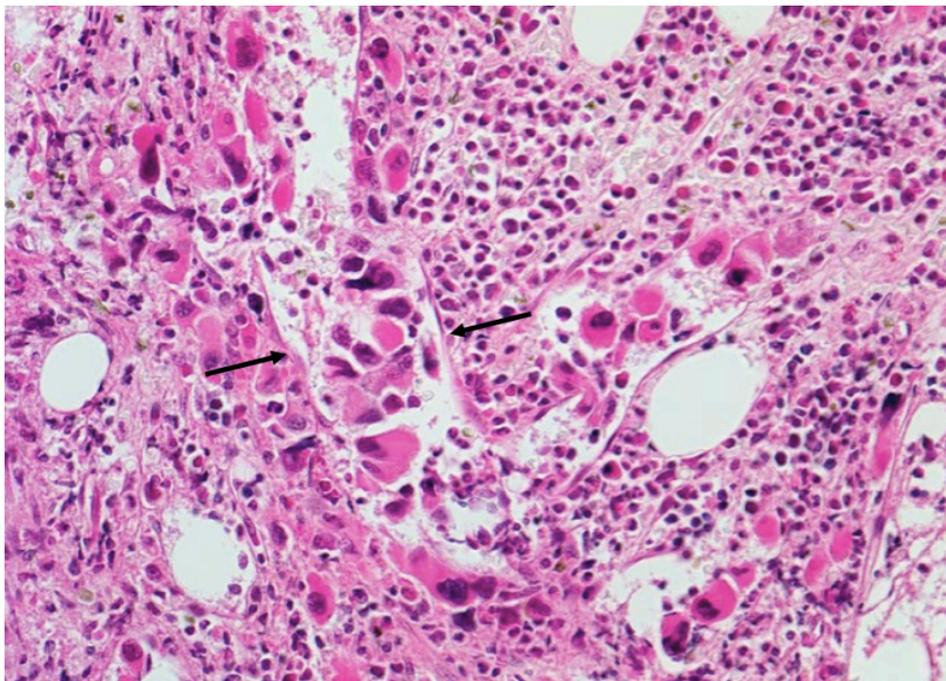
**Klinik** in der Regel schleichender Beginn  
intermittierende Splénomegalien, ggf. Hepatomegalie  
Gewichtsabnahme, Leistungsknick, Nachtschweiß (B-Symptomatik)  
Blutbild Frühphase mit Hyperproliferation (Thrombo- und Leukozytose)  
Spätphase mit Osteomyelofibrose (Panzytopenie, Auftauchen von  
Vorstufen roter und weißer Vorstufen (Leukoerythroblastie)  
Poikilozytose der Erythrozyten (Tränenform)

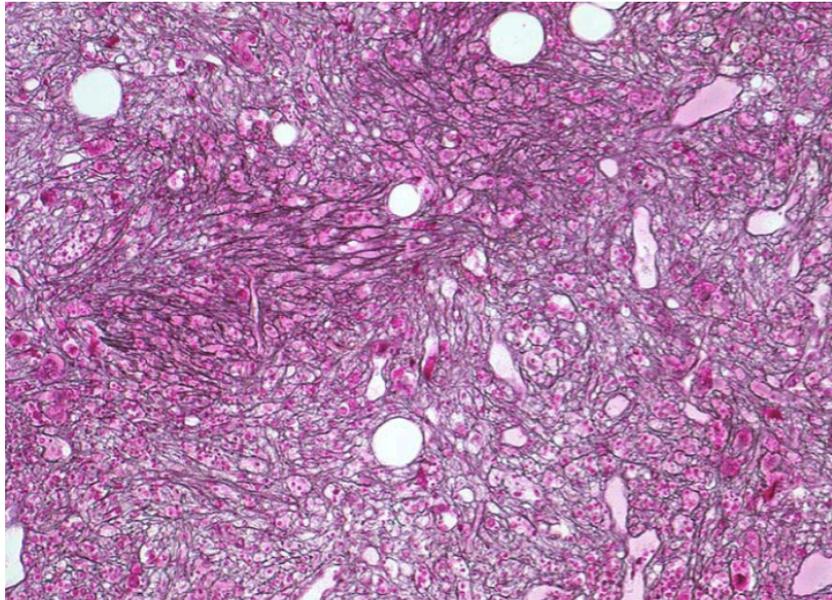
<b>Diagnostik</b>	Blutbild (s.o.) in 50 % der Fälle ebenfalls JAK2/V617F-Mutation (Ph)- und bcr-abl (-) Punctio sicca („trockenes Knochenmark“) in Punktat/Biopsie Myelofibrose im Beckenkammbiopsat (Diagnosekriterium)
<b>Therapie</b>	a-Interferon Thalidomid, Lenalidomid symptomatische Therapie (ASS 100 u.a.)

## Pathologie – Primäre Myelofibrose und Osteomyelofibrose

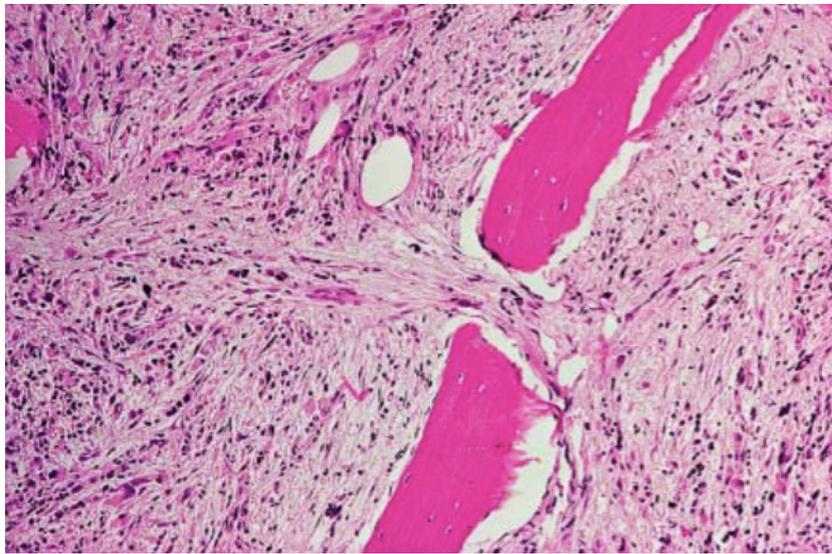
### **Histologie** Knochenmarks-Histologie

Frühstadium	Hyperzellularität gesteigerte Thrombozytopoese (pleomorphe Megakaryozyten) gesteigerte Granulozytopoese Dilatierte Sinus mit Hämatopoese
Spätstadium	Fibroblasten (aus Megakaryozyten) (Pfeile) Retikulinfaser-Fibrose Kollagenfaser-Fibros Hypozellularität Osteomyelosklerose





Retikulinfasern (in Versäuberung)



Fibrosierung und Sinuserweiterung



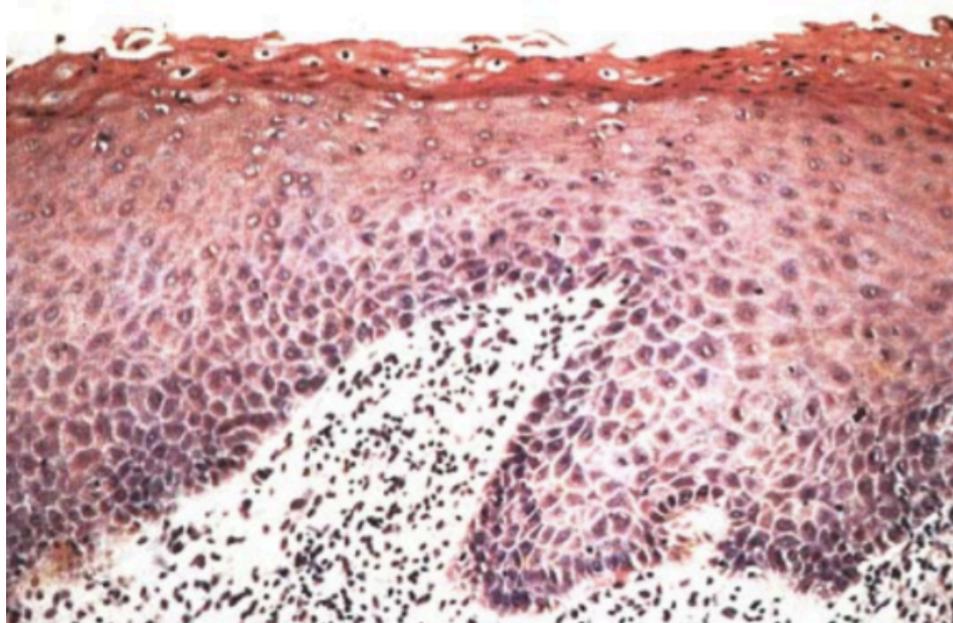
Poikilozytose



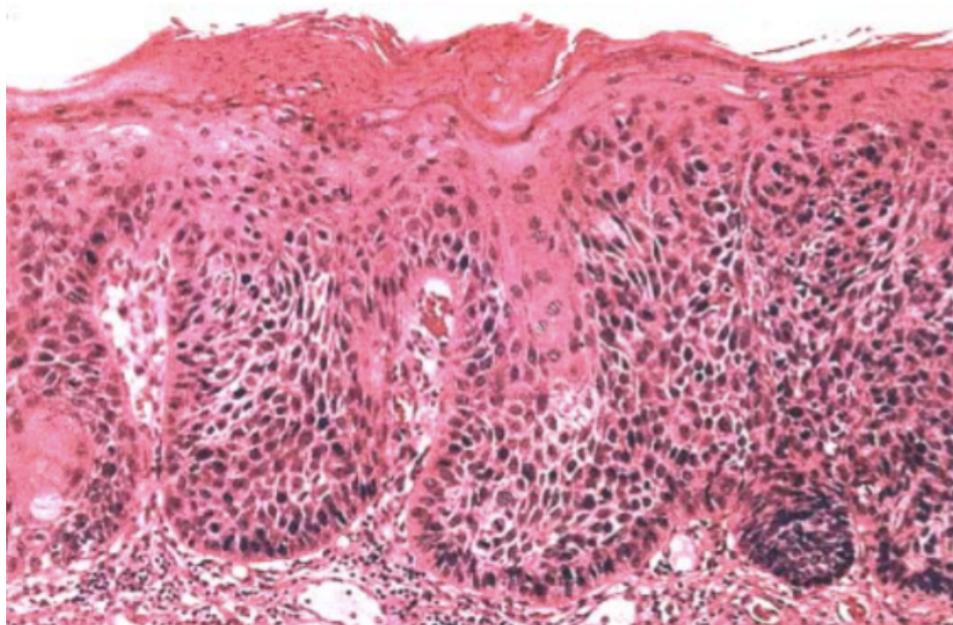
TNM – Lymphknoten	ipsilateral	solitär	<3cm	pN1
	ipsilateral	solitär	3-6cm	pN2a
	ipsilateral	multipel	<6cm	pN2b
	bi-/kontralateral		<6cm	pN2c
	bi-/knotralateral		>6cm	pN3a
	bi-/kontralateral	mit extranodaler Ausbreitung		pN3b

## Pathologie – Plattenepithelkarzinome und Vorstufen im Kopf-Hals-Bereich

### Histologie



einfache Leukoplakie (Hyperplasie / Keratose) ohne Dysplasie



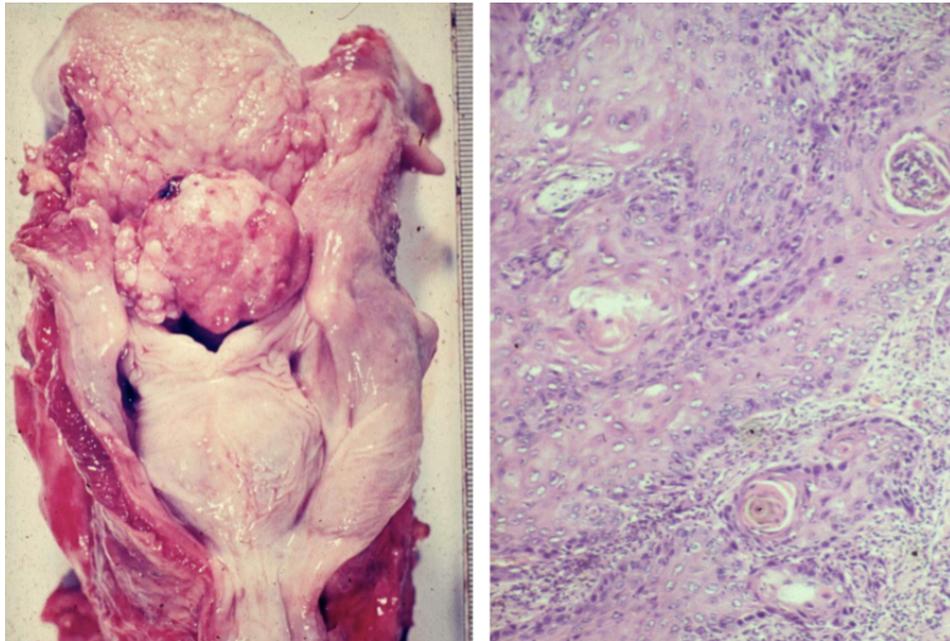
Leukoplakie mit mittelschwerer Dysplasie (SIN 2)

## Invasives Plattenepithelkarzinom

verhornend oder nicht verhornend

gut differenziert (G1)  
mäßig differenziert (G2)  
schlecht differenziert (G3)

Metastasierung erfolgt idR. lymphogen



G2- mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom

### Grading

	<b>G1</b> Gut differenziert	<b>G2</b> Mäßig differenziert	<b>G3</b> Schlecht differenziert
Differenzierung in basale/squamöse Zellen	+++	++	+/-
Interzellulärbrücken	+++	+	-
Keratinisierung	+++	+	+/-
Kernpleomorphie	+	++	+++
Mitosen	+	++	+++

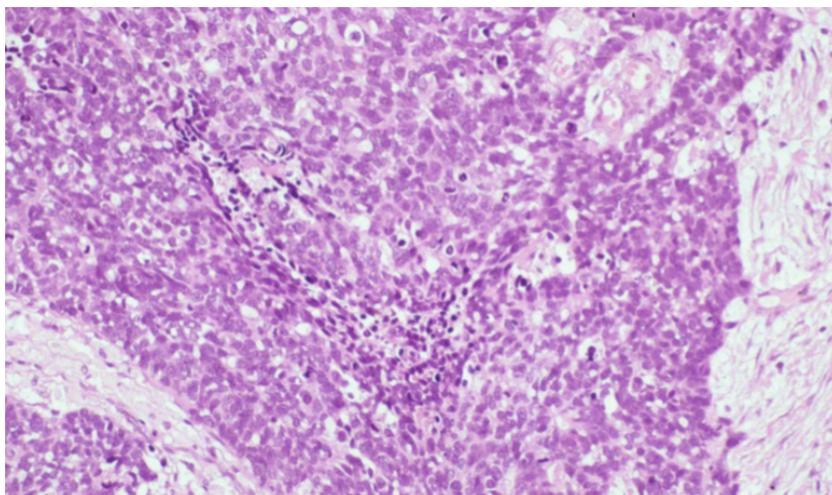
## Verruköses Karzinom (Ackermann-Tumor)

**Histologie** stark verhornt  
verruköse Oberfläche  
gut differenziert (G1)  
lokal destruktiv  
plumbes, schiebendes Invasionsmuster (sog. pushing)  
peritumorales chronisches Entzündungsinfiltrat  
Vorwiegend im Cavum oris lokalisiert, weniger oft im Larynx



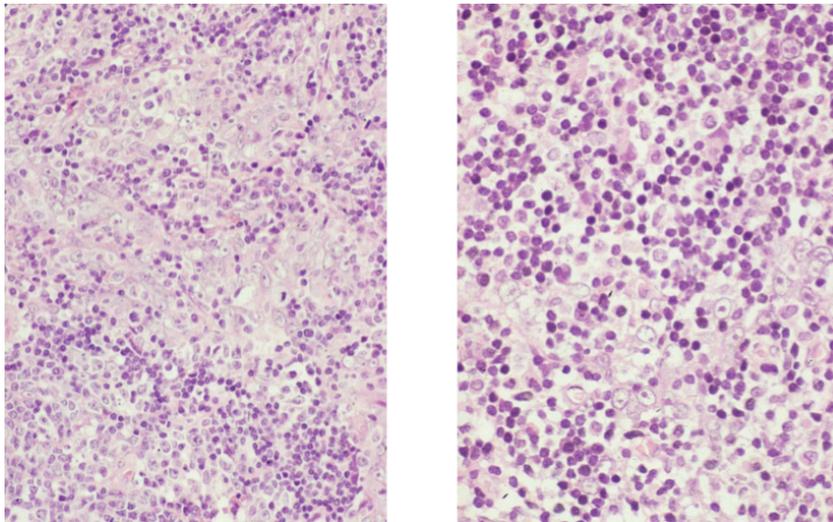
## Basaloides Plattenepithelkarzinom

**Histologie** baszellartige Tumorzellen  
periphere Palisadenstellung  
interstitielle Hyalinose  
mucinöses Material  
zahlreiche Mitosen  
Nekrosen  
Lokalisation: Hypopharynx, Zungengrund, supraglottischer Kehlkopf  
entspricht bioogisch schlecht differenziertem Plattenepithelkarzinom (G3)



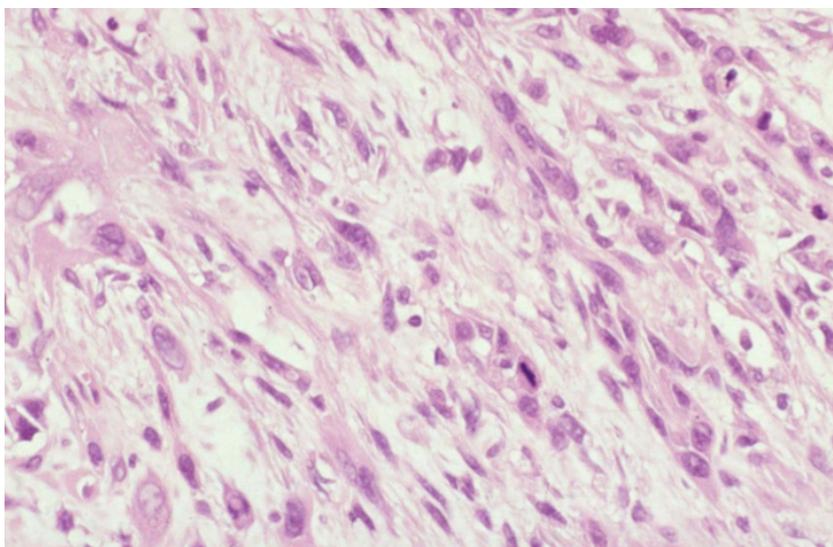
## Nasopharyngeales, nicht-verhornendes Karzinom (Schmincke-Tumor)

**Histologie** undifferenzierte Zellen (G3, G4)  
vesikuläre Zellkerne  
unsichtbare Zellgrenzen (Synzytium)  
diffuses lymphoplasmazelluläres Infiltrat  
Lokalisation: Hauptsächlich Nasopharynx  
Assoziation mit EPV (Epstein-Barr-Virus)  
frühe Metastasierung, idR lymphogen  
Strahlensensibel, daher gute Prognose bei Therapie



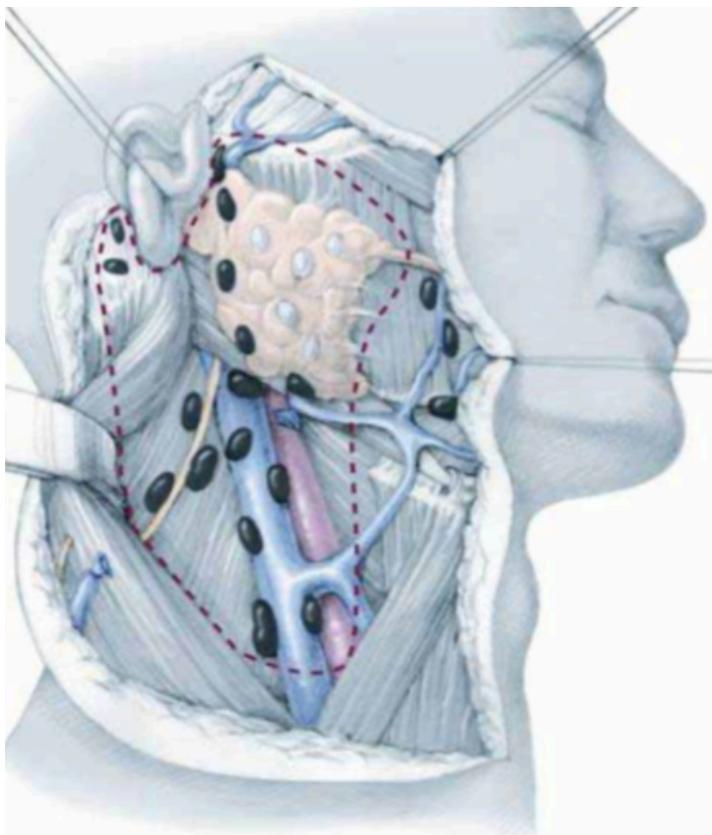
## Spindelzellkarzinom

**Histologie** häufig mit Komponenten eines Plattenepithelkarzinoms  
vorherrschend jedoch sarkomatoide Komponente  
undifferenziert  
histologisch wie undifferenziertes pleomorphes Sarkom  
Osteoid- & Knorpel-Produktion  
Cytokeratin-Expression (epithelialer Ursprung)  
Lokalisation: Kehlkopf (oft exophytisch)  
Prognose wie bei Plattenepithelkarzinom





Karzinom der Glandula Parotis

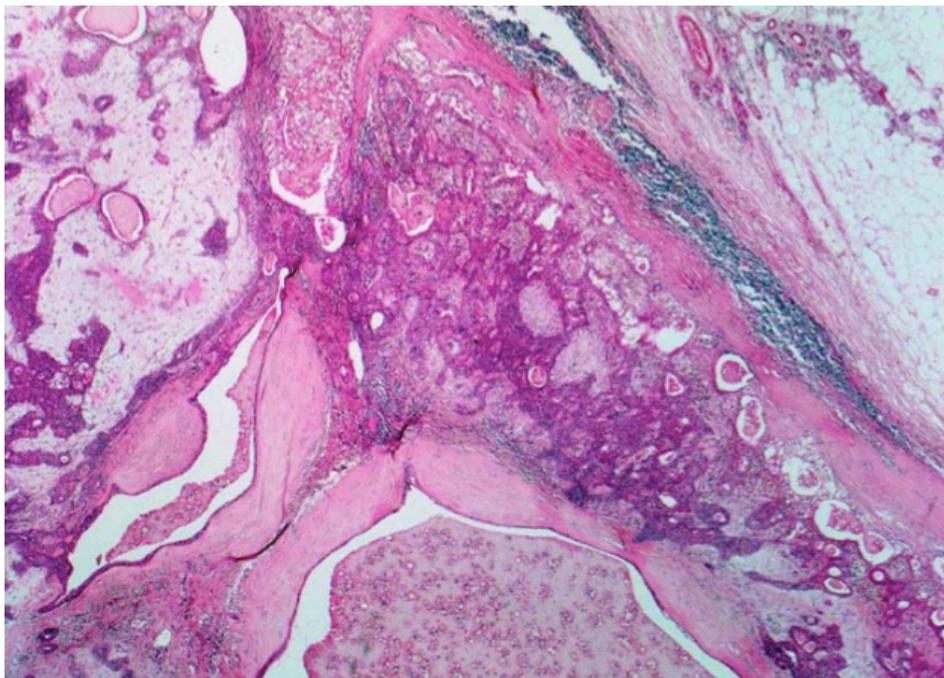


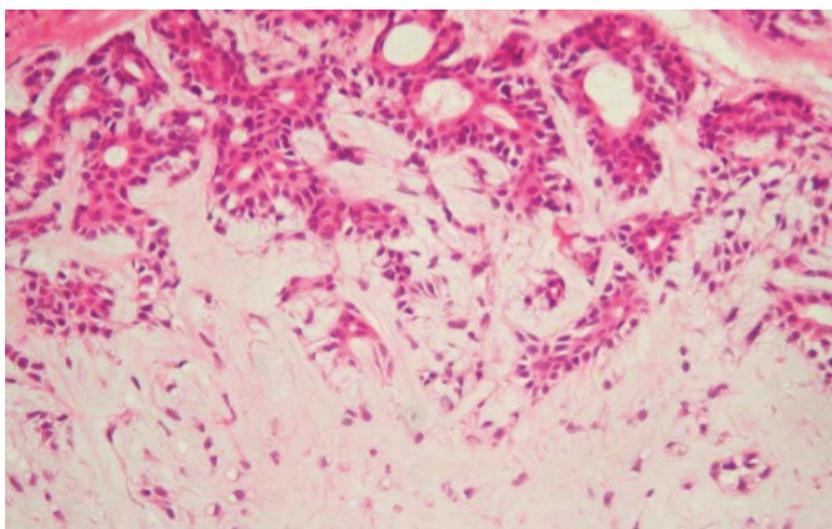
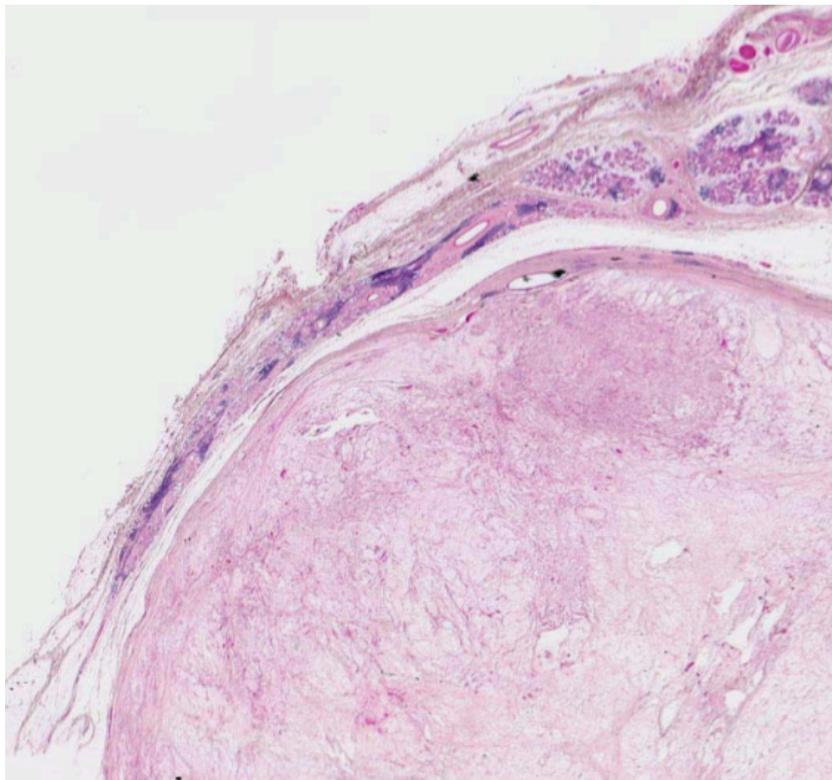
Lymphknoten und -abflüsse im Bereich d. Gl. parotis

SPEICHELDRÜSENTUMOREN			+ weitere seltene
Pleomorphes Adenom (Misch tumor) <i>Architektonisch pleomorph</i>	Parotis	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Duktale Strukturen</li> <li>◆ Modifizierte <u>Myoepithelien</u></li> </ul> Ausschwärmern → myxoid, chondroid	Benigne Rezidive Karzinom ex pleom. Ad.
(Zyst-)Adenolymphom (Warthin-Tumor)	Parotis	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 2-reihiges onkozytäres Zylinderep.</li> <li>◆ Lymphatisches Gewebe</li> </ul>	Benigne
Mukoepidermoides Karzinom	Parotis, (Submandibularis), kleine Mundspeicheldrüsen	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Epidermoide Zellverbände (∅ Verhornung) (solid, Zysten)</li> <li>◆ Muköse Zellen (Becherzellen, Verbände, Zysten)</li> <li>◆ Intermediärzellen</li> </ul>	Maligne: (Zysten) ◆ Low grade ◆ Intermediate grade ◆ High grade
Azinuszellkarzinom	Parotis	Serös-azinäre Differenzierung PAS⊕ Zymogengranula, Amylase Reaktives lymphoides Infiltrat	Niedrig-maligne
Adenoid-zystisches Karzinom	Große u. kleine Mundspeicheldrüsen	Vorwieg. myoepitheliale Zellen (uniform, basophil) – kribriform (Basalmembranmaterial) Perineuralscheideninvasion	Maligne (stark infiltrierend)
Mamma-analoges sekretorisches Karzinom	V. a. Parotis	Mikrozysten, Sekret ETV6-NTRK3-Genfusion	Niedrig-maligne
Polymorphes low-grade Adenokarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Adenokarzinom NOS			
Plattenepithelkarzinom (große Mundspeicheldrüsen)			

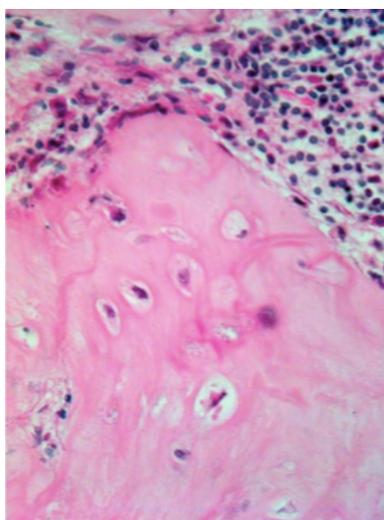
Pleomorphes Adenom der Gl. parotis

Histologie





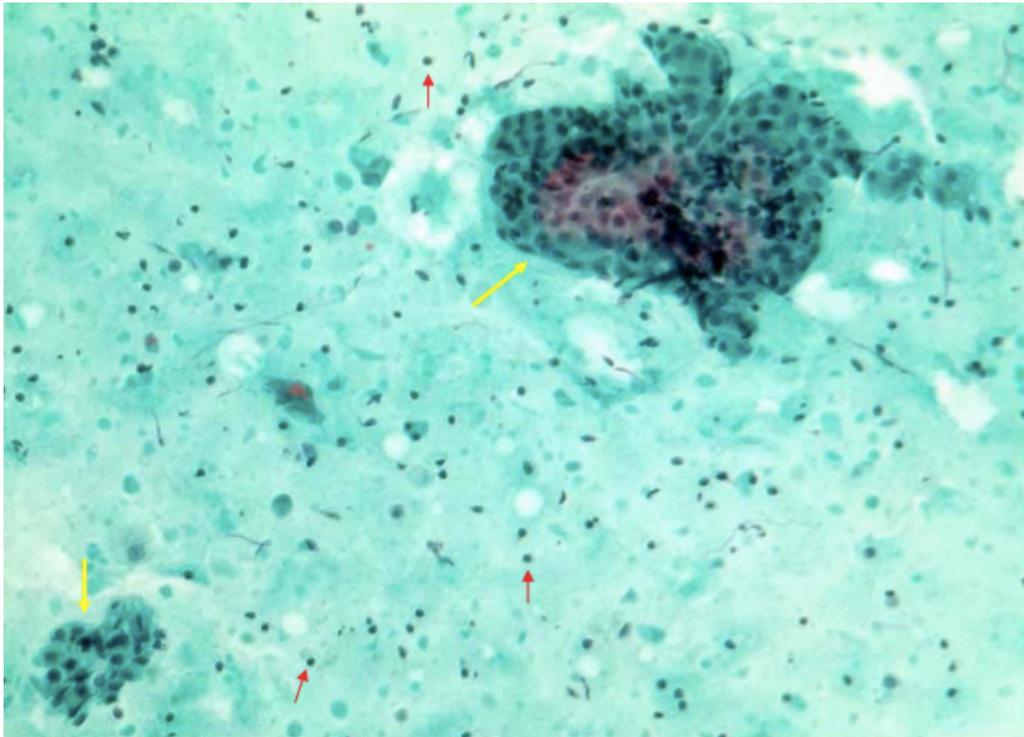
Myxoide (schleimähnliche) Tumorkomponente (siehe untere Strukturen)



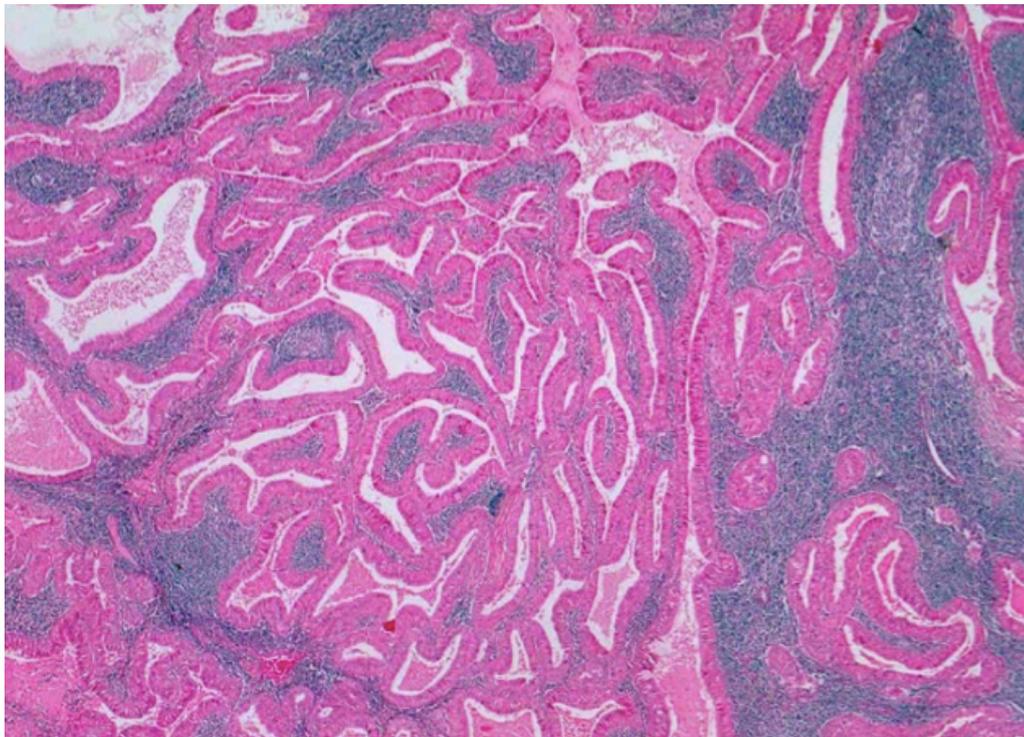
chondroide Tumorkomponente

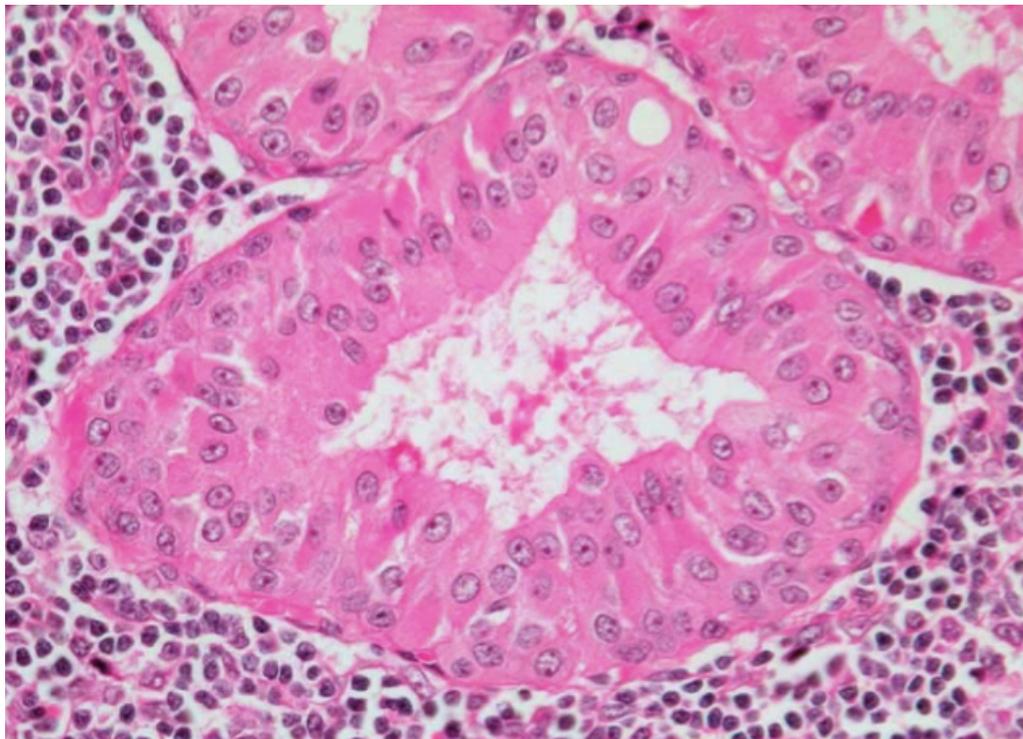
## Zystadenolymphom bzw. Warthin-Tumor der Gl. Parotis

Histologie

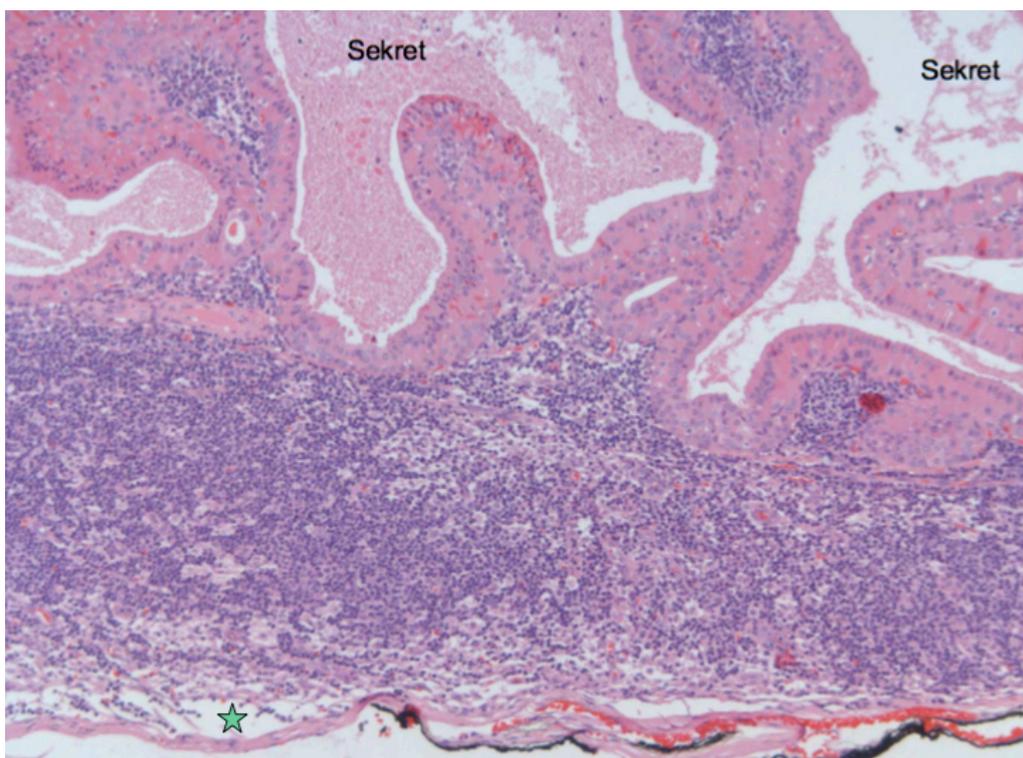


Histozytologie in Papanicolaou-Färbung (Ausstrich)  
schwarz: Sekret, rote Pfeile: Lymphozyten, gelbe Pfeile: onkozytäre Epithelverbände





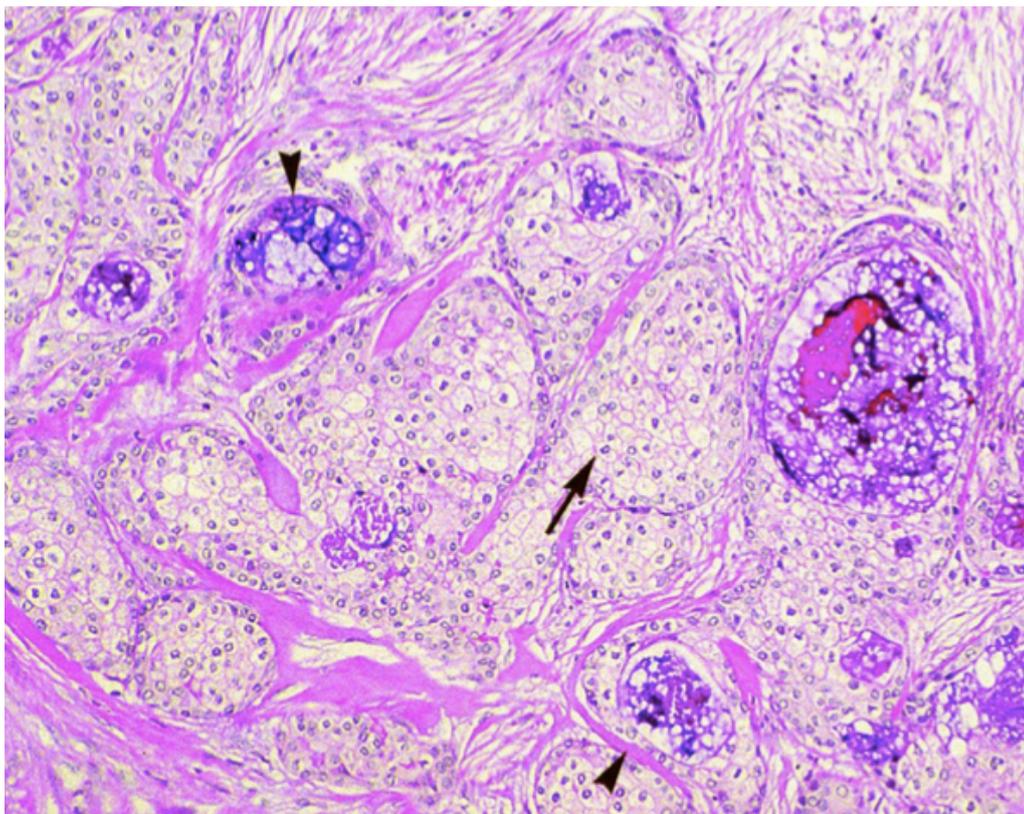
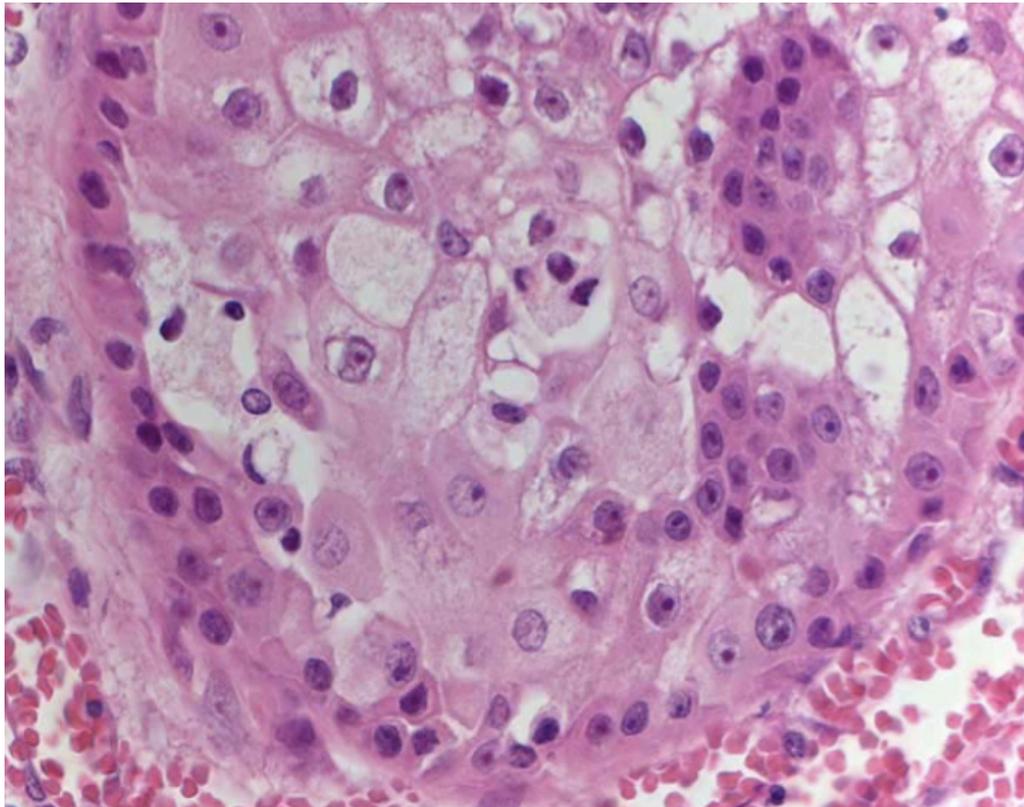
Lymphozytenrandsaum, zweireihiges onkozytäres randständiges Epithel



Parotis-Lymphknoten  
grüner Stern: subkapsulärer Sinus

# Mukoepidermoides Karzinom (low grade)

## Histologie



Gl. Parotis in Alcianblau / PAS Färbung  
↑ epidermoide Zellen    ▼ muköse Zellen

Grading

Histopathologie	Punktwerte
Zystische Komponente <20%	2
Perineuralinvasion	2
Nekrose	3
≥ 4 Mitosen / 10 HPF	3
Anaplasie	4

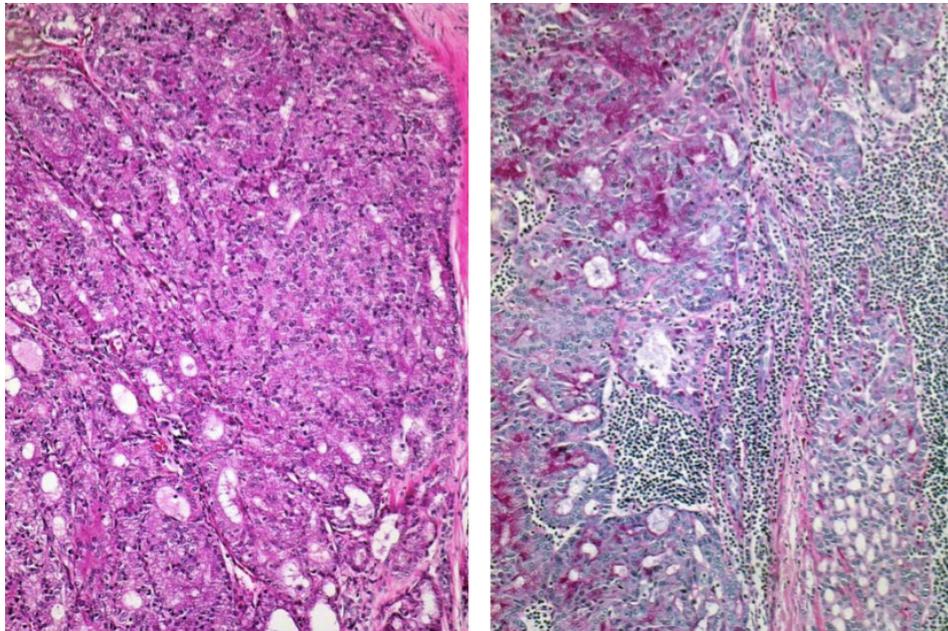
Tumorgrad	Punkt-Score
Low	0 – 4
Intermediate	5 – 6
High	≥ 7

Ätiologie

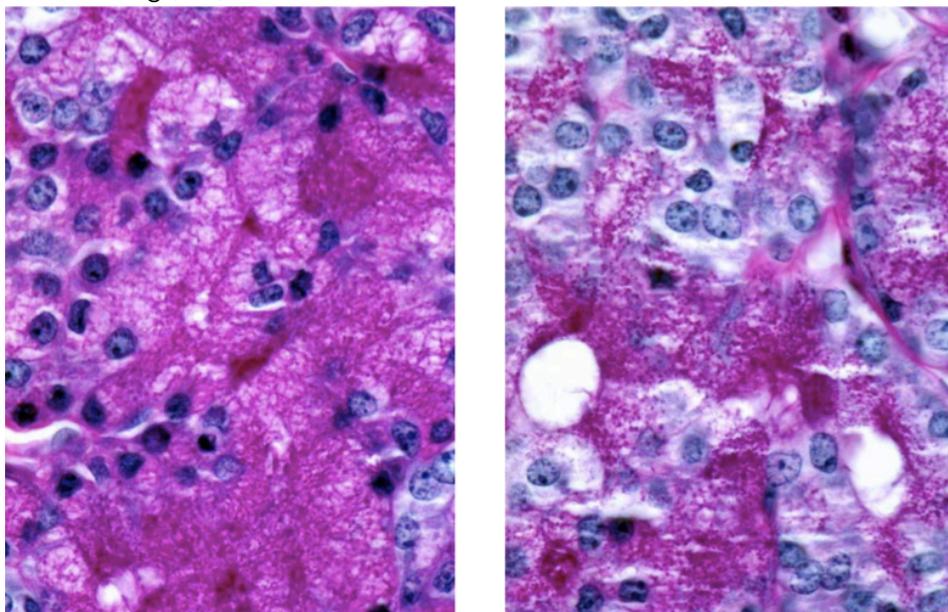
genetische Veränderung im Sinne einer t(11;19) Translokation  
CRIC-MAML2-Genfusion

Azinuszellkarzinom der Gl. Parotis

Histologie

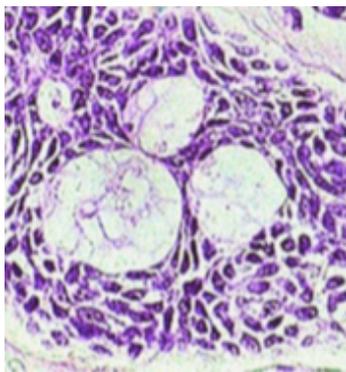
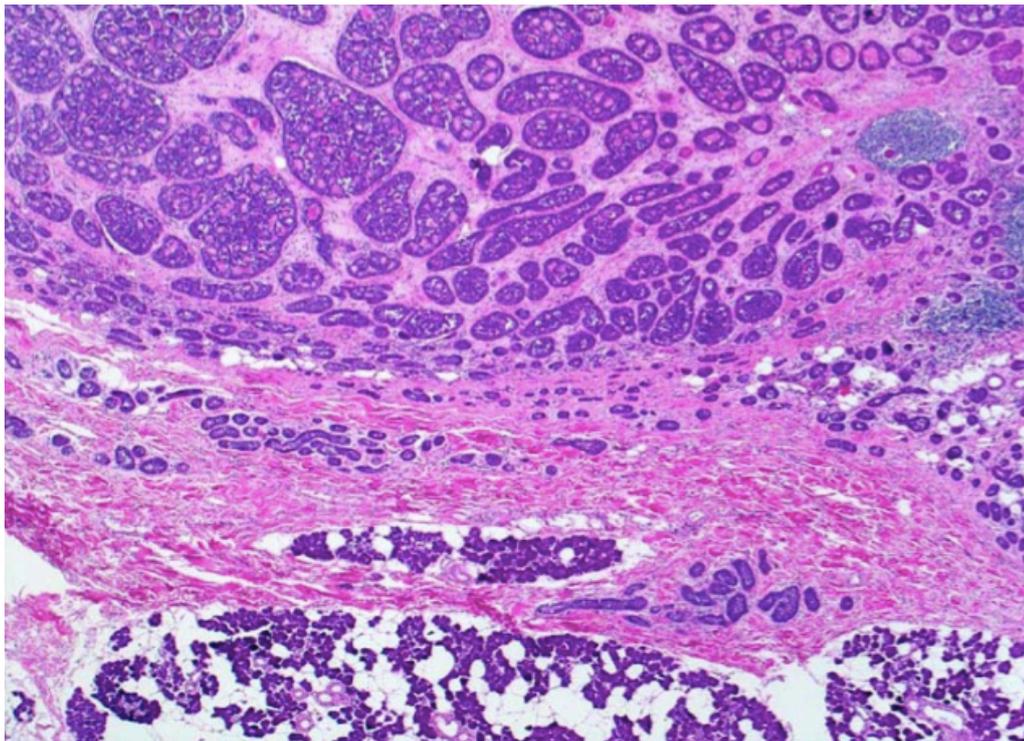


PAS-Färbung (alle)

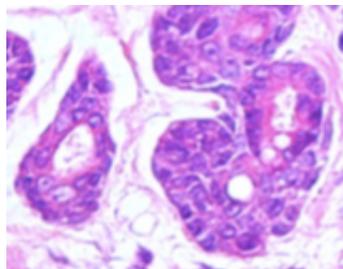


# Adenoid-Zystisches Karzinom der Gl. Parotis

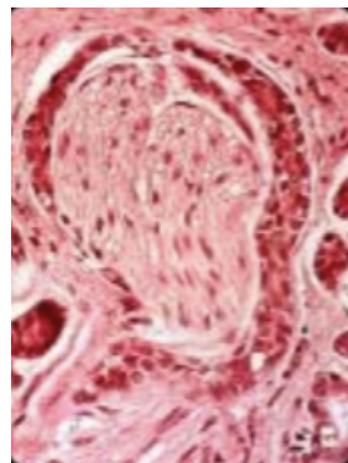
## Histologie



Pseudolumina (Stroma)



Luminäre Zellen (echtes L.)

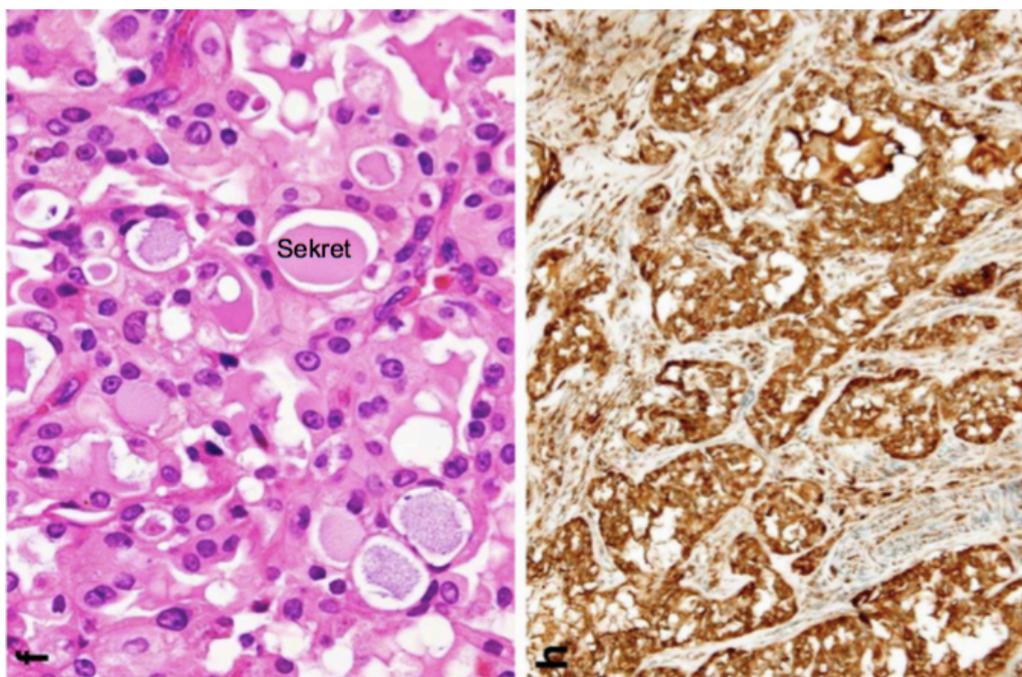


Perineuralscheideninvasion

## Mamma-analoges sekretorisches Karzinom der G. parotis

Ätiologie ETV6-NTRK3-Genfusion (wie beim sekretorischem Mamma-CA)

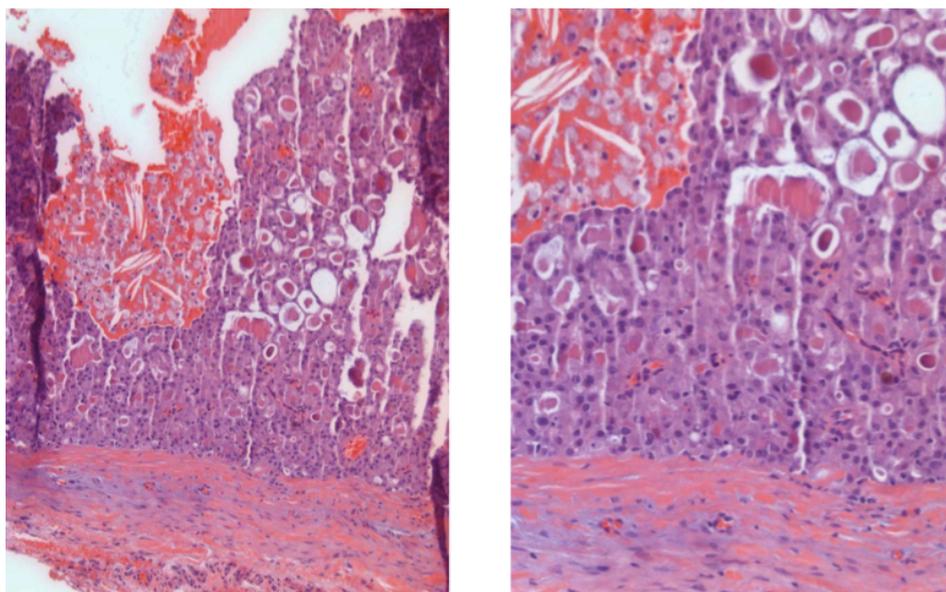
Histologie



Mammaglobin (+), (= S100 (+))

## Mama-analoges sekretorisches Karzinom der Oberlippe

Histologie



# PULMOLOGIE

## Klinik – Sarkoidose

**auch genannt** M. Schaumann  
M. Besnier  
M. Boeck

**Definition** Multisystemerkrankung unklarer Genese mit epitheloidzelliger Granulombildung mit Riesenzellbildung ohne zentrale Nekrose. Häufigster Befall: Lunge, aber auch andere Organe.

**Epidemiologie** Prävalenz 40/100.000  
Inzidenz 10/100.000/Jahr  
hohe Dunkelziffer, am Häufigsten dunkelhäutige Amerikaner, Schweden, Island

**Ätiologie** genetische Disposition (HLA-DQB1), Chromosom 6 (BTNL2)  
idiopathische Formen

**Klinik** akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom) Sprunggelenks-Arthritis  
Bihiläre Lymphadenopathie  
Erythema nodosum



(Fieber, Husten, BSG-Erhöhung)

chronische Form

anfangs inapparent, evtl. Müdigkeit  
Reizhusten, Belastungsdyspnoe  
Befund und Befinden im starken Kontrast

Early Onset-Sarcoidosis

vor dem 5. Lebensjahr manifestierend  
mit Arthritis, Uveitis, Exanthem  
außerdem: Müdigkeit, Anorexie, Fieber,  
Hepatosplenomegalie

- Einteilung** Pulmonale Sarkoidose nach Thoraxbefund
- Typ 0 Normalbefund, bei isolierter, extrapulmonaler Organsarkoidose typischer BAL-Befund
  - Typ I Bihiläre Lymphadenopathie, reversibles Stadium, ggf. auch andere Organe betroffen. Nicht zwingende Lungenbeteiligung
  - Typ II Bihiläre Lymphadenopathie m. Lungenbefall (retikulo-noduläre Lungenzeichnung)
  - Typ III Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
  - Typ IV Lungenfibrose mit irreversibler Lungenfunktionsminderung

- Formen** extrapulmonale Manifestationsformen
- Hautmanifestation (30 %) = Erythema nodosum
  - Augenmanifestation (25 %) = Uveitis
  - Knochen = Ostitis multiplex cystoides
  - Nervensystem = Fazialislähmung, Diabetes insipidus
  - kardiale Sarkoidose = Rhythmusstörungen
  - Lymphknoten, Leber, Milz, Myokard, Skelettmuskulatur,...

- Diagnostik**
- Labor BSG erhöht, Gammaglobuline und IgG erhöht, Hyperkalziämie, Hyperurikämie, ggf. Leuko- und Lympho und Eosinophilie  
ACE erhöht, S-IL-2R erhöht
  - Radiologie Röntgen-Thorax, CT, HRCT  
Gallium67-Szintigraphie
  - Histologie NW nicht-verkäsender Epitheloidzellgranulome
  - BAL Bronchoalveoläre Lavage mit Zytologie  
Lymphozytäre Alveolitis mit Verschiebung T-Helfer/T-Suppressor  
= CD4 / CD 8 – Quotient normal bei 2  
Sarkoidose ab >5

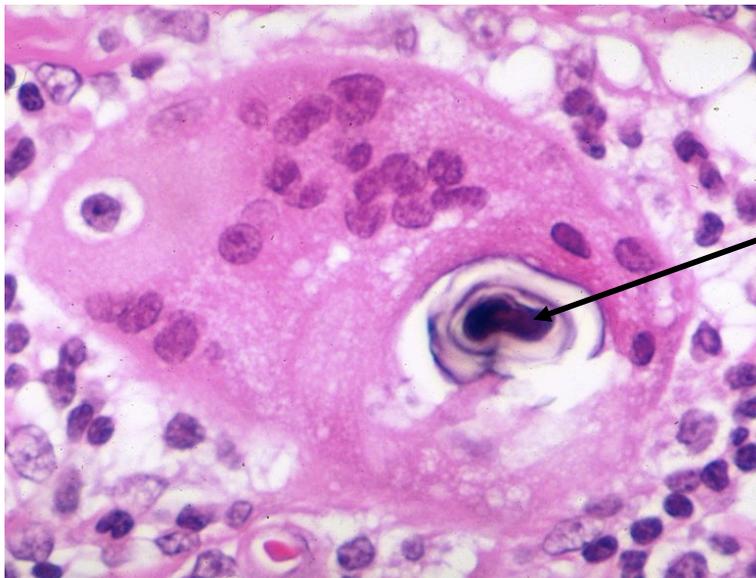
**DD**

DD	Sarkoidose	Tbc
Hiluslymphknotenvergrößerung	meist beidseitig	einseitig, ev. Kavernen, Verkalkung
ACE	↑	normal (bei Miliar-Tbc ev. ↑)
Tuberkulin-Hauttest	negativ in 2/3 d.F.	positiv
Mykobakterien	negativ	positiv

<b>Therapie</b>	Glukokortikoide bei Nichtansprechen nach drei Monaten Abbruch der Cortisontherapie
<b>Indikation</b>	Lungenfunktionsverschlechterung, Typ II Hyperkalziämie, Hyperurikämie Augen, Leber, ZNS, Myokard, Hautbeteiligung bei schweren Allgemeinsymptomen
<b>Dosierung</b>	20-40 mg / d für etwa 4 Wochen Stufenweise Reduktion auf 7,5 mg, nach 6 bis 12 Monaten Auslassversuch

## Pathologie – Sarkoidose

**Pathologie** nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome mit Langerhans-Riesenzellen  
schmaler Lymphozytensaum  
Riesenzellen enthalten teilweise laminaire Kalzium-Protein-Körper (Schaumann-Körper) (Pfeil) und sternförmige Einschlüsse (Asteroid-Körper)

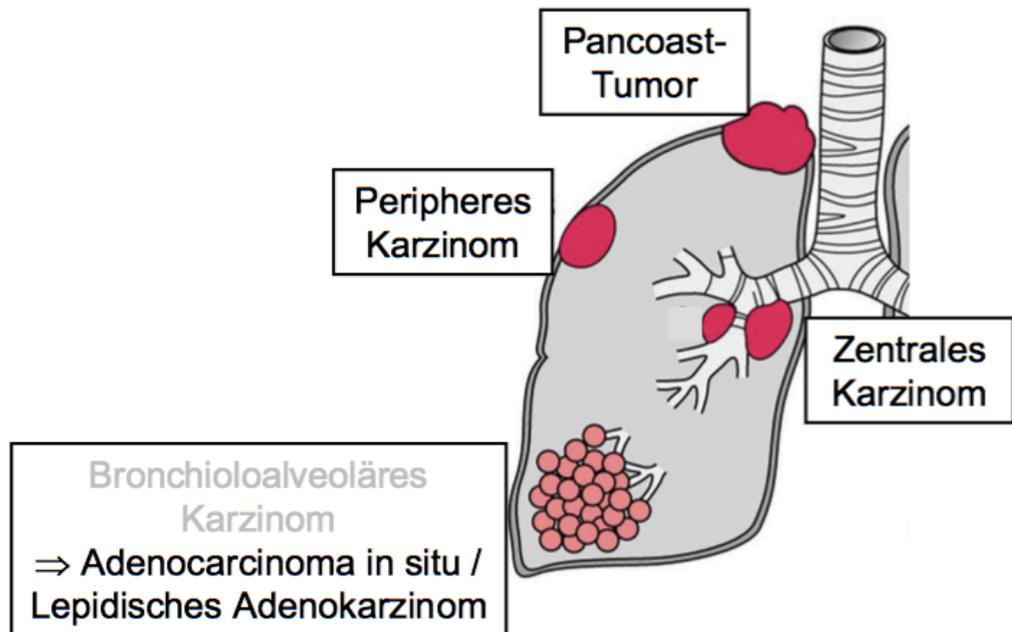


CAVE: Dieses Bild ist nicht diagnosesichernd.

**Pathophysiolog.** gestörte T-Zell-Funktion (zelluläre Immunität)  
negativer Tuberkulintest  
verminderte Transformation von Lymphozyten zu Immunoblasten im  
Phytohämagglutinin(PHA)-in-vitro-Test  
erhöhte B-Zell-Aktivität (humorale Immunität)  
Hypergammaglobulinämie (in 50 % d.F.)

## Klinik – Lungenkarzinome

### Lokalisation



## Pathologie – Lungentumore

<b>Diagnostik</b>	Zytologie	Sputum Bronchoalveoläre Lavage (BAL) Bürstenabstrich Transbronchiale Feinnadel-Aspiration
	Histologie	Bronchiusbiopsie Transbronchiale Lungenbiopsie Thransthorakale Nadelbiopsie Offene Lungenbiopsie Segmentresektion Lobektomie, Pneumektomie
<b>Einteilung</b>	Plattenepithelkarzinom	30 %
	Adenokarzinom	30-40 %
	großzelliges Karzinom	20 %
	kleinzelliges Karzinom	10-20 %

<b>CK5 (Cytokeratin 5) (zytopl.)</b> <b>p63 (nukleär)</b>	<b>Plattenepithelkarzinom</b>
<b>TTF-1 (Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1) (nukleär)</b>	<b>Adenokarzinom (~70%)</b> <b>Kleinzelliges Karzinom</b>
<b>Synaptophysin (zytopl.)</b>	<b>Kleinzelliges Karzinom</b>
<b>CD56 (N-CAM) (Pl.membran)</b>	<b>Kleinzelliges Karzinom</b>

## TNM

## Lymphogene Metastasierung

intrapulmonal, peribronchial	pN1
hiliäre LK, ipsilateral	pN1
subkarinale Lymphknoten (Bifurkation)	pN2
mediastinale Lymphknoten (ipsilateral)	pN2
mediastinale/hiliäre Lymphknoten (kontralateral)	pN3
Skalenus- und supraklavikuläre Lymphknoten	pN3

## Hämatogene Metastasierung

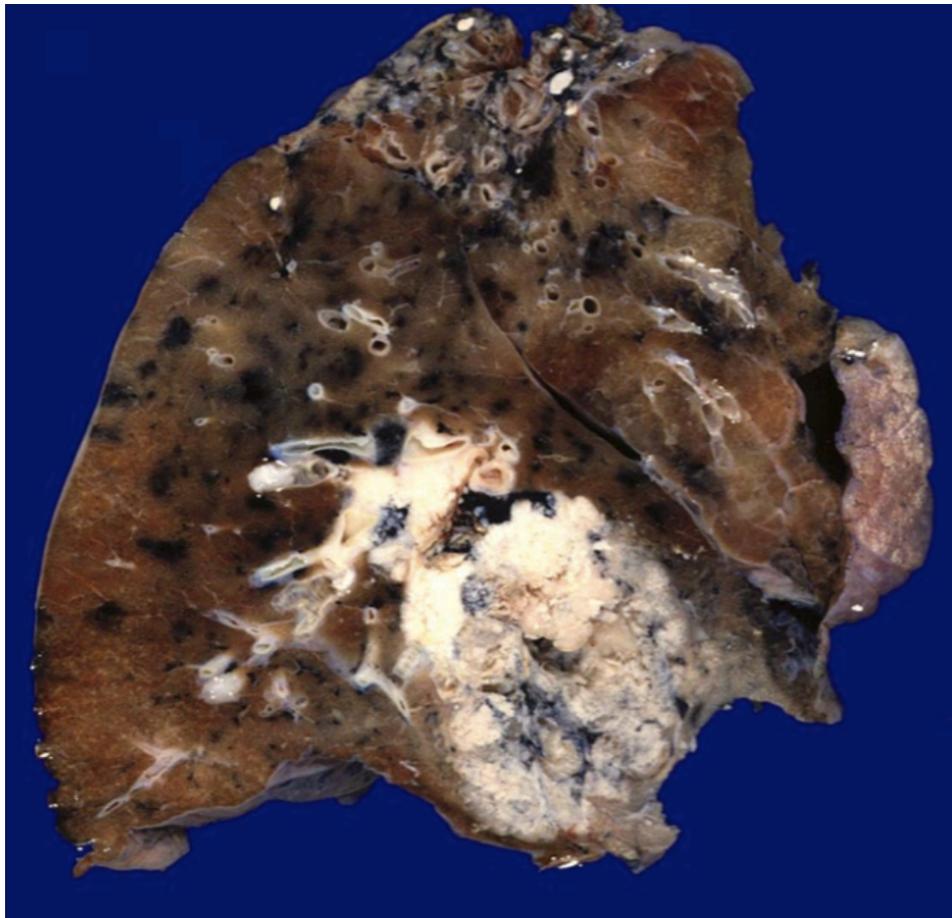
kontralaterale Lunge, Pleura, Perikard	pM1a
Leber (35-40 %)	pM1b
Knochen (30 %)	pM1b
Nebennieren (22-34 %)	pM1b
Gehirn (14-19 %)	pM1b

## Plattenepithelkarzinom

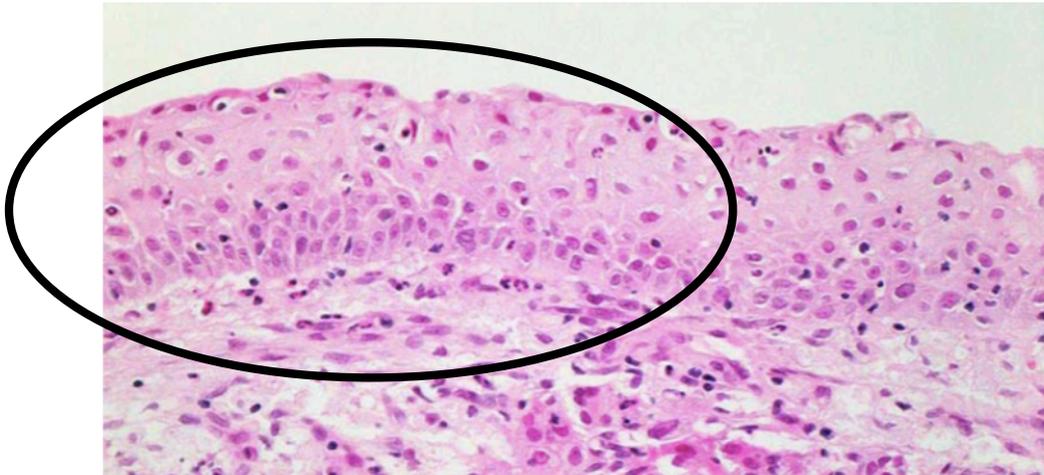
**Pathogenese** Bronchialschleimhaut > Plattenepithelmetaplasie > Dysplasie > Carcinoma in situ  
> invasives Plattenepithelkarzinom

Wachstum oft endobronchial-obstruktiv

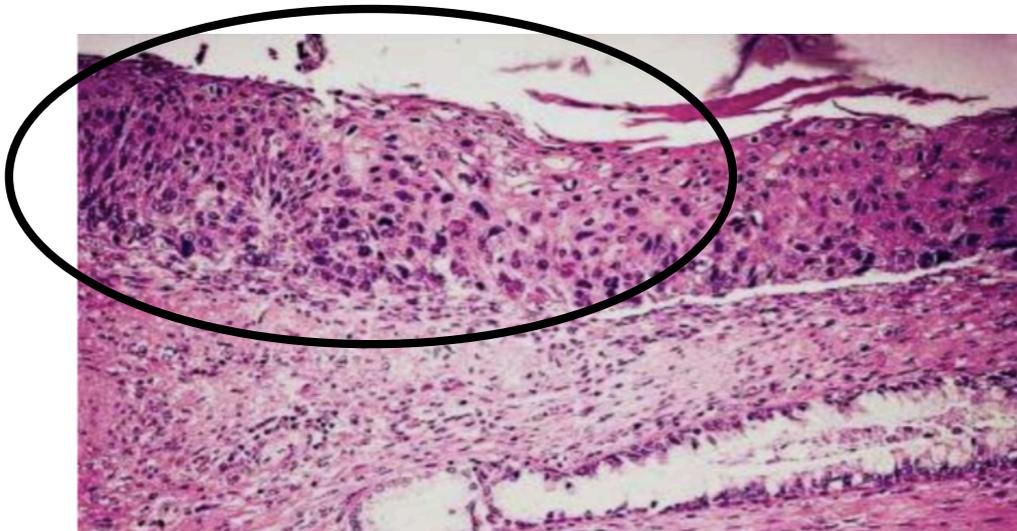
**Makroskopie** grauweißer, granulärer Schnitt  
ggf. zentrale Nekrose mit Sinusierung



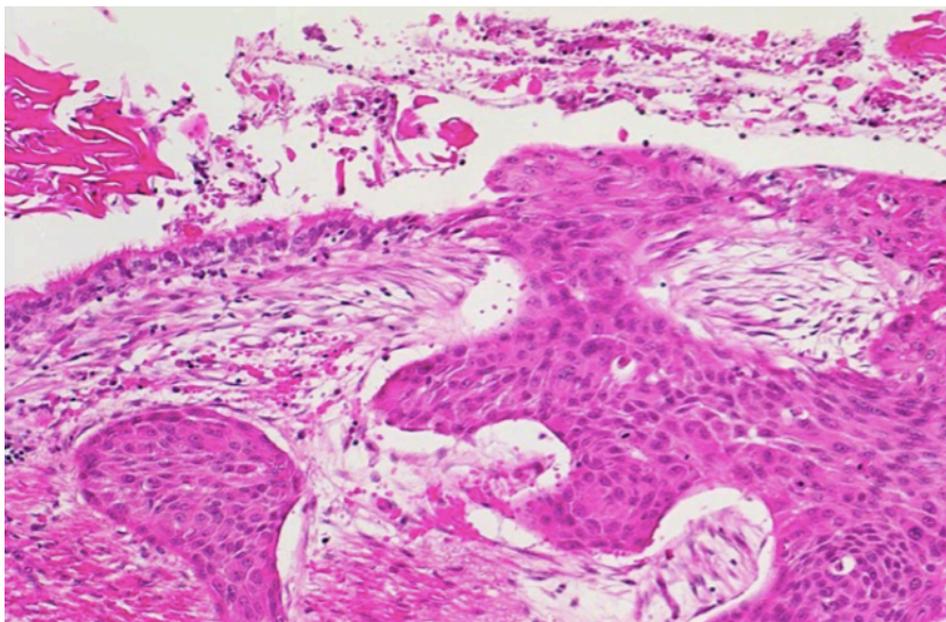
solide Tumorzellverbände  
Keratinisierung mit Einzelzellverhornung und Hornperlen  
Interzellulärbrücken



Metaplasie



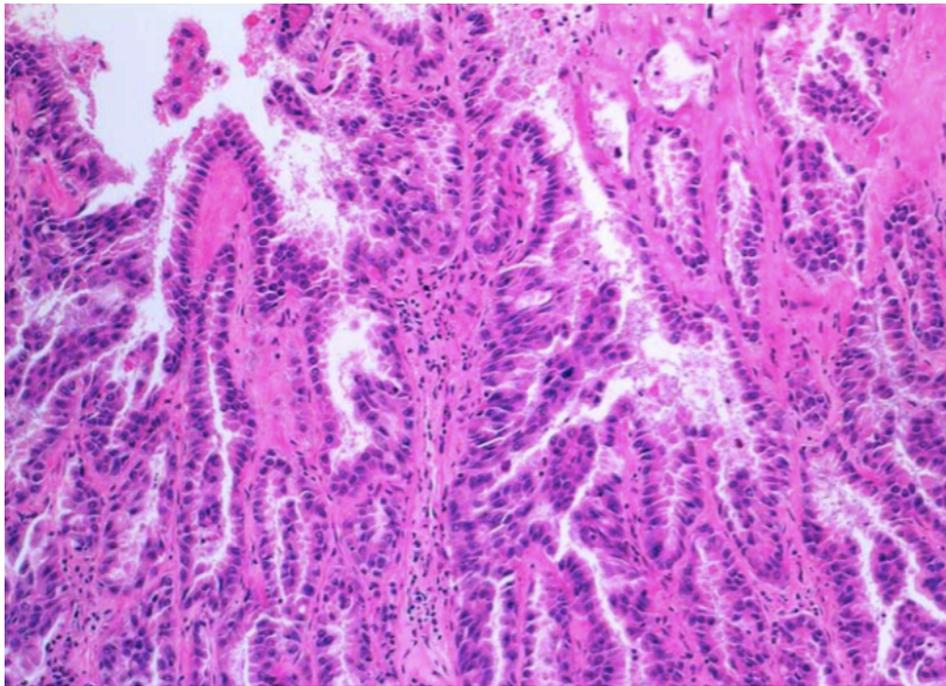
Carcinoma in situ



Plattenepithelkarzinom

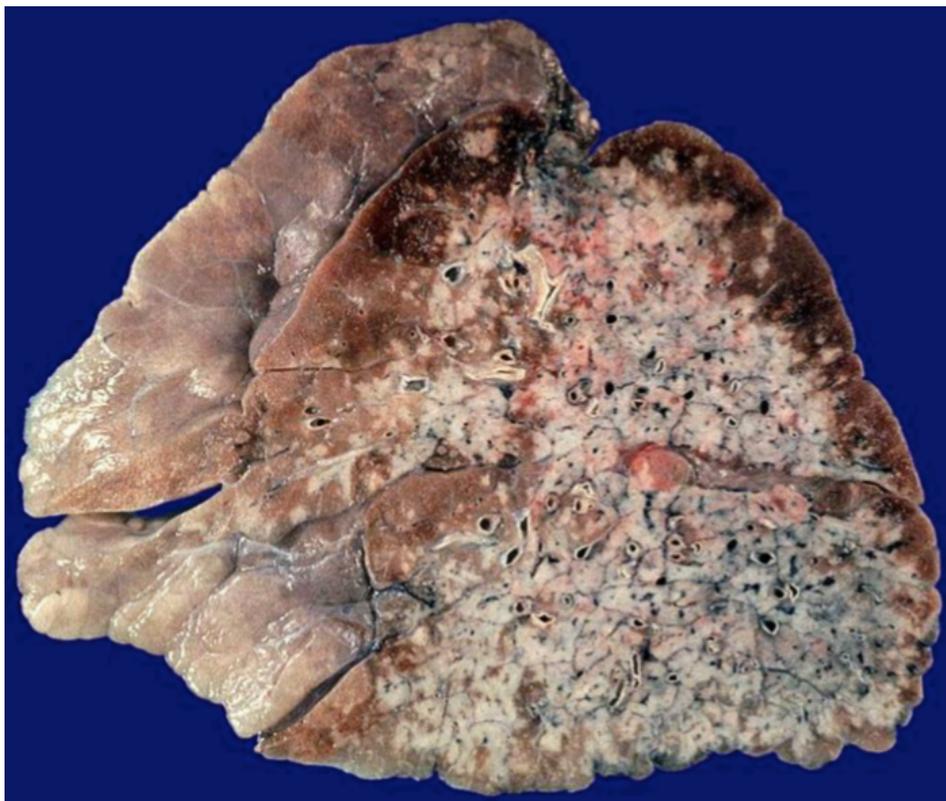


**Histologie** papillär-azinäres Adenokarzinom



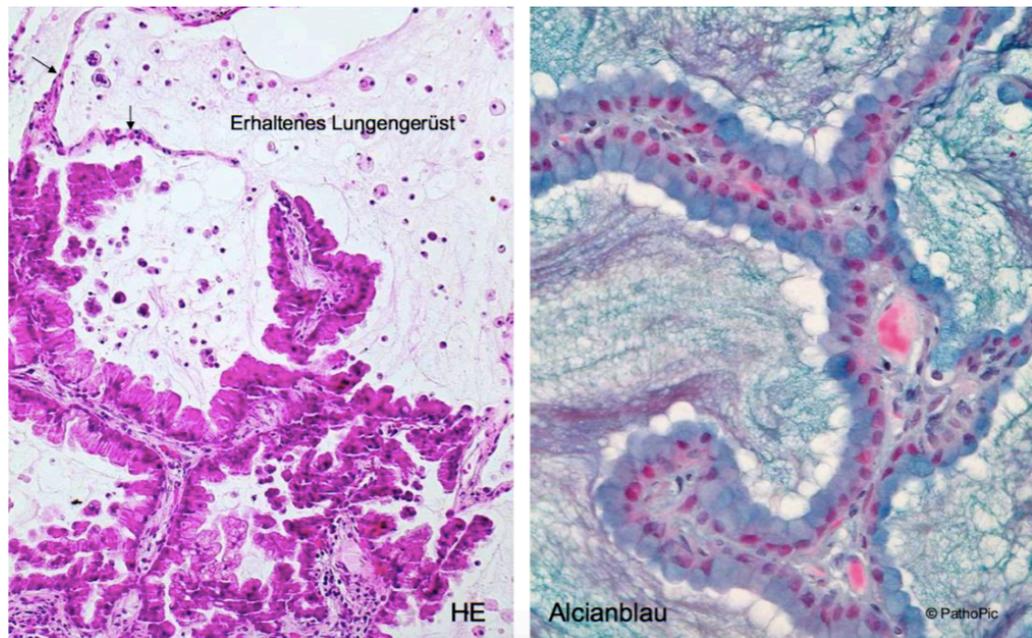
**Bronchoalveoläres Karzinom**

**Makroskopie**



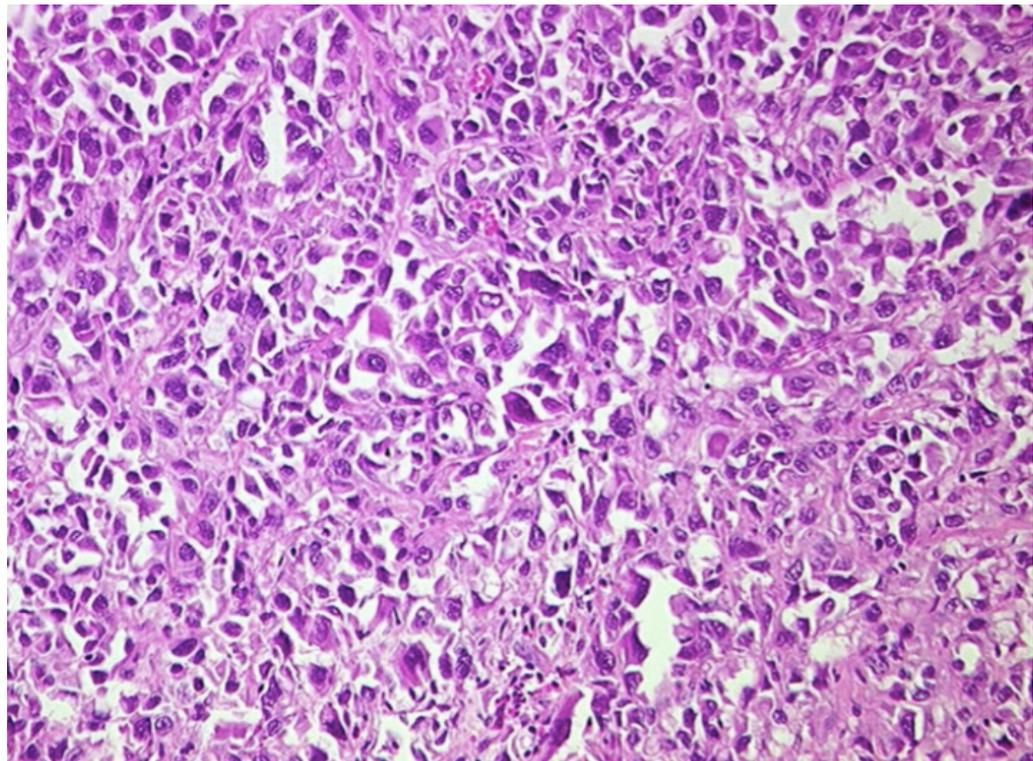
## Muzinöses Adenokarzinom in situ

Histologie



## Großzelliges Karzinom der Lunge

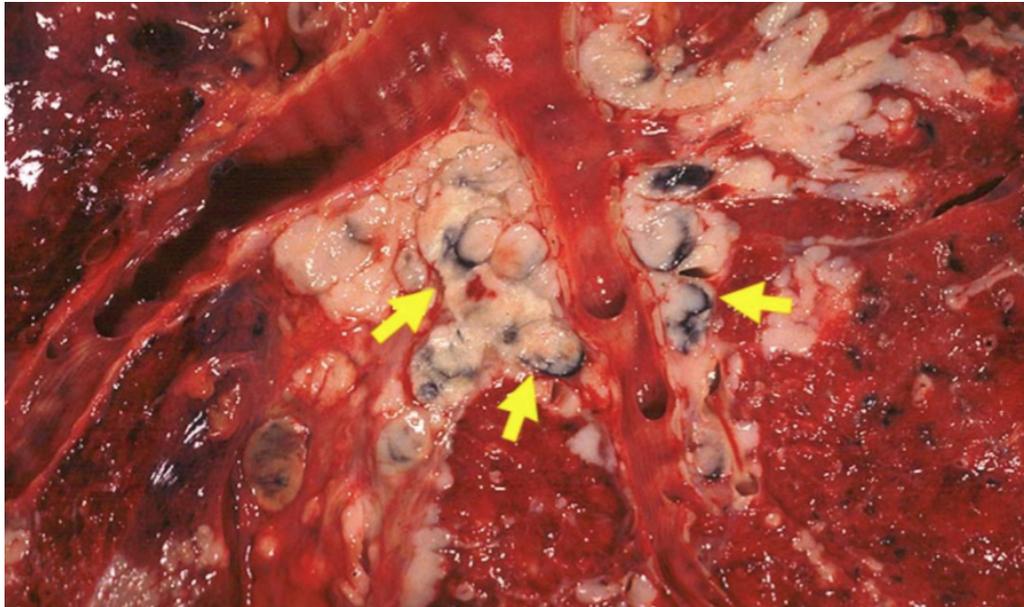
Histologie



## Kleinzellige Karzinome der Lunge (SCLC)

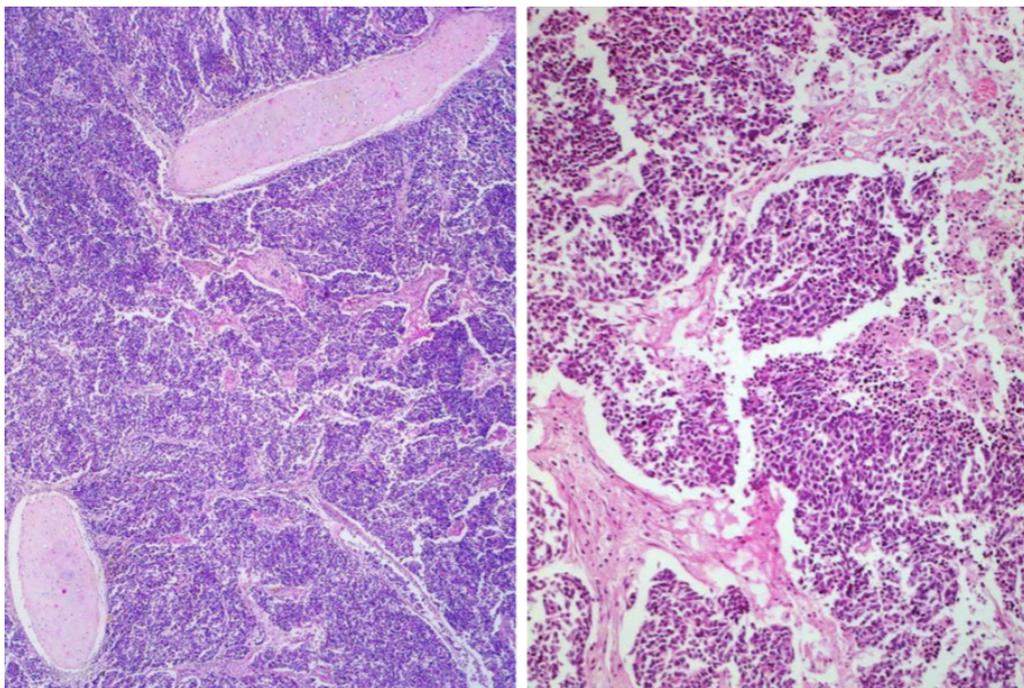
**Makroskopie** oft zentral  
Manschettenförmiges Wachstum, peribronchial

undifferenziertes neuroendokrines Karzinom  
= rasches Wachstum, frühe Metastasierung (lymphogen & hämatogen)



**Pathogenese** Verwandtschaft mit Kultschitzky-Zellen (argentaaffine neuroendokrine Zellen)

**Histologie** solide, wenig kohäsive Tumorzellverbände  
kleinzellig      kaum Zytoplasma  
                      kleiner Zellkern, rund und spindelig  
                      feingranuläres Chromatin



# UROLOGIE

## Klinik – Nierenzellkarzinom

**Epidemiologie** Inzidenz 10/100.000

m > w

Häufigkeitsgipfel um 50. Lj.

**Ätiologie** weitestgehend unbekannt

Risikofaktoren sind Nikotinabusus, Analgetika-Nephropathie, langjähriger NSAID-Gebrauch, Dialyse, Schadstoffe (insb. Cadmium, Trichlorethan)

**Klinik** meistens inapparent und asymptomatisch, daher

idR sonographischer Zufallsbefund

früher Einbruch ins Nierenbecken = Hämaturie

Flankenschmerzen

Metastasierung in Lunge, Knochen, Leber, Hirn

unklares Fieber, BSG-Erhöhung, Anämie

Bei Tumoreinbruch in V. lienalis = Varikozele links

paraneoplastische Symptome: Hypercalciämie, PTHrP, Hypertonie,

Polyglobulie = EPO, Stauffer-Syndrom (AP erhöht)

**Diagnostik** Farbdoppler-Sonographie

Angio-CT

**Therapie** Nierenteilresektion (T1a)

in Stadien I-III radikale Nephrektomie

Metastasen Chirurgie (palliativ)

Angiogeneseinhibitoren (Bevacizumab)

Tyrosinkinasehemmer (Sorafenib)

Klinik – TCC ??

Klinik - Prostatakarzinom

## Pathologie – Tumoren der Niere

Epitheliale Tumoren	Proximaler Tubulus	Nierenzellkarzinome (klarzellig o. papillär)
	Henle-Schleife	
	Distaler Tubulus	
	Sammelrohr	Onkozytom, chromophobes Karzinom
	Ductus bellini	Ductus bellkni-Karzinom
	Nierenbecken (Urothel)	Urothelkarzinom des Nierenbeckens
Mesenchymale T.	Angiomyolipom u.a.	
Mischtumoren	Nephroblastom (Wilms-Tumor) u.a.	

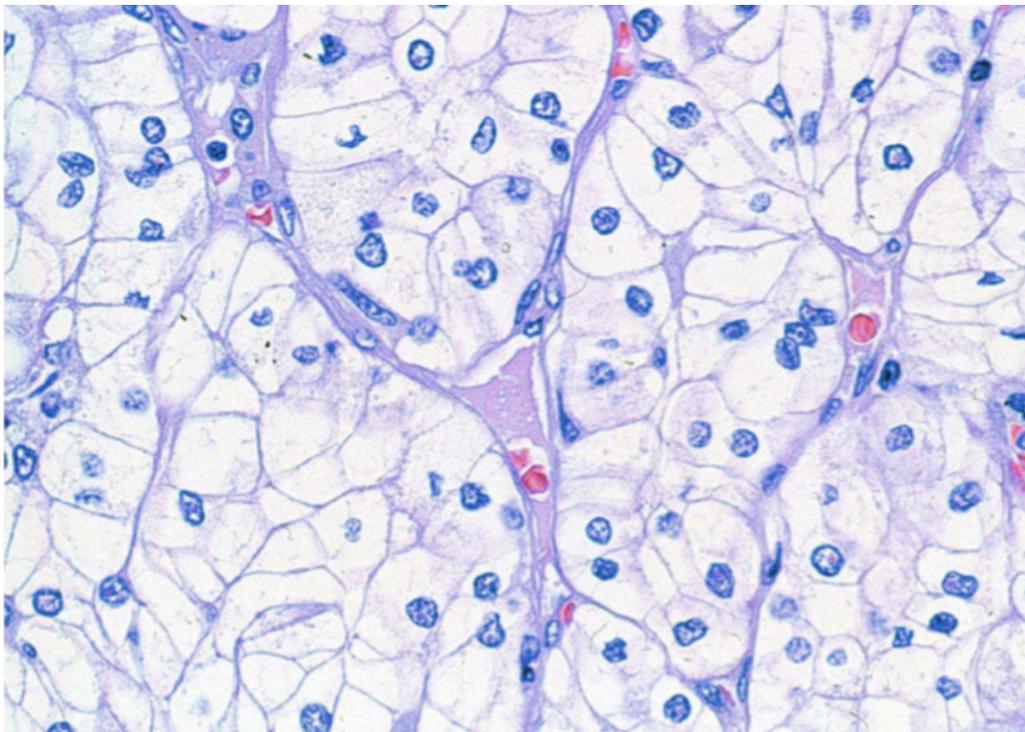
## Klarzelliges Nierenzellkarzinom

**Molekularbio** von Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen (Chromosom 3p)-Mutation o. Deletion

**Makroskopie** rundlich-knotiger Tumor mit Pseudokapsel  
primär gelblich, mit tw. roten, weißen Flächen („bunte Schnittfläche“)  
Infiltration v. Fettgewebe, Nierenbecken, Nierenvenen, V. cava inf.



**Histologie** helles Zytoplasma, erinnert an Pflanzenzellen (Zwiebelschale ?)  
solide, tubulär, zystisch

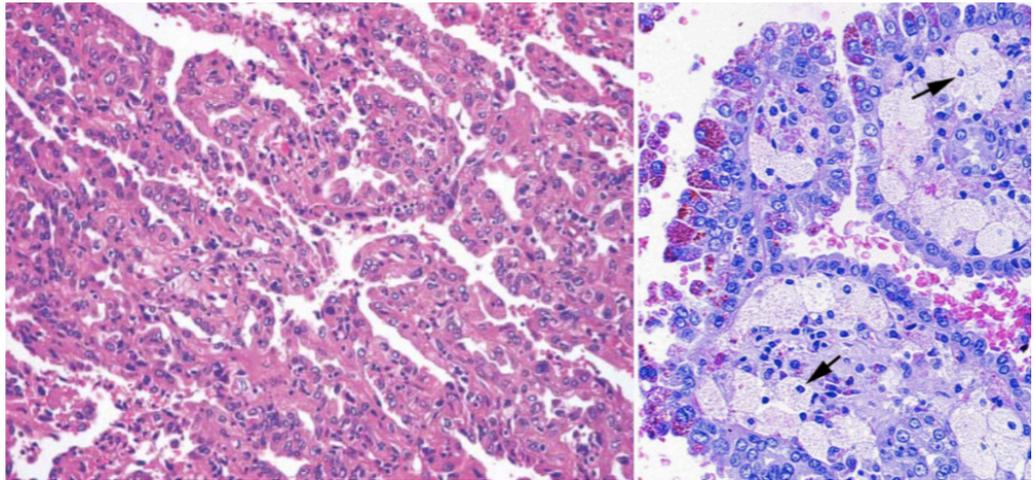


## Papilläres Nierenzellkarzinom

**Molekularbio** Zytogenetik  
Polysomien der Chromosomen 7 und 17

**Makroskopie** rundlicher Knoten  
Hämorrhagien

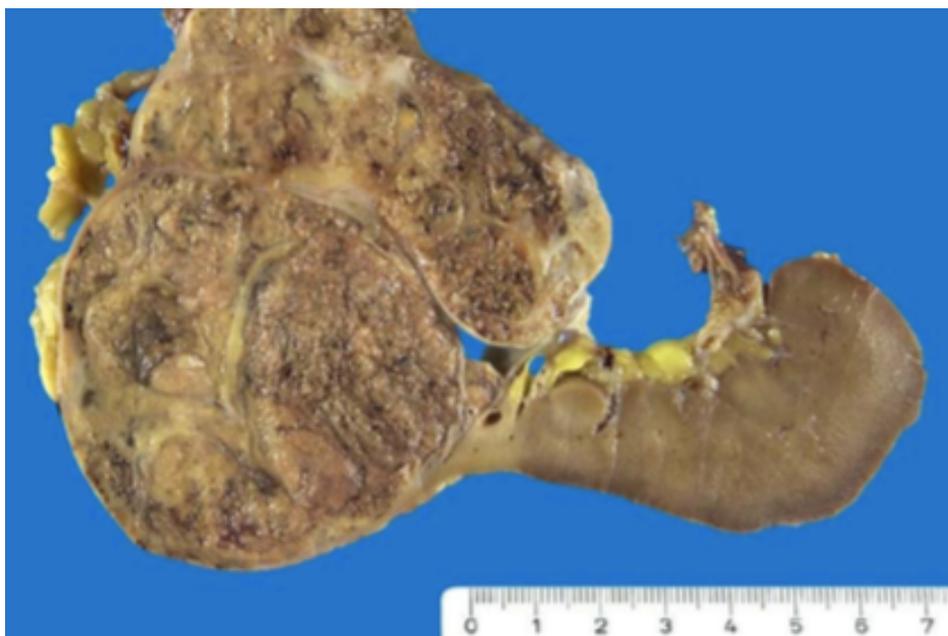
**Histologie** basophile, kubische Tumorzellen  
eosinophile, zylindrische Tumorzellen  
Papillen mit Hämosiddherinpigmenten und Schaumzellen  
Tubuli



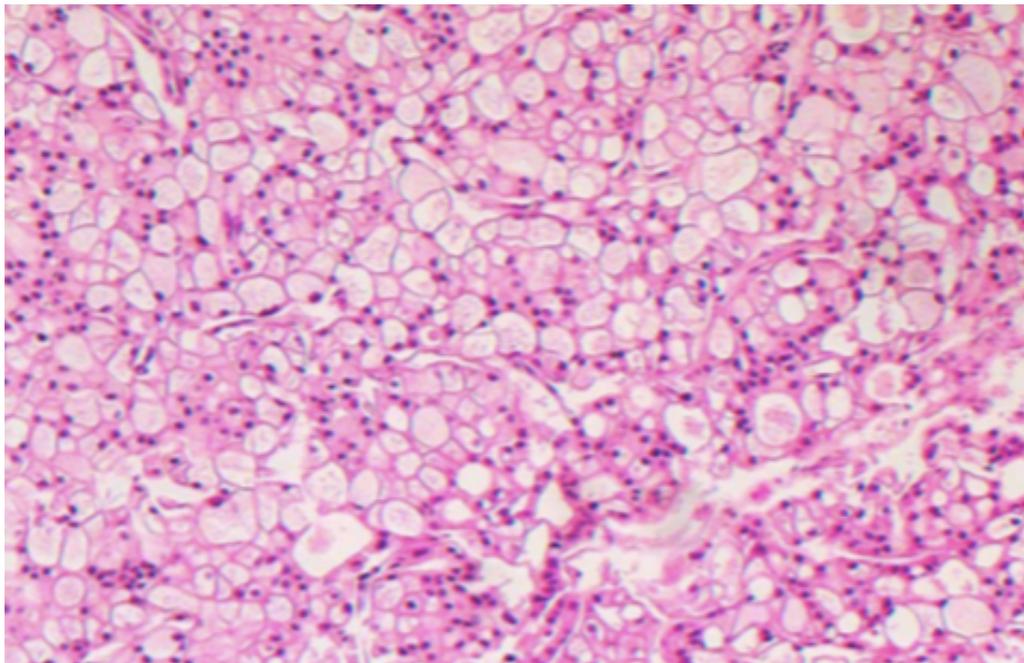
## Chromophobes Nierenzellkarzinom

von Schaltzellen ausgehend

**Makroskopie** knotig-hellbraune Schnittfläche



**Histologie** große, polygonale Tumorzellen, deutliche Zellgrenzen  
 blasses, feinretikuläres Zytoplasma  
 kompakter Aufbau



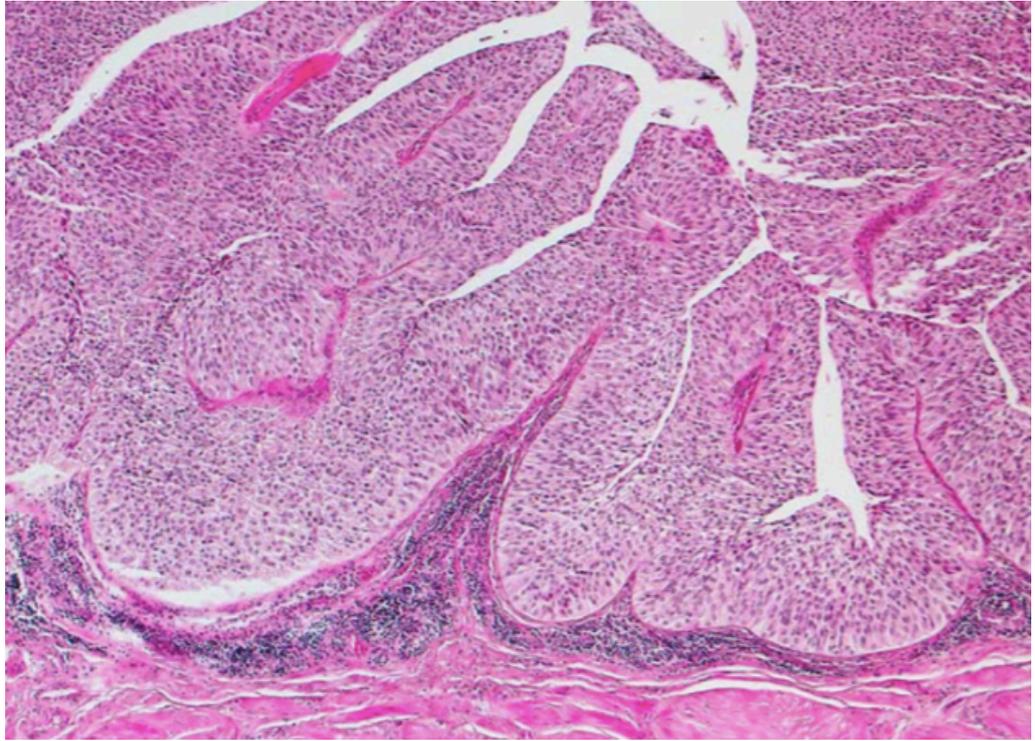
### Urothelkarzinome

Urothelkarzinome sind Übergangsepithelkarzinome. Diese entwickeln sich an den typischen Loci der Zellübergänge:

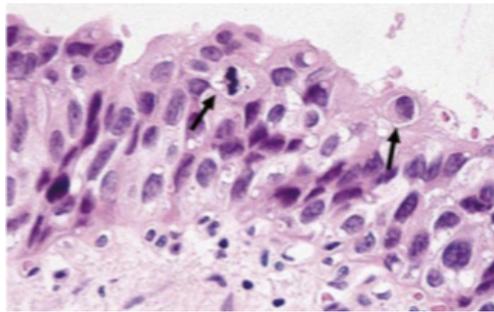
- Nierenbecken
- Ureter
- Harnblase
- Urethra
- Prostata

<b>Subtypen</b>	Papillom	niedriges Malignitätspotential (papillärer Urotheltumor) papillär-exophytisches Wachstum	
		nicht invasiv	pTa
		invasiv	pT1 – pT4
		low Grade	G1
		interm. Grad	G2
		high Grade	G3
	CA in situ	infiltrierendes Urothelkarzinom	pT1 – pT4 G1-G3

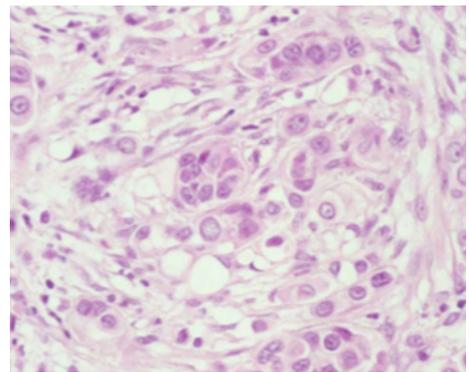
Histologie



pTa, G2



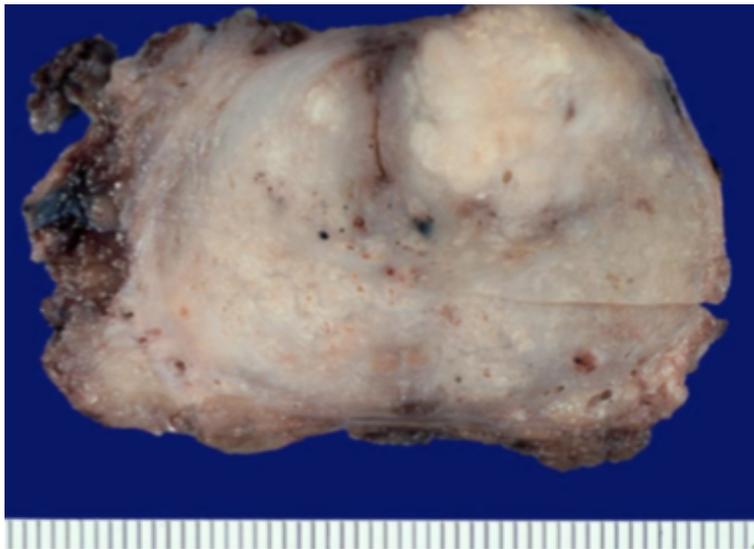
Carcinoma in situ



infiltrierendes Urothelkarzinom

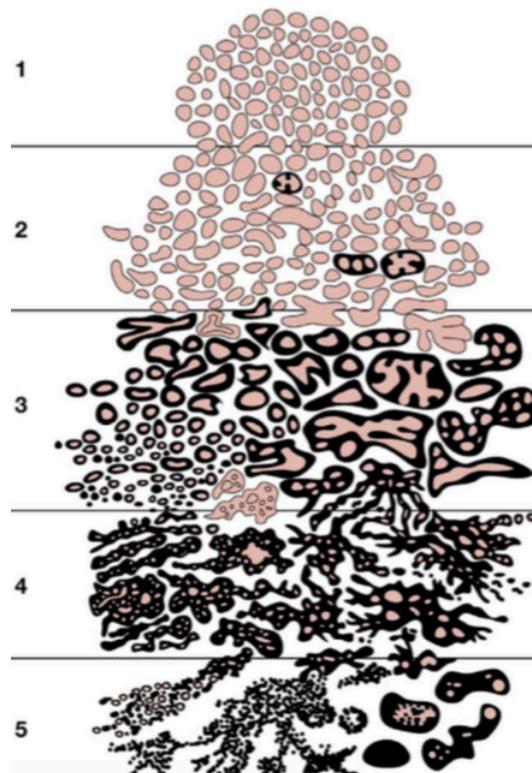
## Azinäres Adenokarzinom der Prostata

**Makroskopie** harte, graugelbe unscharf begrenzte Struktur

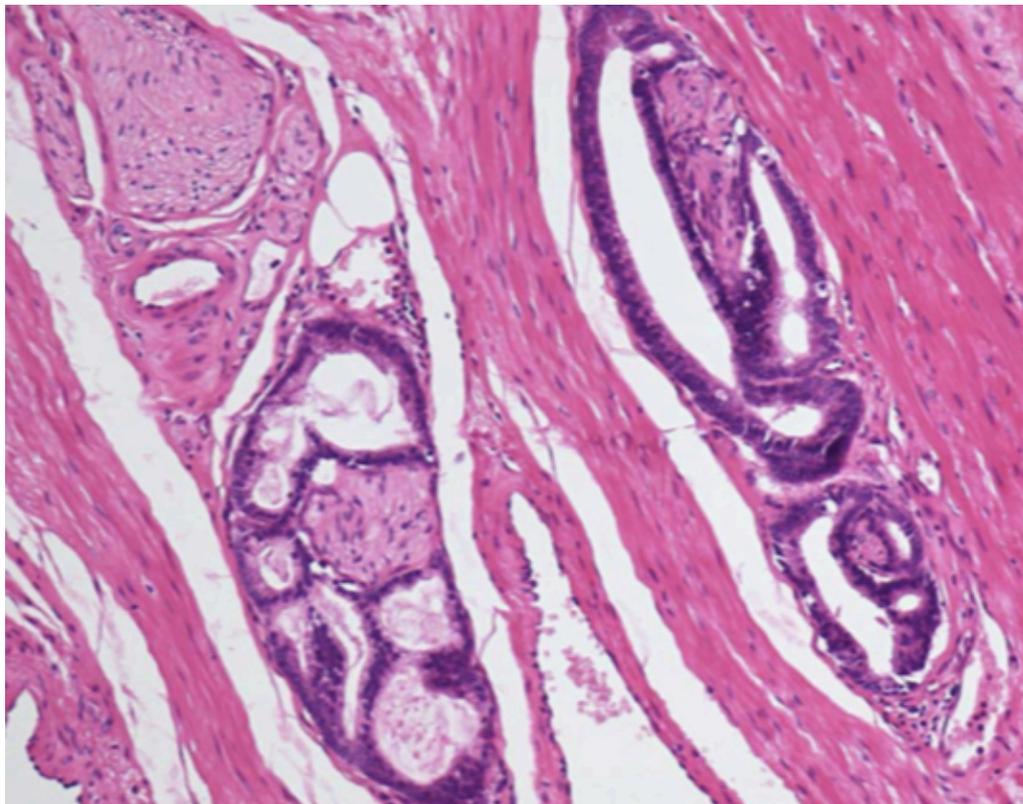


**Histologie** kleine und mittelgroße Drüsen (Azini) ohne Basalzellen  
große Nukleolen  
kribiforme, diffus infiltrierende und solide Muster  
ggf. Perineuralscheideninvasion

Gleason-Score

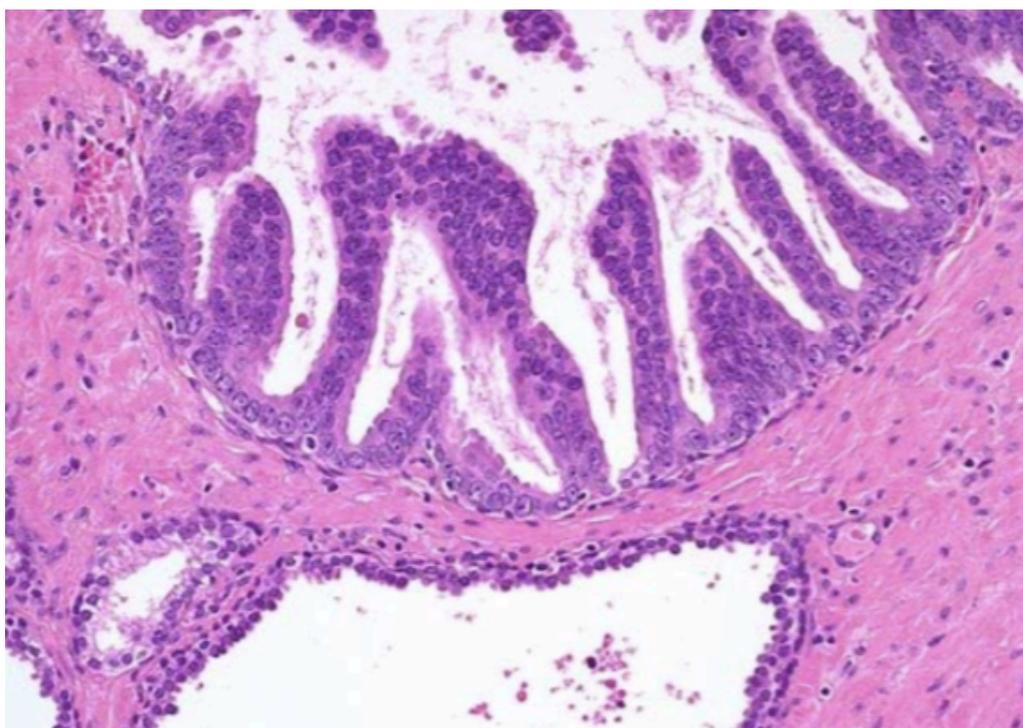


Primäres Muster	1-5
Sekundäres Muster	1-5
Summe	2-10



Prostata(Adeno)karzinom mit Perineuralscheideninvasion

**Präcancerose** Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN)  
 low-grade PIN                    pseudopapilläre Auffaltungen  
 high-grade PIN                    Zellatypien, Makronukleolen  
 intakte Basalzellschicht (Keratin 5, p63)



## Klinik – Malignome des Hodens

**Epidemiologie** 20.-50. Lebensjahr sowie 7. Lebensdekade  
meist einseitig, bilaterales Vorkommen 2%

**Ätiologie** Maldezensus testis  
kontralateraler Hodentumor oder TIN (Testikuläre intraepitheliale Neoplasie)  
Hodentumor in Familienanamnese (1. Grad)  
Infertilität, Hypospadie

<b>Einteilung</b>	Seminom		40-55 % d.F. AFP (a-Fetoprotein) negativ HCG negativ oder erhöht Entartung von Spermato gonien
	Nicht-Seminom	Embryonalzell-CA	12-30 % AFP negativ oder erhöht HCG negativ oder erhöht
		Teratom	12-30 % AFP negativ HCG negativ voll differenziert (Muskel, Knorpel, Knochen, Zähne...) bei Kindern meist gutartiger Verlauf bei Adulten schnell metastasierend
		Chorionkarzinom	2-6 % AFP negativ oder erhöht HCG erhöht meist frühe Metastasierung
		Dottersack tumor	2-6 % AFP erhöht HCG negativ häufigster Hodentumor bei Kindern unter 3 Jahren
	Stromatumor	2-6 % AFP negativ HCG negativ Leydigzell-CA Sertolizell-CA ggf. hormonbildend	

**Klinik** schmerzlose Verhärtung und Vergrößerung des Hodens  
selten Spannungsschmerz im Skrotalfach (10 %)  
Meist erst durch Metastasensymptome auffällig (z.B. Knochenschmerz bei oss. Metast.)

**TNM** Stadium I N0  
Stadium II a) Lymphknoten <2cm, b) Lymphknoten 2-5cm, c) Lymphknoten >5cm  
Stadium III M1 oder N extraretroperitoneal

**Diagnostik** Inspektion, Palpation  
 Tumormarker: a-Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin (β-HCG)  
 Plazentare alkalische Phosphatase (PLAP), LDH  
 Sonographie, Staging  
 Pathologie

**Therapie** Alle Hodentumore sollten primär operiert werden. Bei lebensbedrohlicher Metastasierung erfolgt die OP erst nach Polychemotherapie

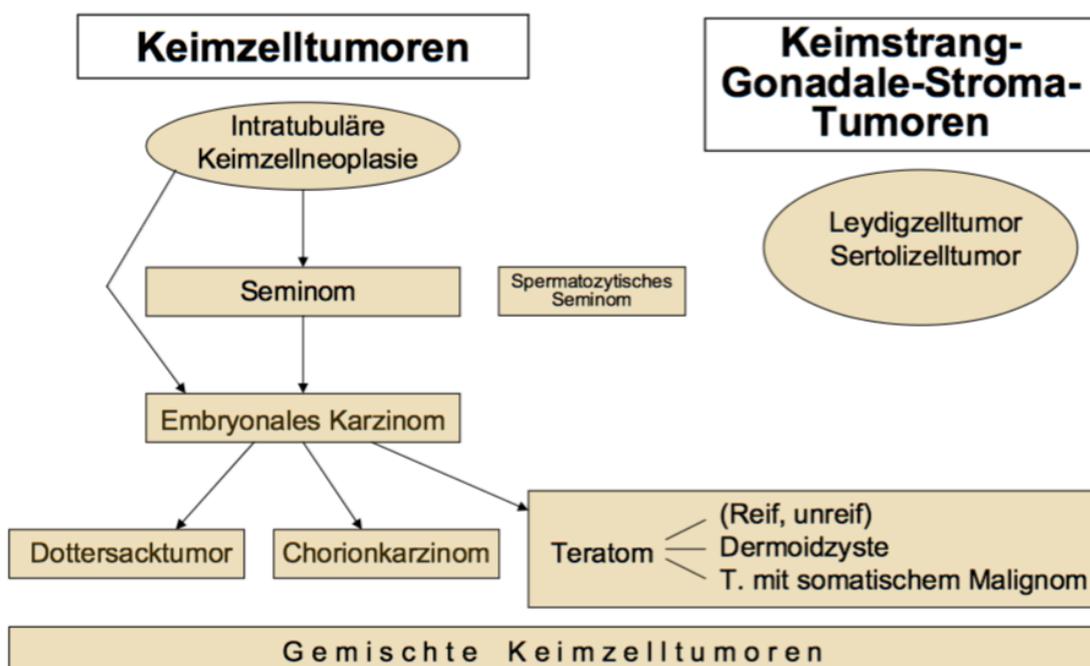
Radiatio und Chemotherapie

Stadieneinteilung nach Lugano-Klassifikation	Seminome	Nicht-Seminome
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Rete testis-Infiltration und/oder TumorgroÙe ≥ 4 cm: 1-2 Zyklen Carboplatin</li> <li>Sonst: Active Surveillance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei GefäÙinfiltration in der Histologie: 1-2 Zyklen PEB<sup>1</sup></li> <li>Sonst: Active Surveillance</li> </ul>
Stadium II A/ B	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 Zyklen PEB<sup>1</sup> oder</li> <li>Radiatio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei erhöhten Tumormarkern: 3 Zyklen PEB<sup>1</sup></li> <li>Bei negativen Tumormarkern: Ggf. nervenschonende radikale Lymphadenektomie ± 2-3 Zyklen PEB<sup>1</sup></li> </ul>
Stadium III	• Je nach Prognose 3-4 Zyklen PEB <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> PEB = Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid, Bleomycin		

Seminome haben auch bei Chemotherapie kurativ relativ gute Prognosen.

## Pathologie – Malignome des Hodens

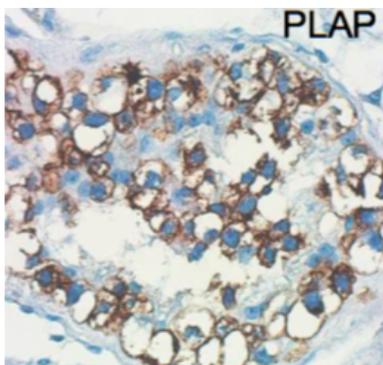
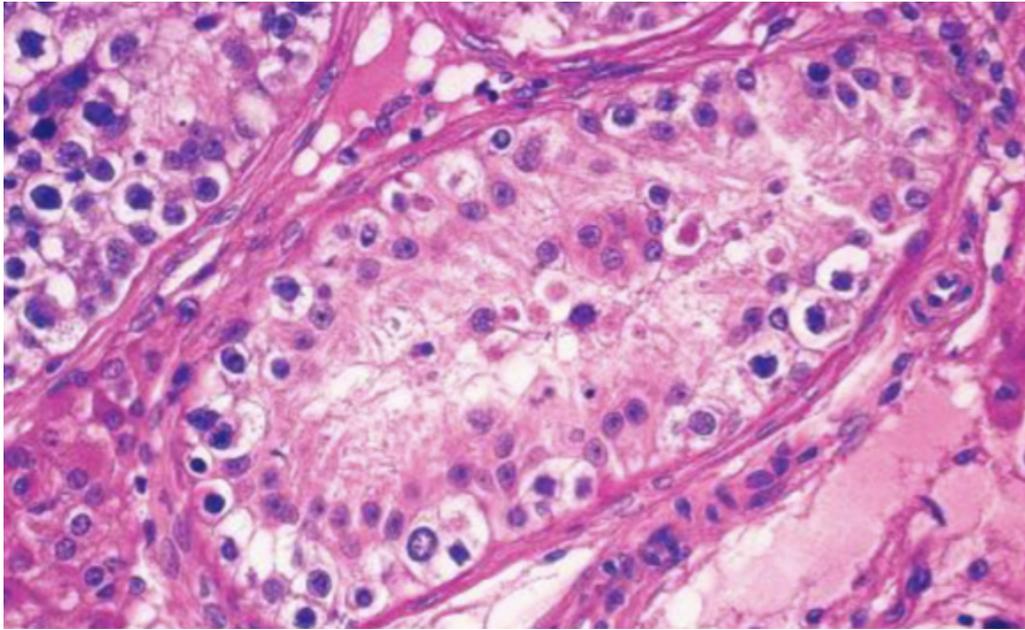
Einteilung



## Testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN)

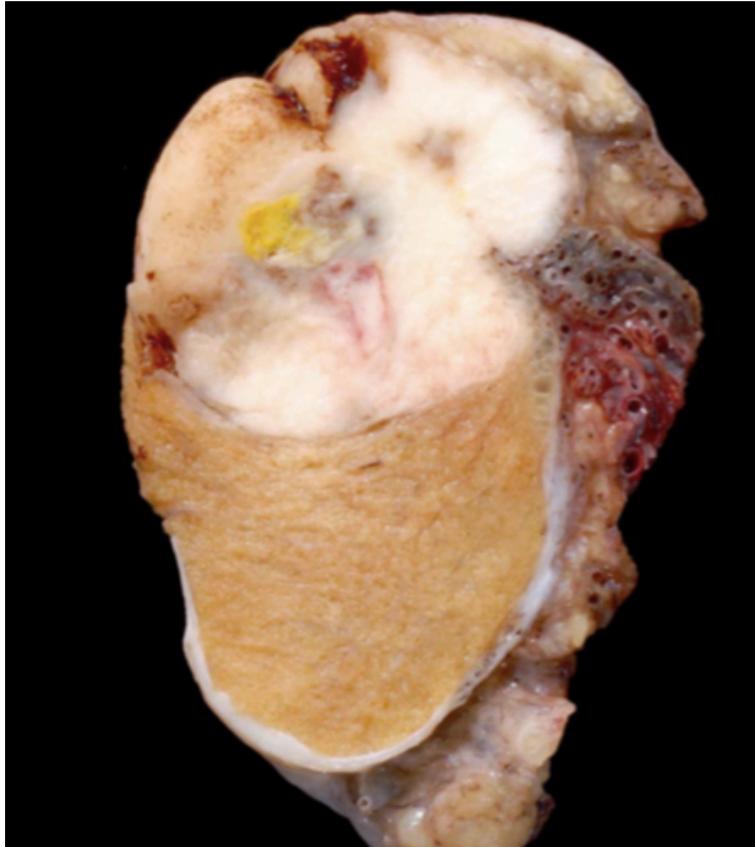
atypische Keimzellen in den Ductuli seminiferi  
In situ – Vorläuferläsion von Keimzelltumoren  
Betrifft etwa 3 % der Adulten mit Maldesezensus testis

**Histologie** großkernige, helle Zellen entlang der Basalmembran  
zwischen Sertolizellen  
PAS positiv (viel Gylkogen)  
Immunhistochemie: PLAP positiv

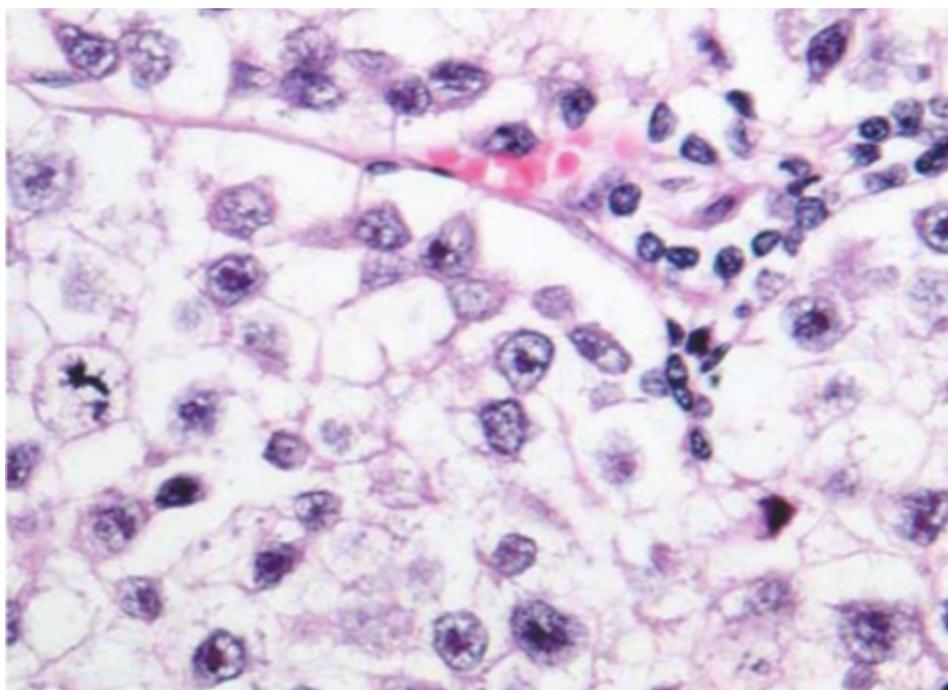


## Seminom

**Makroskopie** grauweiße, homogene Schnittfläche  
markige Konsistenz



**Histologie** solide, undifferenzierte Zellverbände  
uniforme, helle, glykogenreiche (PAS), pflanzenzellähnliche Zellen  
Zellkerne mit grobem Chromatin und großen Nucleolen  
Entzündliche Stromareaktion: Lymphozyten, Epitheloidzellen, Granulome  
Fibrosierung und „Ausbrennen“

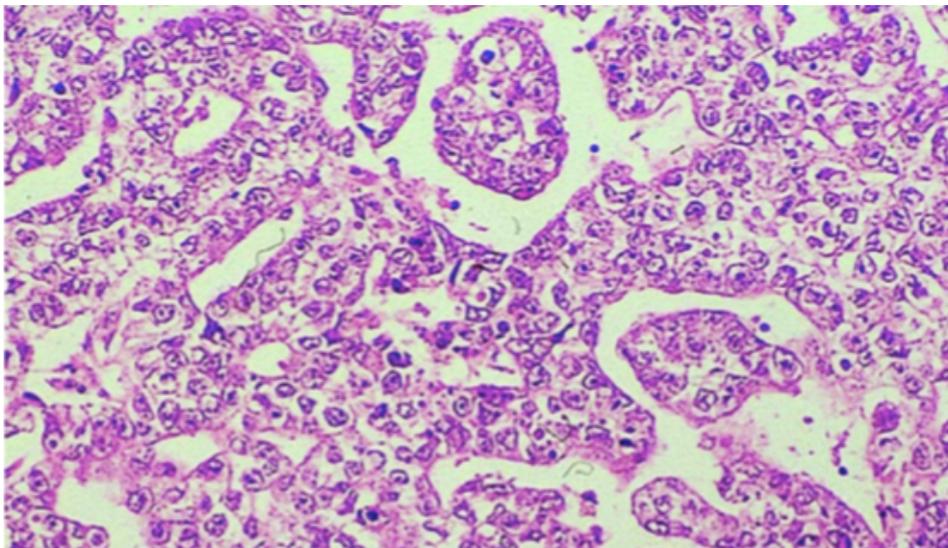


## Embryonales Karzinom

**Makroskopie** graubeige-gelbliche, heterogene Schnittfläche mit Blutungen und Nekrosen



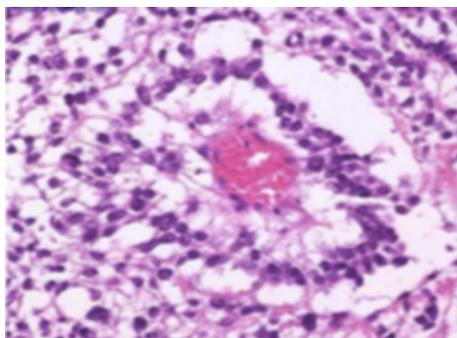
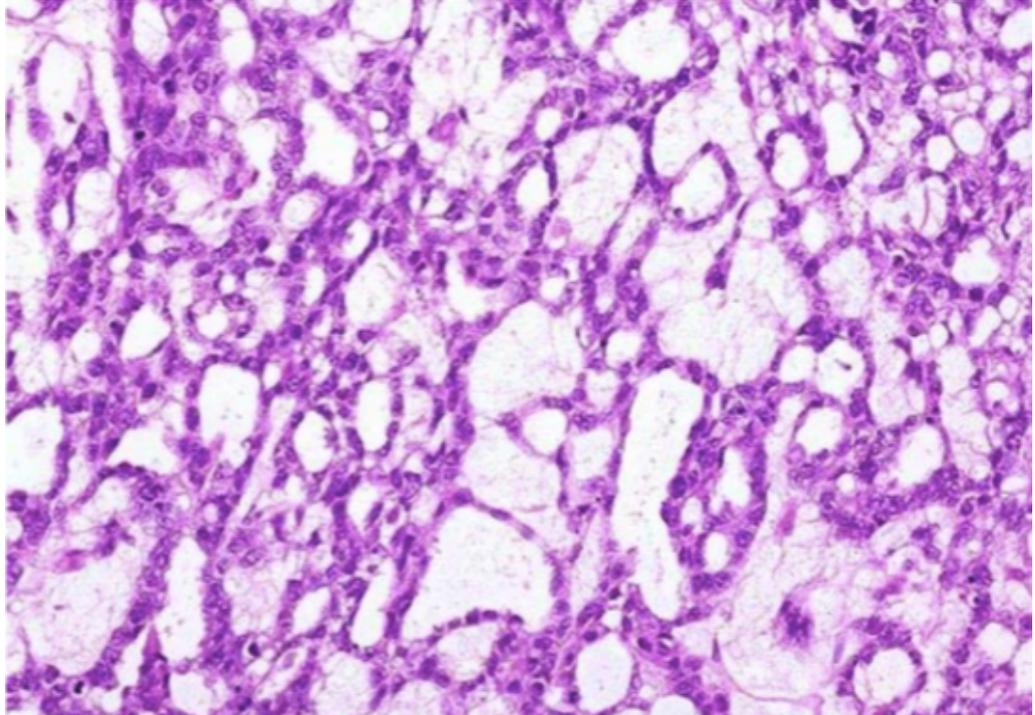
**Histologie** meist epitheliale Zellverbände  
kompakt, tubulär, papillär  
undifferenzierte, große Tumorzellen  
Tumormarker: Cytokeratin, CD30



## Dottersacktumor

**Makroskopie** schleimige Konsistenz

**Histologie** mikrozystisch, myxomatös  
Schiller-Duval-Körper (Blutgefäße)  
Tumormarker: Cytokeratin, AFP



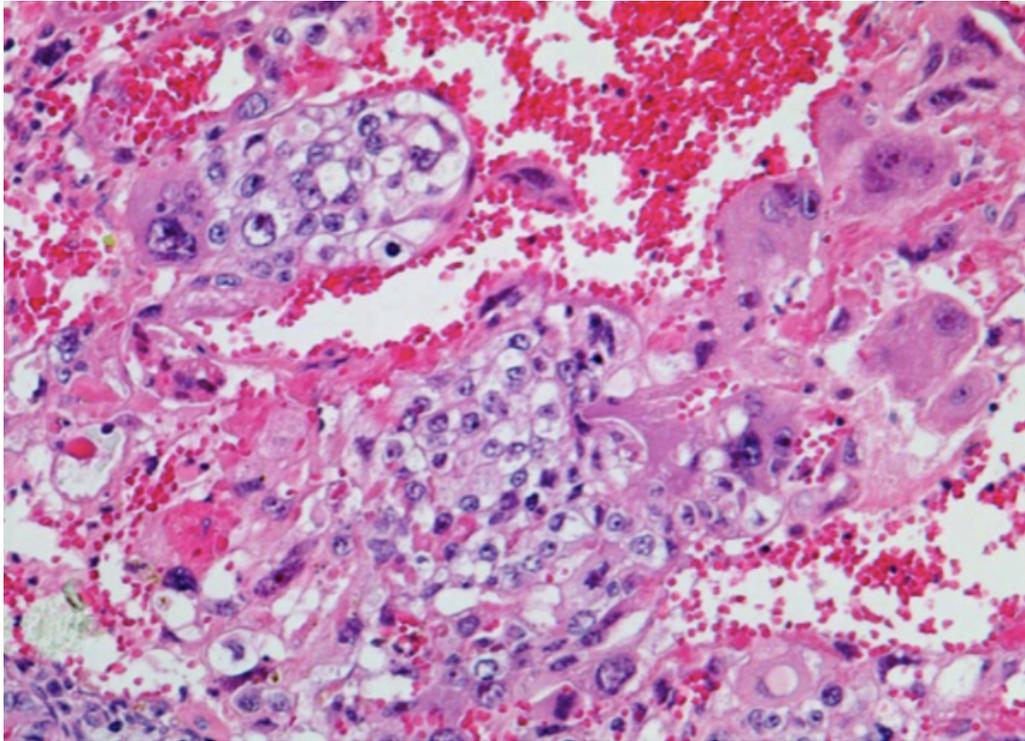
Schiller-Duval-Körperchen

## Chorionkarzinom

hoher Malignitätsgrad  
häufig Mischtumore

**Makroskopie** Hämorrhagien

**Histologie** zytotrophoblastäre Zellen & synzytiotrophoblastäre Riesenzellen (biphasische Gestalt)  
Tumormarker:  $\beta$ -HCG



## Teratom

**Makroskopie** oft zystisch  
Mischanteile oder differenziertes Gewebe  
knorpelharte Anteile



**Histologie**

Haut, Bronchialschleimhaut, Darmschleimhaut, Knorpel, Knochen, Muskulatur, Nerven...

