

Warum Krebsdiagnosen oftmals schwierig sind

Am Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich wurde in einer von der Albert-Heim-Stiftung unterstützten Studie bei Golden und Labrador Retrievern eine Serie von Weichteilsarkomen untersucht. Dabei ging es vor allem um die Frage der histologischen Klassifizierung, die für die Diagnostik dieser Tumore eine sehr wichtige Rolle spielt.

Franco Guscelli, Maja Rütten, Kim M. Boerkamp, Gerard R. Rutteman

Weichteiltumore sind verhältnismässig häufig bei Hunden und Katzen im Gegensatz zum Menschen, wo sie eher selten vorkommen. Sie entstehen aus Binde-, Muskel- und Fettgewebe sowie aus peripherem Nervengewebe, die ihren gemeinsamen Ursprung in einem embryonalen Gewebetyp haben, der Mesoderm (mittleres Keimblatt) genannt wird. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von unterschiedlich aussehenden Neoplasien (Neubildungen, Tumoren), die meistens in der Haut, seltener auch in inneren Organen entstehen. Zur Diagnosestellung gehört die Identifikation des Ursprungszelltypes. Diese ist einfach, solange die Tumorzellen die ursprünglichen Zellmerkmale beibehalten. Allerdings sind Weichteilsarkome (bösartige Weichteiltumoren) bei zunehmender Entartung schwierig dem zugehörigen Ursprungszelltyp zuzuordnen. Klinisch sind sie häufig nicht von benignen Tumoren,

wie etwa den häufigen Lipomen (gutartigen Tumoren aus Fettzellen) zu unterscheiden: Sie zeigen oft eine weiche Konsistenz und ein langsames Wachstum, sind häufig verschieblich gegenüber der Unterlage und nicht schmerzhaft. Deswegen ist eine pathologische Abklärung von solchen Massen auf jeden Fall wichtig.

Schwierige Identifizierung

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird anhand von repräsentativen Beispielen verständlich gemacht, wie diese Tumoren mittels Histologie und Immunhistochemie klassifiziert werden. Dabei wird gezeigt, wie die Identifizierung des Tumortyps teilweise erschwert, beziehungsweise verunmöglicht wird. In besonders schwierigen Fällen schaffen sogenannte immunhistochemische Marker teilweise Abhilfe. Diese Marker, von denen sich eine beschränkte Anzahl für die Verwendung in der Routine-

diagnostik eignet, ermöglichen in gewissen Fällen die Zuordnung der Zellen.

Höhere mehrzellige Organismen wie Menschen und Haustiere besitzen zahlreiche spezialisierte Gewebe und Zelltypen. Diese üben ganz unterschiedliche Funktionen aus, und sie unterscheiden sich voneinander oft in ihrem makroskopischen und mikroskopischen Aussehen. Der Prozess der Entstehung von spezialisierten Zellen mit eigener Morphologie und Funktion wird Differenzierung genannt.

Ausdifferenzierte Zellen haben das endgültige Stadium der Differenzierung erreicht und sind verhältnismässig leicht mikroskopisch zu erkennen und einem bestimmten Typen zuzuordnen. Nebst ihrem Aussehen ist oft auch ihre Architektur (Anordnung im Gewebe) charakteristisch.

Gewebe sind dynamische Gebilde. Bei gewissen Geweben werden Zellen ständig verbraucht und müssen immer wieder er-

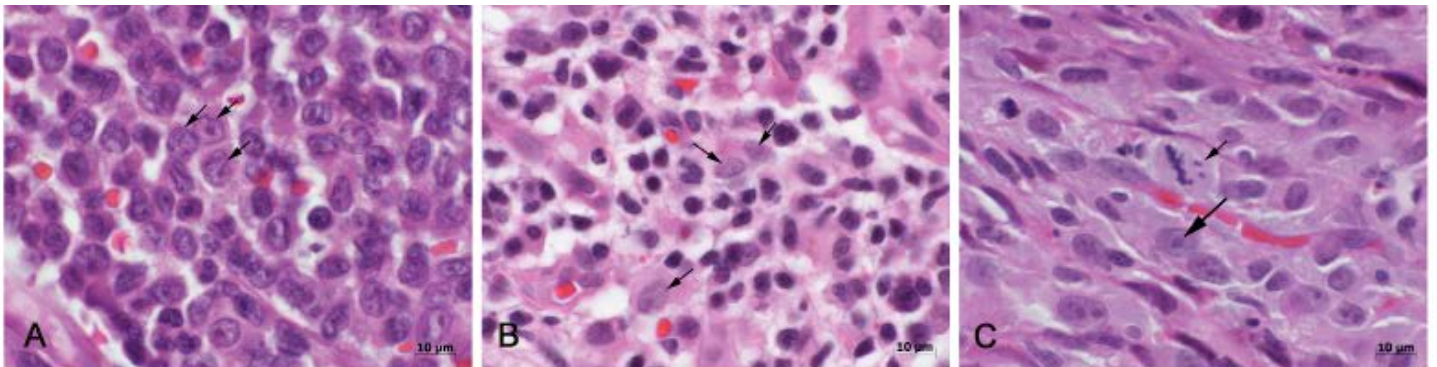


Abbildung 1: Zwei histologisch leicht zu unterscheidende histiozytäre Tumoren mit entgegengesetztem biologischem Verhalten. (A) Kani-nes kutanes Histiocytom; der gutartige Tumor präsentiert sich als dichte, gleichmässig aussehende Population von Rundzellen mit variabler Kernform (Pfeile) aber ansonsten uniformem Zellbild. (B) Kanines kutanes Histiocytom in Regression; es sind zwei Zellpopulationen erkennbar: Die kleinen, dunklen Zellen (Lymphozyten) und vereinzelt grössere, hellere histiozytäre Zellen (Pfeile). (C) Histiocytares Sarkom; der bösartige Tumor zeigt unregelmässig aussehende Rundzellen von unterschiedlicher Grösse und mit unterschiedlicher Form, atypische Mitosen (kleiner Pfeil zeigt auf abgesprengte Chromosomen), grosse Kernkörperchen (grosser Pfeil).

(Vetsuisse Fakultät Zürich)



Weichteiltumore kommen bei Hund und Katze relativ häufig vor und sind längst nicht in jedem Fall bösartiger Natur.

(Beatrice Müller)

neuert werden. Andere Gewebe sind träger, sie können aber bei Verletzung oder Schädigung teils regenerieren; wieder andere werden nach Schädigung ohne Ersatz der verloren gegangenen Zellen repariert.

Epithelzellen, Fibrozyten & Co.

In Abhängigkeit von der Vermehrungsaktivität unterscheidet man zwischen (1) labilen Zellen (sie proliferieren kontinuierlich; etwa die Epithelzellen der Epidermis [oberflächlichste Hautschicht], diejenigen der Darmschleimhaut oder die blutbildenden Zellen des Knochenmarkes), (2) stabilen Zellen (sie proliferieren nur nach Verlust; etwa die Fibrozyten [Bindegewebszellen] der Haut oder die Endothelzellen [die innere Blutgefäßauskleidung] und (3) permanenten Zellen (sie proliferieren im Wesentlichen nicht mehr; Beispiel Neuronen).

Bei allen Situationen, die mit einer Zellproliferation (Zellvermehrung) einhergehen, verhindern Signale innerhalb der Gewebe, dass dieser Prozess über das nötige Mass hinauschießt. Dieses Phänomen ist bestens bekannt beispielsweise nach der Amputation von Teilen eines Leberlappens. Diese setzt einen Regenerationsprozess in Gang, der in der Nachbildung des entfernten Gewebes resultiert. Die Zellvermehrung

wird gedrosselt, sobald die Originalgröße des Organs wieder erreicht ist. Von aussen teilweise sichtbar ist dieses Phänomen bei der Heilung von Hautverletzungen. Ein Aspekt dieses Prozesses stellt die Wiederauskleidung des Defektes durch epidermale Zellen dar. Dies muss möglichst rasch erfolgen und so lange andauern, bis diese schützende Schicht wieder vollständig hergestellt ist. Danach hört bemerkenswerterweise die Proliferation nicht vollständig auf, sondern wird bei diesen labilen Zellen auf das Mass heruntergefahren, das die ständige Zellerneuerung im physiologischen Rahmen ermöglicht.

In gewissen Fällen, zum Beispiel aufgrund eines vermehrten Bedarfes an einem bestimmten Zelltyp, so bei verstärkter mechanischer Beanspruchung oder infolge von hormonellen Einwirkungen, kann eine Verschiebung bei den regulatorischen Signalen stattfinden. Durch diesen Anpassungsmechanismus entsteht eine verstärkte Zellvermehrung, die Gewebsarchitektur bleibt jedoch im Wesentlichen unverändert. Man spricht in diesem Fall von einer Hyperplasie (übermäßige Zellbildung), einem im Prinzip reversiblen Zustand. Bei unserem Beispiel der Heilung von Hautverletzungen wird der Defekt auch durch eine

lokale Bindegewebsproliferation wieder ausgefüllt. Das dabei entstehende Gewebe wird wegen seines körnigen Aussehens Granulationsgewebe genannt. Darin vermehren sich unter anderem auch Blutkapillaren. Dieser Mechanismus kann jedoch krankhaft dereguliert sein und zur Caroxluxurians-Bildung (wildes Fleisch), einer überschiessenden, jedoch nicht tumorösen Proliferation von Bindegewebe, führen.

Unkontrollierte Zellvermehrung

Bei neoplastischen (tumorösen) Veränderungen ist die Zellproliferation dauerhaft dereguliert, ein Zelltyp vermehrt sich ungehemmt. Die daraus resultierenden, oft sichtbaren Gewebezubildungen sprengen die normale Architektur des jeweiligen Organs. Die Veränderung der Gewebsarchitektur ist ein wichtiges Kriterium für die Diagnose eines malignen Tumors. Benigne (gutartige) Tumoren sind neoplastische Proliferate, die in der Regel keine grössere Gefahr für den Patienten darstellen. Durch ihre meist gut begrenzte Wachstumsart sind sie oft problemlos chirurgisch entfernbar und, falls dies vollständig erfolgt, ist der Patient geheilt. Ein Rezidiv, also das erneute Wachstum nach chirurgischer Entfernung, kommt bei benignen Neoplasmen

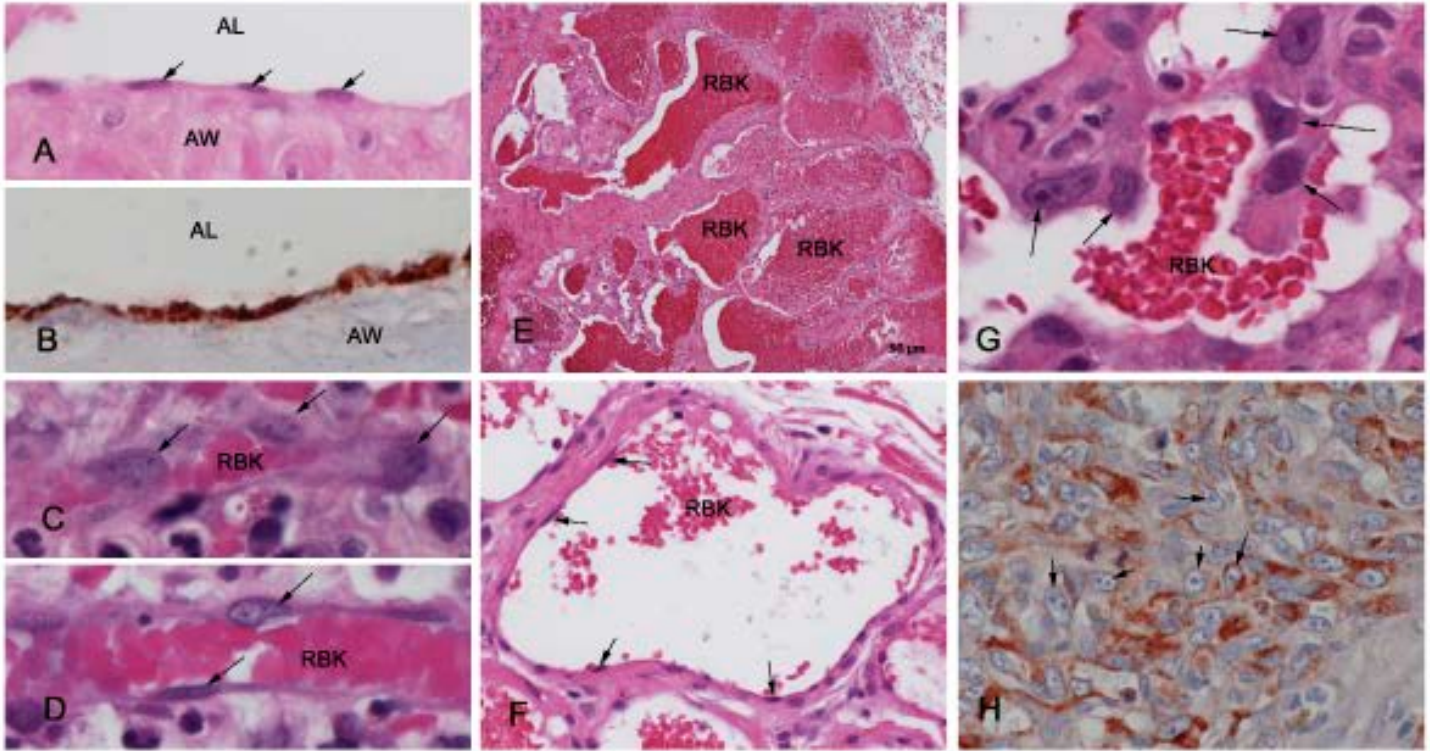


Abbildung 2: Variation der Zellmorphologie bei Endothelien (Pfeile). (A, B) Normale Endothelzellen, HE-Färbung bzw. immunhistochemischer Blutgerinnungsfaktor VIII-Marker (braune Farbe). (C, D) Aktivierte Endothelzellen in Granulationsgewebe, HE-Färbung. (E, F) Benigne neoplastische Endothelzellen in Hämangiom, HE-Färbung. (G, H) Maligne Endothelzellen in Hämangiosarkom: HE-Färbung bzw. Blutgerinnungsfaktor VIII-Marker (braune Farbe). (AL = Arterienlumen; AW = Arterienwand; RBK = rote Blutkörperchen). (Vetsuisse Fakultät Zürich)

nur bei unvollständiger Exzision vor. Histologisch kann der Ursprungszelltyp dank des hohen Differenzierungsgrades problemlos erkannt werden.

Einsatz von Tumormarkern

Typisch für maligne (bösartige) Tumoren sind hingegen schlechte Begrenzung, invasive (in die Umgebung eindringendes) Wachstum und/oder Bildung von Metastasen (Ablegern in entfernten Organen). Die Identifikation des Ursprungszelltypes wird mit fortschreitender Entartung schwieriger, weil diese oft mit einem Verlust der Differenzierung einhergeht – bis das Ursprungsgewebe im Extremfall nicht mehr anhand des mikroskopischen Aussehens der Zellen bestimmt werden kann. Erschwerend erweist sich ausserdem der gleichzeitig erfolgende Verlust der normalen Architektur. In diesen Fällen muss man auf sogenannte Tumormarker zurückgreifen. Diese weisen Eiweisse nach, die in bestimmten Zelltypen gehäuft vorkommen, und können gegebenenfalls die Zuordnung der Zellen zu Ursprungszelltypen ermöglichen. Beim immunhistochemischen Nachweis der Marker werden Antikörper gegen die jeweiligen Eiweisse eingesetzt, wobei eine Farbreaktion an

der entsprechenden Stelle im Gewebe entsteht. Somit «markierte» Tumorzellen enthalten das jeweilige Eiweiss. Nicht alle bekannten Marker stehen für die Routinediagnostik zur Verfügung, weil oft bei Formalinfixation (der gängigen Methode zur Erhaltung und Verarbeitung der Gewebe für histologische Untersuchungen) die Reaktionsfähigkeit mit den Antikörpern verloren geht.

Wozu Tumore klassifizieren?

Sinn einer Tumorklassifikation ist, für die klinische Aufarbeitung relevante Gruppen zu bilden. Neuerdings kommt ihr eine weitere Bedeutung zu im Rahmen von Untersuchungen zum genetischen Hintergrund von Tumorerkrankungen. Neoplasien lassen sich aufgrund ihrer histologischen Merkmale (das heisst der Zellmorphologie und der Architektur) in Klassen unterteilen, die den Ursprungszelltyp und den Malignitätsgrad definieren. Eine möglichst genaue Klassifikation ist die Grundlage für die Erfassung des biologischen Verhaltens von Neoplasien. Je besser ein Tumortyp charakterisiert ist, desto verlässlicher kann im Einzelfall die Prognose gestellt und in klinischen Studien die Wirkung von neuen Therapien gemessen werden.

Als Beispiel für zwei Tumortypen, die histologisch einfach voneinander zu unterscheiden sind, sollen hier das kanine kutane Histiozytom und das histiozytäre Sarkom einander gegenübergestellt werden. Es sind beides Tumoren histiozytären Ursprungs, und sie zeigen in unterschiedlichem Ausmass Merkmale von diesem Zelltyp. Der Begriff Histiozyt(en) umfasst unterschiedliche Zelltypen mit einem gemeinsamen Ursprung und mit Merkmalen entweder von Makrophagen oder von dendritischen Zellen. Makrophagen sind spezialisiert im Aufräumen der Gewebe von Verunreinigungen jeglicher Art (beispielsweise Erreger, Fremdkörper oder beschädigte Gewebeteile). Die Hauptfunktion von dendritischen Zellen ist das Präsentieren von Antigenen an Lymphozyten, ein unerlässlicher Schritt bei der Ausbildung der Immunantwort.

Das kanine kutane Histiozytom

Das kanine kutane Histiozytom ist ein häufiger Hauttumor, der vorwiegend bei jungen Hunden als einzelliger Knoten vorkommt. Es zeigt ein vollkommen benignes Verhalten, es bildet sich in der Regel innert Wochen bis wenigen Monaten spon-

tan vollständig zurück. Diese Tumorzellen zeigen Merkmale eines in Epithelien vorkommenden dendritischen Zelltyps.

Das histiozytäre Sarkom

Im Gegensatz dazu ist das histiozytäre Sarkom eine unheilbare Neoplasie, die oft eine baldige Euthanasie des Tieres notwendig macht. Es kann verschiedene Organe einschliesslich Milz, Lymphknoten, Lunge, Knochenmark, zentrales Nervensystem, Haut und Unterhaut, sowie Gelenke der Extremitäten und das darumliegende Gewebe befallen.

Die HE-Färbung liefert Anhaltspunkte für die Unterscheidung von diesen zwei Tumortypen, die bereits für das nicht geübte Auge erkennbare Unterschiede zeigen. Das kanine kutane Histiozytom zeigt eine gleichmässige Population von mittelgrossen runden Zellen mit Zellkernen von gleichmässiger Grösse (Abbildung 1A) und oft normal aussehenden Mitosen (Zellteilungen). Ausserdem können oft Gruppen von reifen Lymphozyten auftreten. Diese Immunabwehrreaktion gegen die Tumorzellen führt letztendlich zur kompletten

Rückbildung des Tumors. In der Spätphase dominiert diese Reaktion das Bild, diese Tumoren werden als Histiozytome in Regression bezeichnet (Abbildung 1B). Hingegen sind beim histiozytären Sarkom die Zellen sehr unregelmässig in Grösse und Form, der Zellkern Durchmesser variiert stark und es sind oft übergrosse und unregelmässig geformte Kernkörperchen sichtbar (Abbildung 1C). Mitosen von atypischem Aussehen (mit deutlichen Asymmetrien) sind oft vorhanden. Das ist ein besonderes Malignitätsmerkmal, denn daraus können Tochterzellen mit sehr unterschiedlicher Chromosomenzusammensetzung entstehen. Dadurch kann die Entartung fortschreiten: Unter den Tochterzellen von solchen atypischen Mitosen können sich Zellen mit einem stärkeren Proliferationspotenzial befinden, die dadurch maligner sind und einen Selektionsvorteil gegenüber den anderen Tumorzellen aufweisen, sich also bevorzugt vermehren. Dieser Tumortyp ist nach der genannten Definition kein Weichteilsarkom, er gehört jedoch zu den möglichen histologischen Differentialdiagnosen, weil er in gewissen


Fällen ohne den Einsatz von Markern nicht davon unterschieden werden kann. Ein guter verfügbarer Marker für diesen Zweck ist das sogenannte «cluster of differentiation Antigen CD18».

Endothelzellen bilden eine lückenlose innere Auskleidung des ganzen Blutgefässsystems. Im Normalfall erscheinen sie als ausgesprochen flache Zellen mit dichtem längsovale Zellkern und mit schmalen Zellkörper (Abbildung 2A). Diese stabile Zellen können bei Bedarf proliferieren, etwa wenn Granulationsgewebe bei der Heilung einer Hautverletzung entsteht. In dieser Situation sind die Endothelzellkerne deutlich vergrössert und aufgelockert, kleine Kernkörperchen werden sichtbar (Abbildung 2C und D). Nach Abklingen der Entzündung wird ihr Erscheinungsbild wieder normal.

Was sind Hämangiome?

Endothelzellen können die gutartigen Hämangiome bilden. Diese Tumoren bilden einzelne, gut begrenzte Knoten mit vielen unterschiedlich grossen, blutgefüllten Hohlräumen, die von völlig ausdifferenzierten Endothelzellen ausgekleidet sind

Anzeige



Physiotherapie für Hunde

Aktive und passive Bewegungstherapie:
Aquatraining, Massage, Parcours-Training

- › bei Problemen des Bewegungsapparates
- › nach Operationen
- › in der Rehabilitation
- › für ältere Tiere
- › als Unterstützungstraining für Sporthunde
- › bei Übergewicht

Health Balance
Tb Thun

HealthBalance AG
Tiergesundheitszentrum
www.healthbalance.ch
Tel. +41 71 955 60 60

FÜHRGESCHIRR FÜR ALLE SITUATIONEN.



Niggeloh

In enger Zusammenarbeit mit weltweiten Hundeliefern entwickelt • 3 Rückverstellbare und höhenverstellbare Brust- und Bauchgurte • Ideal für die Anatomie des Hundes • Besteht aus komfortablen Materialien • Ein Farbe bietet optimale visuelle Verankerung zwischen Führer und Hund • Überwacht an der Ober- und Unterseite • Wird höchsten Ansprüchen gerecht und ist dennoch leicht • Keine Wasser- und Schmutzempfindlichkeit

GMC Trading AG
Hartstrasse 31
6304 Wallisellen
Tel. 044 855 40 00
info@gmc-ag.ch
www.gmc-ag.ch



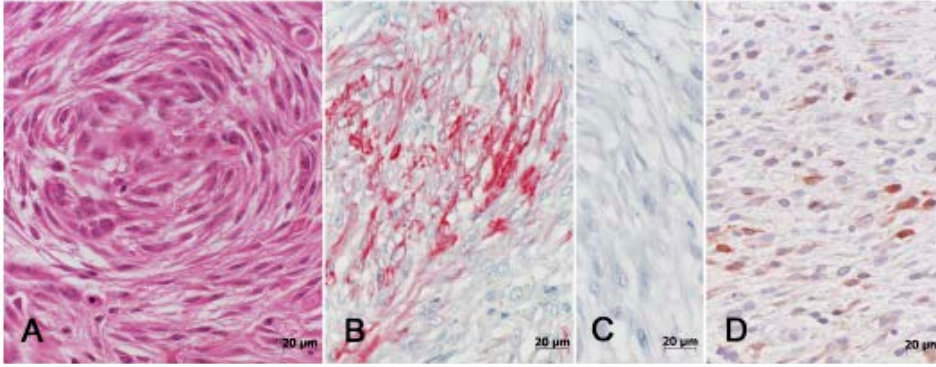


Abbildung 3: Tumoren der Blutgefäßwand und periphere Nervenscheidentumoren. (A) Charakteristisches histologisches Bild bei diesen Tumoren mit spindelförmigen Tumorzellen, die konzentrische, teils zwiebelschalenartige Strukturen bilden, HE-Färbung. (B) Mit dem SMA (smooth muscle actin)-Marker für glatte Muskelzellen markierter Tumor der Blutgefäßwand (rote Farbe). (C) Immunhistochemisch SMA-negativer Tumor. (D) Mit dem neuronalen S-100-Marker markierter maligner peripherer Nervenscheidentumor (braune Farbe). (VFZ)

(Abbildung 2E und F), selten finden sich normale Mitosen. Die Diagnose ist aufgrund der hohen Differenzierung der Endothelien problemlos, die vollständige Exzision einer solchen Neoplasie bedeutet vollständige Heilung. Eine Rezidivierung kann in den seltenen Fällen erfolgen, in denen Hämangiome nicht gut vom normalen Gewebe abgegrenzt sind.

Maligne Tumoren aus Endothelien, die Hämangiosarkome, haben vor allem in den inneren Organen, eine schlechte Prognose. Metastasen sind zum Zeitpunkt der Entdeckung oft bereits vorhanden. Das biologische Verhalten der Hämangiosarkome der Haut variiert mit ihrer Tiefe. Oberflächliche, in der Dermis (Lederhaut, liegt unmittelbar unter der Epidermis) liegende Tumoren, lassen sich in der Regel vollständig exzidieren. Dieser Eingriff kann heilend sein, weil Metastasen nicht so häufig gebildet werden. Tiefer liegende Tumoren wachsen hingegen oft invasiv und rezidivieren und metastasieren häufig. In diesen schlecht begrenzten Tumoren finden sich deutlich weniger, unregelmässige, oft nicht klar begrenzte blutgefüllte Hohlräume.

Entscheidend für die Diagnose eines Hämangiosarkoms ist der Nachweis von neoplastischen Endothelzellen. Diese sind hier schlecht differenziert, ihr Aussehen weicht deutlich von der Norm ab, es zeigen sich starke Unterschiede in der Zell-, Kern- und Kernkörperchengröße (Abbildung 2G). Mitosen sind in der Regel vermehrt vorhanden. Im Extremfall können die Tumorzellen auf dem ganzen Schnitt in ungeordneten Ansammlungen liegen, ohne deutliche blutgefüllte Hohlräume zu bilden.

In diesem Fall verunmöglichen Aussehen und Anordnung der Zellen die histologische Diagnose, und der Einsatz von immunhistochemischen Markern wird nötig (Abbildung 2H). Wir verfügen über zwei Marker, die von Endothelzellen gebildete Eiweisse zuverlässig in routinemässig mit Formalin fixiertem Gewebe markieren, Blutgerinnungsfaktor VIII (von Willenbrand-Faktor) und das «cluster of differentiation Antigen CD31». Dieses Beispiel verdeutlicht die Schwierigkeiten bei der histologischen Diagnosestellung, die durch den Differenzierungsverlust bei der malignen Progression entstehen, und zeigt die Möglichkeiten, sie zu umgehen.

Zelle ist nicht gleich Zelle

Die Wand der Blutgefässe besteht aus einer ganzen Reihe von weiteren Zelltypen, auf die hier aus Platzgründen nicht weiter eingegangen werden kann. Im Wesentlichen zählen Zellen mit Merkmalen von Bindegewebszellen (Perizyten, Fibrozyten) und zum Teil auch von glatten Muskelzellen dazu. Diese Zellen sind spindelig und, wenn neoplastisch, oft nicht voneinander zu unterscheiden (Abbildung 3A). Sie sind oft bündelweise angeordnet und bilden manchmal konzentrische oder zwiebelschalenartige Strukturen um zentrale Blutgefässe oder Kollagenfaser. Die meisten Marker für die Differenzierung der Subtypen sind leider nicht anwendbar an Formalin-fixiertem Gewebe, was ihre Anwendung in der Routinediagnostik verunmöglicht. Es sind oft semimaligne Tumoren, das heisst wegen ihres ausgesprochen invasiven Wachstums gelingt, vor allem wenn sie in

unmittelbarer Nähe von anderen Strukturen wie Sehnen und Gelenken liegen, ihre vollständige chirurgische Exzision eher selten, und es entstehen häufig Rezidive. Metastasen werden hingegen selten beobachtet. Auch Tumoren aus der Scheide von peripheren Nerven können, insbesondere bei mässiger Differenzierung, nicht ohne Weiteres von den Tumoren der Gefässwand unterschieden werden. Wegen den beschränkten diagnostischen Möglichkeiten an Formalin-fixiertem Gewebe fehlen genauere Angaben zum biologischen Verhalten der einzelnen Subtypen von all diesen Neoplasien. Dieses Beispiel zeigt die Situation bei einer Gruppe von Tumoren, die aufgrund des Aussehens der Tumorzellen schwer voneinander zu unterscheiden sind und bei der die verfügbaren Marker nur in einem Teil der Fälle die Unterscheidung an Formalin-fixiertem Gewebe erlauben.

Bedarf nach weiteren Markern

Zusammenfassend zeigt diese Übersichtsarbeit, wie bei vielen Tumoren aufgrund des histologischen Bildes und der Reaktivität gegenüber geeigneten Markern eine zuverlässige Diagnose gestellt werden kann. Es besteht jedoch weiterhin Bedarf nach der Entwicklung von weiteren Markern für den Gebrauch in routinemässig fixiertem Gewebe, und solche Reagenzien sollen vermehrt Anwendung in der Routinediagnostik finden. Die dadurch erzeugte bessere Charakterisierung der Tumoren wird eine bessere Kenntnis ihres biologischen Verhaltens ermöglichen sowie die Entwicklung von neuen Therapien unterstützen.

Zu den Autoren: Franco Guscelli und Maja Rütten arbeiten am Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse Fakultät Zürich; Kim M. Boerkamp und Gerard R. Rutteman im «Department for Small Animal Medicine» an der «Faculty of Veterinary Medicine» im niederländischen Utrecht.



Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von Grundwissen für die Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei (www.albert-heim-stiftung.ch).