

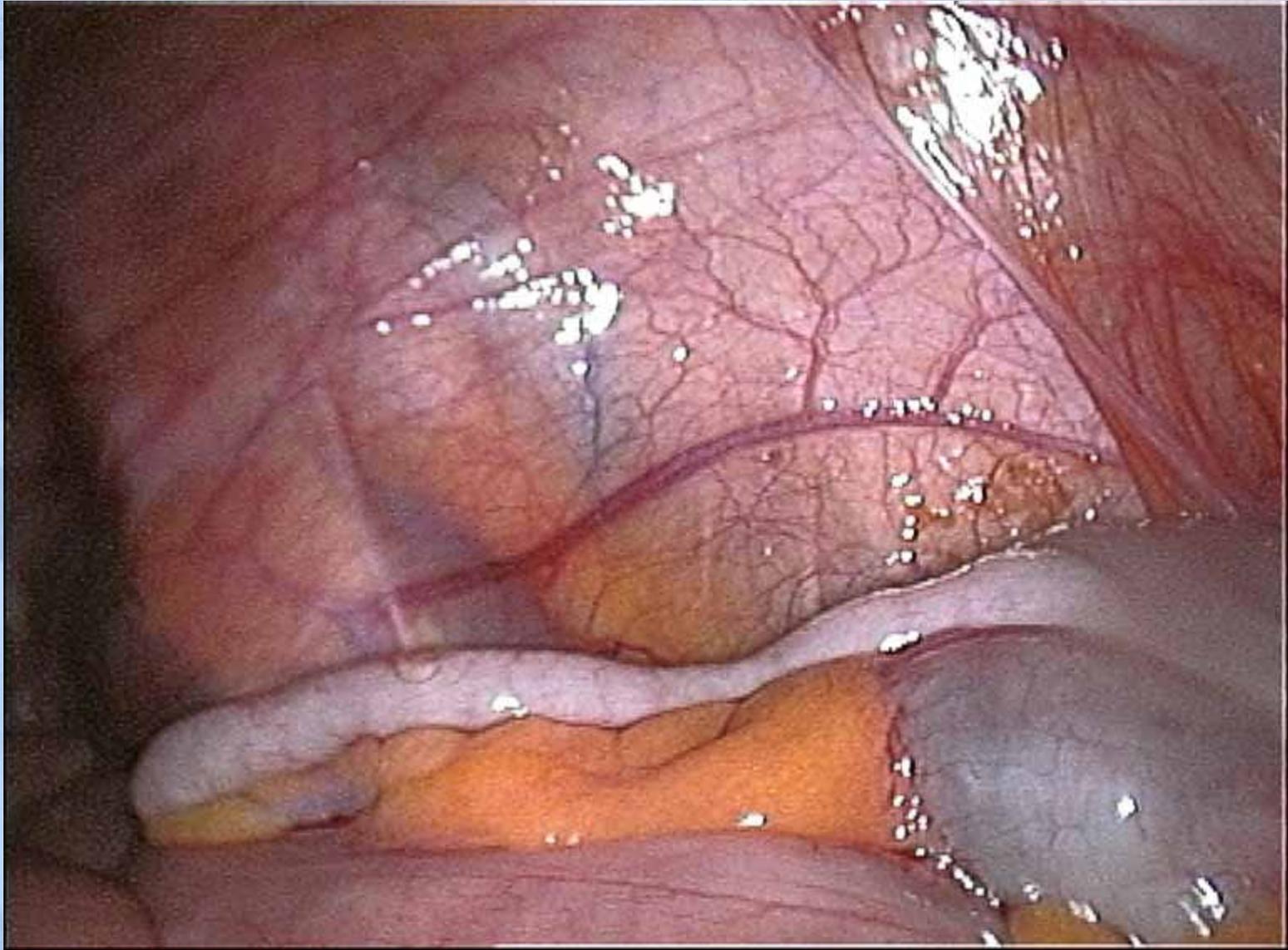


Spezielle Pathologie des unteren Gastrointestinaltraktes

PD Dr. Udo Kellner

Erkrankungen der Appendix

Unter den Erkrankungen der Appendix spielt insbesondere die **akute Appendizitis** - eine herausragende Rolle; sie ist nach wie vor der häufigste Grund für eine akute operative Intervention im Bauchbereich. Bei der Appendizitis kann es über verschiedene Entzündungsstadien rasch zur **Perforation** und **Peritonitis** kommen. Fehlbildungen sowie tumoröse Erkrankungen der Appendix sind dagegen ausgesprochen selten.



Appendix *in situ*

Anatomie Appendix

- vom Zökum abgehend
- ist durchschnittlich 6 bis 10 cm lang und weniger als 1 cm im Durchmesser
- in seltenen Fällen können auch 35 cm Länge oder ein Durchmesser bis zu 3 cm erreicht werden
- die Appendixlichtung wird zum größeren Teil durch eine klappenartige Schleimhautfalte verschlossen (Gerlach-Klappe)
- verfügt über ein eigenes Mesenterium (Mesoappendix)
- die anatomische Lage ist variabel und spielt insbesondere in der Chirurgie eine größere Rolle.
- mikroskopisch entspricht der Appendixwandaufbau weitgehend der des Kolon
- in der Lamina propria liegen zahlreiche Lymphfollikel vorliegen
- in der (tiefen) Schleimhaut finden sich zahlreiche neuroendokrine Zellen
- die Lymphabflusswege haben Anastomosen zwischen ileozökalen und retroperitonealen Lymphgefäßen

Physiologie Appendix

- Die Appendix ist insbesondere für die **immunologische Funktion** des Darmes von Bedeutung
- Das lymphatische Gewebe besitzt einen hohen Anteil an T-Lymphozyten (50 %)
- Die Appendix füllt und leert sich in unregelmäßigen Zeitabständen, wobei von der Spitze zur Basis peristaltische Wellen verlaufen

Fehlbildungen der Appendix

- **Fehlbildungen** der Appendix sind **sehr selten**; in erster Linie kommen
 - **Agenesien** und
 - **Duplikaturen** vor
- **Gewebsheterotopien** in der Appendix sind gleichfalls selten, es wurden
 - Magen
 - Ösophagus
 - Ileumschleimhaut und
 - Pankreasheterotopien beschrieben
- im Rahmen eines Situs inversus sind **Lageanomalien** möglich, dies kann zu einer linksseitigen Appendizitis führen
- echte Divertikel und Pseudodivertikel sind selten
- Wie im Darm kommt auch ein Involvulus vor

Entzündungen der Appendix

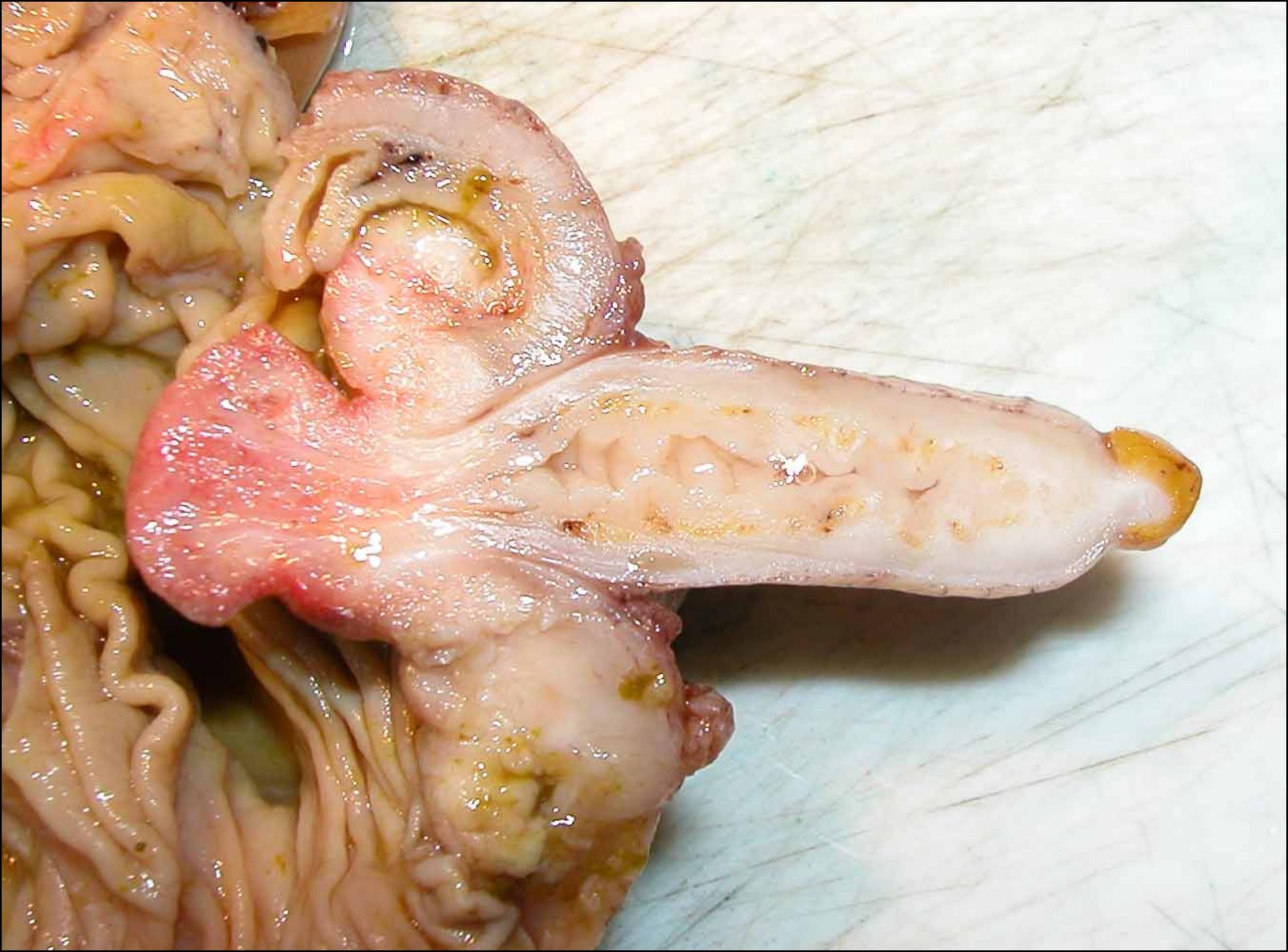
Epidemiologie:

- Die Inzidenz der akuten Appendizitis ist in der westlichen Welt **rückläufig**:
 - 1969: 279 pro 100 000 Einwohner
 - 1989: 150 pro 100 000 Einwohner
 - Ursachen für diesen Rückgang sind u. a. eine strengere Indikationsstellung zur Operation
- Frauen sind bis zu 2-mal häufiger betroffen als Männer, die schwereren Fälle mit Perforation, Gangrän und Phlegmone kommen allerdings bevorzugt bei Männern vor
- Altersgipfel im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt

Entzündungen der Appendix

Ätiopathogenese:

- Die Ursachen einer Appendizitis sind **vielschichtig**
- begünstigend wirken **Stenosen der Appendixlichtung** (angeboren, funktionell oder durch mechanische Hindernisse: Kotsteine, Tumoren, Fremdkörper)
- selten Involvulus
- **träge Peristaltik** und **Lageanomalien** (Stase des Darminhalts)
- Aus der **Stase** resultiert:
 - eine erhöhte Spannung der Darmwand mit einer Abklemmung von Venen
 - sekundäre Behinderung der arteriellen Blutzirkulation und ggf. einer ischämischen **Beschädigung der Schleimhaut**
 - der retinierte Darminhalt bildet einen Nährboden für **Bakterien**, die in die Darmwand einwandern und eine **akute** Entzündung auslösen
- weitere mögliche Ursachen sind
 - **Oxyuriasis**
 - **Toxische** (u. a. durch nichtsteroidale Antirheumatika/NSAR)
 - **direkte mechanische Schleimhautschädigungen** als unmittelbare Ursache einer Entzündung sind dagegen seltener.



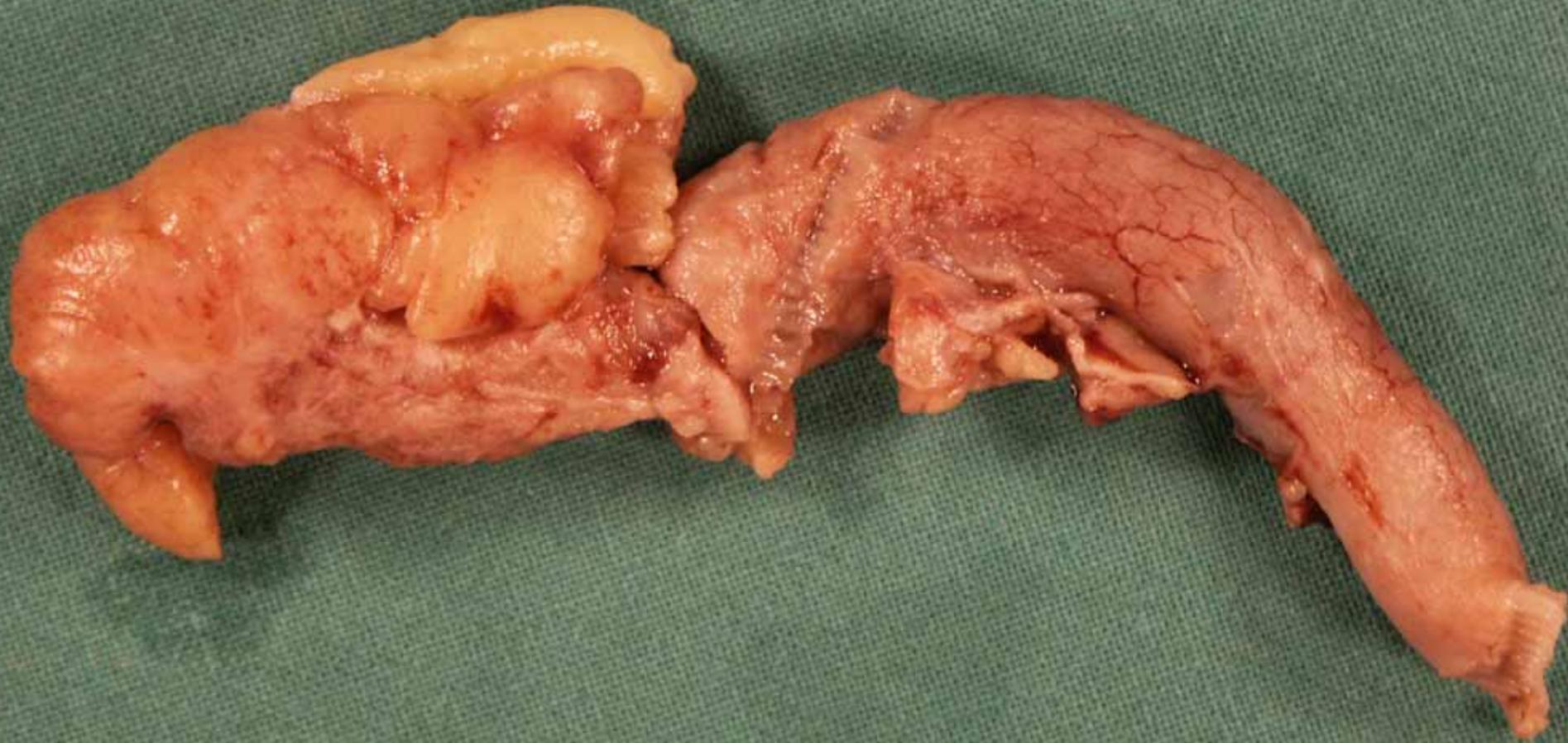
Entzündungen der Appendix

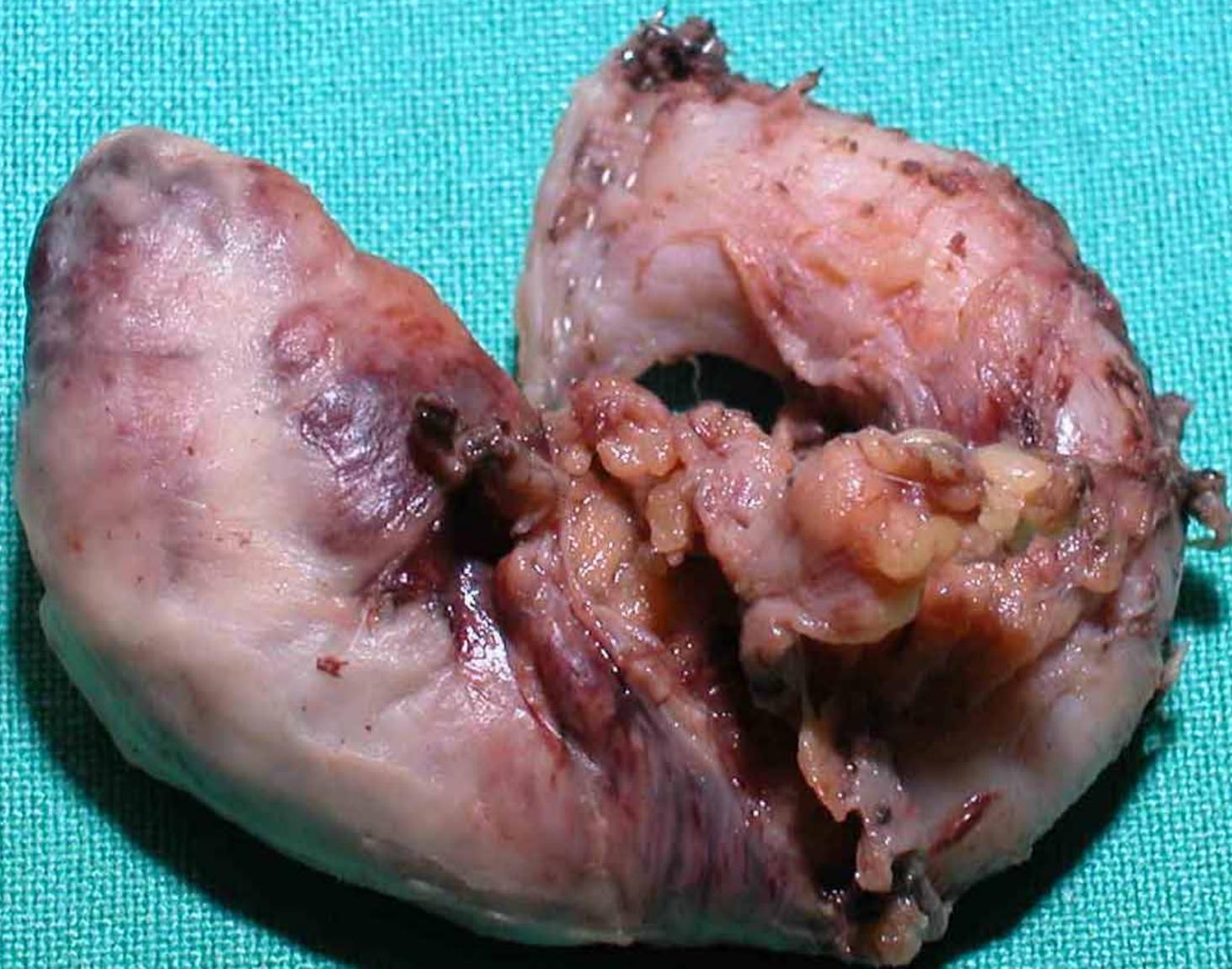
Morphologie:

Die morphologischen Veränderungen bei einer akuten Appendizitis sind **zeitabhängig**:

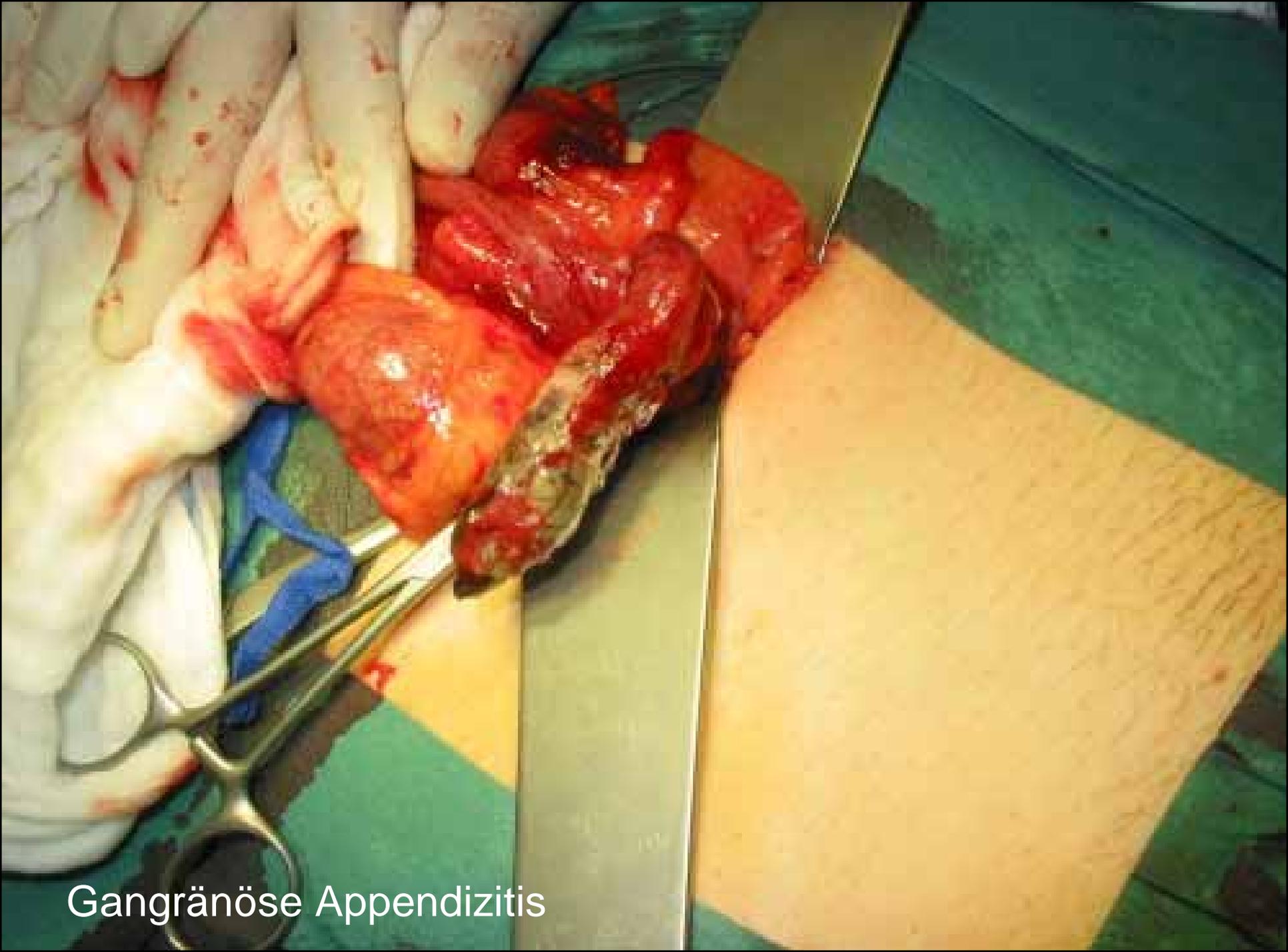
- **Appendizitischer Primäraffekt (6 Stunden):**
 - vermehrte Gefäßzeichnung im Bereich der Serosa
 - geringe granulozytäre Infiltrate in der Schleimhaut mit Erosionen
- **Phlegmonöse Appendizitis (12 Stunden):**
 - Serosa fibrinös-granulozytär belegt (makroskopisch rahmig-gelb)
 - im Appendixlumen findet sich Eiter
 - Histologisch durchsetzt das granulozytäre Infiltrat phlegmonös alle Wandschichten
- **Ulzerös-phlegmonöse Appendizitis (24 Stunden):**
 - multiple Schleimhautdefekte
 - Zusätzlich zur phlegmonösen Appendizitis ausgedehnte Ulzera
- **Abszedierte Appendizitis (48 Stunden):**
 - makroskopisch auf Querschnitten der Appendix einschmelzende Eiterherde
 - diese mikroskopisch einschmelzende fibrinös-eitrig Herde
- **Gangränöse Appendizitis (72 Stunden):**
 - Appendix schwarz-rot bis grau-grün verfärbt
 - der Inhalt stinkt
 - Perforationen der Appendixwand können ggf. bereits mit bloßem Auge erkannt werden
 - Histologisch: ausgedehnte Nekrosen z. T. mit Wanddefekten

appendizitischer Primäraffekt

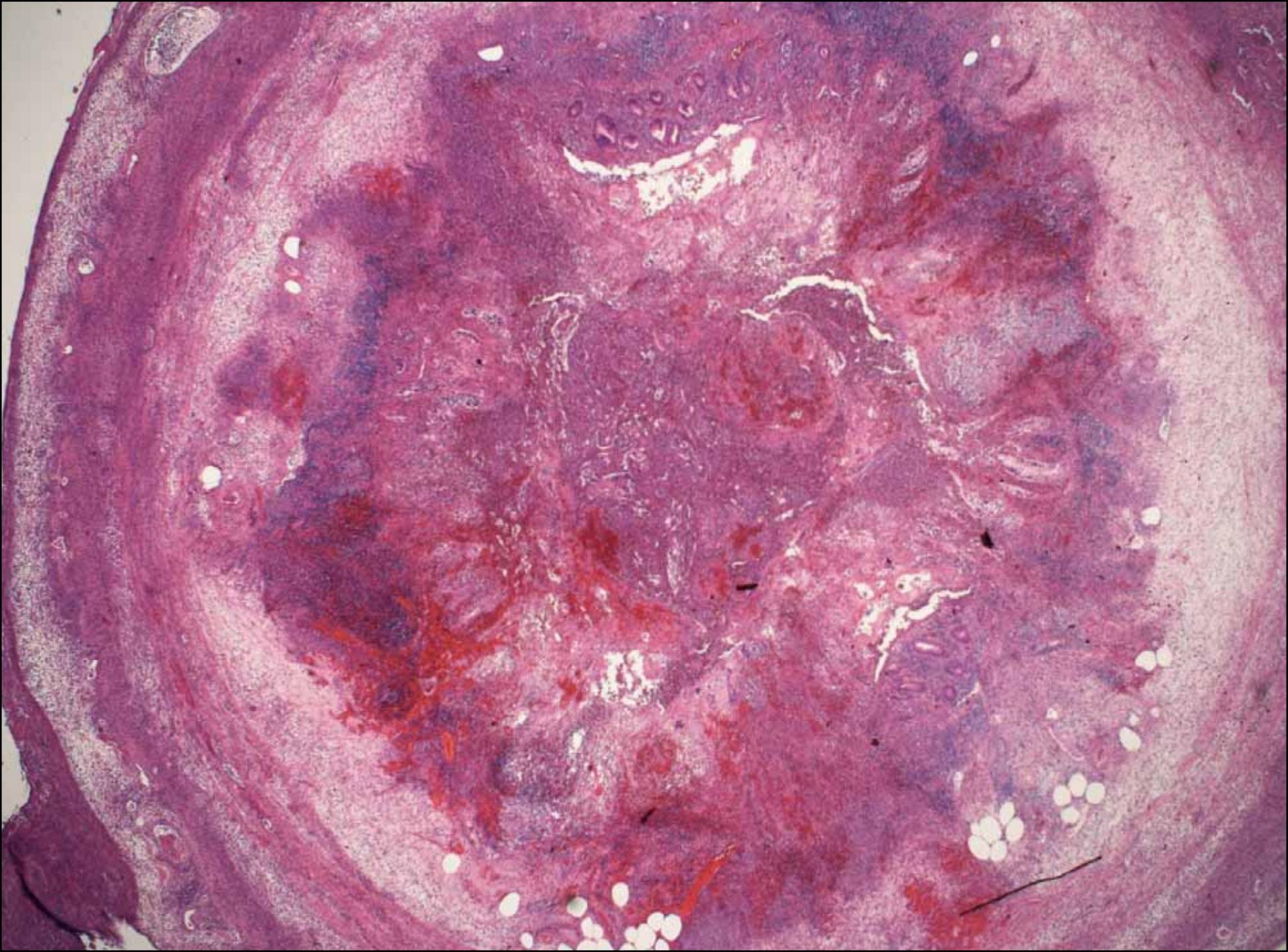


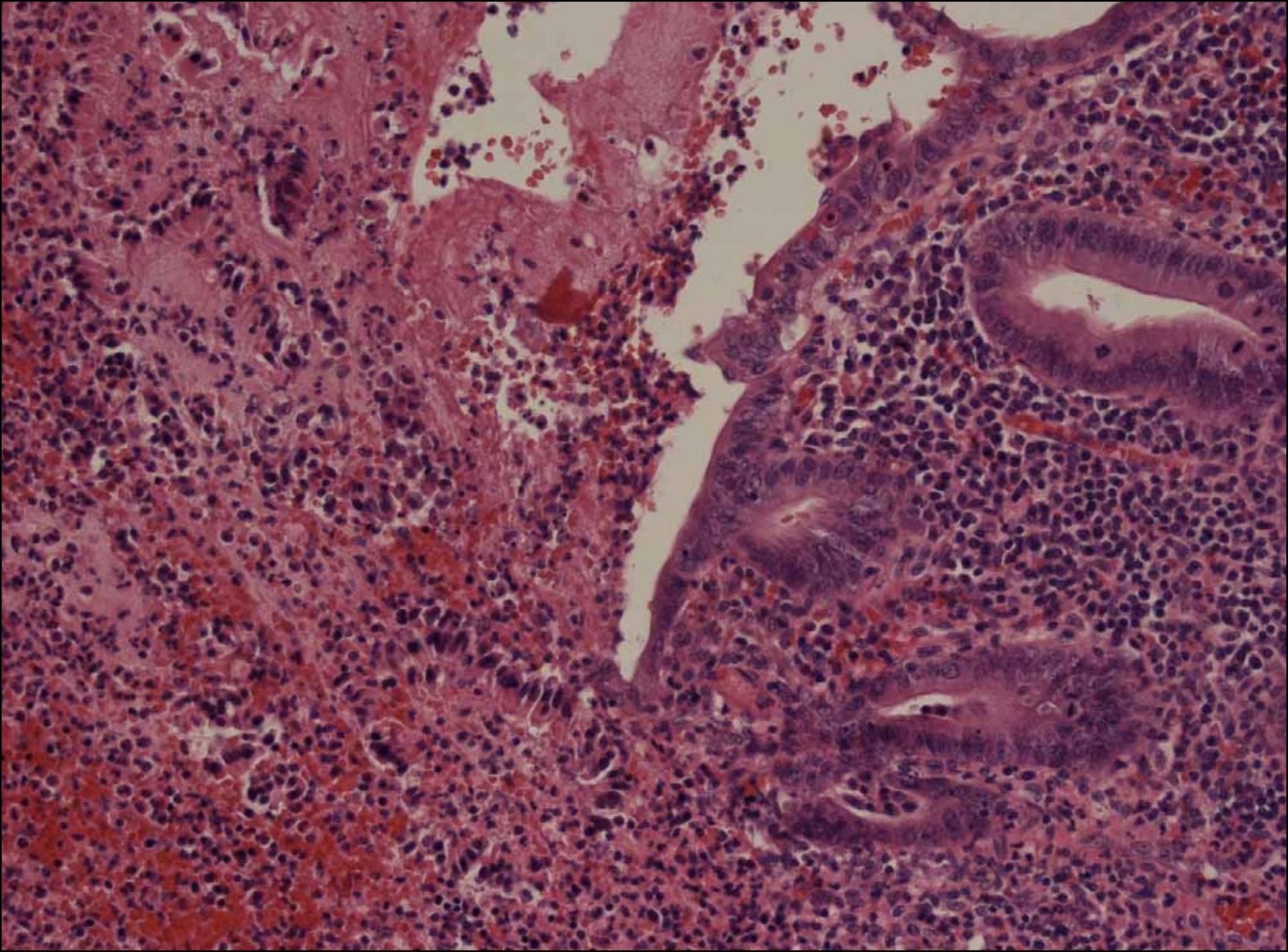


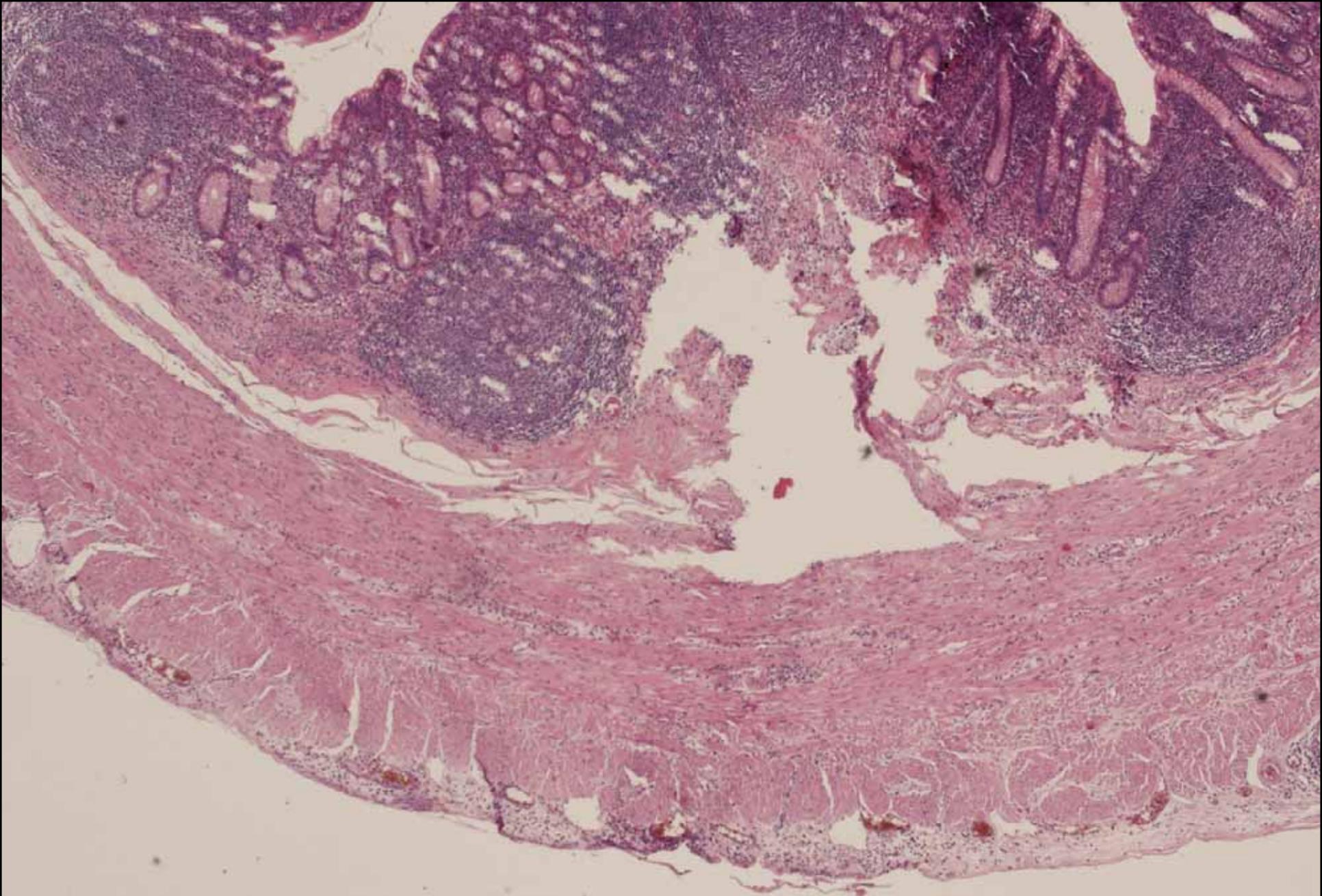
Abszedierte Appendizitis (48 Stunden)

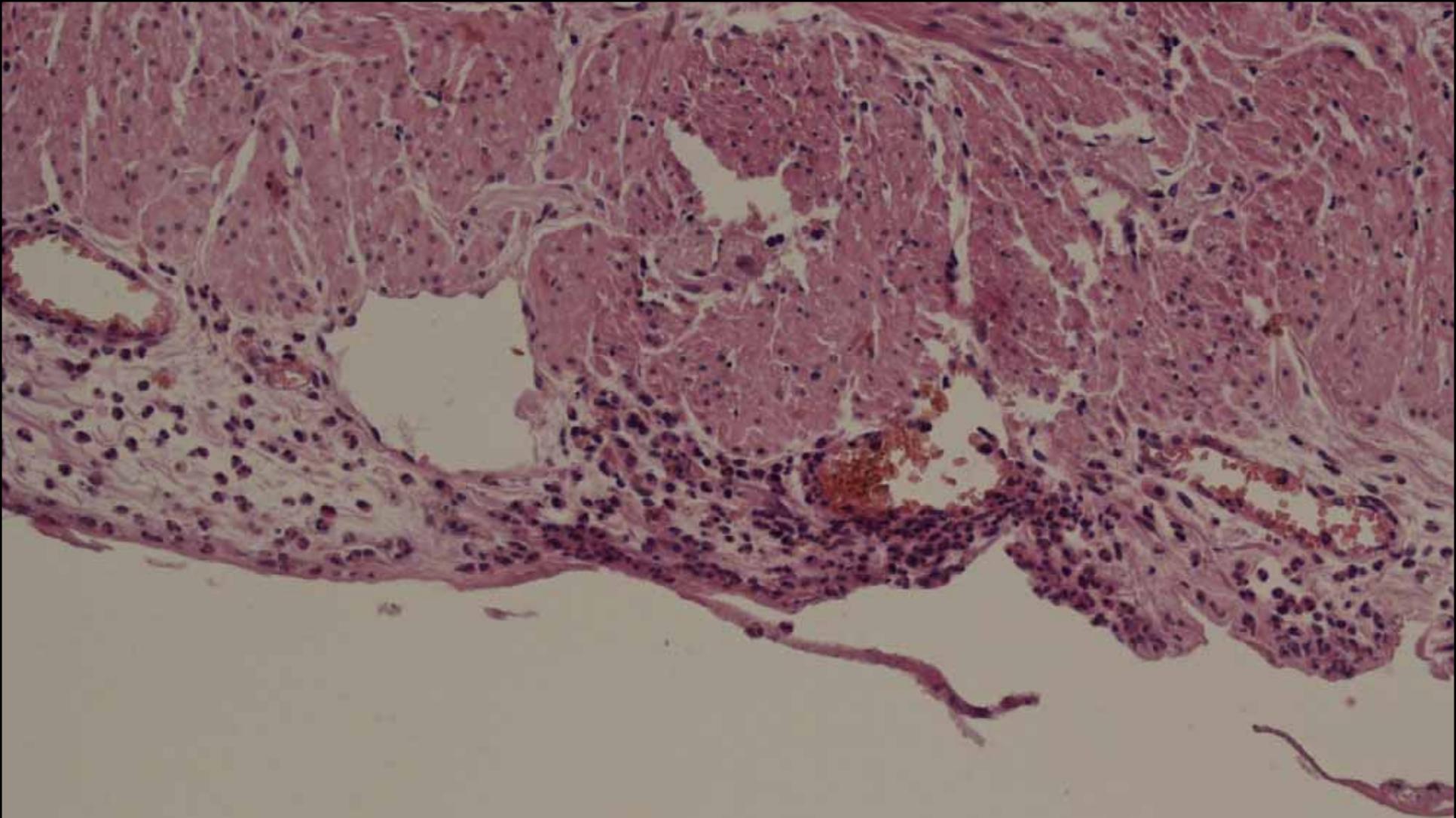


Gangränöse Appendizitis









Entzündungen der Appendix

Klinische Aspekte und Komplikationen:

- Klinische Symptome der akuten Appendizitis sind
 - Appetitlosigkeit
 - Übelkeit
 - rechtsseitige Unterbauchschmerzen
 - die Leukozytenzahl ist in der Regel erhöht

Merke

Die Perforation ist die häufigste Komplikation

- Perforation in ca. 10--20% der Fälle
- im Kindesalter mit 35--47% aller Erkrankungen häufiger
- Folgen der Perforation:
 - **Peritonitis**
 - **periappendizitische Abszesse** oder **Empyeme**
 - selten ist eine sog. **Spontanamputation der Appendix** bei kompletter Gangrän
 - selten Verschleppung bakterienhaltigen thrombotischen Materials aus der Vene des Mesenteriolums in die Pfortader: **Leberabszess**

Entzündungen der Appendix

Chronische rezidivierende Appendizitis

- histologisch schwer zu diagnostizieren, da bereits physiologischerweise ein kräftiges lymphatisches Gewebe in der Appendix vorhanden ist.
- Klinisch kennzeichnend: wochen- bis monatelang persistierende appendizitische Symptomatik

Morphologie:

- Histologisch: vermehrt Plasmazellen und Histiozyten in der Lamina propria
- im Krankheitsverlauf Fibrosierung der Appendix, auch die Appendixumgebung kann vernarben

Sonderformen der Appendizitis

- Bei der **infektiösen Mononukleose** kann die Appendixschleimhaut miterkranken
- **Masernappendizitis:** Kennzeichnend sind hier sog. Warthin-Finkeldey-Riesenzellen (histiozytäre Riesenzellen mit zahlreichen traubenförmig gelagerten Kernen)
- **Granulomatöse Appendizitiden:** Im Rahmen mehrerer Erkrankungen:
 - Tuberkulose
 - Morbus Crohn
 - Sarkoidose
 - Yersiniose
 - Wurmerkrankungen (Schistosomiasis)
 - bei Pilzkrankungen
 - im Rahmen einer Fremdkörperreaktion
- **Oxyuriasis:**
 - Die Enterobiasis ist die häufigste Parasitose in unseren Breiten
 - Oftmals finden sich Oxyuren bei der Appendektomie als Nebenbefund oder als **mitverursachender** Auslöser der klinischen Symptomatik
 - Übertragen werden Oxyuren (Madenwürmer) durch das Verschlucken infektiöser Eier
 - Innerhalb von 1- 4 Wochen entwickeln sich adulte Würmer
 - Die Infektionsrate von Kindern soll bei 20--30 % liegen



Oxyuriasis

Differenzialdiagnosen der Appendizitis

Neurogene Appendikopathie:

- bei der neurogenen Appendikopathie finden sich **neuromartige** Vermehrung von peripheren Nervenzellen in der Appendixwand
- die Klinik ist ähnlich der der akuten Appendizitis
- histologisch: Protein S100 positiv

Mukozele:

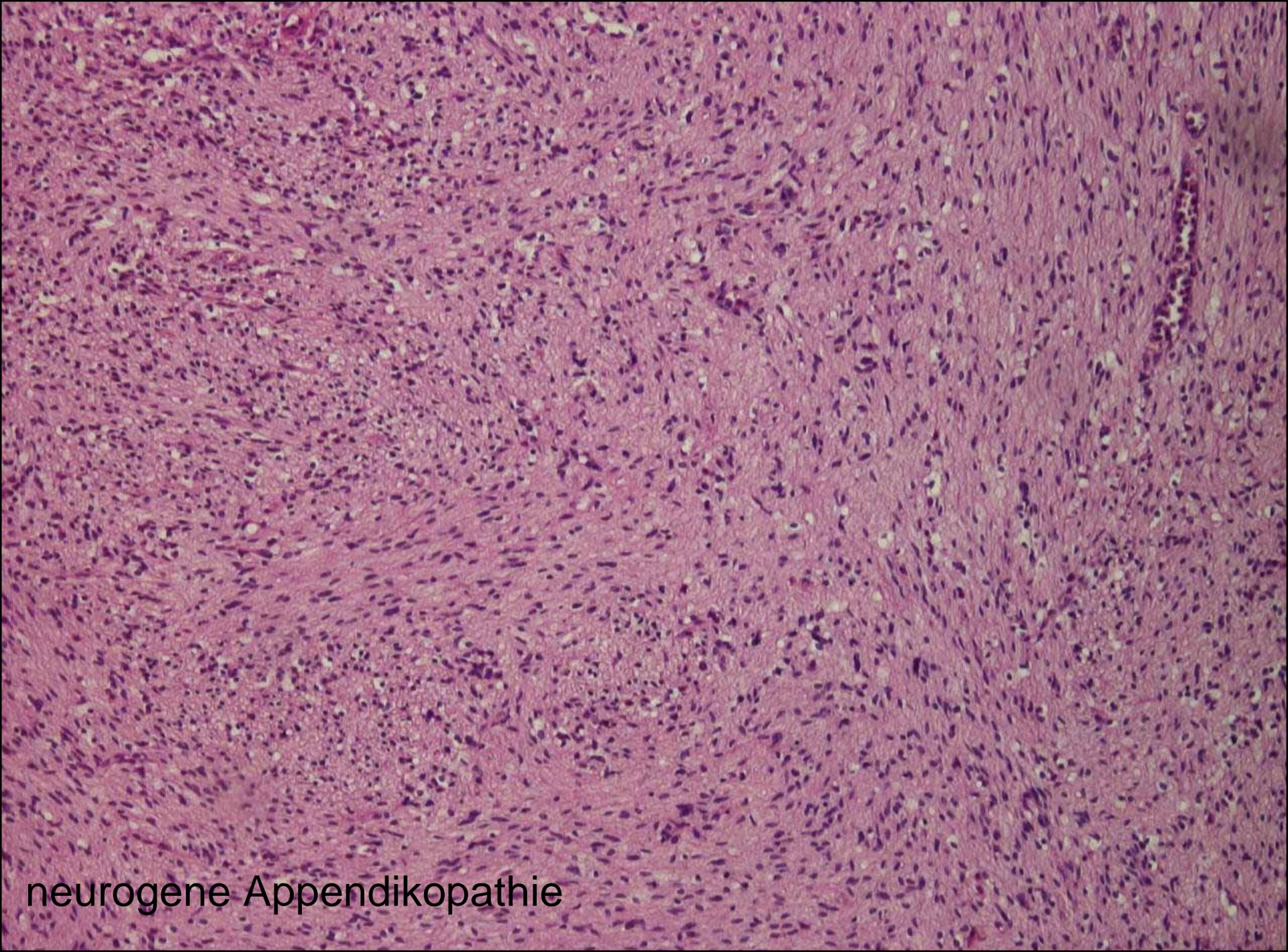
- eine partielle oder vollständige Auftreibung der Appendix infolge einer **Schleimansammlung** wird als Mukozele bezeichnet
- die Mukozele kann eine akute Appendizitis imitieren
- bei 0,2--0,3% der chirurgisch entfernten Appendizes findet sich eine Mukozele
- jeder 4. Fall soll asymptomatisch verlaufen
- eine Komplikation gut o. bösartiger muzinöser Appendixtumoren ist das Pseudomyxoma peritonei

Merke

Hinter einer Mukozele der Appendix verbergen sich nicht selten schleimbildende benigne oder maligne Tumoren



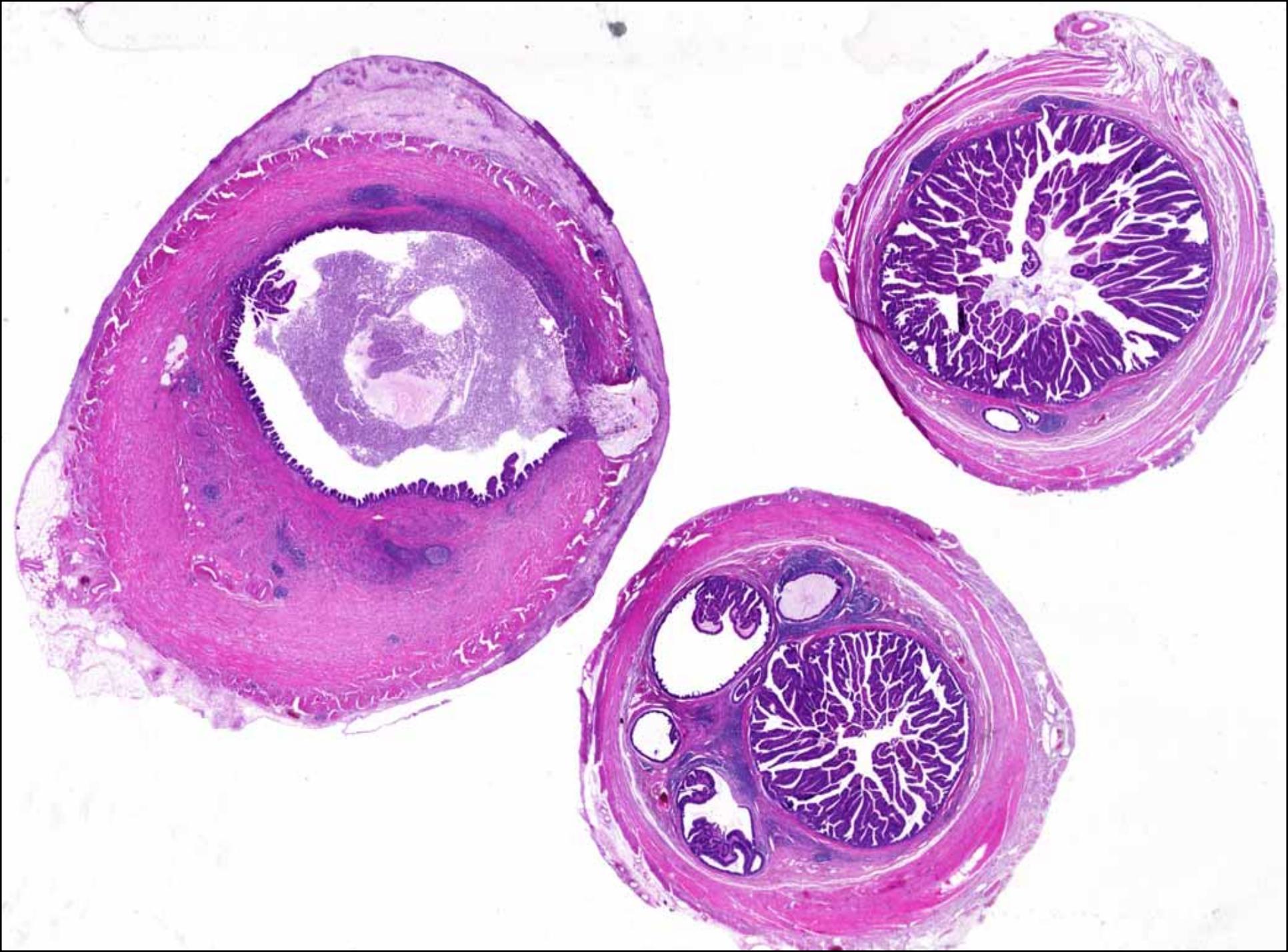
neurogene Appendikopathie



neurogene Appendikopathie



muzinöses Zystadenokarzinom der Appendix



Gutartige Tumoren der Appendix

- **Muzinöse Adenome**

- sind schleimbildende Tumoren und eine mögliche Ursache einer Mukozele
- bei Mukozele wird von einem **muzinösen Zystadenom** gesprochen
- bei Perforation kann es zu einem Pseudomyxoma peritonei kommen.

- **Tubuläre und tubulo-villöse Adenome**

- können nicht nur im Kolon, sondern auch in der Appendix auftreten
- sind in der App. ausgesprochen selten. Biologisch unterscheiden sich diese Tumoren nicht von denen im Kolon

Neuroendokrine Tumoren (NET)

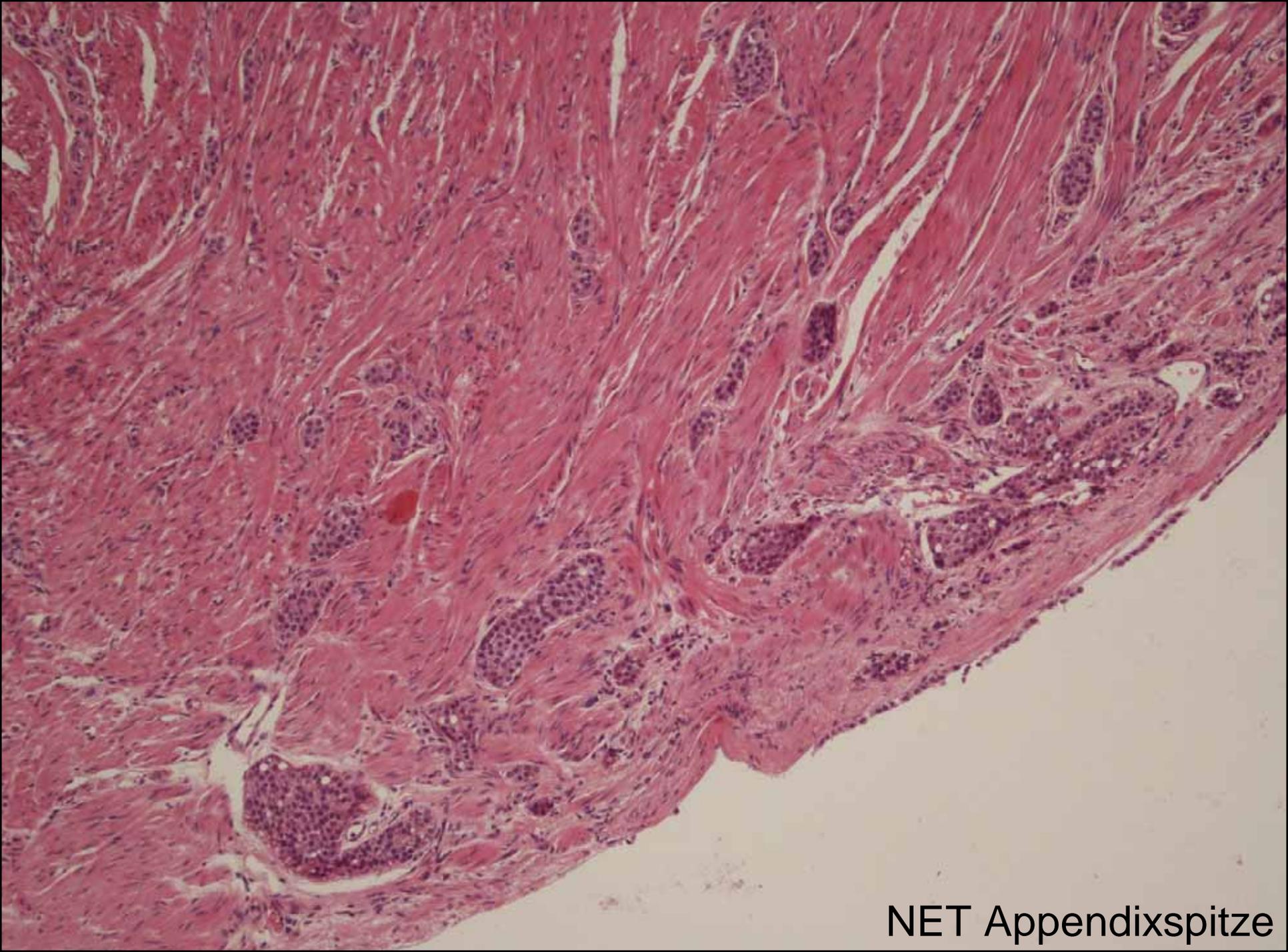
- die **häufigsten Tumoren** der Appendix (früher Karzinoide)
- sie werden in 0,06- 0,7% der operativ entfernten Appendizes gefunden
- die ist Appendix häufigster Ausgangsort neuroendokriner Tumoren (45%)
- sie sind in der Regel benigne
- Größe meist weniger als 2cm
- häufig bilden die Tumorzellen **Serotonin** oder seltener **Enteroglukagon**, sie können aber auch endokrin stumm bleiben
- das biologische Verhalten der Tumoren ist von der
 - **Größe**
 - **Ausbreitung**
 - **Differenzierungsgrad**
 - **mitotischen Aktivität** abhängig
- eine klassische Appendektomie genügt in der Regel als Therapie der Wahl
- **maligne NET** metastasieren am häufigsten in der Leber
- hormonbildende NET's werden meist erst durch die Metastasen in der Leber **symptomatisch**, da die Hormone dann nicht mehr über die Pfortader in der Leber abgebaut werden können.

Neuroendokrine Tumoren (NET)

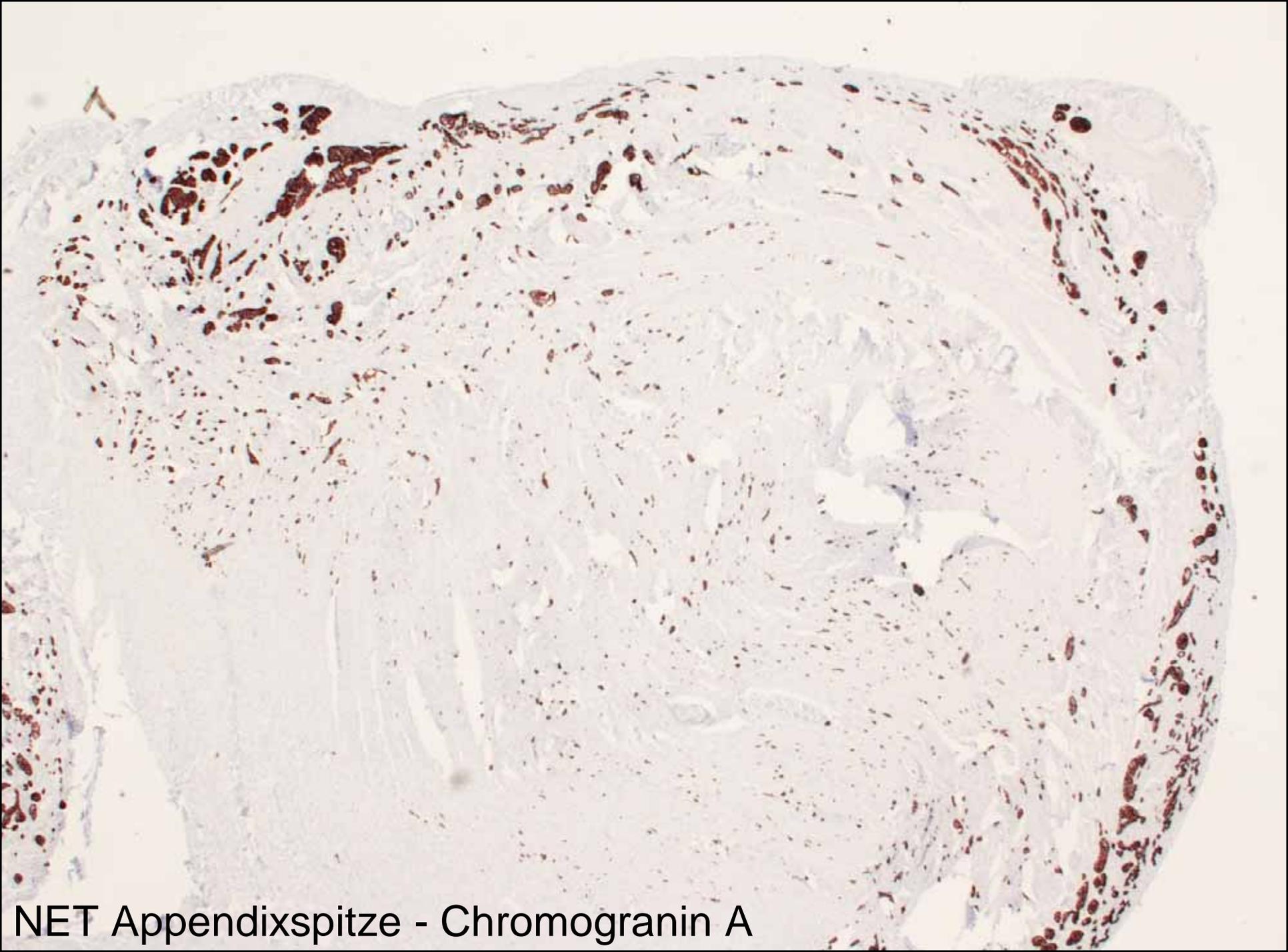
Gruppierung neuroendokriner Tumoren der Appendix		
Verhalten	Histologie	Größe
benigne	gut differenziert ohne Infiltration der Mesoappendix, meist Serotonin bildend	< 2cm
benigne oder niedrig maligne	gut differenziert mit Infiltration der Mesoappendix, meist Serotonin bildend	> 2cm
niedrig maligne	hormoninaktiv, tiefe Infiltration der Mesoappendix oder jede Tumorgöße mit Karzinoid-Syndrom	> 3cm
hoch maligne	wenig differenziert, hormonaktiv/-inkativ	jede



NET Appendixspitze



NET Appendixspitze



NET Appendixspitze - Chromogranin A

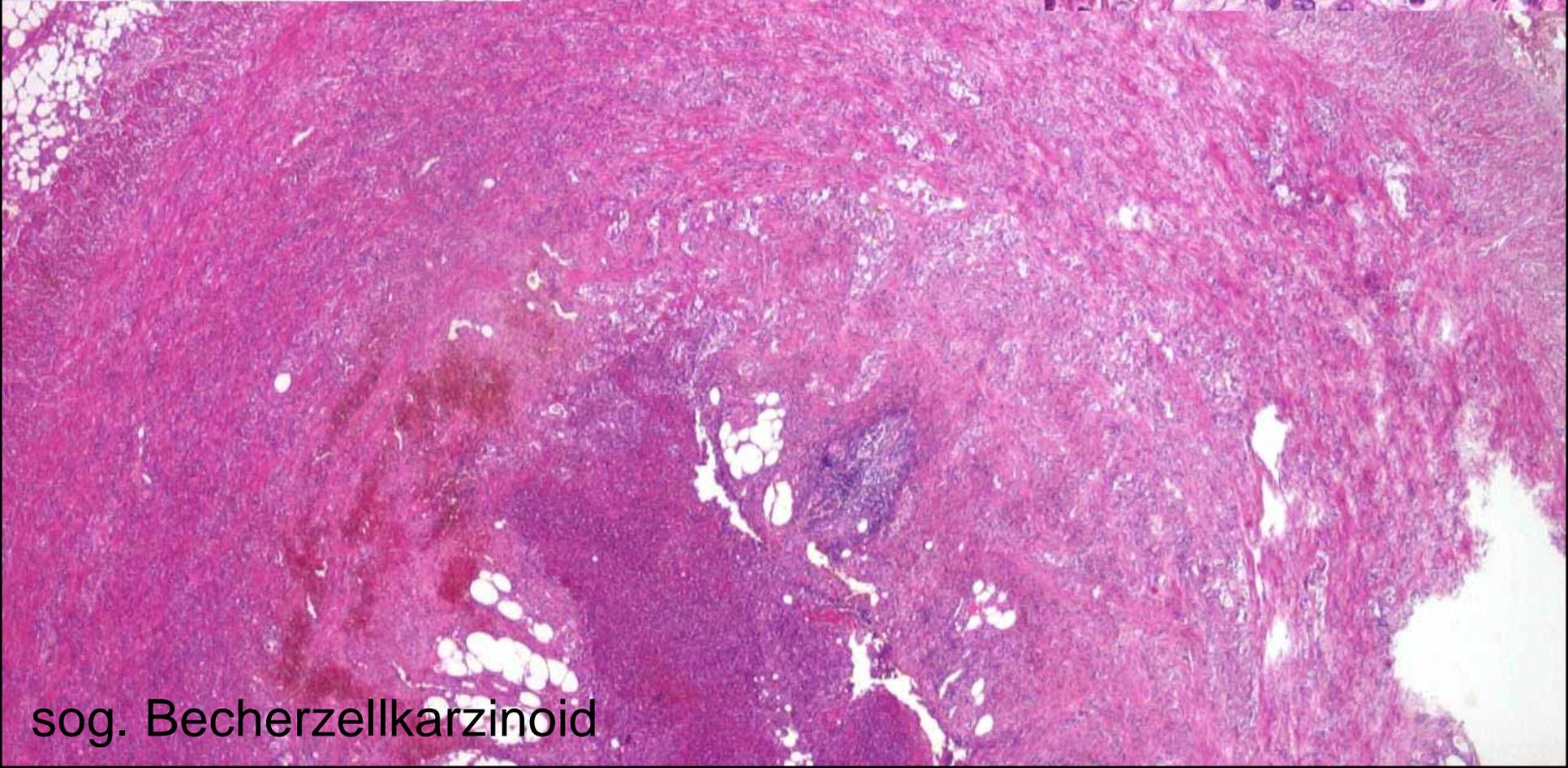
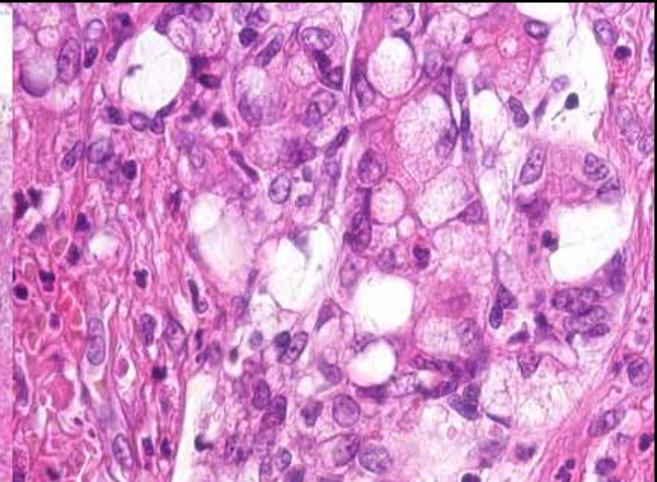
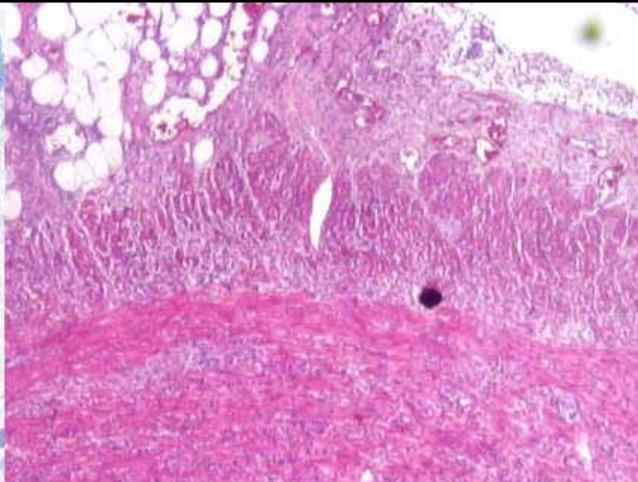
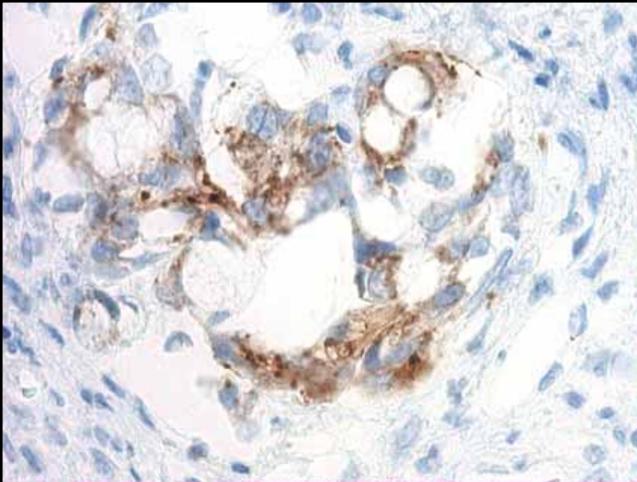
Maligne Tumoren der Appendix

Appendixkarzinome:

- Appendixkarzinome sind sehr selten
- die jährliche Inzidenz liegt bei 0,2 pro 100 000 Einwohner
- histologische Typen:
 - Adenokarzinom vom Kolontyp
 - muzinöses Adenokarzinom
 - muzinöse Zystadenokarzinom
 - Siegelringzellkarzinom
- das Appendixkarzinom wird als Sondervariante des Kolonkarzinoms bewertet und entsprechend therapiert
- die 5-Jahres-Überlebensrate hängt vom Tumorstadium ab:
 - im Frühstadium können alle Patienten geheilt werden
 - in einem späten Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 6%

Becherzellkarzinoid:

- seltener Appendix-typischer Tumor mit **neuroendokriner Differenzierung** sowie Ausbildung von Becherzellen und muzinösen Tumorzellen
- Trotz der neuroendokrinen Differenzierung und des Namens **nicht** mit klassischen NET's verwechseln, da seine **Prognose deutlich schlechter** ist!
- dieser Tumor wächst charakteristischerweise nicht in der Schleimhaut, sondern in der **Submukosa**
- kann Schleimseen ausbilden
- Lokalrezidive sind häufig

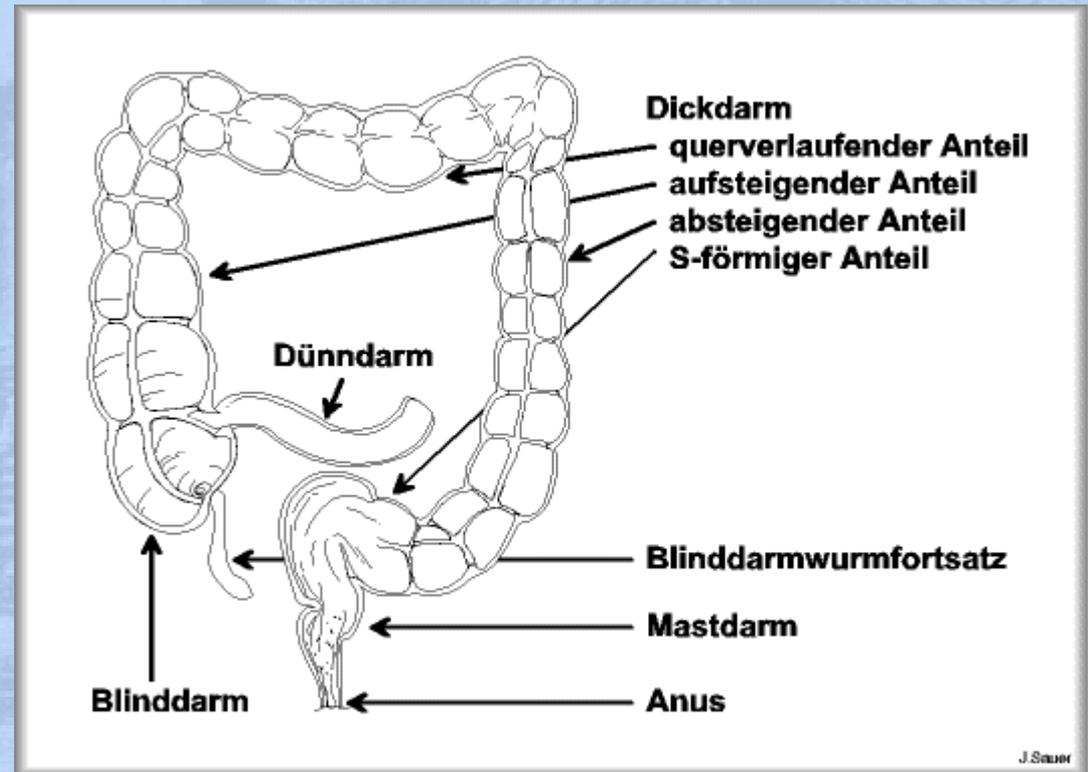


sog. Becherzellkarzinoid

Erkrankungen des Dickdarms

Anatomie:

- der Dickdarm bildet das Abschlussystem des Intestinaltraktes
- er ist gegliedert in
 - Coecum
 - Colon ascendens
 - Colon transversum
 - Colon descendens
 - Colon sigmoideum
 - Rektum
 - Analkanal
- Histologisch unterscheidet sich der Dickdarm vom Dünndarm durch **das Fehlen der Zotten**
- Paneth-Körnerzellen sind in der Regel ebenfalls nicht enthalten



Erkrankungen des Dickdarms

Physiologie:

Funktionell ist das Kolon als

- Aufbereitungs-
- Aufbewahrungs- und
- Ausscheidungsorgan nicht resorbierbarer Nahrungsbestandteile von Bedeutung
- im Kolon wird Wasser resorbiert
- die speziell angeordnete Muskulatur sowie der Musculus sphincter ani internus sowie der willkürlich innervierte äußere Sphinkter sind für die KOTAusscheidung zuständig
- eine weitere bedeutende Funktion ist die immunologischen Auseinandersetzung mit Bakterien, Viren und Nahrungsbestandteilen

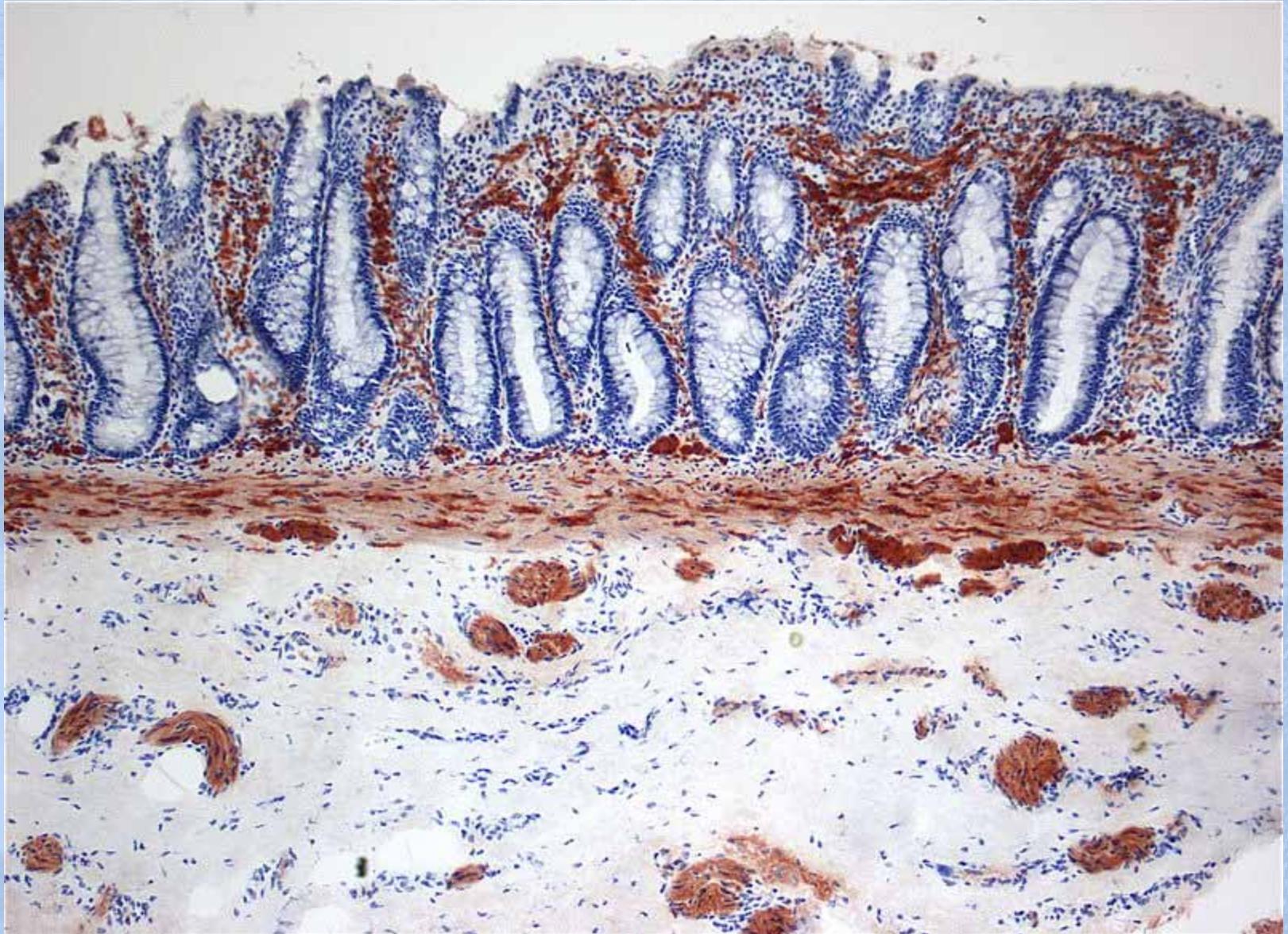
Fehlbildungen des Dickdarms

- angeboren oder erworben
- die häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Dickdarms betreffen den **anorektalen Bereich** (anorektale Stenosen und Atresien), diese Erkrankungen sind eine Domäne der Säuglings-/Kinderchirurgie
- Angeborene Störungen der kolorektalen Innervation (wichtigster Vertreter: **Morbus Hirschsprung**) gehen gleichfalls mit Veränderungen der Darmgestalt einher (Megakolon)
- Unter den erworbenen Fehlbildungen des Dickdarms spielt insbesondere die **Divertikulose** mit ihren Komplikationen (Entzündung, Perforation, Fistelbildung) eine entscheidende Rolle

Funktionsstörungen des Dickdarms

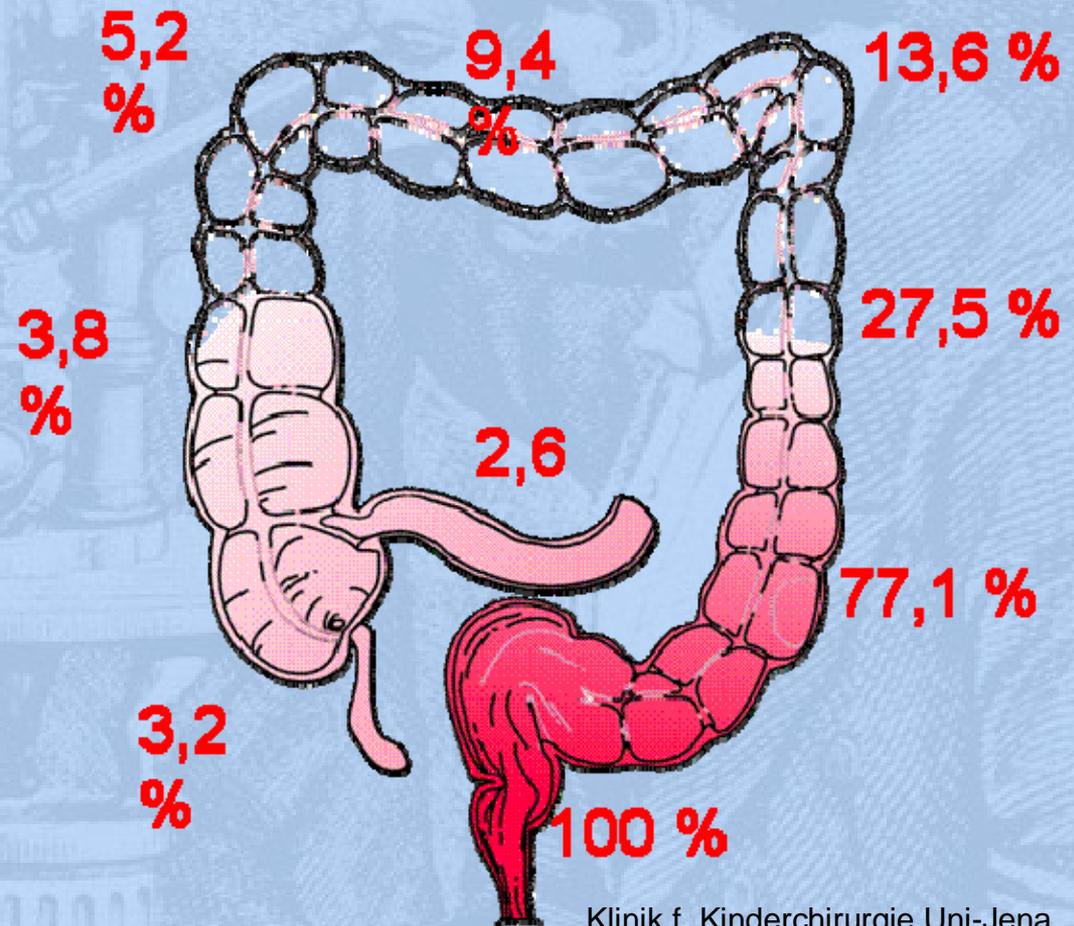
Morbus Hirschsprung:

- **Aganglionose** es fehlen Ganglienzellen des intramuralen Plexus-Meissner und/oder myentericus/Auerbach
- bevorzugt ist das **Rektum** betroffen
- als Reaktion auf den Ganglienverlust kommt es zu einer **Hypertrophie** cholinergischer Nervenfasern, mit **spasmogener Wirkung** und funktioneller Stenose des betroffenen Darmabschnitts
- Oral der Stenose entwickelt sich konsekutiv ein Megakolon (**Megacolon congenitum**)
- Jungen sind viermal häufiger als Mädchen betroffen
- Inzidens ca. 1 Erkrankungsfall auf 1000--30 000 Geburten
- in selteneren Fällen kann bei schwächerer Ausprägung der Aganglionose die Symptomatik **erst im Erwachsenenalter** manifest werden
- die Sicherung der Erkrankung ist schwierig und kann histologisch nur durch Vollwandbiosien o. Wandresektate mit Spezialuntersuchungen zur Darstellung parasymphischer Nervenzellen erfolgen (Acetylcholinesterase – Enzymhistochemie oder Protein S-100–Immunhistochemie)
- die Therapie der Wahl ist eine Resektion des aganglionären Darmsegmentes



Acetylcholinesteraseaktivität (Braunfärbung)

Morbus Hirschsprung



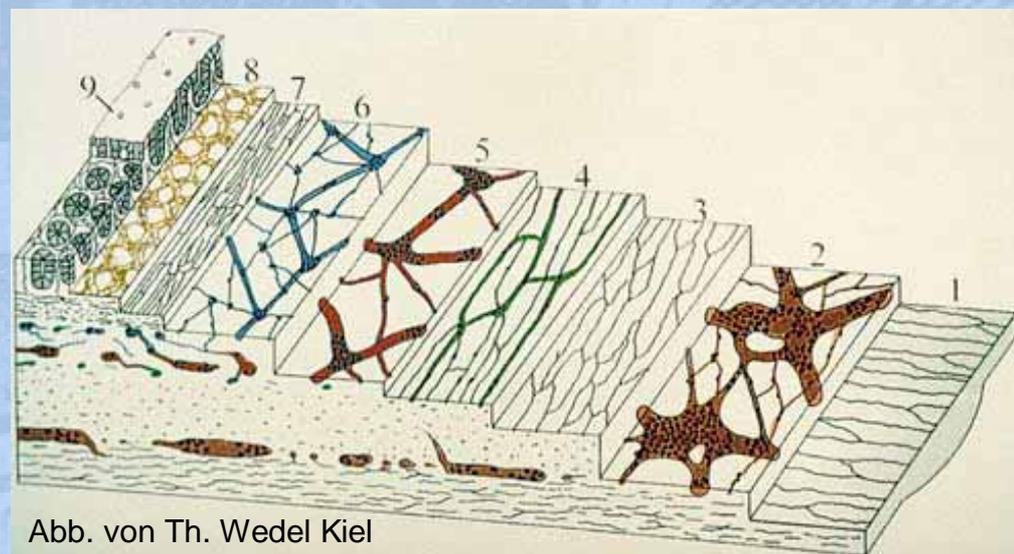
Funktionsstörungen des Dickdarms

Zuelzer-Wilson-Syndrom:

- Es handelt sich um eine **totale Aganglionose des gesamten Dickdarms**
- Es können zudem Teile des Dünndarms (Ileum, Duodenum) sowie des Magens mit betroffen sein!
- wie beim Morbus Hirschsprung sind die aganglionären Abschnitte des Verdauungskanals permanent spastisch kontrahiert, in der Regel also der gesamte Dickdarm (**Mikrokolon**).

Slow transit Störungen:

- Ein wichtiger und aktuell stark beforschter Bereich der Innervationsstörungen sind sogenannte **slow transit** Störungen, die zur Obstipation und funktionellen Störungen führen
- auch sind morphologische Veränderungen des Darmwandnervensystems nachweisbar u.a. Zellen von Cajal
- das Kolon kann erweitert sein oder weist einen normalen Durchmesser auf



„Funktionsstörungen“ des Dickdarm

Pseudomelanosis Coli:

- der Pseudomelanosis Coli kommt **kein eigentlicher Krankheitswert** zu
- es handelt sich um **Melanin-ähnliche** bräunliche Pigmentablagerungen in Makrophagen der Mukosa
- diese Ablagerungen sind reversibel gelten als Indikator eines **Laxantienabusus** durch Anthranoide
- Die Ablagerungen werden auch endoskopisch gesehen



Divertikulose/itis

Merke

Divertikel bilden sich bevorzugt im **Colon sigmoideum** aus und sind zumeist **erworben** (falsche Divertikel, Pseudodivertikel), häufig kommen sie **multipel** vor (Divertikulose)

Sofern sich die Divertikel entzünden, spricht man von einer **Divertikulitis**

Divertikulose/itis

Epidemiologie:

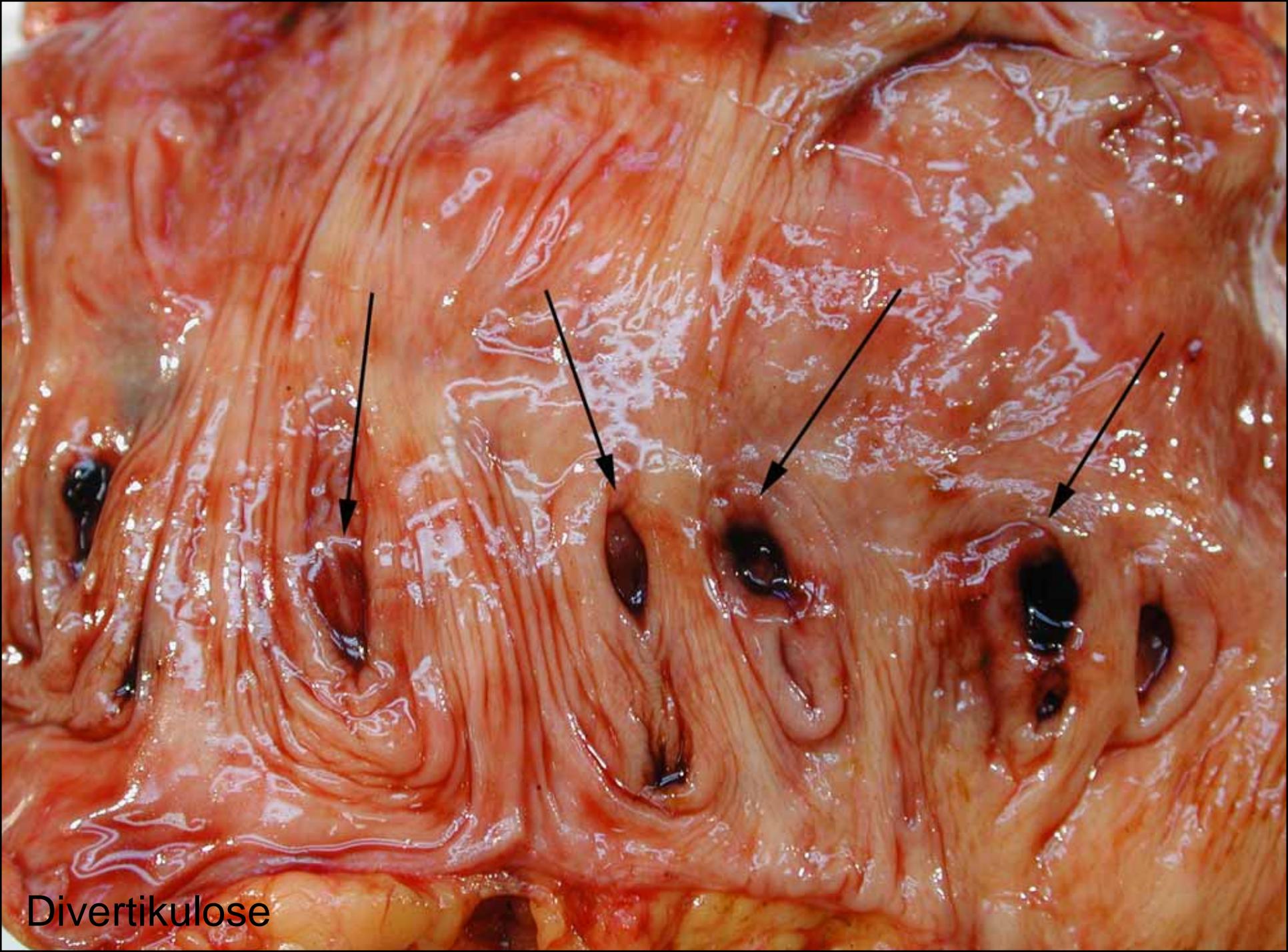
- die Divertikulose wird mit zunehmendem Alter häufiger: über 30% der älteren Bevölkerung weisen schließlich Divertikel auf

Ätiopathogenese:

- die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt
prädisponierende Faktoren scheinen zu sein:
 - eine **chronische Obstipation**
 - ein chronischer **venöser Blutstau**
 - **präformierte Gefäßlücken** in der Muscularis propria
 - sowie funktionelle Darmstörungen (**erhöhter Muskeltonus** u. a.)
 - auch **Kollagendefekte** können die Entstehung einer Divertikulose begünstigen

Morphologische und klinische Aspekte:

- Die wichtigste Komplikation der Divertikulose ist die **Divertikulitis**, die bei 50% der Patienten auftritt
- in der Regel ist sie Folge einer Schleimhautdrucknekrose durch eingedickten Kot/Kotsteine
- klinisch kann ein palpierbarer „**Tumor**“ im linken Unterbauch (Lage des Colon sigmoideum) imponieren
- morphologisches Korrelat dieses Tumors sind nicht nur die entzündeten Divertikel selbst, sondern auch entzündliche proliferative Begleiterscheinungen (insb. Vernarbungen) in deren Umgebung (Peridivertikulitis, Perisigmoiditis)



Divertikulose

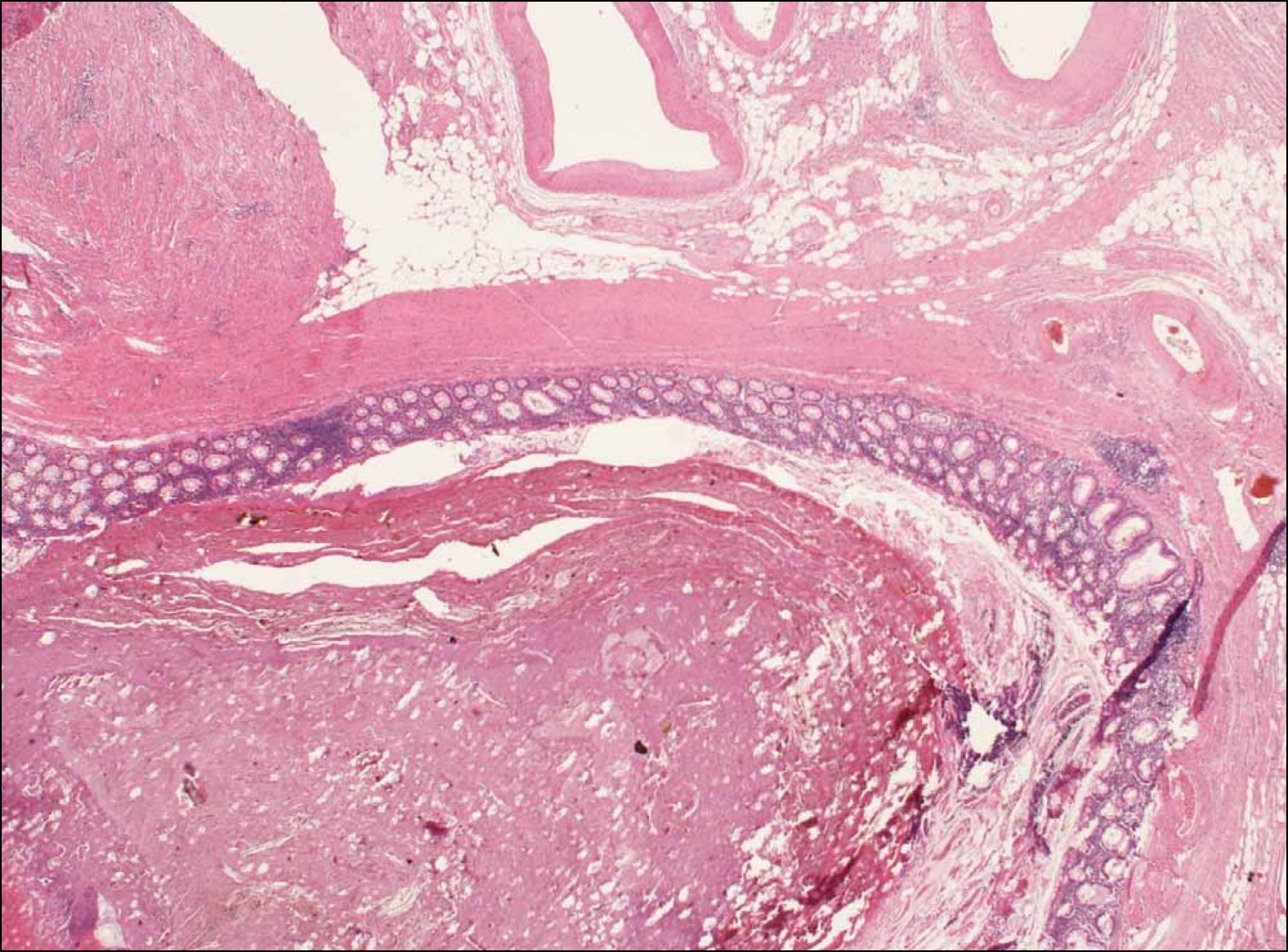
Divertikulose/itis

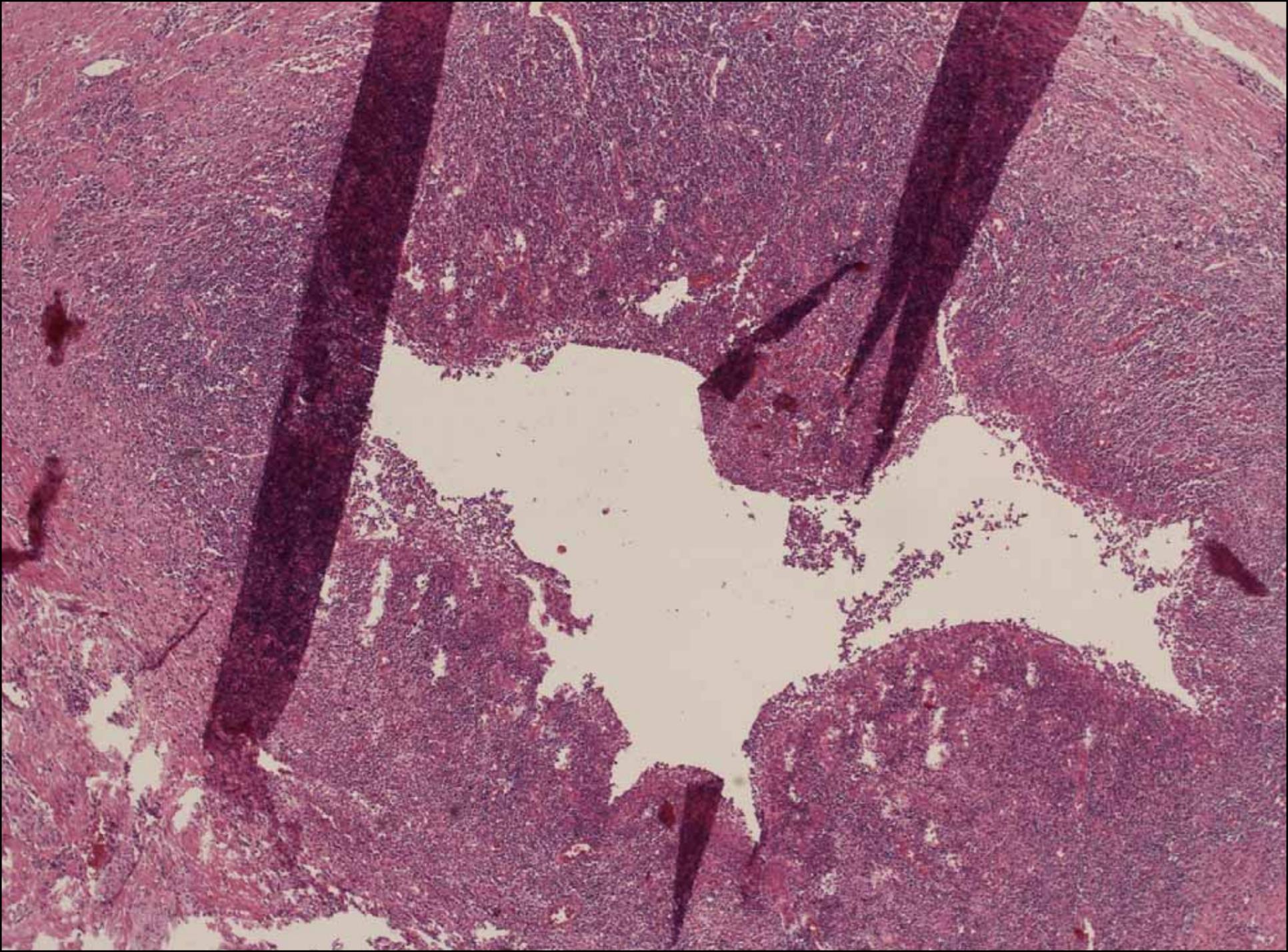
Komplikationen:

- **Abszesse**
- **Perforation** (Peritonitis)
- **Fisteln** mit Verbindung in z.B. das Urogenitalsystem
- **Dickdarmileus**
- **Blutungen**, entweder als Massenblutung oder als rezidivierende intestinale Blutung

Merke

Bei einer **linksseitigen appendizitischen Symptomatik** handelt es sich nicht selten um eine floride Divertikulitis





Kolorektale Polypen

Merke

Dickdarmpolypen können

- **sporadisch** (hyperplastische Polypen)
- **reaktiv** (entzündliche bzw. lymphoide Polypen)
- **erblich** bedingt sein (juvenile Polypen, Peutz-Jeghers-Syndrom)

Häufig treten sie multipel auf (Polyposis). Einige Polyparten bergen die Gefahr der malignen Entartung.

Kolorektale Polypen

Hyperplastische Polypen:

- zeichnen sich durch verlängerte und leicht erweiterte Krypten aus
- Epithel- und Zellkernatypien fehlen
- es dominiert ein **sägezahnartiges** Oberflächenrelief der Drüsen mit ungleichmäßigem Becherzellbesatz
- präkanzeröse Läsion
- das Karzinomrisiko ist dennoch statistisch leicht erhöht

Sessile serratierte Adenome:

- sind meistens im Kolon ascendens (**rechtsseitig**) gelegen
- **ohne nukleäre Atypien** aufzuweisen ist der Übergang in ein Karzinom erhöht
- ihnen liegt ein Defekt des **MLH1**, ein DNA-Reparaturenzym zugrunde
- morphologisch gleichen sie hyperplastischen Polypen, weisen an der Mukosabasis aber sich **tangential** ausbreitende Drüsen auf

Kolorektale Polypen

Juvenile Polypen:

- sind überwiegend im **Rektum** lokalisiert können aber auch im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen
- histologisch zeigen sich in einem **entzündlich aufgetriebenen Stroma** vergrößerte, zystisch erweiterte Drüsen, u. U. mit Schleimretention
- nukleäre Atypien **fehlen**
- eine maligne Entartung wird nicht beobachtet
- selten entstehen juvenile Polypen multipel (**juvenile intestinale Polypose**)
- sind autosomal rezessiv erblich
- werden in der Regel schon im 4. und 5. Lebensjahr beobachtet

Kolorektale Polypen

Cronkhite-Canada-Syndrom (CCS):

- „nicht familiäre Polyposis“
- im gesamten Gastrointestinaltrakt Polypen die den Juvenilen Polypen ähneln
- Eine genetische Disposition dieser vor dem 40. Lebensjahr auftretenden Erkrankung ist zwar wahrscheinlich, konnte aber bis heute **nicht** bewiesen werden
- Weitere Zeichen des Cronkhite-Canada-Syndroms sind:
 - Hautpigmentierungsstörungen
 - Alopezie
 - dystrophe Nagelveränderungen
 - wässrige Diarrhoen mit einer ausgeprägten Hypo- und Dysproteinämie sowie schweren Elektrolytstörungen, die letztendlich die Prognose bestimmen
- in der Literatur 33 von 200 Fällen beschrieben, die eine **Assoziation zu kolorektalen Karzinomen** aufwiesen

Kolorektale Polypen

Peutz-Jeghers-Syndrom:

- Seltene **autosomal dominant** vererbte Erkrankung
- gastrointestinale Polypose wie beim Cronkhite-Canada-Syndrom
- mit Pigmentierungsanomalien
- die Polypen können invaginieren und bluten
- die Polypen enthalten im Stroma **glatte Muskulatur**
- eine **Entartung** der Polypen ist **selten**

Lymphoide Polypen:

- die physiologischen lymphatischen Strukturen im Dickdarm können **reaktiv hyperplastisch** werden und die Schleimhaut vorwölben, sodass klinisch der Eindruck eines Polypen entsteht
- Es besteht kein Entartungsrisiko

Inflammatorischer fibroider Polyp

Kolorektale Adenome

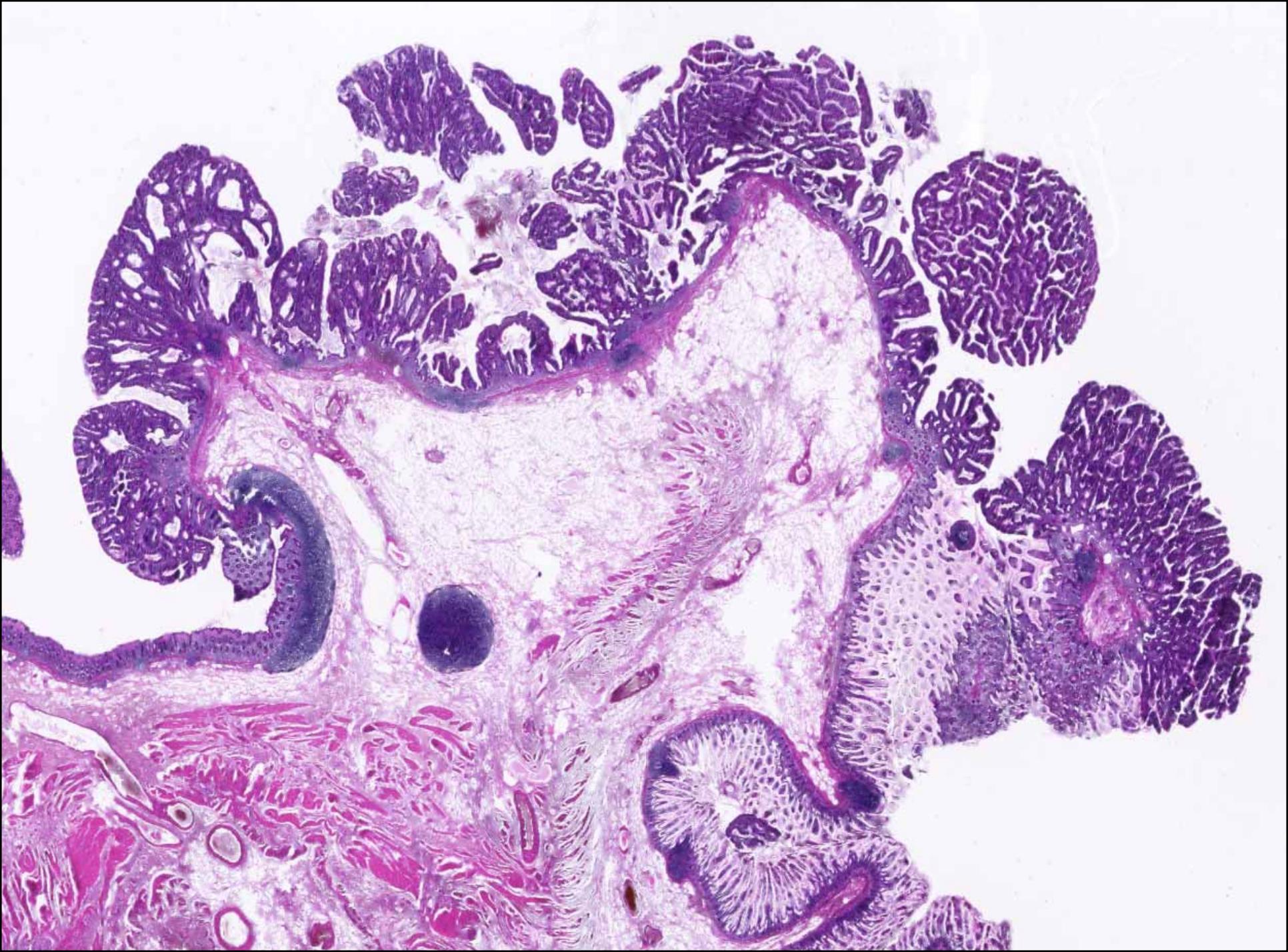
- Adenome sind sehr häufig, in der Sektionsstatistik finden sie sich in bis zu 70% der Fälle
- histomorphologisch
 - Tubuläre
 - Villöse
 - tubulo-villöse Adenome
- Die Unterscheidung dieser histologischen Subtypen hat an Bedeutung verloren, da die Graduierung der nukleären Atypien und die Adenomgröße der wesentlich aussagekräftigere prognostische Faktor ist
- **präkanzeröse Kondition** *immer* mit dysplastische Zellkernen: **intraepithelialen Neoplasie (IEN)**

Kolorektale Adenome

Korrelierung von Dysplasie und IEN

Dysplasie Grad	IEN	Entartungsrisiko
1	Low Grade	gering
2		
3	High Grade	erhöht





Adenom-Karzinom-Sequenz

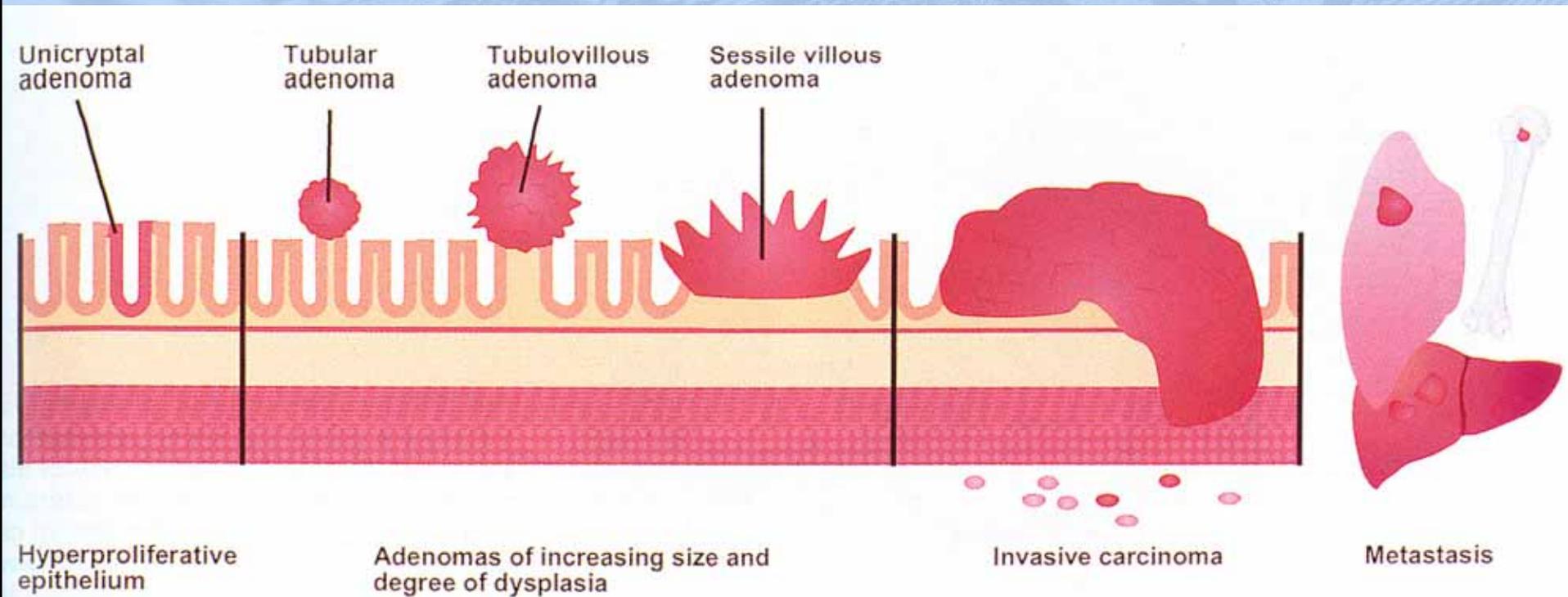
Ein Meilenstein in der Beschreibung der **molekularen Kanzerogenese** stellt die von Vogelstein und Mitarbeitern beschriebene molekulare Untersuchung der **Adenom-Karzinom-Sequenz** dar. Im Darmepithel entwickeln sich schrittweise Mutationen, die in der Gesamtheit zu einer karzinomatösen Entartung führen.

Die genetische Sequenz startet mit:

- dem Verlust des Suppressor-Gens **APC** (Stufe des Adenoms)
- gefolgt von einer **Ki-ras**-Aktivierung und
- einem **DCC**-Funktionsverlust (Stufe des großen Adenoms)
- der **p53**-Verlust führt schließlich zum Karzinom

Nachfolgend können weitere genetische Veränderungen hinzukommen

Verlauf der Kolon-Neoplasie

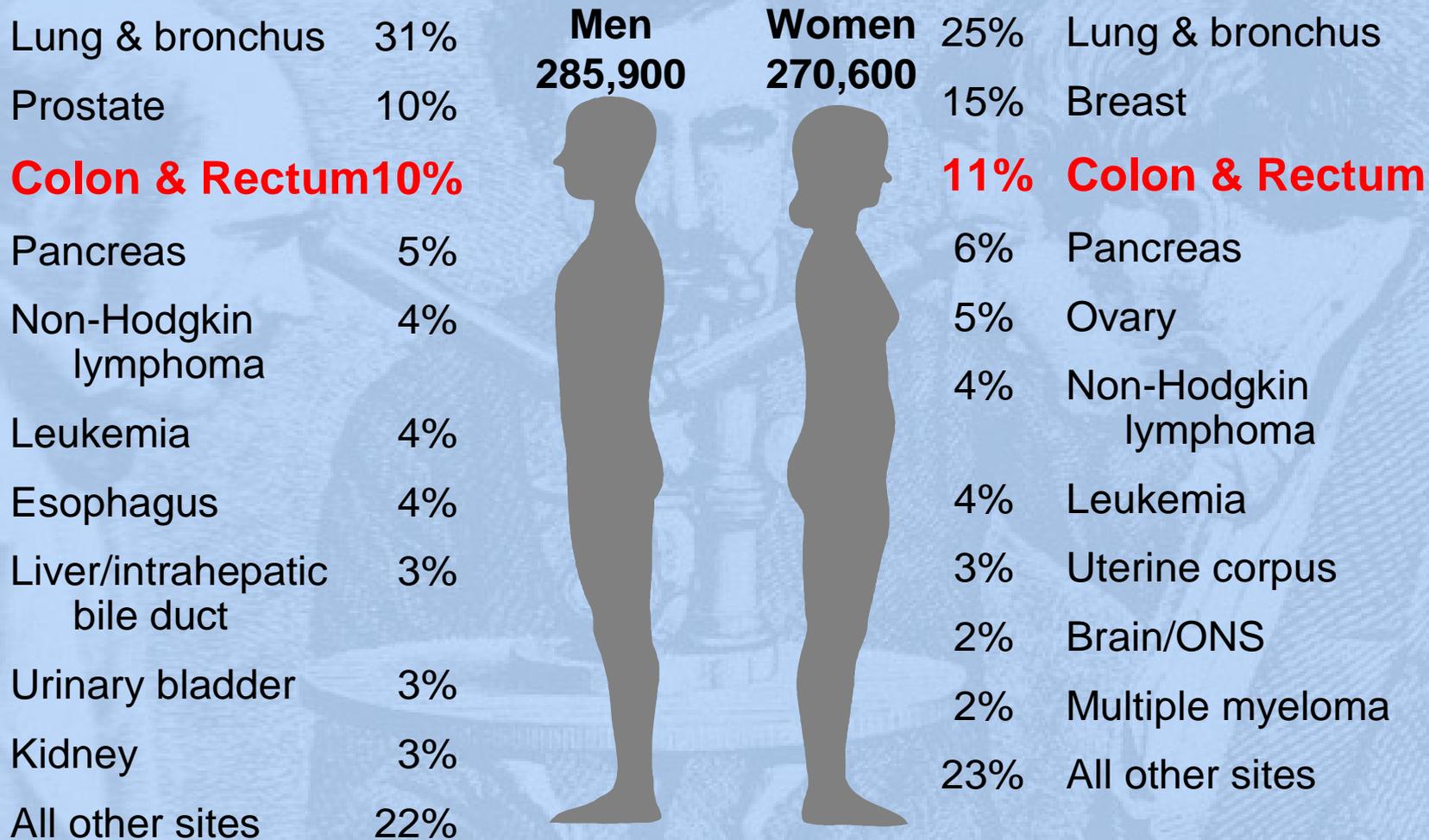


Kolorektales Karzinom

Epidemiologie:

- das häufigste Karzinom des Gastrointestinaltraktes
- die Inzidenz des Kolonkarzinoms liegt bei 41,3/48,6 Neuerkrankungen (m/w) auf 100 000 Einwohner
- diejenige des Rektumkarzinoms bei 25,2/22,9 (Statistik des Saarländischen Krebsregisters)
- der Altersgipfel liegt zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt
- beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen

Krebssterblichkeit in den USA 2003



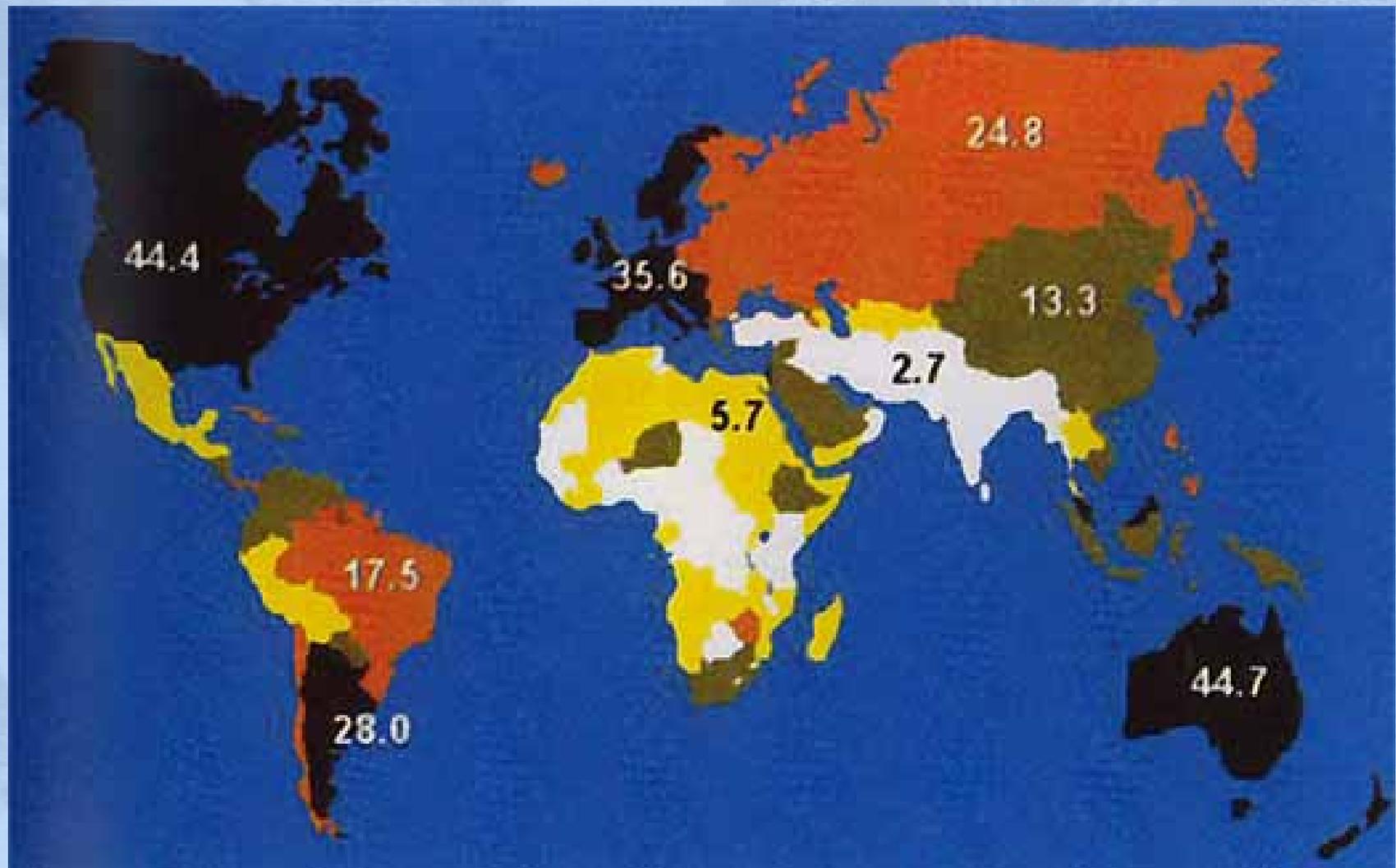
ONS=Other nervous system.

*Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinomas except urinary bladder.

Source: American Cancer Society, 2003.

Weltweite Inzidenz

875.000 Neuerkrankungen weltweit 1996



Kolorektales Karzinom

Ätiopathogenese:

- Risikofaktoren sind die in den Industrienationen vorherrschenden Ernährungsgewohnheiten (fett- und fleischreiche Kost, wenig Ballaststoffe)
- Kolonkarzinome entwickeln sich häufig aus Adenomen oder anderen präkanzerösen Läsionen (z.B. aus einer DALM bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen)
- darüber hinaus gibt es verschiedene **genetisch** bedingte Formen des kolorektalen Karzinoms (APC und Lynch Syndrom)

Kolorektales Karzinom

Morphologie und Lokalisation:

- Es handelt sich fast ausschließlich um **Adenokarzinome** s. WHO Klassifikation (nächste Folie)
- 61% der kolorektalen Karzinome sind im **Rektum** lokalisiert
- 20% im **Colon sigmoideum**
- 6% im **Colon transversum**
- 5% im **Colon ascendens**
- 4% im **Coecum**
- 3% im **Colon descendens**
- Adenokarzinome des Kolons sind in konventionellen histologischen Untersuchungen relativ gut zu abzugrenzen, es besteht lediglich eine gewisse Ähnlichkeit zum endometrioiden Adenokarzinom
- auch Metastasen von Kolonkarzinomen können meist schon konventionell histologisch gesichert werden (HE)
- im Zweifel hilft die Immunhistologie: CK7 negativ, CK 20 und CDX2 positiv

WHO: histologische Klassifikation

Adenome

- Tubulär 8140/0
- Villös 8211/0
- Tubulovillös 8263/0
- Serrated 8213/0

Intraepitheliale Neoplasie

- Low Grade (geringe bis mäßige Dysplasie)
- High Grade (schwere Dysplasie)

Karzinome

- Adenokarzinom 8140/3
- Muzinöses Adenokarzinom 8480/3
- Siegelringkarzinom 8490/3
- Kleinzelliges Karzinom 8041/3
- Plattenepithelkarzinom 8070/3
- Adenosquamöses Karzinom 8060/3
- Medullary Karzinom 8510/3
- Undifferenziertes Karzinom 8020/3

- NET maligne 8040/3

Kolorektales Karzinom

Klinische Aspekte und Prognose:

- metastasiert in der Regel zuerst lymphogen
- später auch hämatogen
- aufgrund der anatomischen Gegebenheiten (Pfortaderkreislauf) siedeln sich Tumorzellen aus Kolon und oberem Rektumdrittel zuerst in die **Leber** ab
- tiefe Rektumkarzinome metastasieren primär am häufiger in die **Lunge**
- Biologisch unterscheidet sich das Rektumkarzinom nicht vom Kolonkarzinom
- da das Rektum jedoch retroperitoneal verläuft, ist die komplette Entfernung eines Rektumkarzinoms im Gesunden schwieriger, die Prognose ist daher **stark von der Qualität der Operation** abhängig
- vor der Operation eines Rektumkarzinoms wird nahezu immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie durchgeführt, um die Tumormasse zu verkleinern
- Kolonkarzinome werden im Gegensatz zu Karzinomen anderer Lokalisationen **häufig schon recht früh** entdeckt (Blutungssymptomatik, Vorsorgekoloskopie)
- die Prognose des Kolonkarzinoms ist aus diesem Grund zumeist recht gut





500um

TNM

T1: Submukosa (sm1: 1/3; sm2: 2/3; sm3: 3/3)

T2: muskularis Propria

T3: Serosa

T4: durchbricht Serosa

N1: 1-3LK

N2: >3LK

•Stadium I	•(p)T1,2	•(p)N0	•(p)M0
•Stadium II	•(p)T3, T4	•(p)N0	•(p)M0
•Stadium IIIa	•jedes (p)T	•(p)N1	•(p)M0
•Stadium IIIb	•jedes (p)T	•(p)N2	•(p)M0
•Stadium IV	•jedes (p)T	•jedes (p)N	•(p)M1

Prognose nach Stadium

(TU-München für das kolorektale Karzinom)

5-Jahres Überlebensraten:

Stadium I 98-100%

Stadium II 75-80%

Stadium III 59-66%

Stadium IV 12-20%

Lokalrezidiv Rate: 5,9% - 15%

Prognose Faktoren: R-Status; UICC-Stadium bzw. Dukes-Stadium; (p)N-Status; (p)Grading

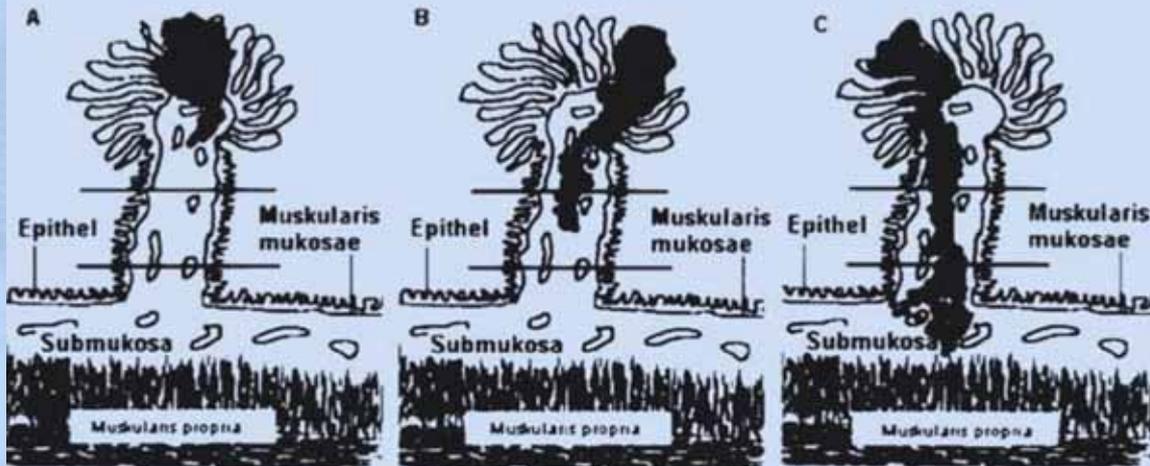
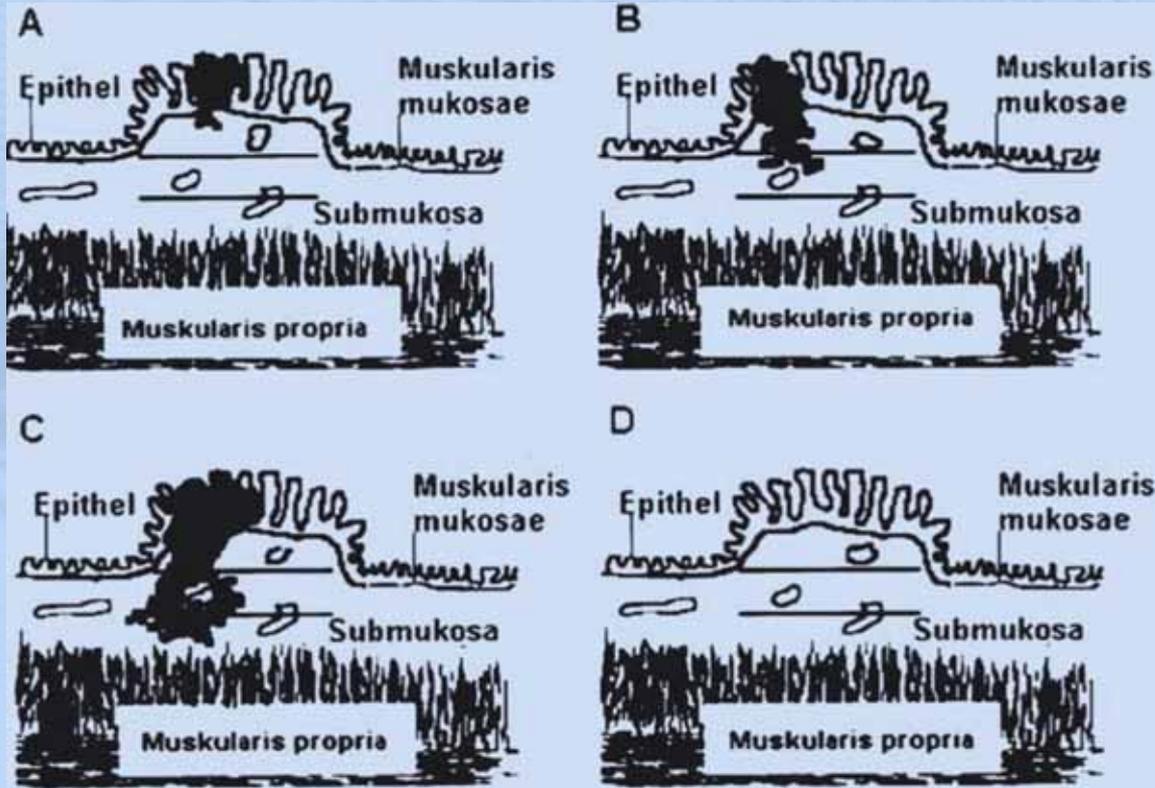
Literaturüberblick: pT1 Ca`s

	n	Hochrisiko	Niedrigrisiko
Christie et al. 1984	101	1/55 (1,8%)	0/46
Morson et al. 1984	60	0/14	0/46
Jung et al. 1988	87	1/17 (5,8%)	0/70
Coverlizza et al. 1989	81	5/14 (35,7%)	0/67
Sugihara et al 1989	28	1/18 (5,5%)	0/10
Muto et al. 1991	27	3/20 (15%)	0/7
Stolte 1991	60	5/18 (27%)	2/45 (5%)
Hermanek 1991	82	11/41 (27%)	2/41 (5%)
Moreira et al. 1992	24	1/3 (7,7)	0/11
Huddy et al. 1993	27	3/17 (17,6%)	0/10
Kudo et al. 1993	80	3/31 (9,6%)	0/49
Hackelsberger et al. 1995	86	1/45 (2,2%)	1/45 (2,4%)
Hase et al. 1995	79	11/47 (23,4%)	0/32
Kikuchi et al 1995	182	9/36 (25%)	4/146 (2,7%)
Tanaka et al. 1995	65	5/42 (11,9%)	1/23 (4,3%)
Masaki et al. 2000	57	2/19 (10,5%)	0/38
Nivatvongs et al. 2002	151	13/113 (11,5%)	0/38
Schmitt, München	162	17/79 21,5%)	1/83 (1,3%)
Summe	1439	92/639 (14,4%)	11/800 (1,4%)

Aus:

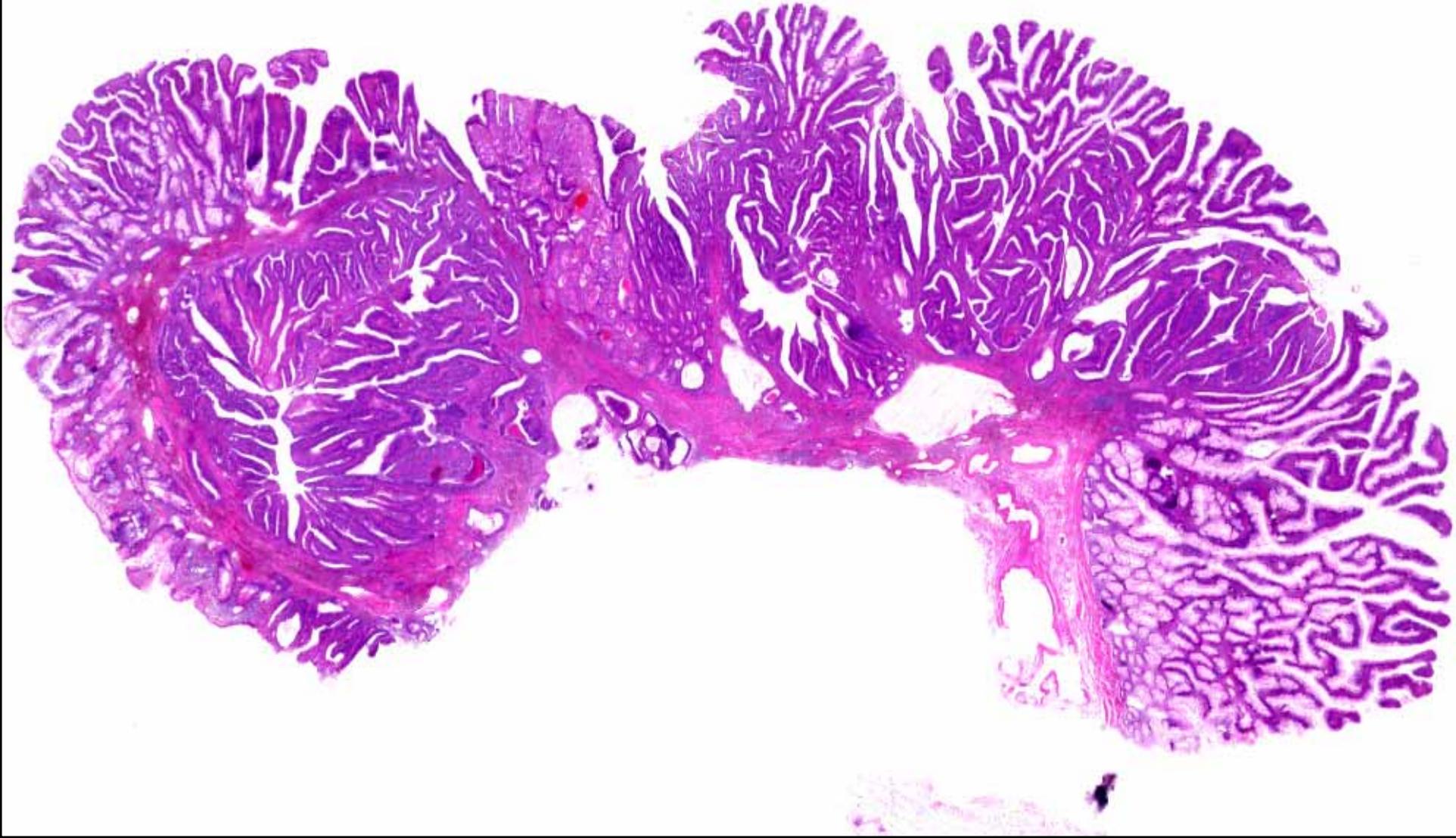
P. Deinlein, U. Reulbach,
M. Stolte, M. Vieth,
Pathologe 2003 24: 387-
393

Einteilung der sm Infiltration



Aus:
P. Deinlein, U. Reulbach,
M. Stolte, M. Vieth,
Pathologie 2003 24: 387-393

pT1sm1



Zusammenfassung: high vs. low risk

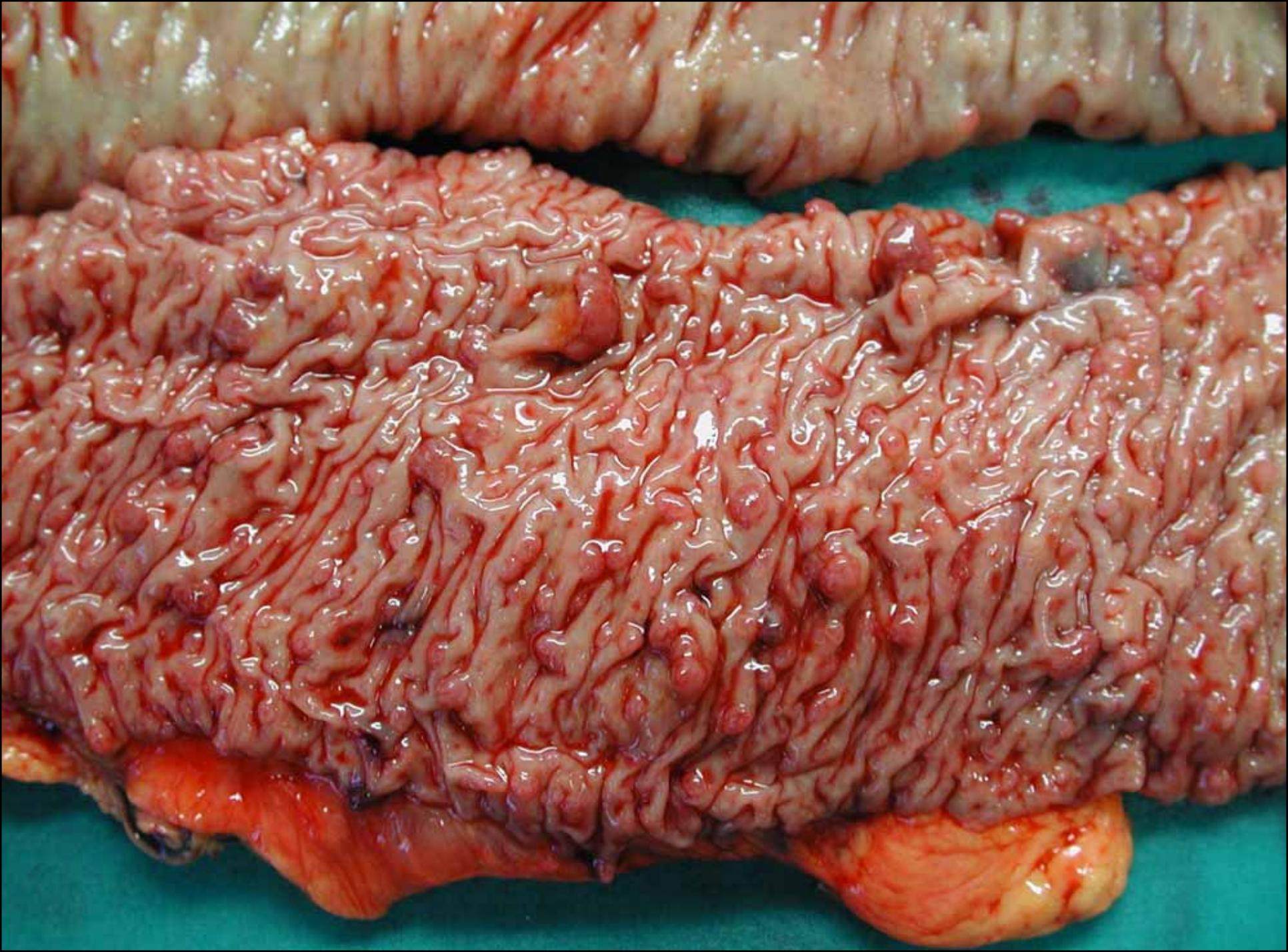
High risk bedeutet:

- sm3 Infiltration
- Lymphgefäßinvasion (L1)
- G3
- diffuse Infiltration

Genetik

Familiäre adenomatöse Polypose (FAP):

- Autosomal dominant, penetrant bis spätestens 40Jahre
- Keimbahnmutation im APC-Gen (5q21-22)
- Gardnersyndrom: Epidermiszysten Osteome, dentale Anomalien, Desmoidtumoren
- Turcotsyndrom: Medulloblastome
- Häufigkeit: 1:7.000 – 1:30.000
- Mehr als 100 Adenome
- Auch andere Bereiche können betroffen sein: Dünndarm, Magen, Gallenwege,



Genetik im Kolorektalen Karzinom

•Colorectal Cancer

- **15 %** - Mismatch Repair (MMR) deficiency observed
- **90 %** of Sporadic cases linked to MMR deficiency are *mlh1* deficient (loss of expression)
- **2-5 %** - Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

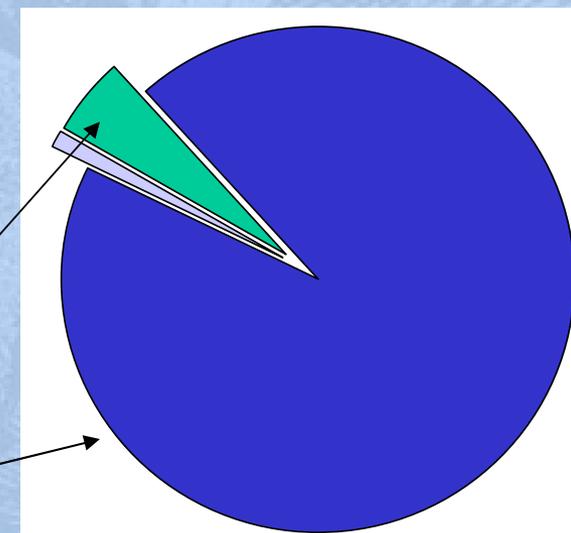
• Recent Discoveries involving HNPCC

1993 – *MSH2* mutations linked to 35% of HNPCC

1994 – *hMHL1* mutations linked to 35 % of HNPCC

HNPCC, FAP

Non Hereditary

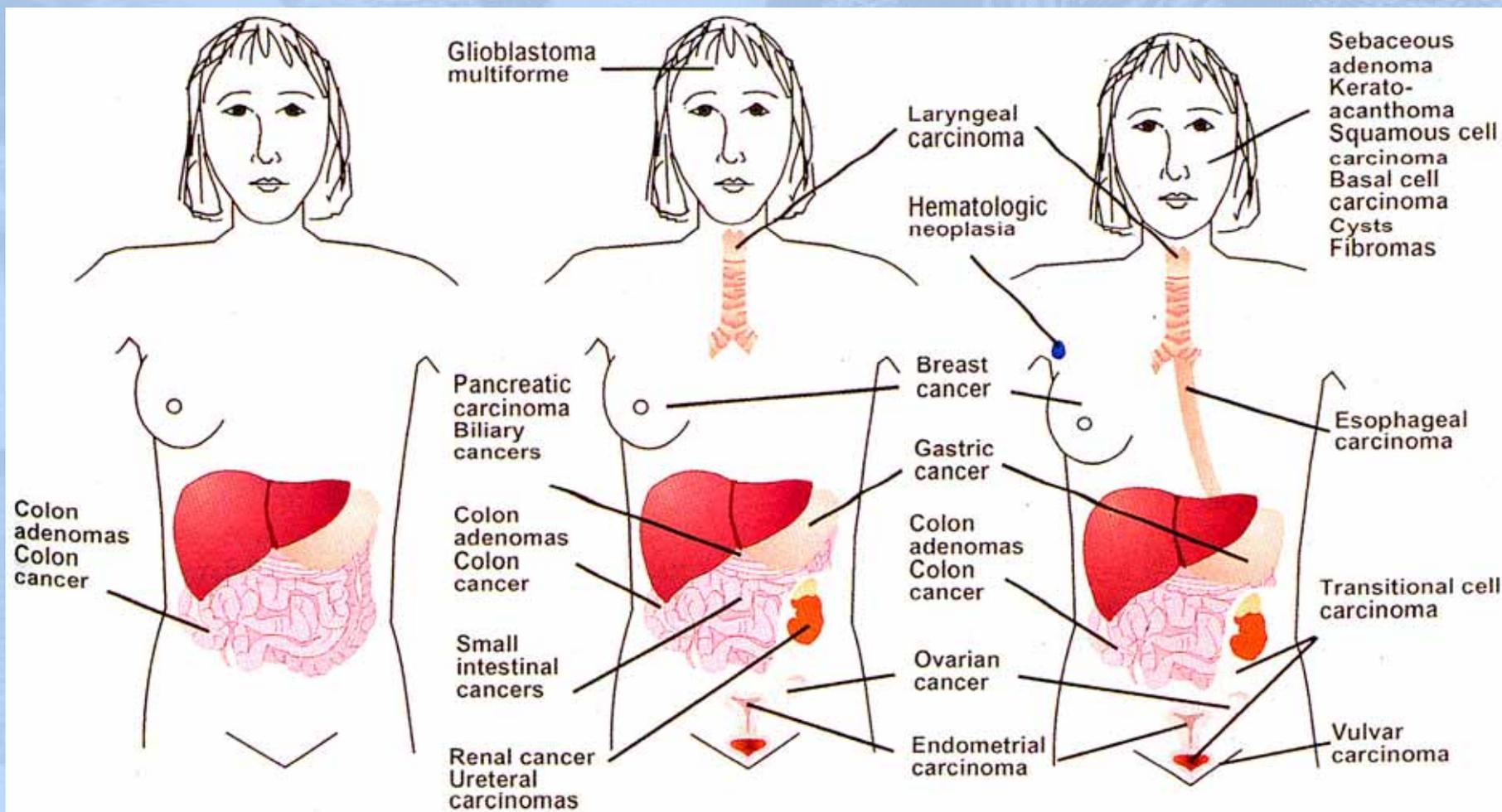


Genetik

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC):

- Synonym: Lynch-Syndrom (besserer Name)
- Neben dem Colorectum: Endometrium, Urothel, Dünndarm, Ovar, Hirn, Hepatobiliär, Haut (Schweißdrüse)
- Spontane Karzinome
- Störung des DNA „mismatch repair“ z.B. durch Mutation des MSH2-Gens (Keimbahnmutation)
- Andere Gene: MLH1, PMS1, PMS2, MSH6

HNPPCC - Syndrome



Lynch I

Lynch II

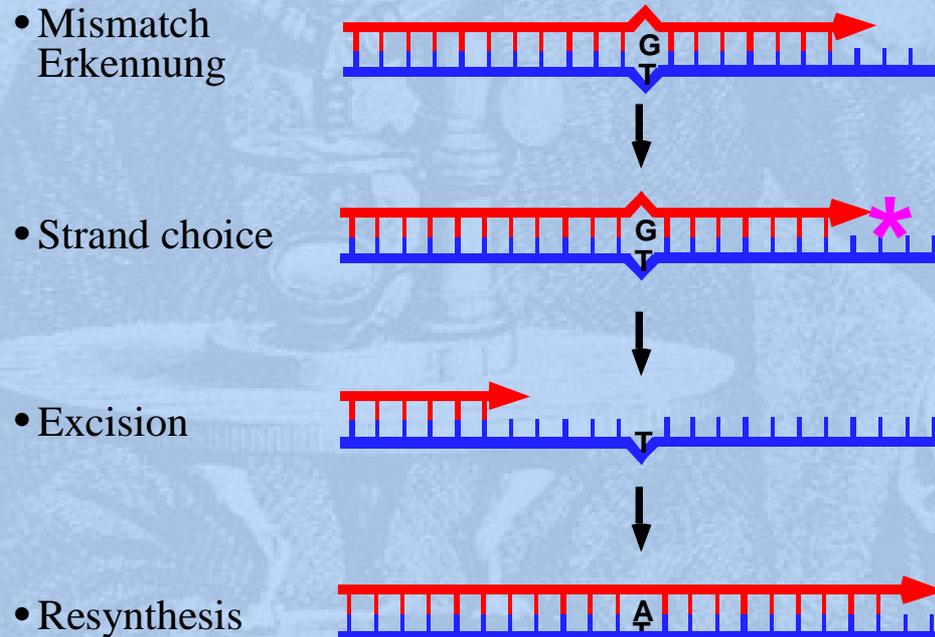
Muir-Torre

DNA Mismatch Repair

DNA Mismatches entstehen durch Fehler bei der DNA-Replikation

MMR ist essentiell für die DNA-Stabilität

Mechanismus:

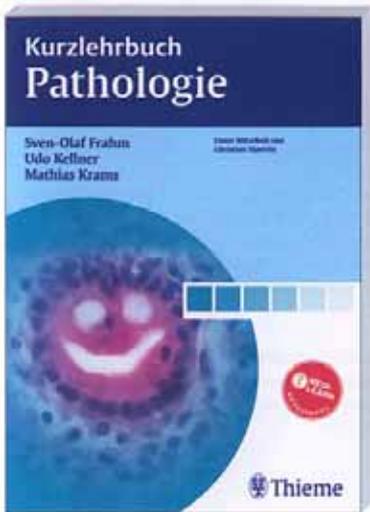


HNPC

Amsterdam Kriterien II (überarbeitet):

- Ein Patient sollte ersten Grades verwandt sein
- Mindestens zwei Generationen sollten betroffen sein
- Ein Tumor sollte vor dem 50ten Lebensjahr diagnostiziert worden sein
- Keine FAP
- Die histologische Diagnose muss vorliegen



A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Fachgebiet
Medizinstudium

Zielgruppen
Medizinstudenten im klinischen Abschnitt

Bibliographie
2009. Ca. 640 S., ca. 250 Abb., kart.
ca. 34,95 € [D]/36,- € [A]/59,40 CHF
ISBN 978-3-13-143251-3
Standing Order: Ausbildung Humanmedizin,
Klinik
ET: Ca. Mai 2009

Kurzlehrbuch Pathologie

Die Autoren
Sven-Olaf Frahm, ehemals Institut für Pathologie, Universität Kiel
Udo Kellner, Pathologie, Klinikum Minden
Mathias Krams, Pathologie, Rosenheim
Christian Mawrin, Neuropathologie, Universität Magdeburg

Verkaufsargumente

Das zentrale Grundlagenfach der Medizin in bewältigbarer Zeit erlernen: Dieses Buch schafft ein Verständnis für pathologische Reaktionsweisen aller Organe/Organsysteme und damit auch ein wertvolles Grundgerüst für das Bestehen des Hammerexams.

Pathologie praxisnah und modern erlernen

- **Das gesamte prüfungsrelevante Wissen** der Pathologie: Allgemeine Grundlagen der Pathologie sowie spezielle Pathologie einzelner Organe/Organsysteme mit relativem Schwerpunkt auf der Histopathologie
- **Zahlreiche klinische Bezüge** illustrieren die Bedeutung der Pathologie für die ärztliche Praxis
- **Fallbeispiele** aus der Sicht des Pathologen sowie **klinisch-pathologische Konferenzen** geben einen realitätsnahen Einblick in den Arbeitsalltag des Pathologen
- **Reiche Bebilderung**, insbesondere zahlreiche 4-farbige Fotos histopathologischer Präparate
- **Glossar** der pathologischen Grundbegriffe
- **Preisgünstig** im bewährten KLB-Reihenkonzept

Das erfolgreiche Kurzlehrbücher-Konzept

- **Einfache Orientierung:** Übersichtliche Gliederung und kompakte, leicht zugängliche Aufbereitung der Inhalte
- **Hervorragende Didaktik:** Key Points heben wichtige Kernaussagen zu Beginn eines Kapitelabschnitts hervor; zahlreiche Merksätze und Praxistipps; Fallbeispiele



9 783131 432513

Die Präsentation der
Vorlesung ist als PDF
unter:
www.Pathologie-OWL.de/6.html
Herunterzuladen!